



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ARA TANILI HASTALARDA FMF PREVELANSI

Dr. Fatih KARAOKUR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şeref OLGAR

KAHRAMANMARAŞ - 2015



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ARA TANILI HASTALARDA FMF PREVELANSI

Dr. Fatih KARAOKUR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şeref OLGAR

KAHRAMANMARAŞ - 2015

K.S.Ü TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

..... tarafından hazırlanan
.....adlı bu tezin
Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

(İmza)

Ünvan Ad-Soyad

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Tıp Fakültesi
..... Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak
tarihinde kabul edilmiştir.

Başkan : Ünvan Ad-Soyad..... (imza)

Üye : Ünvan Ad-Soyad (imza)

Üye : Ünvan Ad-Soyad (imza)

Üye : Ünvan Ad-Soyad (imza)

Üye : Ünvan Ad-Soyad (imza)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : ... / ... / 2015

DEKAN

Prof. Dr.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

ÖNSÖZ

Her basamağında sınava tabi olup, tekrar bir sınava hazırlanarak geçen bir hayatımın belki de en son dönemeçlerinden biri. İlk önemli dönemeç tıbbiyeydi. İkinci ve belki de hayatımın en keskin dönemeçlerinin birinin daha sonuna geldim...

Pediyatri için içime ilk tohumu atan, İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu hocama hürmeti bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimimin başlangıç yeri olan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Doç. Dr. Çağlar Çıtak hocama ev sahipliği ve vefasıyla hayatımda doldurulmaz yeri olan Uz. Dr. Sercan Uysal'a sevgi ve saygılarımı sunarım.

Yatay geçişle başvurduğum, zamanında KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölüm başkanımız olan, babacan, espritüel ve koruyup kollayıcı tavırlarıyla bana destek ve güç veren Prof. Dr. Cengiz DİLBER hocama;

Tezim boyunca beni asla yalnız bırakmayan, sempatik, otör ve bir o kadar da bilgi haznesi geniş olan ve onu paylaşmaktan zevk alan Prof. Dr. Şeref OLGAR hocama;

Duruşu, feraseti, naifliği ile bizi her şekilde gece ya da gündüz bilgisinden mahrum etmeyen mevcut Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU hocama;

Sert mizacı ile yeri geldiğinde hepimizi sonbahar yaprakları gibi savuran fakat iyi niyetinden asla şüphe etmediğim Doç. Dr. Tefvik Demir hocama;

Yaptığı esprileri ile güldürürken düşündüren, dünya görüşünü korkusuz ve pervasızca savunan ve asla bu konuda evirip çevirmeyen Doç. Dr. Ekrem Güler hocama;

Geç bulduğum ama kaybetmeyi hiç düşünmediğim, kendi tabirimle "yürüyen Nelson, Guyton ve Robbins" diye adlandırdığım, hoşgörüsü yüksek, sabırlı ve bilgisinden asla şüphe etmeyeceğim Doç. Dr. Fatih Temiz hocama;

Özeldeyken namının Kahramanmaraş'ta ün salmasına anlam veremediğim, ama kendisi ile çalışmaya başladığımda bunu idrak ettiğim, yeri geldiğinde abim de olan Yard. Doç. Dr. Ahmet Çetinkaya hocama;

Hayata bakış açımı ve ufkumu genişleten abiden öte Uz. Dr. Yöntem Yaman abime;

Bir anne şefkati ile geldiği günden beri aurası ile herkesi kuşatan, sinirlendiğinde herkesin göz önünden kaybolması gereken Yard. Doç. Dr. Can Acıpayam hocama,

Pediatride tatlı sert tavrı, espritüelliği, kızma ya da es geçme anını bir türlü kestiremediğim Yard. Doç. Dr. Sadık Yurttutan hocama;

Önce kıdemlim, sonra yandalcım, ama baştan beri abimiz olan Yard. Doç. Dr. Tahir Dalkıran abime;

Tez boyunca engin bilgilerinden istifade ettiğim Biyokimyadan Prof. Dr. Metin Kılınç hocama;

Tez aşamasında her türlü teknik konularda elinden geleni yapan tezimi hızlandırmak için sonuçları ivedilik ve dikkatle çalışan kimyager Hatice Sağer'e;

Kıdemlilerimden özellikle Uz. Dr. Muhammed Üdürgücü'ye, namı-diğer manevi bacanak, Uz. Dr. Esra Bebek'e, ablam dediğim Uz. Dr. Z. Tuba Seferoğlu'na, ulu bilge yüce kağan Uz. Dr. Emre Özdamar'a;

Tüm doktor arkadaşlarıma;

Daima işlerimizi kolaylaştıran sağlık personeli arkadaşlarıma;

Beni bu yaşa getiren büyüten emeklerini asla ödeyemeyeceğim ellerini saygıyla öptüğüm sevgili Annem Sevim Karaokur ve Babam İsmet Karaokur'a ve ikinci annem ve babam olan Gülay-Ali Rıza Büyükdereli'ye ve tüm aileme;

Hayat yoldaşım, sırdaşım zor günlerde yoldaşım biricik eşim Gamze Karaokur'a, son dakika hayatımıza düşen kar tanesi biricik moral depom oğluma;

Teşekkür etmekten mutluluk ve şeref duyarım

Dr. FATİH KARAOKUR

KAHRAMANMARAŞ

HAZİRAN 2015

ARA TANILI HASTALARDA FMF PREVELANSI
Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Fatih KARAOKUR
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Haziran-2015

ÖZET

Akut romatizmaş ateş (ARA) ve ailevi akdeniz ateşi (FMF) sıklıkla benzer klinik bulgular veren iki hastalıktır. Her iki hastalığa bölgemizde diğer bölgelerden daha sık rastlanmaktadır. ARA'lı olgularda FMF bulgularına sıklıkla rastlanmaktadır. Bu amaçla ARA'lı olgularda romatizmal kalp hastalığına ilerlemede, ARA'lı olguların klinik seyirlerinde FMF'in rolünün dışlanması, ARA'lı hastalarda FMF ve MEFV gen mutasyonlarının dışlanması amaçlanmıştır.

Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 05.05.2014 tarihli onayı ile ve KSÜ Araştırma Bilimsel Araştırma Proje Fonunun 2014/4-27 D sayı 25-11-2014 tarihli fon desteği ile gerçekleştirildi.

Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi'nde Çocuk Kardiyoloji ve Genel Çocuk polikliniğine başvuran ARA tanılı (G1 n=60) hastalar ve kontrol grubu (G2 n=50) hastalardan oluşturuldu. Daha önceden FMF tanısı olan ARA tanılı hastalar ile FMF semptomu ya da öyküsü olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya gönüllü olur formunu imzalayan bireyler alındı. Vakalar hastanemiz bünyesinde Biyokimya Anabilim dalı laboratuvarında, çift kör yöntemle, ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer cihazı ile sekans yöntemi kullanılarak Ekzon 2, Ekzon 3 ve 10 üzerindeki genler çalışıldı.

Çalışmaya alınan ARA'lı hastalardan %48,3'ünde, kontrol grubunun ise %14'ünde MEFV gen mutasyonu saptandı. Saptanan mutasyonlardan %33'ü Ekson 2'de olduğu ve bunlardan R202Q ve E148Q'nun sık görüldüğü saptandı. Ekson 3'te hastaların %3,3'ünde, Ekson 10'da ise % 21,7'sinde mutasyon tespit edildi. Ekson 10'da M694V mutasyonunun sık olduğu görüldü. Ciddi klinik bulgu olmadan ARA grubunda 6 hastada compound heterozigot, 10 hastada homozigot mutasyon saptandı. Detaylı incelemelerde ARA grubunun %10'unda R202Q, 5 hastada M694V, birer hastada ise A744S ve L263Q genleri homozigot mutasyonları saptandı. R202Q,

E148Q,M694V mutasyonları olan hastaların benzer kardiyak bulgulara sahip olduğu görüldü.

Literatürde her iki hastalığın birlikte görülme sıklığı bilinmemektedir. Ancak otoimmün bağdokusu hastalıkları ile birlikte vaskülitik hastalıklarda farklı oranlarda MEFV gen mutasyonları bildirilmiştir. Ayrıca romatizmal kalp hastalıklarında MEFV gen mutasyonları araştırılmıştır. Bu çalışmada Ekzon 2, Ekzon 3 ve 10 ile yapılan değerlendirmede 17 hastada MEFV gen mutasyonlarının homozigot, 6 hastada compound heterozigot saptanması bölgemizin etnik farklılığı ile birlikte, hastalığın etyopatogenezinde FMF'in rolünü düşündürmektedir. Compound mutasyon ile homozigot mutasyonların varlığında klinik bulgu vermese de FMF hastalığı gibi izlenmesi ve tedavisi önerilmesinden dolayı ARA'lı olgular FMF ve amiloidoz yönünden incelenerek, takip edilmelidir. İnkomplet hastalık açısından MEFV mutasyonu olan ARA'lı hastalar uzun süre dikkatle izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: ARA, FMF, MEFV, Ekson, Homozigot, Compound heterozigot

Danışman: Prof. Dr. Şeref OLGAR

THE PREVELANCE OF FMF IN ARF PATIENTS

Medical Doctoral Thesis

Dr. Fatih KARAOKUR

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

MEDICAL FACULTY

June 2015

ABSTRACT

Acute Rheumatic Fever (ARF) and Familial Mediterranean Fever are two diseases that often give similar clinical findings. Both diseases are common in our region than other regions. ARF patients have FMF like clinical findings frequently. For this purpose, in the progress of ARF in patients with rheumatic heart disease, exclusion of FMF's role in the clinical course of patients with ARF, ARF in patients with FMF and is intended to exclude the FMF gene mutations.

This study was performed by Kahramanmaraş Sutcu Imam University (KSU), Medical Faculty Ethics Committee dated 05.05.2014 with approval and KSU Research of Scientific Research Projects Fund 2014 / 4-27 D with number 25-11-2014 dated funding support. Patients for this study are selected from Pediatric Cardiology and General Pediatrics. G1 group was ARF patients (n=60) and G2 group was control patients (n=50). ARF patients which has FMF symptoms or have FMF, control patients who have FMF symptoms or FMF diagnosis are excluded. All patients signed informed consent form. MEFV gene analyzing is performed by ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer by sequence method. Exon 2, 3 and 10 were analyzed.

Forty eight percent (48,3%) of ARF patients and 14% of control patients have MEFV gene mutations. The 33% of mutations were on Exon 2 and most common were R202Q and E148Q. Only 3,3% of mutations were on Exon 3, however 21,7% of mutations were on Exon 10. On Exon 10, most common mutation was M694V. Six individuals of ARF patients who don't have serious clinical findings have 6 compound heterozygous mutations, 10 have homozygous mutations. On details of ARF patients, 9 patients have R202Q homozygous mutations, 5 patients have M694V homozygous mutations, one patient has A744S and one other patient has L263Q homozygous mutation. Patients who have R202Q, E148Q, M694V mutations, have similar cardiac findings.

On the past studies, there is no evidence about incidence of both disease together. On the other hand FMF gene mutations have been reported in defferent rates from autoimmune tissue diseases and vasculitis. In the past, MEFV gene mutations have been investigated on the rheumatic heart disease patients.

In this study, 6 patients have compound heterozygous mutations and 17 patients have homozygous mutations on Exon 2,3 and 10. By the way with the results, we think this is just because of our region's ethnicity and ARF may be associated with FMF.

We sholud follow up patients who have homozygous or compound heterozygous mutations and sholud investigate incomplet disease, even if there is no clinical findings of FMF. If nessary these pasienst should be treated. Especially we sholud be allerted about amiloidosis in the patients.

Key Words: ARF, FMF, MEFV, Ekson, Homozygous, Compound heterozygous

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
GRAFİK LİSTESİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Romatizmal Ateş	2
2.1.1 Epidemiyoloji Ve Etyopatogenez	3
2.1.1.1 Romatojenik Suşlar	3
2.1.1.2 Farenjitin Önemi	4
2.1.1.3 Moleküler Benzerlik	4
2.1.1.4 Genetik Hassasiyet	5
2.1.2 Klinik Özellikler	6
2.1.2.1. Jones Kriterleri	6
2.1.2.1.1. Artrit	7
2.1.2.1.2. Kardit	8
2.1.2.1.3 Sydenham Koresi (Kore Minor, St. Vitus Dansı)	9
2.1.2.1.4 Eritema Marginatum	9
2.1.2.1.5. Subkutan Nodüller	10
2.1.2.2. Minör Kriterler	10
2.1.3 Tanı	10
2.1.4. Ayırıcı Tanı	11
2.1.5. Tedavi	12
2.1.6. Korunma	13
2.2. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)	15
2.2.1 Tarihçe	15

	Sayfa No
2.2.2 Kalıtım.....	15
2.2.2.1. FMF Geni.....	16
2.2.2.2.Fenotipik Ekspresyon	16
2.2.2.3.Diğer Genetik Faktörler	17
2.2.3. Patofizyoloji	17
2.2.4. Klinik Özellikler.....	18
2.2.5. Tanı.....	19
2.2.5.1. Mutasyon Analizi.....	20
2.2.6. Labortauvar.....	21
2.2.6. Ayırıcı Tanı	21
2.2.7. Tedavi.....	21
3. MATERYAL VE METOD	24
3.1 İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
7. KAYNAKLAR.....	41
8. ÖZGEÇMİŞ.....	58
EKLER	59

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: Livneh ve ark.(145) FMF tanı kriterleri	20
Tablo 3.1: Çalışma grupları ve gruplandırma kriterleri.....	25
Tablo 4.1 Çalışmaya alınan hastaların gruplara göre demografik yapılarının değerlendirilmesi.....	28
Tablo 4.2 G1 ve G2 hastalarında Eksonlara göre mutasyonlar	28
Tablo 4.3 Hasta ve kontrol grubunda mutasyon bulunan hastalardaki mutasyon analizleri.....	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Moeküler Benzerlik Teorisi.....	5

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1: Hasta gruplarına göre yaş dağılımları	27
Grafik 4.3 G1 olgularının mutasyon dağılımı.....	31

KISALTMALAR DİZİNİ

AHA	: American Heart Association
APOE	: Apolipoprotein E
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASA	: Asetil Salisilik Asit
ASO	: Anti-Streptolizin-O
BH	: Behçet Hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EM	: Eritema Marginatum
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FMF	: Familial Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)
FHF	: Familial Hibernian Fever
GAS	: Grup-A Streptokok
GFR	: Glomerular Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon hızı)
HIDS	: Hiper Ig D Sendromu
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IL	: İnterlökin
IU	: International Unit
IVS	: İnterventriküler Septum
KBY	: Kronik Böbrek Yetersizliği
Kg	: Kilogram
LV	: Sol Ventrikül
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVESV	: Sol Atrium Sistol Çapı
LVIDd	: Sol Ventrikül Diyastolik Çapı
LVs	: Sol Ventrikül Sistol Çapı
MEFV	: Mediterranean Fever
Mg	: Miligram
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleks

MICA	: MHC class I chain-related gene A
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
m ²	: Metre küp
NAG	: N-asetil-beta-D-glukosamin
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
PA	: Pulmoner Arter
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenopati Sendromu
PSRA	: Post Streptokoksik Reaktif Artrit
PW	: Kalbin Arka Duvarı
PWDD	: Pulsed Wave Doku Doppler
RKH	: Romatizmal Kalp Hastalığı
RV	: Sağ Ventrikül
SAA	: Serum Amiloid Asosiyasyon Protein
sICAM-1	: Solubl intersellüler adhezyon molekülü 1
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TRAPS	: TNF Receptor Associated Periodic Syndrome
TTE	: Trans Torasik Ekokardiyografi
WHO	: World Health Organization

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Artrit, çocukluk çağında sık görülen inflamatuvar (yangısal) ve inflamatuvar olmayan (yangısal olmayan) nedenlerle ortaya çıkan bir durumdur. Norveç'ten yapılan toplum bazlı çalışmada 16 yaşın altındaki 255,303 çocuğun incelemesinde artrit insidansı 71/100,000 olduğu saptanmıştır (1). Aynı çalışmada yıllık transient artrit insidansının (100000'de) 43, juvenile idiopatik artrit insidansının 14, post-enfeksiyöz artrit insidansının 9 ve enfeksiyöz artrit insidansının 5 olduğu tespit edilmiştir. Aynı bölgeden yapılan başka bir toplum bazlı çalışmada ise artrit insidansının 115/100000 olduğu saptanmıştır (2).

Ülkemizde çocukluk çağında artrit insidansı ile ilgili bir çalışma bildirilmemiştir. Ancak artrit etyolojisinde sıklıkla enflamatuvar nedenlerden Akut romatizmal ateş (ARA) ve rekürren artritlerde ise Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ile karşılaşılmaktadır. Bölgemizde özellikle bu iki hastalıkla diğer bölgelerden daha çok karşılaşıldığı gözlemlenmektedir. Bu çalışmada reaktif ve herediter olan bu hastalıkların birlikte görülme prevelansı ile birbirleri ile etkileşimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Romatizmal Ateş

Akut romatizmal ateş, daha önce ‘Rheumatism’, ‘rheuma’, ‘Bouillaud’s Disease’, ‘Poliarthritus Subacuta Rheumatism’, ‘Poliarthritus Acuta’, ‘Poliarthritus Rheumatica Acuta’, ‘Rheumatismus Infectiosus’, ‘Rheumatismus Cerus’ gibi birçok isimle anılmıştır (3,4).

ARA milattan önce 5. yüzyıl itibariyle bilinegelen bir hastalık olup Hipokrat “Hastalıklar Hakkında Dört Kitap” adlı eserinde “Artrit varlığında halsizlik meydana geliyor, şiddetli bir ağrı vücudun tüm eklemlerini tutabilir ve bu ağrılar bazen çok şiddetli, bazen de hafiftir, fakat bir eklemden diğerine sıçrayabilir”. Artriti ilk kez Guillaume de Baillou (1538 -1616) tarafından anılmıştır ve 18. yüzyılın sonlarında ‘romatizma’ olarak tarif edilmiştir (3,4) Thomas Sydenham (1624-1668) 1686 yılında Sydenham koresinin tarifini yapmış, ancak artrit ile koreyi korele edememiştir (3,4). Charles Wells 1812’de artrit ile kore arasındaki ilişkiyi göstermiş ve ilk olarak subkutan nodüllerle ilgili bilgiler vermiştir. 18. yüzyılın ortalarına doğru Gerard Van Swieten ‘bazen eklemlerdeki ağrı biter, göğüste ağrı başlar, çarpıntı olur’ diyerek romatizma ile kardiyak hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu göstermeye çalışmıştır (3,4). William Cullen 1760’larda bazı romatizma hastalarında ‘hızlı, dolgun ve sert nabız’ bulgusuna dikkat çekmişse de romatizma ile kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi ilk kez tanımlayan Wells olmuştur ve David Pitcairn ile beraber 1778’de bunu yayınlamıştır. 1816 yılında ise Laennec tarafından steteskobun kullanılmaya başlanmasıyla, 1830’larda kalpten gelen anormal sesler hekimlerce ayırt edilmeye başlanmıştır. Kardiyak hastalığı düşündürecek bulgusu olmayan romatizma hastalarında, ilk kez Jean Baptiste Bouillaud steteskobu kullanarak endokardit veya perikardit olabileceğini bildirmiştir (3,4)

Akut romatizmal ateş terimine ilk kez 1888 yılında Haygart tarafından değinilmiştir (3,4). 1889 senesinde ise ilk kez Cheadle, ARA’nın bulgularını ‘endokardit ve/veya perikardit, plörezi, tonsillit, eksudatif eritema, kore, ve subkutan nodüller’ olarak tariflemiştir. Bu belirtiler ‘Cheadle’s Cycle’ veya ‘Cheadle’s Scheme’ adı altında toplanmıştır. Cheadle’in bu yaklaşımı, daha sonraki dönemlerde oluşturulan Jones kriterlerine zemin hazırlamıştır (3,4). 1904 yılında Ludwig Aschoff kendi adını

verdiği kalpteki nodüler yapıları keşfetmiş, daha sonraki yıllarda ‘Ashoff Nodülleri’ ARA için karakteristik olarak kabul edilmiştir (3,4).

Akut romatizmal ateş, gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır (5).

Akut romatizmal ateş (ARA); hassas bireylerde, A grubu beta hemolitik streptokoklar (GAS) ile oluşan üst solunum yolu infeksiyonundan ortalama 1-5 hafta sonra ortaya çıkan, kardiyak, eklem, serebral, damarlar, deri ve subkutan bağ dokusunun tutulumu ile giden sistemik bir hastalıktır (6). Dünyanın her yerinde görülmekle birlikte özellikle gelişmekte olan ülkelerde edinsel kalp hastalığının en sık nedeni olarak kabul edilmektedir (6,7).

2.1.1 Epidemiyoloji Ve Etyopatogenez

Gelişmekte olan ülkelerde, ARA ve romatizmal kalp hastalığı yaklaşık 20 milyon insanı etkilemektedir ve ilk 5 dekatta kardiyovasküler ölüme neden olduğu kabul edilmektedir (7). Tüm dünyada, her yıl 430.000 yeni vaka bildirilmekte, 233.000 ölüm ise ARA ya da romatizmal kalp hastalığına dayandırılmaktadır. Bu vakaların çoğunluğu gelişmekte olan ülkelere bildirilmektedir (7-11). Ortalama bildirilen insidans 100.000’de 19’dur (12). ARA herhangi bir yaşta ortaya çıkabilse de en sık 5-15 yaş arasında ortaya çıkmaktadır (8-10).

2.1.1.1 Romatojenik Suşlar

Romatojenik streptokok suşları halen tam olarak belirlenememiştir ancak gözlemsel çalışmalara göre GAS suşlarından sadece birkaç M serotipinin (tip 3,5,6,14,18,19,24,29) ARA’ya neden olduğu saptanmış ve bu suşlar *romatojenik suşlar* olarak adlandırılmıştır (13,14-17). Yapılan değerlendirmelerde tam bir farenjit kliniği yapabilen GAS suşu, her zaman ARA potansiyeli taşıyabilmektedir

Etkilenen dokularda GAS’ların direk tutulumundan söz edilse de, epidemiyolojik ve immünolojik mekanizmaların da bu tablodaki rolüne inanılmaktadır. Bunun için ARA salgınları, streptokokal farenjit ve kızıl endemilerinin hemen arkasından ortaya çıkması (17-20), gösterilmiş bir streptokokal enfeksiyonun uygun şekilde tedavi edilmesi sonrası ARA insidansının düşmesi (21), önceden ARA tanılı

hastalarda, uygun profilaksi ile hastalığın rekürrensini azaldığının gösterilmesi (14,22) ve öncesinde boğaz ağrısı olsun ya da olmasın, ARA tanılı hastalarda, 3 streptokokal antikordan (antistreptolizin-O, hyaluronidaz, streptokinaz) biri yüksek tespit edilmesi delil olarak kabul edilmektedir (23).

2.1.1.2 Farenjitin Önemi

Streptokokal farenjit, ARA ile ilişkilendirilmiş tek streptokokal enfeksiyondur. Salgın olarak gösterilmiş impetigo tanısı almış hastalarda glomerulonefrit gösterilmiş fakat nerdeyse hiç ARA gösterilememiştir (19,24). GAS enfeksiyonun yerinin belirlenmesinde bakteriyel genetik faktörler de rol oynamaktadır. M ya M-like proteinleri kodlayan *emm* genindeki 5 kromozom yapısı tanımlanmış ve A'dan E'ye kadar isimlendirilmiştir. Faringeal suşlar genelde A-C paterninde iken impetigo yapan suşlar hemen daima D ve E paterninde olduğu ileri sürülmüştür (25).

GAS enfeksiyonunun farenks tutulumundaki bir diğer muhtemel nedeninin de CD44 olduğu düşünülmektedir (26). CD44 "*hyaluronik asit binding protein*" olarak adlandırılmakta ve GAS için farenkste reseptör görevi gördüğüne inanılmaktadır (26). İntranazal GAS inokulasyondan sonra *wild-type* farelerin orofarenkslerinde GAS kolonize olurken, transgenic CD44 olmayan farelerin orofarenksinde kolonizasyon tespit edilmemiştir (26).

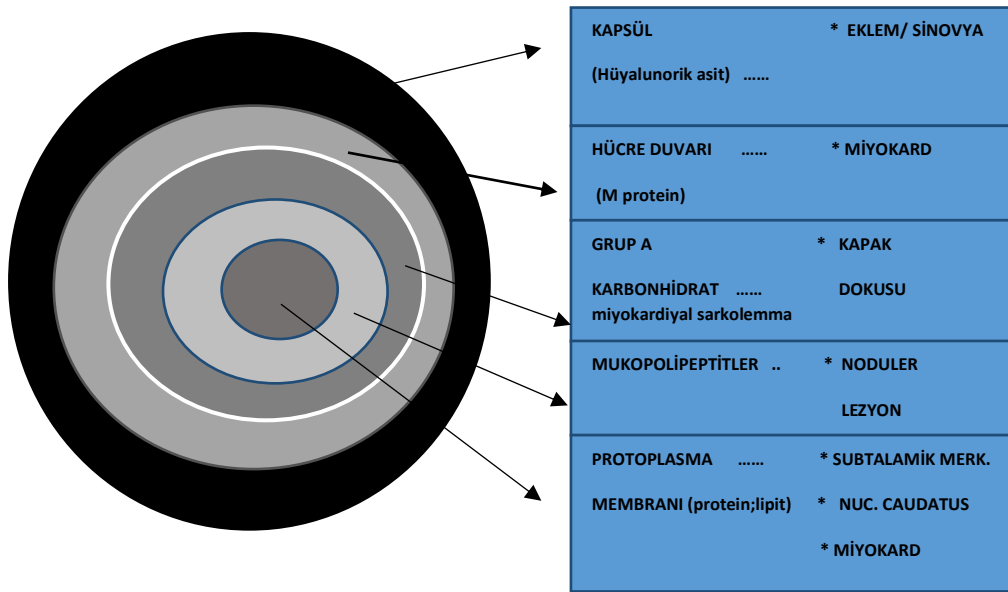
ARA'ya daha çok streptokokal farenjitin neden olduğunu göstermeye çalışan başka birkaç teori de bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesinde, her ne kadar belirsiz olsa da, GAS iki ana sınıfa ayrılmış ve bunlar da M proteinindeki tekrarlayan C bölgesine göre sınıflandırılmıştır (27). Sınıflardan 1 tanesi farenjitte, diğeri de impetigo ile ilişkilendirilmiştir. İmpetigo yapan suşların da orofarengeal kolonizasyonu vardır. Fakat farengeal suşlar kadar ciddi düzeyde M proteinine karşı immünolojik cevap oluşturmadıklarına inanılmaktadır (28,29).

2.1.1.3 Moleküler Benzerlik

Moleküler benzerlik sonucunda, GAS antijenlerine karşı oluşan antikolar, cross (çapraz) reaksiyonla konağa saldırdıkları kabul edilmektedir (30-34). Antikoların rolüne ek olarak, ARA daki moleküler benzerlikte hücresel immünitinin de rolü vardır. Bakterinin kapsülündeki antijenik yapı hyalüronik asittir ve bu yapıya karşı gerçekleşen

çapraz reaksiyonda eklem ve sinovya etkilenmektedir. Benzer şekilde antijenik yapı olarak bakterideki M proteinine karşı gelişen antikorlar vücutta myokard hücrelerinin de zarar görmesine neden olmaktadır. Diğer antijenik yapılar ve sırasıyla çapraz reaksiyon gelişen dokular; bakteriyel yapıdaki mukopolipeptidlere karşı gelişen reaksiyonda noduler lezyonlar, proteoplasma membranına karşı gelişen antikorlar, subtalamik merkez, nukleus kaudatus, myokardiyal sarkolemmaya çapraz reaksiyon göstermektedir (Şekil 2.1).

Şekil 2.1. Moleküler Benzerlik Teorisi



A GRUBU β HEMOLİTİK STREPTOKOK

Streptokokal M proteini ve N-asetil-beta-D-glukosamin (NAG) miyosin ile benzer epitoplara sahiptir (28,29,31). Farelere enjekte edilen streptokokal M protein Tip 6 neticesinde farelerde valvülit ve fokal miyozit gelişmiş olması kardiyak tutulum için gösterge olarak kabul edilmektedir (35).

Moleküler benzerlik, Sydenham koresinin gelişiminde de rol oynamaktadır ve hayvan modelinde antikorların, NAG ve memeli lizogangliosidlere bağlandığı bulunmuştur (36).

2.1.1.4 Genetik Hassasiyet

ARA gelişiminde konağın genetik yapısının önemli olduğu kabul edilmektedir (37). Önceden hastalığın otozomal dominant geçtiği (38), penetrasyonu kısıtlı otozomal resesif geçtiği (39) ve kan gruplarını belirleyen genler (40) ile geçtiği düşünülmüştür. Daha sonraları ise insan MHC gen ürünlerinin klinik hastalıklarla ilişkili

bulunması konuyu tekrar gündeme taşımıştır. ARA ile ilgili birkaç rapor yayınlanmıştır, bazıları MHC ilişkili bazıları değildir. ARA'lı hastalarının B hücreleri kullanılarak fareler immünize edilerek yapılan monoklonal antikor testlerinde D8/17 antikor düzeyinin ARA hastalarında, normal popülasyondan daha yüksek olduğu görülmüştür (41).

ARA'lı beyaz ve siyah ırklarda MHC II allelleri, HLA-DR4, DR2 artmış olması dikkati çekmiştir. Diğer bir çalışmaya göre ARA'lı güney Afrikalı siyahlarda; DR1 ve DRW6 (42) ile, Brezilyalı ARA'lılarda da; HLA-DR7 ve DW53 ile ilişkili bulunmuştur (43).

Bu farklı sonuçlara göre HLA, ARA hassasiyetine yatkınlık sağlayabilir, fakat tanımlayıcı değildir. ARA poligenik olabileceği ileri sürülmekte ve D8/17 antijeni ile diğer HLA-DR için MHC kompleksleri bu hassasiyette rol alabileceği tahmin edilmektedir.

2.1.2 Klinik Özellikler

ARA, genel olarak çocukluk döneminde 5-15 yaşları arasında daha sık görülmekte olup ilk 3 yaşta ve erişkin döneminde daha seyrek olarak rastlanılmaktadır (7).

ARA tanısı geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalar sonucunda tanımlanmıştır. Klinik tanımlamada Jones Kriterleri olarak adlandırılan kriterler kullanılmaktadır (44,45).

2.1.2.1. Jones Kriterleri

İlk kez 1944'te yayınlanmış ve 1965'te revize edilmiş olan Jones kriterleri American Heart Assosiation (AHA) tarafından 1992'de romatizmal kalp hastalığı tam kılavuzu olarak yayınlanmış ve 2002'de Jones Criteria Work Group of AHA bu kılavuzu tekrar gözden geçirmiştir (46,47). Bu kriterler 5 major ve 4 minor kriter olarak tanımlanmıştır:

Major Kriterler

- 1.** Gezici (migratuar) karakterde artrit (daha çok büyük eklemlerde)
- 2.** Kardit ve valvulit (daha çok pankardit)
- 3.** Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumu (Sydenham Koresi)

4. Eritema Marginatum

5. Subkutan Nodüller

Minör Kriterler

1. Ateş

2. Artmış akut faz reaktanları (Sedimantasyon, CRP)

3. Uzamış PR intervali

ARA tanısı, GAS enfeksiyonu (boğaz ağrısı, hassas servikal lenfadenopati, eksüdatif tonsillit, ateş)'ndan 1-5 hafta sonra gelişen 2 major ya da 1 major 2 minör kriter varlığında konulmaktadır (46-48).

Majör ve minör kriterler ışığında, birkaç özel durum vardır ki bu klinik bulgular varlığında tek başına da ARA tanısı koyulabilmektedir (46). Bunlar; tek başına Sydenham Koresi varlığı, GAS enfeksiyonundan aylar sonra ortaya çıkabilen asemptomatik kardit varlığı ile Romatizmal Kalp Hastalığı ya da Romatizmal Ateş tanısı olan hastalarda reaktivasyon düşündürülen klinik bulunması ve tekrarlayan Romatizmal Ateş öyküsü olarak kabul edilmektedir (46). ARA prevelansının yüksek olduğu bölgelerde, Jones Kriterlerine birebir bağlı kalmaya çalışmak, ARA tanısı koyulması gereken vakalarda atlanmasına neden olabileceğinden korkulmaktadır. Bu düşünce ile Avustralyalı 555 yerli hastanın ARA tanısında monoartrit ve ateş varlığı tanı için önemli ve tek kriter olarak kabul edilmiştir (49).

2.1.2.1.1. Artrit

Gezici tarzda, daha çok büyük eklemlerde görülen ve ortalama 2-3 gün ile en fazla 1 hafta kadar şikayetlere neden olan inflamatuvar özellikte bir artrittir (50). Diz, ayak bilekleri, el bilekleri, omuzlar ve dirsekler genelde tutulmakla birlikte, daha sık alt ekstremitelerde tutulumu tipiktir. Artrit çocuklara nazaran, adolesan ve erken erişkin döneminde daha sık görülmektedir (51). Artritte eklem ağrısı, diğer objektif artrit bulgularından daha önemli olup genelde geçici karakterdedir. İnflamasyon birden çok eklemlerde olabilir. Her eklemlerdeki bulgular en fazla 1 hafta sürelidir ve şiddeti değişkendir. Radyolojik görüntüleme genelde yardımcı olmazken, bazı vakalarda minimal effüzyon/sıvı saptanabilir (51).

2.1.2.1.2. Kardit

ARA karditi, perikard, miyokard, endokardın tamamının tutulduğu pankardit özelliğindedir (46). Valvulit varlığı; oskültasyonda üfürüm ile ya da ekokardiyografide darlık ya da yetersizliğin gösterilmesiyle saptanır. Endokard, miyokard ve perikard değişik derecelerde etkilenebilir. Klinikte kardit varlığı; üfürüm duyulması, kardiyomegali, konjestif kalp yetersizliği, perikardiyal effüzyon veya frotman saptanması ile anlaşılır. Endokard tutulumu kapak yetersizlikleri ile kendini gösterir. Akut evrede fizik muayene sırasında mitral kapağın tutulmasına bağlı olarak apekte, aksillaya yayılan, pansistolik mitral yetersizlik üfürümü ve mitral kapak yaprakçıklarının ödemli olmasına bağlı olarak ve mitral kapak ağzının daralması nedeniyle mid-diyastolik “Carey Coombs üfürümü” duyulur. Mitral kapak tutulumu genelde en sık ve erken kapak tutulumudur ve aort kapak tutulumu ile birlikte olabilir. Fakat izole aort kapağı tutulumu nadirdir (46). İkinci kalp sesiyle başlayan, aort odağından sternumun sol yanına yayılan diyastolik dekresando tarzında yetmezlik üfürümü duyulur. Aortik yetmezlik akımının etkisiyle mitral kapak ön yaprakçık açılımının kısıtlanmasına bağlı olarak, geç diyastolik üfürüm duyulur (Austin Flint üfürümü) (52).

Myokardit varlığını gösteren esas bulgu; ateşten bağımsız, dinlenme sırasında gözlenen sinüs taşikardisidir. Bunun dışında kardiyomegali, kalp yetmezliği, ritm ve ileti bozuklukları görülebilir. Perikardın tutulmasına bağlı olarak klinikte göğüs ağrısı, kalp seslerinin derinden gelmesi, frotman duyulması ile telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır kalp görünümü saptanır. EKG de tipik perikardit bulgusu; düşük voltajdır, ek olarak ST değişiklikleri de görülebilir.

Bazı hastalarda, klinik olarak kardit düşündürülen bulgu olmamasına ve üfürüm duyulmamasına rağmen ekokardiyografi yapıldığında kapak yetersizlikleri saptanabilmektedir. Bu durum “*sessiz kardit*” olarak adlandırılır (53). Akut romatizmal ateş seyri sırasında kalp tutulumu hafif, orta ve ağır düzeyde kardit olmak üzere derecelendirilmektedir (54).

Hafif kardit; teleradyografi, EKG, ekokardiyografi ve fizik muayenede kardiyomegali ve kalp yetmezliği bulgusu olmaksızın, hafif mitral ve aort yetmezliği varlığı hafif kardit olarak değerlendirilir (54).

Orta kardit; klinik olarak orta derecede kapak lezyonu (örneğin orta derecede kardiyomegaliye sebep olmuş) veya EKO'da kardiyak boşluklarda genişleme olması ya da orta derecede kapak lezyonu bulgusu (orta derecede mitral yetmezlik; yüksek yoğunlukta proksimal jet akımının sol atriumun yarısını veya daha azını doldurduğunda söz konusudur (54).

Ağır kardit; daha önce ARA nedeniyle kalp ameliyatı geçirilmiş olması veya klinik olarak ağır kapak yetmezliği bulguları (ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetmezliği) veya EKO'da ağır kapak lezyonu bulguları (mitral yetersizlik için pulmoner venlerde anormal regürjitan akım, aort kapak yetmezliği için desendan aortada doppler akımı varlığının gösterilmesidir) (54).

2.1.2.1.3 Sydenham Koresi (Kore Minor, St. Vitus Dansı)

Kaba, istemsiz, non-ritmik hareketlerin bulunduğu, kas güçsüzlüğü ve duygusal durum değişikliklerinin de eşlik edebildiği bir klinik durumdur (55) Hareketler, genelde bir tarafta daha belirgin ve unilateral (hemikore) olup uykuda kaybolmaktadır (55). Kas güçsüzlüğünün varlığı, muayene sırasında muayene edenin elinin sıkılması ile en iyi şekilde anlaşılabilir. Ayrıca emosyonel değişiklikler, ani beklenmedik patlama şeklinde ortaya çıkabilen ağlama ve huzursuzluk krizleri şeklindedir (55). ARA klinikleri içinde en geç ortaya çıkabilen klinik bulgudur (56).

2.1.2.1.4 Eritema Marginatum

Eritema Marginatum (EM), geçici, pembe ya da açık kırmızı, non purititik, genelde rash karakterinde, çoğunlukla ekstremiteler ya da vücutta ortaya çıkan bir lezyondur (57). Genellikle yüzde görülmeyen lezyonlar, merkezden periferik doğru genişler ve rengi soluklaşır (57). Ortası soluk, sınırları keskin, iç kısımları ise diffüzdür (57). Ayrıca Eritema Anulare olarak da adlandırılmaktadır. Bu lezyon, saatler içinde ortaya çıkıp kaybolabilmektedir ve sıcak bir duşla daha belirgin hale gelebilmektedir (57). EM akut kardit vakalarında erken dönemde ortaya çıkıp kaybolabilse de, ARA kliniği tamamen düzeline kadar devam edebilmektedir (58).

2.1.2.1.5. Subkutan Nodüller

Hastaların %1'inden azında görülür (59). Genelde tendonların ekstansör yüzeylerinde kemik çıkıntılarına yakın bölgelerde (dirsek, diz, bilek, oksiput, vertebraların spinoz çıkıntıları üzerinde) yerleşirler. Yaklaşık 1 cm çapında, sert, ağrısız, hareketli, serbest nodüllerdir. ARA için patogonomik değildirler, bazı romatolojik hastalıklarda da bulunabilir (59).

2.1.2.2. Minör Kriterler

Ateş; 37.8 derece ile 40 derece arasında değişebilmekte ve erken dönemde görülmektedir (60).

Artralji; eklemde şişlik, kızarıklık gibi bulgular olmadan ortaya çıkan eklem ağrılarıdır. Artrit varlığında minör kriter olarak kabul edilmez.

Akut faz reaktanlarında artış; inflamasyon olduğunda ortaya çıkan non-spesifik göstergelerdendir. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), C-Reaktif Protein (CRP) ve lökosit sayısı değerlendirilir. CRP ve ESH, test öncesinde antiromatizmal tedavi alınmadıysa aktif hastalık döneminde hemen daima yüksektir (61). Tedavi etkinliği, tedavi azaltılmaya başlandığında hastalık aktivitesinin takibinde ve tedavinin sonlandırılması planlanırken de akut faz reaktanları kullanılmaktadır. CRP; yarılanma ömrü daha kısa olduğu için akut inflamasyon döneminin sonlandığının daha iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. ESH ise inflamasyon uyarısından sonra ortalama 2 ay yüksek kalmaktadır.

EKG'de uzamış PR intervali; birinci derede AV blok nedeniyle ortaya çıkarken yaş ve kalp hızına göre değişiklik gösterebilmektedir. Kardit varsa minör kriter olarak kabul edilmez. Nonspesifik bir bulgu olarak değerlendirilmekte ve bazı enfeksiyon hastalıklarında da görülebilmektedir (62).

2.1.3 Tanı

ARA tanısında GAS enfeksiyonunun gösterilmesi, Jones kriterleri kullanılması ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi önerilmektedir. Streptokokal farenjit tanısında;

- Pozitif boğaz kültürü
- Pozitif hızlı streptokok antijen testleri
- Yükselmiş ASO düzeyi kullanılabilir.

Anti streptolizin-O (ASO) titresi, yaşa, mevsime, coğrafyaya göre değişiklik gösterdiği kabul edilmektedir (56). ASO enfeksiyondan ortalama 4-5 hafta sonra pik değere ulaşmaktadır. Bu da ortalama romatizmal ateşin 2-3. haftasına denk gelmekte ve pik yaptıktan sonra hızla düşmeye başlamaktadır. Bu nedenle ARA'dan şüphelenildiğinde ilk örneğin alınması, akabindeki 2. haftada örneğin tekrarı önerilmektedir. ARA tanısı almış hastaların yaklaşık %80'inde ASO titresi genelde yüksek olarak değerlendirilmektedir (63). Streptokokal enfeksiyonların ASO dışında diğer göstergeleri streptokok hücre içi ve dışı ürünlerine karşı gelişen antikor tayinlerine dayanmaktadır(63). Bu testler; anti DNA-ase B (enfeksiyon sonrası 6-9 aya kadar gösterilebilir), streptokinaz, antihiyaluronidaz'dır. Artmış ASO ile birlikte anti-DNAse B veya antihiyaluronidase sensitivitesi %90 kabul edilmektedir (63). ARA sırasında normokrom, normositer karakterde kronik hastalık anemisi ortaya çıkabilmektedir. İnflamasyonun baskılanmasından sonra anemi genellikle kendiliğinden düzelenek demir tedavisi gerekmemektedir (63).

ARA artriti steril bir artrit olup bu hastaların eklem sıvılarından yapılan analiz sonucu genellikle sinoviyal sıvıda steril enflamasyon ile uyumlu <20,000 hücre/μL saptanmaktadır (63).

2.1.4. Ayırıcı Tanı

Poststreptokoksik Reaktif Artrit (PSRA); Birçok çalışmada poststreptokoksik gelişen artritlerin hepsinin ARA ile ilişkili olmadığı savunulmaktadır. Buna göre ARA dışında gelişen artritler PSRA olarak isimlendirilmiştir (64-69) Bazı araştırmacılar PSRA'yı benign bir durum olarak kabul etmektedirler (66).

- Yenilenen 2002 konsensüsüne göre; PSRA ile ARA arasındaki benzerlik tam gösterilememekle birlikte, Jones kriterlerini karşılayan hastalar ARA kabul edilmelidir.
- Jones kriterlerinin tam karşılanmadığı durumlarda, PSRA tanısı koyulmadan önce diğer Romatizmal hastalıklar dışlanması tavsiye edilmektedir.

Karditi olan olguların ARA gibi kabul edilmesi ve profilaksiye alınması tavsiye edilmektedir (63,70). Profilaksiye alınmayan hastaların %50'sinde valvüler hasar gelişimi gösterilmiştir (71). Başka bir çalışmada, 1978-1985 yılları arasında PSRA tanısı konan, 10 gün penisilin verilen fakat profilaksi verilmeyen hastalar takip edilmiş ve 18 ay sonra 1 hastada klasik ARA valvüliti geliştiği görülmüştür. Bu da kardit olmadan artriti olan hastaların %10'unda ilerleyen yıllarda romatizmal kalp hastalığı gelişebileceğini göstermiştir (72).

2.1.5. Tedavi

ARA tedavisi; *antibiyoterapi, kalp yetmezliği tedavisi ve anti-inflamatuvar tedaviden* oluşmaktadır (63).

Anribyoterapi; ARA hastalarında antibiyoterapi başlangıçtaki GAS enfeksiyonuna ve bu enfeksiyonun taşıyıcılığına yöneliktir. Tanı anında farenjit olsun ya da olmasın farenjt gibi tedavi edilmesi ve beraber yaşanan ev halkından da boğaz kültürü alınarak pozitif asemptomatik bireylerin de antibiyoterpi ile tedavi edilmesi önerilmektedir (73).

Antienflamatuvar Tedavi; ARA kaynaklı inflamatuvar semptomların giderilmesinde en çok tercih edilen ajan asetil salisilik asit (ASA) olup doz 80-100 mg/kg/gün dozunda uygulanması tavsiye edilmektedir (74). Aspirin bu zamana kadar etkinliği kanıtlanmış ajanların başında olup diğer antiinflamatuvar ilaçların etkinliği tam olarak gösterilmemiştir (75-79).

Kardit varlığında; Kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği ve bazen de 2. ya da 3. derece kalp bloğu bulgularına rastlanmaktadır ve bu ağır kardit bulguları olan hastalara kalp yetersizliğine yönelik konvansiyonel tedavi uygulanması önerilmektedir (63). Ağır kalp yetmezliğine neden olan regürjitan kapak yetmezliği olan, medikal tedavi ile düzelmeyen vakalarda kapak cerrahisi gerekebilmektedir (80-82).

Kardit kliniği oturmadan yapılan kapak cerrahisi daha yüz güldürücü sonuçlar doğurduğu rapor edilmiştir (81). Bioprotez ya da mekanik kapak kullanılan hastaların uzun dönem antikoagülan tedavi almak zorunluluğu ve bioprotez kapağın deformasyonu nedeniyle kapak tamiri replasmana tercih edilmektedir (82, 83).

Artrit ve ateş gibi inflamatuvar semptomların tedavisinde steroid olmayan ilaçlardan aspirinin tercih edilmesi (80-100 mg/kg/gün) önerilmektedir (74).

Antiinflamatuvar dozda tedaviye tüm semptomlar düzeline kadar devam edilmesi tavsiye edilmektedir.

Kore yakınması olan hastalarda, öncelikle varsa GAS enfeksiyonu eradikasyonu için penisilin tedavisi önerilmektedir (84). Korenin geçici bir durum olduğunun çocuğun kendisine ve ailesine ayrıntılı olarak anlatılması ve streslerden uzak kalması tavsiye edilmektedir (84). Hafif olgularda fenobarbital ve diazepam gibi benzodiazepinler seçilebilirken, ağır olgularda klorpromazin veya haloperidol kullanılabilir (85,86). En çok tercih edilen diğer ilaç ise fenobarbital olup 15-30 mg, 6-8 saatte bir uygulanması önerilmektedir (87).

Kore tedavisinde, 15-30 mg/kg/gün dozunda valproik asitin de etkili olduğu gösterilmiştir (88,89).

Eritema Marginatum saatler içinde ortaya çıkıp kaybolduğundan (sıcak bir duşla daha belirgin hale gelebilir) spesifik bir tedavi bildirilmemiştir.

Subkutan Noduller ortalama bir haftadan kısa sürdüğünden spesifik bir tedavi önerilmemektedir.

2.1.6. Korunma

ARA geçiren hastalarda ilk hastalık ya da tekrarlayıcı ataklardan korunmak için özellikle GAS tonsillofarenjitinin tekrarlarını önlemek amaçlanmaktadır. Bu amaçla primer ve sekonder korunma önerilmektedir.

Primer Korunma GAS tonsillofarenjiti tanısı alan hastalara uygun verilen antibiyoterapi olup birçok hastada ARA'dan korumaktadır (90). İlk atak döneminde ARA tanısı konulan hastalarda olası GAS tonsillofarenjitine yönelik uygulanan tedavidir.

Sekonder Korunma ise ARA geçirmiş hastaların daha sonraki GAS tonsillofarenjitini önlemeye ve böylelikle tekrarlayıcı ARA reaktivasyonlarından koruma amaçlı olarak tavsiye edilmektedir (63). Çünkü tekrarlayan GAS tonsillofarenjitleri ile ARA reaktivasyonları riski yüksek olarak bildirilmektedir (63). Tekrarlayıcı ARA ataklarında ilk atağa nazaran kalpteki hasar daha ağır seyretmektedir (63). Burada asıl korunma tekrarlayan GAS enfeksiyonundan korunma ve tetiği çekmeden bu tablonun uygun şekilde asemptomatik de olsa tedavi edilmesi olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle bu hastaların farenjit ataklarında tedavi edilmesi yerine devamlı profilaksi şeklinde tedavi edilmesi önerilmektedir. Profilaksiye başlamadan önce hastanın GAS enfeksiyonunun tamamen eradike edildiğinden emin

olunana kadar antibiyoterapi alması ve profilaksiye tedavi süreci tamamlandıktan hemen sonra geçilmesi tavsiye edilmektedir (63).

Profilaksi sırasında hasta ya da hasta ile aynı evi paylaşanlarda GAS enfeksiyonu olduğunda hemen boğaz kültürü alınıp tedavi edilmesi önerilmektedir.

Korunma Süresi ARA rekkürensi riski ve hastalığın ağırlığına göre belirlenmelidir. Rekürren ARA riski birçok faktörle ilişkilendirilmiştir (73-76,81-83). Bunlar: streptokok enfeksiyonuna maruz kalma riski, hastanın yaşı, kardiyak etkilenme derecesi, eski atak sayısı ve bir önceki atak süresinden oluşmaktadır.

Askeriye, kolej, kreş gibi yoğun ve kalabalık ortamlarda yaşayan ya da okuyan vakalarda rekkürrens riskin yüksek olduğuna inanılmaktadır (91).

ARA sonrası optimal profilaksi süresi henüz tam netlik kazanmamıştır. Kalp ya da kapak tutulumu olan hastalar tekrarlayan kardiyak atak ya da ağır kalp tutulumu için yüksek riskli grupta kabul edilmektedir (92,93). Bu yüzden kardit geçiren hastaların profilaksilerinin 21 yaşına kadar ya da hiç ataksız 10 yıllık süreye kadar devam edilmesi önerilmektedir (73). Sekonder koruma ve profilaksi için önerilen antibiyotik, uzun etkili benzathin penisilinin intramusküler yolla 4 haftada bir uygulanmasıdır (73,94).

Streptokok temas riski yüksek olan yerlerde, 4 haftadan daha kısa süreli (2-3 haftada) uygulama önerilmektedir. Yapılan değerlendirmelerde 4 haftalık sürede verilen profilaksideki bildirilen allerji ve anafilaksi riski daha düşük bulunmuştur (95). Aynı zamanda 4 haftada bir yapılması enjeksiyona bağlı rahatsızlık ve ağrı hissi için de yeterli süre olarak kabul edilmektedir. Oral profilakside ise penisilin-v, sulfadiazine ve makrolidler kullanılmaktadır ancak başarı tamamen hasta uyumuyla ilgili olup yakın takip gerektirmektedir. Her ne kadar optimum uyum sağlansa da oral profilakside rekürrens riski parenteral tedaviye göre daha yüksek olarak saptanmaktadır (96). Bu yüzden rekürrens riski yüksek olan hastalarda parenteral profilaksi uygunken rekürrens riski düşük vakalarda oral tedavi seçilebilir. Oral profilakside en çok önerilen penisilin-v olup sulfadiazin ya da sulfisoxazol penisilin allerjisi olan vakalarda tercih edilmesi önerilmektedir (63). Bu antibiyotik GAS enfeksiyonundan korunmada etkin kabul edilirken eradikasyonda etkinliği gösterilmemiştir. Oral makrolid (azitromisin gibi) penisilin ya da sulfa grubuna alerjik olduğu durumda tercih edilmektedir (63).

PSRA olgularında klinik olarak ARA artritinden çok zor ayırt edildiğinden ve bu hastalarda düşük de olsa bir grupta valvuler kalp hastalığının geliştiği gösterildiğinden ilk yıl profilaksi tartışmalı olarak önerilmektedir (71,97).

2.2. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)

FMF çoğu kez ateşle birlikte olan, periton, plevra ve deriyi tutabilen ortalama atakları 12-96 saat süren; kendiliğinden düzelen ve hangi aralıklarla olabileceği net olarak bilinmeyen (bir hafta ile bir yıl) tekrarlayan akut enflamatuvar ataklar ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Otozomal resesif (OR) geçişli olup; Sefardik Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi topluluklarda daha sık görülmektedir (98-108).

2.2.1 Tarihçe

İlk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından,16 yaşında rekürren ateş, batında ağrı, hassasiyet ve lökositozu olan Yahudi bir kızda "An unusual paroxysmal peritonitis" adı ile tanımlanmıştır (109). Daha sonra 1945 yılında ise Siegal tarafından kendisinde ve New York'ta yaşayan 10 Ashkenazi Yahudisinde aynı tablonun ortaya çıkması ile "Benign Paroksizmal Peritonitis" adı verilerek yeniden tanımlanmıştır (110). Hastalığın ailesel geçişi ve amiloidozla bağlantısı 1951 yılında Mamau ve Kattan (111) tarafından gösterilmiştir. İsrail'li araştırmacı Heller (112) tarafından 1955 ve 1958 yılları arasında hastalıkla ilgili ayrıntılı tanımlama yapılmıştır. Daha çok Akdeniz kökenli halklarda görüldüğü için, Heller'in önerisi ile "Familial Mediterranean Fever" adı bugün hastalığı tanımlamada kullanılmaktadır (101-111,113).

İlk defa 1972 yılında ise kolşisin, hastalığın ataklarının ve amiloid kaynaklı nefropatinin önlenmesinde hatta bazen düzeltilmesinde kullanılmaya başlanmıştır (114,115).

2.2.2 Kalıtım

Geniş çaplı yapılan çalışmalara göre hastalığın, tek gen otozomal resesif olarak kalıtıldığı varsayılmaktadır. Hastalık, otozomal resesif kalıtımın paternine göre daha az geçiş göstermekte, bu durumun penetrans eksikliğinden çok atlanan tanılara bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez ikiz çalışmaları ile de desteklenmiştir (116).

MEVF geninin ilk defa 1997'de klonlanmasıyla FMF'in kalıtımına daha çok hakim olunmaya başlanmıştır (117). Taşıyıcı sıklığını araştıran çalışmalarda Askenazilerde: 1:300, Iraklılarda 1:25 çift mutasyon bulunmuştur (118). Ancak çift mutasyonu olanların hastalıktan etkilenmedikleri belirtilmektedir (118). Mutasyon

pozitifler ve fenotipik ekspresyonu olanlar karşılaştırıldığında ve mutasyon pozitiflerin fenotipik ekspresyonu olanlardan 20-40 kat fazla oldukları görülmüştür (118). Tek MEFV mutasyonu olanların fenotipik ekspresyonları iyi şekilde belgelenmiştir bu nedenle genetik taramanın ortaya çıkardığı heterozigotluk ile tanı konabilmektedir (119).

2.2.2.1. FMF Geni

FMF geninin adı MEFV olup 16. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir (120-122). MEFV, 781 aminoasitten oluşan protein tarafından kodlanır ve özellikle myeloid serinin sitoplazmasında, fibroblast ve dentritik hücrelerde bulunur (123-125). Ayrıca prostat kanseri ve kolon hücre serilerinde de bulunmaktadır (126). Pirin veya marenostin denilen protein, inflamasyonda transkripsiyon düzenleyici intranükleer peptid olarak bulunmaktadır (124). Pirin, eksternal patojen ve zararlı ajanların primer savunma mekanizması için oluşturan doğal bağışıklıkta yer almaktadır (127). Tetiklenince IL-1 beta ve diğer apoptotik mediatörleri salan immünozom (kompleks protein) oluşur (128). Mutant komponent içeren immünozomun regülasyonu bozulur ve FMF haricinde Muckle Wells Sendromu, ailesel soğuk otoimmün sendromu (FCAS), neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık (NOMID) gibi otoimmün hastalıklara neden olduğu ileri sürülmektedir (128). Araştırmalara göre FMF’te %80’den fazla *missense* mutasyon mevcut olup bunlar 3 mutasyon bölgesinin birindeki MEFV genindedir (129). Bu mutasyonlar proteinde sadece küçük konformasyonel değişikliğe neden olmaktadır. MEFV genindeki 200 farklı sekansta 40’den fazla tanımlanamamıştır ve bunlar da genelde ekzon 10’a yerleşmiştir (129).

2.2.2.2. Fenotipik Ekspresyon

Bildirilmiş raporlara göre M694V’nin fenotipi V726A’dan daha ciddidir (130,131). M694V homozigot olanlarda özellikle artrit, renal amiloidozis, erizipel benzeri lezyon, oral lezyon, yüksek ateş, splenomegali ve sık ataklar daha sık görülmektedir (130,131). Ayrıca bu olgularda daha yüksek kolşisin dozu gerekli olup arap hastalarda homozigot M694V olanlar, M694I olanlardan daha ağır fenotip oluşturmaktadır (132). M694V, kuzey Afrikalı Yahudi FMF hastaların çoğunda bulunmakta ve bu grup daha ağır atak geçirmekte olup amiloidoz sıklığı yüksektir

(133). Diğer taraftan Askenaziler, Dürzî ile Ermenilerde M694V daha az bildirilmekte ve klinikleri daha hafif seyretmektedir(133). Bu allel mutasyonu ve klinik arasındaki doğrudan ilişki Kuzey Afrika'lılarda ve Irak'lı yahudilerde gösterilmiştir(133). Penetrasyonu en az olan mutasyon ise E148Q'dur (134).

2.2.2.3. Diğer Genetik Faktörler

Eksik penetrans ve değişik FMF ekspresyonları akla diğer genetik faktörlerin olasılığını getirmiştir (135). MHC I zincir geni A (MICA)'nın farklı varyasyonlarının FMF'te farklı klinik özellikler gösterdiği bulunmuştur (136). FMF tanısı ile izlenen 151 hasta araştırıldığında 5 yaygın MICA alleli tespit edilmiş ve A9 alleli erken başlangıçla yüksek ilişkili bulunmuştur (136). Diğer bir MICA alleli olan A4 allelinin atak sıklığına etki ettiği ileri sürülmüştür (136).

Bilinen MEFV genotipleri haricinde düzenleyici proteinlerin heterojenitesinin de fenotipi etkileyebileceği ileri sürülmektedir (137). Bu konuda 127 Ermeni aileden 137 kişinin amiloid ve apoE kodlayan SAA1, SAA2 ve APOE genleri araştırılmıştır (137). SAA1 alfa/alfa genotipinde amiloidoz riski 7 kat yüksek bulunmuştur. Bu risk aynı zamanda M694V mutasyonlarda en yüksek düzeydedir. Ayrıca M694V homozigotu olmayan erkeklerde de yine risk artışı görülmüştür. Benzer sonuçlar diğer popülasyonlarda da bildirilmiştir (138).

2.2.3. Patofizyoloji

FMF'deki akut atakları tetikleyen mekanizma belirsizdir fakat serozal yüzeylerdeki nötrofillerin etkilerine dair bazı kanıtların olduğu düşünülmektedir. Bunlar; akut atak sırasında seröz sıvılardan alınan örneklerde nötrofil ağırlığı varlığı, Gut hastalığındaki fagositoz ve kemotaksisi baskılayan kolşisinin FMF ataklarını önlemede etkili olması ile birlikte MEFV geninin ürettiği *pirinin* kanda dolaşan nötrofillerde eksprese edilmesidir (124). *Pirin*, proenflamatuar durumlarda nötrofil yanıtını azaltabileceği ve pirin nötrofil sitoskeletal yapısıyla etkileşebileceği ileri sürülmektedir. Bu iki durum da MEFV'nin kodladığı 570 rezidü proteinde gösterilmiştir (139). Bu izoform protein, çekirdekte yerleşen 570 aminoasit proteine zıt şekilde, sitoplazmada *ekzon2*'nin alternatif kesimine bağlı olarak üretildiği ileri sürülmektedir (139).

Baskılayıcı bileşen eksikliğinin FMF patogeneğinde rol alabileceği düşünülmektedir (140). Bunun için 1984'te yayınlanan bir raporda tespit edilen sinovyal sıvıdaki kemotaktik inhibitör bir ipucu sağlayabileceğine inanılmaktadır(140). Aynı şekilde FMF periton sıvısında bu inhibitör maddenin sağlıklılarından %10 daha düşük olduğu tespit edilmiştir (141). Bu inhibitörün 55kD bir serin proteazı olduğu saptanmıştır (142). Ancak bu inhibitör maddeye benzer etkiyi IL-8 ve diğer kemotaktik faktörler de yapmaktadır (143).

2.2.4. Klinik Özellikler

Hastalık tipik olarak yineleyen ateş ve poliserosit atakları ile seyreder (98-108). Atakların süre ve sıklığı değişiklik göstermekle birlikte, atak süresi genelde 12-96 saat arasında olmaktadır (98-108). Sıklığı ise genellikle iki haftada bir ile iki ayda bir arasında olmak üzere ortalama 1 hafta-1 yıl arasında değişmektedir. Klasik olarak FMF'de atakları akut olarak başlamakta ve atak sırasında hasta toksik görünümlü, soluk ve huzursuzluğa yol açmaktadır (98). Hastalık %90 hastada 20 yaş; %80 hastada ise 10 yaş altında başlamaktadır. Ortalama başlama yaşı ise genellikle 4-5 yaşlarıdır (98). Çocuklarda kız-erkek cinsiyetleri arasında farklılık saptanmamaktadır (98).

Ateş; FMF'de hemen her atak sırasında görülen en önemli ve en sık bulgu olup genellikle 38°C'nin üzerinde, ortalama 24-72 saat sürmektedir (98-108).

Karın Ağrısı; ateşten sonra en sık rastlanan bulgu olup %95'inde görülmektedir (98-108). Steril inflamatuvar serozite bağlı olarak oluşan karın ağrısı bazen karının bir bölgesinden kaynaklanabilse de tüm karında yaygın şekilde de görülebilmektedir. Fizik muayenede karında hassasiyet ve distansiyon saptanarak akut batın tablosu ile karışabilmektedir. Bu nedenle hastaların %30-40'ına laparoskopi, apendektomi ya da kolesistektomi uygulanabilmektedir (98-108). Atak sonrası diyare hastalığın tipik bulgusudur (104,107).

Eklem Tutulumu; ortalama olguların %75'inde görülmektedir (144). Eklem bulgularını içeren ataklar, hemen daima o atakta sadece bir eklem etkilenmesi şeklinde görülmektedir. En sık tutulan eklemler alt ekstremit eklemleri olup özellikle büyük eklemlerin tutulduğu akut monoartrit şeklinde görülmektedir (98, 101). Genellikle mono/oligoartiküler, sekel bırakmayan, migratuvar olmayan ve simetriktir (98). Sinovyal sıvı örnekleri hafif bulanık, viskositesi azalmış ve nötrofilden zengindir

(99). Gram boyama ve kültür sonuçları negatif olup steril inflamatuvar karakterdir (98-108).

Plevral Tutulum; yaklaşık %40 hastada genellikle akut, unilateral plevral efüzyon şeklinde, hızla düzelen karakterde olmasıyla infeksiyondan ayırt edilebilmektedir. İnspirasyonla artan unilateral göğüs ağrısı, dispne, hızlı yüzeysel solunum hastalarda hemen daima vardır ve karakteristik olarak değerlendirilmektedir (98-108).

Cilt tutulumu; erizipel benzeri eritem tipiktir ve hemen her zaman alt ekstremitelerde dizin alt kısmında ortaya çıkmaktadır. Genelde geniş bir sahayı etkileyen keskin sınırlı, kızarıklık, sıcak ve hassas bir cilt bölgesi olarak ortaya çıkmaktadır. Eritem 2- 3 gün içinde kendiliğinden geçer (145, 146).

Skrotal tutulumu genellikle tek taraflı olup çocuk ve gençlerde erişkinlerden daha sık görülmektedir (147). Şişlik, kızarıklık, hassasiyet ile ortaya çıkmakta ve *tunica vaginalisin* inflamasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Genellikle diğer ataklar gibi sekel bırakmadan ortalama 12-24 saat sonra kendiliğinden geçer. Tek başına veya abdominal atakla birlikte görülebilmektedir (147).

Kas atakları kısa veya uzamış febril kas atakları, egzersize bağlı baldır ağrısı, fibromyalji, kolşisin mitopatilerine bağlı olarak kas ağrıları oluşabilmektedir (106). Klasik FMF miyaljisinde, uzamış febril miyaljiden farklı olarak ağrı hassasiyet ve fonksiyon kaybı daha az şiddetlidir (106). Bu dönemde hastanın subjektif şikâyetlerini destekleyecek fiziksel veya laboratuvar bulgusu oluşmamaktadır (145).

2.2.5. Tanı

Günümüz itibariyle FMF tanısı klinik olarak konulmaktadır. Birçok vakada tipik klinik ve kliniğe göre tanı koymak oldukça kolaydır. Bu hastalarda klinik tanı kriterleri olması tanı koymayı da kolaylaştırmaktadır. Ancak Livneh ve ark (145). Geliştirdikleri klinik kriterler (Tablo 2.1) ile tanı koyulurken bu kriterlerin %99 sensitivite ve %99 spesifite ile tanı koydurucu olduğu saptanmıştır

Tablo 2.1: Livneh ve ark.(145) FMF tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
1-4 deki tipik ataklar <ol style="list-style-type: none"> 1. Peritonit(generalize) 2. Plevrit (tek taraflı) veya perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4. Tek başına ateş 5. İnkomplet abdominal ataklar 	Aşağıdakilerin inkomplet atakları <ul style="list-style-type: none"> • Göğüs • Eklem • Egzersize bağlı bacak ağrısı • Kolşisine iyi yanıt
FMF tanısı için gerekenle: ≥ 1 major veya $2 \geq$ minör kriter	
Tipik ataklar: <ul style="list-style-type: none"> • Tekrarlayıcı (aynı yerde 3'ten çok) • Ateşli (rektal yoldan $\geq 38^\circ$ ateş) • Kısa süreli (12 saat-3 gün) nöbetler 	
İnkomplet ataklar: Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi veya ikisi yönünden tipik ataklardan farklı, ağrılı veya tekrarlayıcı ataklardır: <ul style="list-style-type: none"> • Normal veya $\leq 38^\circ$ den düşük ateş • Klasik nöbetlerden daha kısa veya daha uzun nöbetler • Abdominal ataklar esnasında peritonit bulgularının olmaması • Lokalize abdominal ataklar • Non-spesifik tutulum gösteren artrit 	

2.2.5.1. Mutasyon Analizi

Kesin tanı için yeterli bilgi edinmemize müsaade etmez. Çünkü FMF kliniği olan her hastada MEFV geni homozigot ya da compound heterozigotluk göstermemektedir. Bu yüzden klinik olarak FMF düşünülen hastada tanıya yardımcı olması amacıyla genetik testler istenmektedir.

2.2.6. Labortauvar

Spesifik bir laboratuvar testi olmamasına rağmen FMF atakları sırasında nonspesifik bir akut faz yanıtı oluşması ile CRP, fibrinojen, serum amiloid A, α 2-globulin, β -globulin düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı artar, lökositoz oluşmaktadır (98,108,146). Bu testler genelde nöbetlerin arasında normal seviyededir (98,108,146). Solubl intersellüler adhezyon molekülü 1 (sICAM-1), solubl tümör nekroz faktör reseptörleri; p55 ve p75, İnterlökin-8, İnterlökin-6, İnterlökin-1, seviyeleri nöbet sırasında arttığı gösterilmiştir (98-108,146) Buna karşılık; interferon aktivitesi ve seröz sıvılarda, C5a inhibitör aktivitesi azalmıştır(98-108,146). Metaraminol yükleme testi ve dopamin beta hidroksilaz'ın ölçümü gibi testler ya tehlikelidir ya da tanıya katkı sağlamadığından önerilmemiştir (148).

2.2.6. Ayırıcı Tanı

Spesifik laboratuvar testi olmaması ve birçok hastalıkla benzer bulgularının olmasından dolayı ayırıcı tanı geniş bir yelpazeye sahiptir. Artrit bulguları ve artrit laboratuvarı ARA ile benzerlik gösterebilmektedir. İkisinde de gram boyamada ve kültürlerde pozitif bir mikroorganizma elde edilemez (96,99,108). Diğer taraftan periyodik ateşli hastalıklar grubunda yer alan diğer periyodik ateş sendromları da FMF'e benzer semptomları taşımaktadır. Bu grupta; Hiper Ig D Sendromu (HIDS), Familial Hibernian Fever (FHF), Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenopati Sendromu (PFAPA), Behçet Hastalığı (BH) gibi sendromlar da bildirilmektedir (149).

2.2.7. Tedavi

Hastalığın tedavisinde kullanılan tek etkili ilaç bitkisel bir alkaloid olan kolşisin (112). *Kolşisin* ile ilk etkili FMF tedavisi 1972'de 5 hastalık bir seride yayınlanmıştır (112). Kolşisin tedavisinden önce 1 ile 6 haftada bir ciddi atak geçiren hastaların tedavi almaya başladıktan sonra ise sadece 4 atak geçirdikleri raporlanarak tedaviye katkıda bulunulmuştur (112). Daha sonar 1974'te yayınlanan 3 çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile kolşisinin FMF atakları üzerindeki etkisi kanıtlanmıştır

(150-152). Bu çalışmalarda ciddi atak sayısının plasebo ile %25, kolşisin ile %70 azaldığı gösterilmiştir (151).

Kolşisine yanıt: Kolşisin yanıtınlığından bazı hastalarda şüphelenilmiştir (153). Sekonder kazanç beklentilerinin sorgulanması önerilmektedir (153). Ayrıca teşhisin tekrar değerlendirilmesi ile beraber TRAPS ve HIDS gibi otoimmün hastalıkların dışlanması tavsiye edilmektedir (153). Bir grup hastada yanıtınlık olduğu gösterilmiş ancak yanıtınlık nedenleri tam olarak anlaşılammıştır (154). Fakat mononükleer hücrelerinde istatistiksel olarak daha az kolşisin bulundurduğu gösterilmiştir (154). Bu kişiler genetik olarak düşük kolşisine meyilli olabilecekleri gibi GİS'ten emilim kusuru da suçlanmaktadır (154). Ayrıca etkinliği kan seviyesinden çok belki de lökosit içi seviyeye bağlı olabileceği vurgulanmaktadır (155). Yanıtınlık hastaların IV kolşisine yanıt verebileceği tespit edilmiştir (156).

İnterferon Alfa'nın atakları önlemede veya azaltmadaki potansiyel rolü olabileceği saptanmıştır (157). Bu amaçla atakları önlemek için erken dönemde tek doz 2-10 IU Subkütan interferon alfa etkili olabileceği iddia edilmektedir (157). Ayrıca interferonun atak sırasındaki inflamatuvar belirteçleri azaltabileceği ancak ortalama atak süresini değıştirmedeği de gösterilmiştir (158). Farklı bir çalışmada 10 kişiye atak sırasında 3 IU interferon alfa verildiğinde verilmeyenlere göre daha az ağrı şikayeti olduğu tespit edilmiştir (159). Ancak bu olgularda halsizlik ve üşüme gibi yan etkiler de raporlanmıştır. Farklı olarak vaskülit veya artrit için başka immünsüpresif alan kolşisin dirençli gruba interferon alfa verildiğinde FMF atakları başarılı şekilde önlendiği bildirilmiştir (160). Bunlardan başka kolşisine dirençli birkaç hastada *talidomit*, *etanersept*, *infiximab*, *rilonacept* ve *anakinra* gibi ilaçlara cevap aldığı yayınlanmıştır (160-166). Ancak bu ilaçların etkinlikleri ve güvenlikleri bildirilmemiştir.

Prodrom Başlangıçlı Kolşisin Tedavisi şeklinde tariflenen bir tedavi şeklinde ise hastalarda atağın belirtisi olduğu andan itibaren kolşisin verilmesi atağı anlamlı şekilde önleyebilmektedir (167). Bu yöntem sık atakları olmayan ve belirtilerini erken fark edebilen kişilere uygulanabileceği bildirilmektedir (167). Bu yöntemde hastalara sırasıyla ilk 4 saatte saat başı, sonraki 4 saatte 2 saatte bir, sonraki 2 günde 12 saatte bir tedavi verildiğinde pleseboyla yapılan karşılaştırmada kolşisin verilenlerde 75 atak önlenirken plesebo ile ancak 10 atak önlenmiştir (167). Prodrom belirtilerini hemen fark eden 3 kişide ise yanıt dramatik olarak başarılı bulunmuştur (167).

Aralıklı ve devamlı kolşisin kullanımı karşılaştırıldığında asemptomatik dönemde de düşük düzeyde inflamasyonun devam ettiği görülmüştür. Prodromlu tedavide inflamasyon belirteçlerinin periyodik olarak değerlendirildiğinde (ESH, CRP, fibrinojen, SAA) SAA ölçümünün subklinik inflamasyon takibinde en hassas parametre olduğu ileri sürülmüştür (168).

Kolşisin ile amiloidozun önlenmesindeki rolü değerlendirildiğinde ise kolşisinin renal hastalık insidansını azalttığı ve hafif proteinürisi olan kişilerde GFR'yi stabilize ettiği gösterilmiştir (169, 170). Bu konudaki en büyük çalışmaya göre 9- 11 yılda proteinüri gelişme oranı tedavi alanlarda %1,7 ve almayanlarda %49'dur (169). Önceden proteinürisi olan 86 hastaya verildiğinde, 5'inde proteinüri düzelirken 68'inde ise stabilize kaldığı ancak 13 tanesinde progresyon olduğu saptanmıştır (169). Hastaların nadiren atakları olsa bile çoğu ülkede tüm FMF hastalarına amiloidozdan korunmak için 0,5mg/gün iki defa kolşisin tavsiye edilmektedir. Ayrıca nefrotik hastalarda ise progresyonu durdurduğu ve atılan protein miktarını azalttığı gösterilmiştir (171). Protein atılımına yanıt alınanlarda ise 1-2 yılda 1-2g/gün'e gerilediği tespit edilmiştir (171) Kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastalarda irreversibl glomerüler hasara bağlı olarak kolşisin tedavisinin etkisiz kaldığı ancak transplant hastalarında ise tekrarlamasını önlediği gösterilmiştir (172,173). Tedaviye *azatiopirin* eklendiğinde ise 3 hastada proteinüride, kreatinin seviyesinde ve peritonit ataklarında azalma görülmüştür (174).

Uzun dönem kolşisin alanlarda yapılan bir çalışmada %20 olguda azospermi veya anormal sperm penetrasyonu görülmüştür (175) Fakat başka bir çalışmada ise 6 ay tedavi sonrasında değişiklik bulunmamıştır (176)

Kolşisinin büyümeyi geciktirdiğine dair endişeler olmasına karşın gözlemsel çalışmalarda gösterilmemiştir (177,178). Bu nedenle, gelişimi ataklar nedeniyle geciken FMF'li çocuklarda kolşisin kullanımı önerilmektedir (179).

Almanya, Avusturya ve Türkiye'den bir grup araştırmacı şu önerilerde hemfikirdirler (180). FMF'li çocuklarda hem ataklardan hem de amiloidozdan korunmak için kolşisin önerilmelidir, tedavi; tanı alır almaz başlanmalı ve ömür boyu sürmelidir. Ayrıca 5 yaşından küçükler için başlangıç dozu <0,5mg/gün; 5-10 yaş arası için 1mg/gün ve 10 yaşından büyükler için 1.5mg/gün oral şeklinde olmalıdır (179). Yüksek riskli hastalarda doza bakmadan semptomlar için gerektiği kadar kullanılması, ciddi renal yetmezliği olanlarda dozun %50 azaltılması ve SAA ile doz takibi önerilmektedir (171).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 05.05.2014 tarihli onayı ile ve KSÜ Araştırma Bilimsel Araştırma Proje Fonunun 2014/4-27 D sayı 25-11-2014 tarihli fon desteği ile gerçekleştirildi. Çalışmaya KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine daha önceden ARA tanısı almış hastalar (G1) ve Çocuk Hastalıkları Polikliniğine başvuran sağlıklı olgular (G2) alındı ve prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya ebeveynlerinden gönüllü olur formu imzalatılarak, onayları alınmış olgular alındı. Bu formu imzalamayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, boy ve kilosu, ailenin akrabalık ilişkisi, daha önce ARA ya da FMF tanısı alıp almadığı kaydedildi.

Her iki gruptan EDTA'lı tüpe 2 ml FMF sekans analizi için kan alındı. Kan örnekleri laboratuvarında çalıştırıldı. FMF gen analizi, ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer cihazı ile sekans yöntemi kullanılarak çalışıldı. Alınan kanlarda Ekson 2, Ekson 3 ve Ekson 10 da sekans yöntemi ile E148Q, A744S, L260I, S187T, L223M, M680I, R202Q, M694V, L263Q, L110P, D321N, V775G, V726A, N624K, L142R, P369S, R408Q, E130K, A287V, V761H, E167D, R761H, S208T, N206K, D102D, A165A, N206I, R205K, E225D ve diğer genler çalışıldı

Olguların 'Nihon Kohden-cardiofax GEM ECG-6551' tek kanallı elektrokardiyografi (EKG) cihazı kullanılarak 12 lead EKG kayıtları alındı. EKG çekimi 1V ve 25 mm/sn hızda yapıldı.

Hastalara doppler ekokardiyografi ile kardiyak değerlendirme yapıldı. Transtorasik Ekokardiyografik (TTE) incelemeler iki boyutlu, M-mode, pulsed wave doku Doppler (PWDD) donanımlı Vivid 7 Pro® (GE Medical Systems, Vigmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) aracılığı ile 10 MHz, 7 MHz ve 3 MHz fazlı transduserler kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler sırasında eş zamanlı 3 leadli EKG kaydı alındı. Sol ventrikül papiller kas hizasında M-mod kesitinden interventriküler septum (İVS), arka duvar (PW), sol ventrikül diyastolik çapı (LVIDd), sol ventrikül kütlesi (LV mass), sol ventrikül sistolik çapı (LVs) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) hesaplandı. Sol atriyum ile çıkan aortanın sistol sonu ve diyastol sonu çapları, sol ventrikül sistol sonu çapları, sol atriyum sistolik çapları (LVESV) ölçüldü. Kısa eksen büyük arter görünümünden de pulmoner arter (PA)

annulusu, sağ - sol PA çapları, subkostal görüntüde ise vena cava inferiorun inspiyum ve ekspiyum çapları ölçülerek kaydedildi.

Tablo 3.1: Çalışma grupları ve gruplandırma kriterleri

Çalışma grupları ve özne sayıları (hasta gönüllüler ve sağlıklı gönüllüler)

G1: ARA tanılı gönüllü hasta grubu (60 olgu)

G2: Sağlıklı gönüllü grup (50 olgu)

Öznelerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

G1:

- a) Artrit, kardit, korea, eritema marginatum, subkutan nodul gibi major ARA bulguları ile başvurmuş,
- b) Akut faz reaktanları pozitif ve streptokokal enfeksiyonu gösteren labaratuvar bulguları pozitif olan,
- c) ARA tanısını daha önceden ya da yeni almış olan hastalar
- d) Gönüllü olur formunu imzalayan hastalar

G2:

- a) Kardiyak ve ARA yakınması olmayan,
- b) FMF hastalığı tanısı almayan,
- c) FMF hastalığı ile ilgili semptomları olmayan,
- d) Akut faz reaktanları yükseklığı saptanmayan,
- e) Gönüllü olur formunu imzalayan çocuklar

Öznelerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

G1:

- a) ARA tanısı almayan hastalar, FMF tanısı almış olan hastalar
- b) Gönüllü olur Formunu imzalamayan hastalar

G2:

- a) ARA ya da FMF tanısı almış olan hastalar
- b) Gönüllü olur formunu imzalamayan hastalar

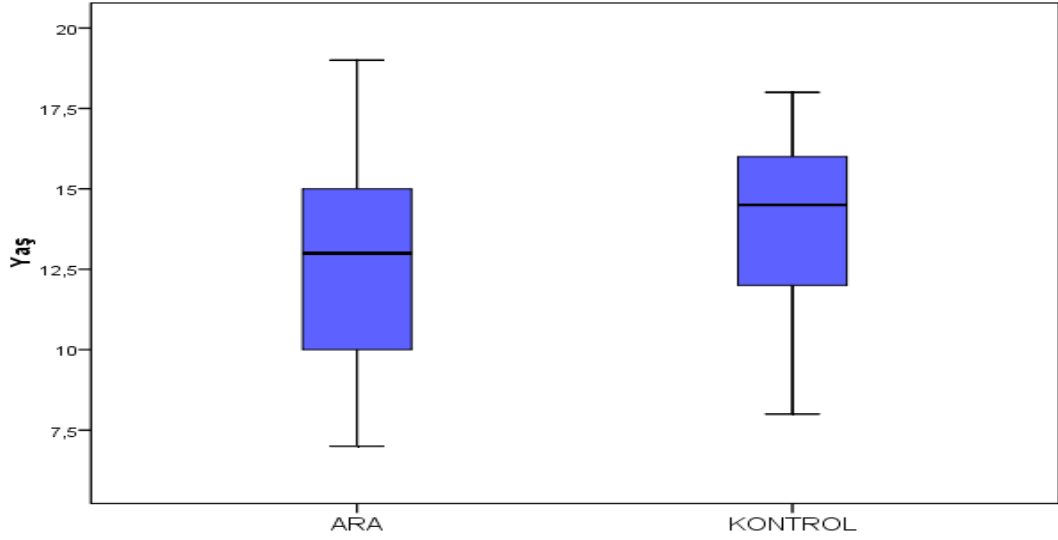
3.1 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Gruplara ait değerler

Ortalama \pm Standard Deviasyon (SD), Median (Range), oranlar ve yüzdeler Şeklinde verildi. Varyans analizi (ANOVA) ile $p<0,05$ ise gruplar arası fark anlamlı kabul edildi. Post hoc Tukey HSD ile gruplar arası farklılıklar ortaya konuldu ($p<0,05$). Gruplar arası yaş farklılıkları Student T-testi ile değerlendirildi ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi. Ki-kare testi ve regresyon analizi ile farklılıklar saptanmaya çalışıldı. Test sonucu $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 60 tane tanılı ARA hastası (G1) 50 kontrol (G2) hastası dâhil edildi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Grafik 4.1)



Grafik 4.1: Hasta gruplarına göre yaş dağılımları

Yapılan değerlendirmede G1 hastalarının %48,3 (n=29)'ünde heterozigot ve/veya homozigot mutasyon saptandı. Buna karşın G2 hastalarının %14'ünde (n=7) mutasyon tespit edildi. Mutasyon varlığı açısından ARA hasta grubu ile kontrol grubu olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0.001$). Diğer değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. G2 olguları asemptomatik ve tanısı olmayan hastalardan seçildiği için semptom artrit varlığı ya da kardit açısından istatistiksel anlamlılık değerli kabul edilmedi (Tablo 4.1)

Tablo 4.1 Çalışmaya alınan hastaların gruplara göre demografik yapılarının değerlendirilmesi

Değerler	Gruplar				P
	G1		G2		
	Sayı	%	Sayı	%	
Kız (n)	30	50	36	72	0,051
Erkek (n)	30	50	14	28	
Yaş (yıl)*	12,85±2.918		13,76±2.916		0.106
Yakın Akrabalık	4	6,7	2	4	0,540
Uzak Akrabalık	13	21,7	15	30	0,402
Mutasyon Var	29	48,3	7	14	<0,001
Akrabada FMF var	9	15	2	4	0,064
Artrit var	28	53,3	0	0	<0,001
Kardit var	59	98,3	0	0	<0,001
FMF semptomu var	9	15	0	0	<0,001

*Ortalama±Standart Değer (SD)

Eksonların gruplara göre dağılımında istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 G1 ve G2 hastalarında Eksonlara göre mutasyonlar

		G1	G2	P
Ekson 2	Yok	40	45	0,052
	Var	20	5	
Ekson 3	Yok	58	50	0,53
	Var	2	0	
Ekson 10	Yok	47	47	0,28
	Var	13	3	

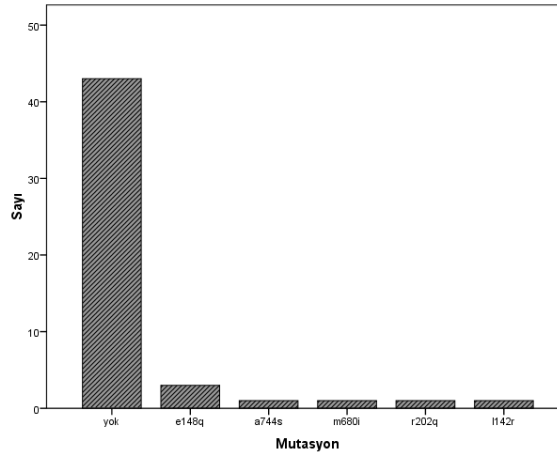
Tablo 4.3 Hasta ve kontrol grubunda mutasyon bulunan hastalardaki mutasyon analizleri

Hasta	Grup	Ekson 2		Ekson 3		Ekson 10		Kalp bulgusu
1	1	E148Q	Heterozigot					Hafif MY*
2	1					A744S	Heterozigot	Hafif MY
3	1	L260I	Heterozigot					Hafif AY** Orta MY
4	1	S187T	Heterozigot					Orta MY
5	1	E148Q	Heterozigot					Hafif MY
6	1	L233M	Heterozigot					Hafif MY
7	1					M680I	Heterozigot	Hafif MY
8	1	R202Q	Homozigot			M694V	Heterozigot	Hafif MY
9	1	E148Q	Heterozigot					Hafif MY
10	1	E148Q	Heterozigot					Hafif MY
11	1					A744S	Homozigot	Hafif MY
12	1	R202Q	Homozigot					Hafif AY Orta MY
		L263Q	Homozigot					
13	1	E148Q	Heterozigot					Ağır MY
14	1			D321N	Heterozigot			Hafif MY
15	1					M694V	Homozigot	Orta MY
16	1	E148Q	Heterozigot					Hafif AY Orta MY
17	1					M680I	Heterozigot	Ağır MY
18	1					V775G	Heterozigot	Orta MY
19	1					M680I	Heterozigot	Hafif AY Orta MY
						V726A	Heterozigot	
20	1	R202Q	Homozigot					Ağır AY Ağır MY
21	1	R202Q	Homozigot			M694V	Homozigot	Hafif MY
22	1	R202Q	Homozigot			M694V	Homozigot	Hafif MY
23	1					M680I	Heterozigot	Ağır MY
						N624K	Heterozigot	
24	1	R202Q	Homozigot					Ağır MY
25	1	R202Q	Homozigot			M694V	Homozigot	Hafif MY
26	1	R202Q	Heterozigot					Hafif MY
27	1	E148Q	Heterozigot	P369S	Heterozigot			Hafif MY
				R408Q	Heterozigot			
28	1	E148Q	Heterozigot					Ağır MY
29	1	R202Q	Homozigot			M694V	Homozigot	Ağır MY
30	2	E148Q	Heterozigot					-

31	2	R202Q	Homozigot					-
32	2					M680I	Heterozigot	-
33	2					A744S	Heterozigot	-
34	2	E148Q	Heterozigot					-
35	2	E148Q	Heterozigot			M680I	Heterozigot	-
36	2	L142R	Heterozigot					-

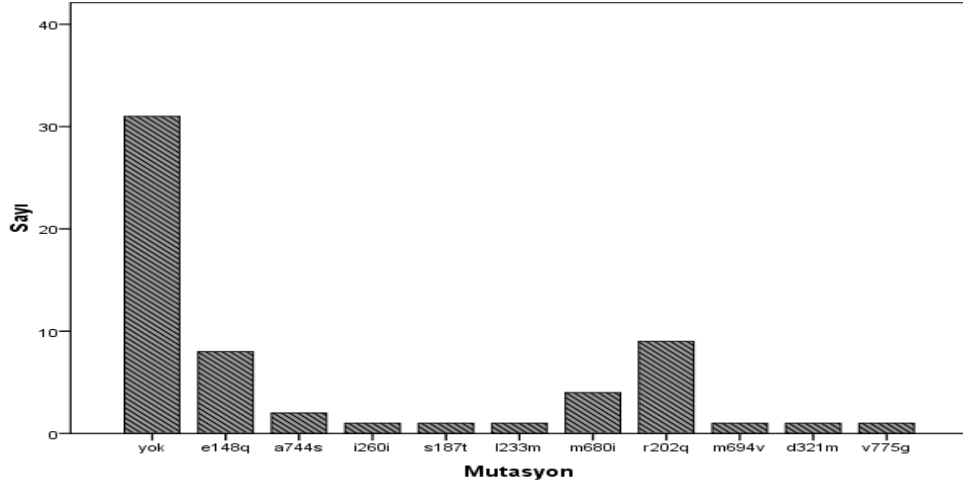
*MY: Mitral Yetersizlik **AY: Aort Yetersizliği

G2 olgularının %6 (n=3) E148Q mutasyonu, %2 (n=1) A744S mutasyonu, %4 (n=2) M680I mutasyonu, %2 (n=1) R202Q mutasyonu, %2 (n=1) L110P mutasyonu saptanmıştır. Hastaların %2 (n=1) hem E148Q, hem de M680I mutasyonu tespit edilmiştir (Grafik 4.2).



Grafik 4.2 G2 olgularında mutasyonlar

G1 hasta grubunun %51,7 (n=31) mutasyon saptanamamıştır. Hastaların %13,3 (n=8) E148Q, %3,3 (n=2) A744S, %1,7 (n=1) L260I, %1,7 (n=1) S187T, %1,7 (n=1) L233M, %6,7 (n=4) M680I, %15 (n=9) R202Q, %10 (n=6) M694V, %1,7 (n=1) L263Q, %1,7 (n=1) L110P, %1,7 (n=1) D321N, %1,7 (n=1) V775G, %1,7 (n=1) V726A, %1,7 (n=1) N624K, %1,7 (n=1) L142R, %1,7 (n=1) P369S, %1,7 (n=1) R408Q mutasyonu saptanmıştır (Grafik 4.3)



Grafik 4.3 G1 oligularının mutasyon dağılımı

5. TARTIŞMA

Artrit, çocukluk çağında sık görülen bir klinik durum olup ülkemizde çocukluk çağındaki en sık enflamatuvar nedenlerinden birisi Akut romatizmal ateş (ARA) olarak kabul edilmektedir. Ancak diğer bir neden ise tekrarlayıcı ataklarla seyreden Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) hastalığıdır. ARA GAS'na bağlı boğaz enfeksiyonundan sonra görülürken FMF otozomal resesif (OR) geçen ve çoğunlukla okul çağından itibaren klinik veren hastalıklardır. Her iki artriti birbirinden ayırt etmede bazı benzer klinik durumlardan dolayı oldukça güçleşebilmektedir. Ancak ARA artrisinde eşlik eden kardiyak, nörolojik ve deri bulguları ile beraber streptokokal enfeksiyonlar yardımcı olurken, akut başlayan ve eklemde erizipel benzeri döküntüye benzer artrit FMF'i de düşündürmektedir. Diğer ayırt edici bir kriter ise FMF hastalarında artrit tekrarlayıcı olması ile birlikte, karın ağrıları, ateş ve ailede FMF tanı ölçütlerinin varlığı ile beraber amiloidozis, renal hastalık öyküsü yardımcı olmaktadır. ARA geçirmiş hastalarda kullanılan sekonder proflaktik ajanlara rağmen bazı hastalarda artrit ile beraber aileleri huzursuz eden eklem yakınmaları ve ateş gibi enfektif endokarditi düşündüren bulgularla karşılaşmaktadır. Bu amaçla ARA geçirmiş hastalarda enfeksiyon ve artrit bulguları ile hem enfektif endokardit, hem de ARA reaktivasyonunu düşündüren bulgularından dolayı FMF araştırıldı. FMF Sefardik Yahudiler, Türkler, Kürtler, Ermeniler ve Araplar gibi topluluklarda daha sık görülmektedir (98-108). Bizim çalışmada etnik yapıya bakılmadı ve bu yönde bir not alınmadı. Ancak bölgemizde daha çok Türk, Kürt, Çerkez ve daha az oranda da Arap kökenli vatandaşlar yaşamaktadır. Ancak bölgemizin Ortadoğu ile Anadolu ve dolayısıyla Avrupa ve Asya kıtalarına açılma bölgesinde yer alması, çeşitli sosyal ve coğrafik yapılardan dolayı yakın akraba evliliğinin diğer bölgelere göre daha yüksek olacağı düşünülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun yayınladığı verilere göre 2011 yılında evliliklerde eşlerin %41'inin aile ve akraba çevresinden olduğu bildirilmiştir (181). Bu yüksek orandan yola çıkarak herhangi bir inceleme ve rapor olmasa da bu herediter hastalığın daha fazla görüleceği beklenmektedir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda akrabalık %28,4; kontrol grubu hastalarında ise %34 olarak bulunmuştur. Fakat bölgemizde tahmin edilen akraba evliliği oranı daha fazladır. Ayrıca ailesel geçen bu tür hastalıklarda bu ve benzer hastalıkların ailenin diğer bireylerinde de olması önemlidir ve bizim çalışmamızda FMF mutasyonu saptanan hasta grubunun %15, kontrol grubunun ise %4'ünde akrabalarda

FMF semptomlarının olduğu öyküden tespit edildi. Yapılan vaka bazlı çalışmalarda MEFV mutasyonu saptanan hastaların yakın akrabalarında mutasyon görülme oranının %10 artmış olduğu ve bunun genel toplumdan 10 kat fazla olduğu saptanmıştır (182).

ARA için her ne kadar herediter bir hastalık olduğu ortaya net bir şekilde konulmasa da bazı çalışmalarda genetik ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Bunun Th1 ve Th 2 hücreleri arasındaki bir etkileşim sonucu oluştuğu bildirilmektedir. Bu ilişki sonucunda da hastalığın ortaya çıktığına da inanılmaktadır (183). ARA'lı beyaz ve siyah ırklarda MHC II allelleri, HLA-DR4, DR2 artmış olması dikkati çekmiştir (42). Diğer bir çalışmaya göre ARA'lı güney Afrikalı siyahlar DR1 ve DRW6 (42) ile ayrıca ARA'lı Brezilyalılarda HLA-DR7 ve DW53 ile ilişkili bulunmuştur (43). Başka bir çalışmada ise HLA-B49 ve HLA-DR1 antigenlerin bütün ARA'lı olgularda sık rastlandığı saptanmıştır (184). Farklı bir çalışmada ise ARA ile romatizmal kalp hastalığı (RKH) kıyaslanarak yapılan çalışmada HLA class II antikorlarından DRB1*07-DQB1*0401-2 ve DRB1*07-DQB1*0302 riskli allel olabilecekleri ve HLA class II antikorlarından DRB1*06 ve DQB1*0602-8 koruyucu oldukları ileri sürülmüştür (185). Aynı çalışmada mitral kapak yetersizliği olanlarda çok sıklıkla DRB1*07 ve DQB1*0401-2'nin multikapak lezonu olanlarda ise sıklıkla DRB1*07 ve DQB1*0302 risk oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca Sydenham koresi olan hastalarda DQB1*0401-2 allelinin sıklıkla görüldüğü saptanmıştır. Genotipik kontrolde DRB1*01-DQB1*0301-DRB1*07-DQB1*0302 ve DRB1*15-DQB1*0302-DRB1*07-DQB1*0303. olanların RKH ve ARA için riskli olduğu gösterilmiştir. (185.) FMF hastalarında da hem hücre sel hem de humoral immün sistemde anormallikler klinik ve izlem den sorumlu tutulmuşlardır (186). Ancak FMF ile HLA doku antişenleri arasında ilişki gösterilememiştir (187-191). Fakat ülkemizde Kınıklı G. ve ark. (192) yaptığı bir çalışmada HLA DR-4 mutasyonu, FMF hastalarında, hasta aileleri ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif olduğu bildirilmiştir ($p<0.005$). Bizim çalışmamızda ise ne FMF ne de ARA hastalarında HLA doku grupları ile ilgili bir çalışma yapılamamıştır.

Fakat çalışmamızda ARA tanısı ile izlenen çocuklardaki FMF mutasyon sıklığı incelenmiştir. Özellikle otoimmün nedenlerle geliştiği kabul edilen vaskülitik ve bağ dokusu gibi hastalıkların FMF ile birlikte görülme ihtimalinin artmış olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalıklardan birisi HSP'dır ve Mısır'da yapılan bir Henoch-schölein Purpurası (HSP) çalışmasında 60 hastada MEFV mutasyon sıklığı incelendiğinde %61.7'sinde, kontrol grubunun ise %36.7'ünde mutasyon saptanmıştır (193). Buna

karşın Türkiye'den yapılan bir çalışmada ise HSP'li olguların %26'sında MEFV mutasyonu saptanmıştır (194). Türkiyeden başka bir çalışmada ise 76 HSP'li hastanın incelenmesinde olguların %14.4'ü heterozigot %6.6'sı homozigot ve %2.6'sı compound heterozigot saptanmıştır (195). Aynı şekilde SLE'lu olgularda FMF araştırılmış ve bu olguların %12.2'sinde en az bir adet MEFV gen mutasyonu saptanmıştır (196). Başka bir çalışmada ise %15 olarak tespit edilmiştir (197) Sistemik başlangıçlı juvenil idipatik artritli olguların ise MEFV mutasyon sıklığı %66.7 olarak değerlendirilmiştir (198). Ayrıca HLA B27'si %75.5 pozitif olan 49 hastanın 9'unda MEFV mutasyonu pozitif saptanmıştır (199). Benzer bir hastalık olan Behçet hastalığına sahip hastalar da FMF yönünden incelenmiştir. Bir çalışmada 207 hasta 200 sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında Behçet hastalığı olan hastaların 75'inde tek mutasyon ve 6 hastada compound heterozigot mutasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada E148Q ve M680I insidansının yüksek olduğu tespit edilmiştir (200).

Biz de bu çalışmada ARA geçirmiş hastalarda FMF sıklığını ve MEFV gen mutasyon prevalansını incelemeye çalıştık. Ülkemizde daha önce 2002'de Tutar ve ark. (201) tarafından romatizmal kalp hastalığı olanlarda MEFV gen mutasyonları incelenmiştir. Yapılan değerlendirmede ARA olgularının %22,2'sinde MEFV gen mutasyonu varlığı gösterilmiştir (27 hastanın 6 tanesinde pozitif). Fakat bu çalışmada sadece M694V, M680I ve V726A bakılmıştır (201). Buna karşın bizim çalışmamızda ise incelenen 60 ARA tanılı hastanın %48,3 (29 hasta), kontrol grubunun ise %14'ünde pozitif mutasyon tespit edildi ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda bu oranın daha yüksek olması, akraba evliliğinin bölgemizde daha yaygın olması, çalışmadaki vaka sayısının farklılığından ve Tutar ile arkadaşlarından (201) daha fazla ekzon bölgesinin taranmasından kaynaklanabilir. Sağlıklı grubun ise %14'ünde MEFV mutasyonu saptandı. Halbuki daha önce yapılan çalışmalarda FMF görülme sıklığı; Sefardik Yahudilerin %37'inde, Askenazi olmayan Yahudilerin %27'sinde, Türk'lerin %12, Ermeniler'de %24 ve ABD'de yaşayan Ermeniler'de ise %1-2 civarındadır (202). Bizim sağlıklı kontrol grubundaki MEFV gen mutasyon oranı daha önce bildirilmiş orandan hafif fazladır. Daha önce Tekin ve ark. (203) yaptığı çalışmada FMF hastalarının %5,5'inde hem klinik hem de laboratuvar olarak ARA'yı destekleyen bulgular saptanmıştır. Biz FMF hastalarını taramadık. Bizim çalışmamızda ARA'lı grupta Tutar ve arkadaşlarından (201) farklı olarak ekzon bölgesine göre yapılan değerlendirmede mutasyonların %33'ü Ekzon 2, %3.3'ü Ekzon 3 ve %21.7 Ekzon 10 bölgesinden saptanmıştır. Kontrol grubunda ise Ekzon 3'te mutasyon saptanmazken Ekzon 2

bögesinden 5 ve Ekzon 10 bölgesinden 3 olguda mutasyon tespit edilmiştir. Bu farklılık bölgedeki etnik farklılıktan kaynaklanabilir. Ayrıca çalışmamızda ARA'lı hasta grubunda en sık saptanan mutasyonlar; R202Q 9 hastada (%15), E148Q 8 hastada (%13,3), M694V 6 hastada (%10), M680I 4 hastada (%6,7) olarak değerlendirilmiştir. Diğer nadir görülen mutasyonlar ise 2 hastada A744S, birer hastada L260I, S187T, L233M, L263Q, L110P, D321N, V775G, V726A, N624K, L142R, P369S ve R408Q mutasyonları olarak saptanmıştır. Tutar ve arkadaşları (201) bu mutasyonları inceleyememişlerdir bu da bakılan Ekzon sayısındaki kısıtlılıktan kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda kontrol grubunda ise 3 olguda E148Q, 2 olguda M680I, birer olguda A744S, R202Q, L110P mutasyonları saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ARA grubunda 6 hastada compound heterozigot, 10 olguda homozigot mutasyon tespit edilmiştir. Ayrıca ARA grubundan 10 hastada R202Q'nun homozigot mutasyonu, 5 hastada M694V homozigot mutasyonu saptandı. A744S ve L263Q gen mutasyonları da birer kişide homozigot olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ise R202Q gen mutasyonu bir olguda homozigot olarak saptanırken 1 olguda ise compound heterozigot mutasyon tespit edildi. R202Q (c.605G>A) mutasyonunun Türk toplumunda sık görüldüğü bilinmektedir (204). Bu genin polimorfizmin sıklıkla FMF kliniği ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Literatürde 10. ekzon üzerinde yer alan M694V ile V726A mutasyonları sıklıkla bildirilirken (205) ve hastalık ciddiyetinde yer alırken bizim çalışmamızda Ekzon 2'deki mutasyonlar daha sık (21 hasta) gözlemlenmiştir. Ayrıca Ekzon 2 de yer alan E148Q mutasyonu 8 hastada heterozigot olarak saptanmıştır. E148Q mutasyonu hafif klinik tablodan sorumlu tutulmaktadır (206). Buna rağmen heterozigot mutasyonların varlığının bazal inflamasyon varlığı nedeniyle hastalık gelişimine yatkınlık oluşturdukları kabul edilmektedir (207).

FMF'li ARA hastalarının romatizmal kalp hastalığını artırıp artırmayacağı bilinmemektedir. Ancak buna yönelik yapılan bir çalışmada 100 romatizmal kalp hastası 100 kontrol vakası ile kıyaslanmıştır (208). Romatizmal kalp hastalarının %22'sinde, kontrol grubunun ise %24'ünde mutasyon saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda ARA'li olgularda romatizmal kalp hastalığı gelişimi için risk oluşturmayacağı iddia edilmiştir. Benzer bir çalışmada ise 103 kişilik romatizmal kalp hastası benzer sayıdaki sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında romatizmal kalp hastalığı olanların %25,2'inde, kontrol grubun ise % 23,3 ünde FMF gen mutasyonları saptanmıştır (209). Bu her çalışmada da kontrol grubunda bizim kontrol grubumuzdan daha fazla mutasyon saptanması bölgesel ve ırksal farklılıklardan kaynaklanabilir.

Çünkü birinci çalışma asker popülasyonda, ikinci çalışma ise doğu Anadolu bölgesinde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda ARA olguları değerlendirilmiş, romatizmal kalp hastalığı olanlar ayrıştırılmamıştır.

FMF gen mutasyonlarının varlığı hastalığın bir göstergesi olup olmayacağı bilinmemektedir. Çünkü FMF hastalığı otozomal resesif geçen bir hastalıktır ve iki genin homozigot varlığı gerekmektedir. Ancak gösterilemeyen mutasyonların varlığı ve mutasyonlara göre hastalık kliniğinin değişkenlik göstermesinden dolayı MEFV gen mutasyonları önem arz etmektedir. Bu tartışmalı durumu açıklamak üzere tipik FMF bulguları olmayan ancak MEFV gen mutasyonu taşıyan kişiler "atipik FMF" hastalığı olabileceği de vurgulanmaktadır (210). Bununla birlikte son yıllarda yapılan başka bir tanımlama da da fenotip 3 başlığı altında klinik bulguları olmayan ancak MEFV gen mutasyonları ihtiva eden bir grup tanımlanmıştır (211). Ayrıca heterozigot mutasyon taşınmasının "hafif" veya "tam olmayan FMF" veya "FMF-Like", "atipik FMF" olarak adlandırılmıştır. Bu atipik hasta grubunda da amiloidozis için risk olabileceği vurgulandığından mutasyonu olan hastaların dikkatli izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (211.)

Çok küçük yaştaki hastalara klinik tanı konulmasının oldukça dikkatli yapılması gerektiği bildirilmektedir. MEFV mutasyon incelemesinde 1 aleli pozitif bulunan 33 tane 6 yaşından küçük çocuk, homozigot ve compound heterozigot FMF klinik bulgularını taşıyan kontrol grubu ile kıyaslandığında heterozigotların klinik seyirlerinin homozigotlardan daha hafif olduğu, puberte ile birlikte 8 hastadan 5'inde kliniğin tamamen kaybolduğu ve kolşisin tedavisinin sonlandırılmasını düşündürecek şekilde ulaştığı, inflamasyon bulgularının kaybolduğu saptanmıştır (212). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun yaş ortalaması $12,85 \pm 2.9$ yıldır ve klinik ile ilgili çalışma ve izlem yapılamadı.

Türkiye'den yapılan bir çalışmada nadir görülen (A744S, P369S, K695R, R761H, F479L) mutasyonlar ile sık görülen (M694V, V726A, M680I) mutasyonlar kıyaslandı ancak 217 hasta değerlendirilmiştir (213). Sonuçta sık ve seyrek görülen mutasyonlar ile hastalığın şiddetinde farklılık saptanmamıştır (213). Ayrıca sık ve nadir görülen heterozigot mutasyona sahip hastaların aynı ciddiyetle izlenmesi gerektiği bildirilmiştir (213). Bunlara karşılık FMF hastalığı olan olguların yaklaşık %10-20'sinde genetik olarak MEFV gen mutasyonlarını taşımadıkları da bildirilmiştir (214).

Bölgemizdeki bildirimler değerlendirildiğinde; Gaziantep'te yapılan 3341 kişilik FMF şüphesi olan hastanın taranması yapılmış mutasyon saptananların %62.3'ünün

heterozigot, %14.5'nin compound heterozigot, %21.8'inin homozigot ve %1.32 olguda ise kompleks genotipte oldukları tespit edilmiştir (215). Komşu vilayet olmasına rağmen burada görülen mutasyonlar M694V (%41,77), E148Q (%21,88), M680I(G/C) (%8,98) ve V726A (%8,31) olarak ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmada Ekzon 2 ve 10 değerlendirilmiştir. Benzer etnik yapıya sahip olmasına rağmen bizim çalışmamızda se M694V daha az sıklıkta saptanırken ARA'lı vakalarda R202Q mutasyonu saha fazla saptanmıştır. Bu gen mutasyonu 1273 kişilik mutasyon saptanan grupta ise hiç tarif edilmemiştir (215). Bizim çalışmamızda da normal FMF tanısı ile izlenen hastalar çalışmaya alınmadığından R202Q'nun klinik etkisi incelenememiştir. Ancak oranın normal popülasyonda verilenden daha fazla olması bu mutasyonun ARA'lı hastalarda daha fazla görülebileceği şüphesini uyandırmaktadır ve buna yönelik daha geniş kapsamlı çalışma yapılmasını gerekmektedir. Benzer olarak komşu il olan Adana'da 124 hastanın sonucu değerlendirilmiş ve R202Q oranı bildirilmemiştir (216). Başka bir çalışmada da bezer mutasyona rastlanmamıştır (217). Diğer bir komşu ilimiz olan Adıyaman'dan bildirilen olgular değerlendirildiğinde R202Q ve E148Q oranı bildirilmemiştir. Adıyaman'dan bildirilen olguların büyük kısmını V726A (%50,0), M694V (%38,5), M680I (%7,7) ve M694I (%3,8) oluşturmuştur (205). Fakat diğer bir komşu ilimiz olan Hatay'dan bildirilen çalışmada R202Q %21,35 olarak saptanırken, diğer saptanan mutasyonlar da E148Q (%8,85), M694V (%7,95), M680I (%2,40), V726A (%1,85), M694I (%0,95), A744S (%0,80), R761H (%0,55), P283L (%0,35), K695R (%0,20), E230K (%0,15), L110P (%0,10), I247V (%0,05), G196W (%0,05) ve G304R (%0,05) olarak bildirilmiştir (218). Bizim ilimizden uzakta yer alan Diyarbakır'da ise E148Q (%40,1), M694V (%25,9), V726A (%15,8), R761H (%7,4), M680I (%6,8) ve P369S (%4,1) saptanmıştır. Çevre illerde E148Q bildirilmese de bizim çalışmamızdaki veriler E148Q nedeniyle Diyarbakır verilerine kısmen benzemektedir (219).

MEFV gen mutasyonlarından E148Q ve R202Q literatürde çok ciddi FMF kliniğinden sorumlu tutulmamaktadır. Ancak bizim izlediğimiz hastalarda bütün mutasyonlara sahip olan ve olmayanlarda farklı bir klinik tablo farkedilmemiştir. Ağır amiloidoz gelişiminden sorumlu tutulan M694V mutasyonuna sahip bireylerde diğer mutasyonları olan hastalardan farklı bir klinik ARA kliniğine rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak yapılan çalışmada ARA'lı olgularda FMF hastalığına ait MEFV gen mutasyonu oranı normal sağlıklı toplumdaki daha yüksek çıkmıştır. Ayrıca normal popülasyona sık olarak saptanmayan R20Q ve E148Q gibi Ekzon 2 deki mutasyonların

ARA'lı hastalarda kontrol grubundan ve daha önce bildirilmiş çalışmalardan daha yüksek olduğu tespit edildi. Bölgedeki etnik farklılığın göstergesi olarak homozigot ve compound heterozigot MEFV gen mutasyonlarının sıklığı artmış olarak tespit edildi. R202Q ile birlikte Ekzon 10'daki M694V mutasyon sıklığının yüksek olması nedeniyle ARA'lı hastalar FMF kliniği yönünden incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca bu hastaların amiloidoz yönünden izlenmesi ve ARA gelişimi için risk oluşturup oluşturmadığının saptanması için R202Q mutasyonu saptanan hastaların daha detaylı çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmada ARA tanısı ile izlenen hastalarda FMF'e ait MEVF gen mutasyonları incelenerek FMF'in klinik seyir ve prognozu hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.
- Çalışma KSU Tıp Fakültesi Yerel Etik komite tarafından değerlendirilerek onay alınmış ve daha sonra KSU Rektörlüğü 2014/4-27 D sayı 25-11-2014 tarihli fon desteği ile gerçekleştirilmiştir.
- Bu çalışmada Ekzon 2, 3 ve 10'daki FMF'e ait MEVF gen mutasyonları ve FMF gen analizi, ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer cihazı ile sekans yöntemi kullanılarak incelendi.
- Bu çalışmada daha önce FMF tanısı almamış ve FMF kliniğinden şüphelenilmemiş 60 ARA tanısıyla izleme alınmış hastanın FMF gen mutasyonları ile sağlıklı olarak bilinen ve daha önce FMF hastalığından şüphelenilmemiş 50 olgu ile kıyaslanmıştır.
- %48,3'ünde heterozigot veya homozigot mutasyon saptandı. Buna karşın kontrol olgularının %14'ünde MEVF mutasyonu saptandı ($p<0.001$). Bu oran genel toplum bazlı çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur. Atipik bulguları olan ARA hastalarında FMF araştırılması gerekmektedir
 - ARA hastalarında Ekzon 2 ve Ekzon 10'daki mutasyonlar sıklıkla saptanmıştır. Mutasyonların %33'ü Ekzon 2, %3.3'ü Ekzon 3 ve %21.7 Ekzon 10 bölgesinden saptanmıştır. Kontrol grubunda ise Ekzon 3'te mutasyon saptanmazken Ekzon 2 bölgesinden 5 ve Ekzon 10 bölgesinden 3 olguda mutasyon tespit edilmiştir. Bu farklı mutasyonların saptanması;
 - Bu farklılık bölgedeki etnik farklılıktan kaynaklanabilir.
 - ARA'lı hasta grubunda en sık saptanan mutasyonlar; R202Q, E148Q M694V ve M680I olarak değerlendirilmiştir. Daha nadir mutasyonlar ise A744S, L260I, S187T, L233M, L263Q, L110P, D321N, V775G, V726A, N624K, L142R, P369S ve R408Q mutasyonları olarak saptanmıştır.
- R202Q mutasyonu daha önce ARA'lı hastalarda bildirilmemiştir. Çalışmamızda ARA grubundan 10 hastada R202Q'nun homozigot mutasyonu saptanmıştır. Çevre iller olan Adıyaman, Adana, Hatay, Gaziantep illerinde bu mutasyona pek rastlanmamıştır. Bu mutasyon sıklığının artmış olması hastalık gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilebilir

- Sık görüldüğü bilinen M694V mutasyonu da R202'dan daha az görülmüş olmasına rağmen 5 hastada M694V homozigot mutasyonu saptanmıştır.
 - Ailelerine bilgi verilmiştir. Ancak amiloidoz gelişimi riski nedeniyle bu hastaların uzun süreli tedaviyle birlikte takipleri gerekmektedir
 - Literatürde 10. ekzon üzerinde yer alan M694V ile V726A mutasyonları sıklıkla bildirilirken ARA grubuna Ekzon 2'deki mutasyonların daha sık olduğu görüldü.
- R202Q'nun ARA kliniğindeki yeri detaylı araştırılmalıdır
 - ARA'lı hasta grubunda 6 hastada compound heterozigot, 10 olguda homozigot mutasyon tespit edilmiştir.
- A744S ve L263Q gen mutasyonları da birer kişide homozigot olarak değerlendirildi.
- Kontrol grubunda ise R202Q gen mutasyonu bir olguda homozigot olarak saptanırken 1 olguda ise compound heterozigot mutasyon tespit edildi.
- E148Q mutasyonu 8 hastada heterozigot olarak saptanmıştır.
 - Diğer bölgelerden yapılan çalışmalarda R202Q ve E148Q mutasyonlarının sıklığı çalışma grubundan daha azdır. Ayrıca kontrol grubunda da toplumu temsil etmesi nedeniyle daha az sıklıkta saptanmıştır. Bu mutasyonların daha sık saptanması;
 - Bölgemizin etnik farklılığından kaynaklanabilir
 - ARA kliniğine neden olmalarını açıklayabilir
 - Streptokokal enfeksiyon ajanlarının inokulasyonuna katkıda bulunmuş olabilir
 - ARA hastaları yüksek MEFV gen mutasyonu sıklığı nedeniyle amiloidoz gelişiminin önlenmesi açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir

7. KAYNAKLAR

1. Riise ØR, Handeland KS, Cvancarova M, et all. Incidence and characteristics of arthritis in Norwegian children: a population-based study. *Pediatrics* 2008;121:299-306.
2. Ann Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, et all. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Rheum Dis* 2002;61:911-5.
3. Peter C. English. Emergence of Rheumatic Fever in the Nineteenth Century. *The Milbank Quarterly* 1989:33-49
4. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and acute rheumatic heart disease. *Clinical epidemiology* 2011;3 67-84.
5. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366: 155–68
6. Saltik IL. Akut Romatizmal Ateş. *The Journal of Current Pediatrics. Güncel Pediatri.* 2007;5:1
7. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et all. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:685-94.
8. Lawrence JG, Carapetis JR, Griffiths K, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. *Circulation* 2013; 128:492-501
9. Parnaby MG, Carapetis JR. Rheumatic fever in indigenous Australian children. *J Paediatr Child Health* 2010; 46:527-33
10. Seckeler MD, Barton LL, Brownstein R. The persistent challenge of rheumatic fever in the Northern Mariana Islands. *Int J Infect Dis* 2010; 14:226-9
11. Carapetis JR. Rheumatic heart disease in developing countries. *N Engl J Med* 2007; 357:439-41
12. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart* 2008; 94:1534-40.
13. Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet* 1997; 349:935-42.
14. Markowitz M, Gerber MA. Rheumatic fever: recent outbreaks of an old disease. *Conn Med* 1987; 51:229-33.

15. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, et al. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. *Clin Infect Dis* 2006; 42:441-7.
16. Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J Infect Dis* 1992; 166:374-82.
17. Whitnack E, Bisno L. Rheumatic fever and other immunologically-mediated cardiac diseases. In: *Clinical immunology*, Parker C (Ed), WB Saunders, Philadelphia 1980.2:894-929.
18. Stetson Ca, Rammelkamp Ch Jr, Krause Rm, et al. Epidemic acute nephritis: studies on etiology, natural history and prevention. *Medicine (Baltimore)* 1955; 34:431-50.
19. Anthony BF, Kaplan EL, Wannamaker LW, et al. Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of the skin and of the respiratory tract. *J Clin Invest* 1969; 48:1697-704.
20. Kaplan EL, Bisno AL. Antecedent streptococcal infection in acute rheumatic fever. *Clin Infect Dis* 2006; 43:690-2.
21. Denny Fw, Wannamaker Lw, Brink Wr, et al. Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcal infection. *J Am Med Assoc* 1950; 143:151-3.
22. Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, et al. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:1-7.
23. Stollerman Gh, Lewis Aj, Schultz I, et al. Relationship of immune response to group A streptococci to the course of acute, chronic and recurrent rheumatic fever. *Am J Med* 1956; 20:163-9.
24. Potter EV, Svartman M, Mohammed I, et al. Tropical acute rheumatic fever and associated streptococcal infections compared with concurrent acute glomerulonephritis. *J Pediatr* 1978; 92:325-33.
25. Bessen DE, Sotir CM, Readdy TL, et al. Genetic correlates of throat and skin isolates of group A streptococci. *J Infect Dis* 1996; 173:896-900.
26. Cywes C, Stamenkovic I, Wessels MR. CD44 as a receptor for colonization of the pharynx by group A Streptococcus. *J Clin Invest* 2000; 106:995-1002.

27. Bessen D, Jones KF, Fischetti VA. Evidence for two distinct classes of streptococcal M protein and their relationship to rheumatic fever. *J Exp Med* 1989; 169:269-83
28. Kaplan EL, Anthony BF, Chapman SS, et al. The influence of the site of infection on the immune response to group A streptococci. *J Clin Invest* 1970; 49:1405-14.
29. Bisno AL, Nelson KE. Type-specific opsonic antibodies in streptococcal pyoderma. *Infect Immun* 1974; 10:1356-61.
30. Van de Rijn I, Zabriskie JB, McCarty M. Group A streptococcal antigens cross-reactive with myocardium. Purification of heart-reactive antibody and isolation and characterization of the streptococcal antigen. *J. Exp. Med.* 146:579-99.
31. Dale JB, Beachey EH. Epitopes of streptococcal M proteins shared with cardiac myosin. *J Exp Med* 1985; 162:583-91.
32. Cunningham MW, McCormack JM, Fenderson PG, et al. Human and murine antibodies cross-reactive with streptococcal M protein and myosin recognize the sequence GLN-LYS-SER-LYS-GLN in M protein. *J Immunol* 1989; 143:2677-83
33. Cunningham MW, McCormack JM, Talaber LR, et al. Human monoclonal antibodies reactive with antigens of the group A Streptococcus and human heart. *J Immunol* 1988; 141:2760-6
34. Galvin JE, Hemric ME, Ward K, et al. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. *J Clin Invest* 2000; 106:217-24
35. Quinn A, Kosanke S, Fischetti VA, et al. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal m protein. *Infect Immun* 2001; 69:4072-8
36. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, et al. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med* 2003; 9:914-20
37. Cheadle WB. Harvean lectures on the various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life. *Lancet* 1889; 1:821-32
38. Wilson MG, Schweitzer MD, Lubschez R. The familial epidemiology of rheumatic fever. *J Pediatr* 1943; 44:468- 76
39. Taranta A, Torosdag S, Metrakos JD, et al. Rheumatic fever in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation* 1959; 20:778-92
40. Glynn Le, Holborow Ej. Relation between blood groups, secretor status and susceptibility to rheumatic fever. *Arthritis Rheum* 1961; 4:203-7

41. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RCJ, et al. Presence of a nonHLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989; 83: 1710–6.
42. Maharaj B, Hammond MG, Appadoo B, et al. HLA-A, B, DR, and DQ antigens in black patients with severe chronic rheumatic heart disease. *Circulation* 1987; 76:259-61
43. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, et al. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. *Circulation* 1991; 83:1995-8
44. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *Jama* 1944; 126:481-4
45. Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1965; 32:664-8
46. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. *JAMA*. 1992. 21;268,2069-73. Erratum in: *JAMA* 1993. 27;269-476.
47. Ferrieri P, Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation* 2002; 106:2521-3
48. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/en/cvd_tr923.pdf
49. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001; 85:223-7
50. Feinstein Ar, Spagnuolo M. The clinical patterns of acute rheumatic fever: a reappraisal. *Medicine (Baltimore)* 1962; 41:279-305
51. Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ. The return of acute rheumatic fever in young adults. *JAMA* 1989; 262:2557-61
52. Fortuin NJ, Craige E. On the mechanism of the Austin Flint murmur. *Circulation* 1972; 45:558-70
53. <http://www.ijppsjournal.com/Vol4Suppl4/4572.pdf>.
54. [www.nhf.org.nz/files/ Guide for use of echocardiography in acute rheumatic fever](http://www.nhf.org.nz/files/Guide%20for%20use%20of%20echocardiography%20in%20acute%20rheumatic%20fever.pdf)
55. Sacks L, Feinstein Ar, Taranta A. A controlled psychologic study of Sydenham's chorea. *J Pediatr* 1962; 61:714-22
56. Eshel G, Lahat E, Azizi E, et al. Chorea as a manifestation of rheumatic fever--a 30-year survey (1960-1990). *Eur J Pediatr* 1993; 152:645-6.

57. Burke Jb. Erythema marginatum. *Arch Dis Child* 1955; 30:359-65.
58. Perry CB. Erythema marginatum (rheumaticum). *Arch Dis Child* 1937; 12:233-8.
59. Anita K.M. Zaidi and Donald A. Rheumatic fever in *The Nelson Textbook of Pediatrics*. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. WB Saunders Company. 18 th edition. Philadelphia 2007: 1140-5.
60. Figueroa F, Gonzalez M, Carrion F, et al. Restriction in the usage of variable beta regions in T-cells infiltrating valvular tissue from rheumatic heart disease patients. *J Autoimmun* 2002; 19: 233–40
61. Harris TN. The erythrocyte sedimentation rate in rheumatic fever: Its significance in adolescent and overweight children. *Am J Med Sci* 1945; 210:173-80.
62. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, et al. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic "silent" mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997; 20:924-6.
63. Gibofsky A, Zabriskie JB. Rheumatic fever: new insights into an old disease. *Bull Rheum Dis*. 1993;42:5-7.
64. Schaffer FM, Agarwal R, Helm J, et al. Poststreptococcal reactive arthritis and silent carditis: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 1994; 93:837-9.
65. Arnold MH, Tyndall A. Poststreptococcal reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:686-8.
66. Aviles RJ, Ramakrishna G, Mohr DN, et al. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: a case series. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:144-7.
67. Jansen TL, Janssen M, de Jong AJ, et al. Post-streptococcal reactive arthritis: a clinical and serological description, revealing its distinction from acute rheumatic fever. *J Intern Med* 1999; 245:261-7.
68. Mackie SL, Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:949-54.
69. Moorthy LN, Gaur S, Peterson MG, et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: a retrospective study. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48:174-82
70. Moon RY, Greene MG, Rehe GT, et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: a potential predecessor of rheumatic heart disease. *J Rheumatol* 1995; 22:529-32.
71. Crea Ma, Mortimer Ea Jr. The nature of scarlatinal arthritis. *Pediatrics* 1959; 23:879-84.

72. De Cunto CL, Giannini EH, Fink CW, et al. Prognosis of children with poststreptococcal reactive arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:683-6.
73. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009; 119:1541-51.
74. McCallum Ah. Natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Ten-year report of a co-operative clinical trial of a.c.t.h., cortisone, and Aspirin. *Br med j*. 1965 sep 11;2:607-13
75. Albert DA, Harel L, Karrison T. The treatment of rheumatic carditis: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:1-12.
76. The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Ten-year report of a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone, and aspirin. *Circulation* 1965; 32:457-76
77. Haffejee IE, Moosa A. A double-blind placebo-controlled trial of prednisone in active rheumatic carditis. *Ann Trop Paediatr* 1990; 10:395-400.
78. Human DG, Hill ID, Fraser CB. Treatment choice in acute rheumatic carditis. *Arch Dis Child* 1984; 59:410-3.
79. Cilliers A, Manyemba J, Adler AJ, et al. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6:CD003176
80. Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. *BMJ* 2006; 333:1153.
81. Skoularigis J, Sinovich V, Joubert G, et al. Evaluation of the long-term results of mitral valve repair in 254 young patients with rheumatic mitral regurgitation. *Circulation* 1994; 90:III167-74.
82. Walsh W, Brown A, Carapetis J; RF/RHD Guideline Development Working Group; National Heart Foundation of Australia; Cardiac Society of Australia and New Zealand. The diagnosis and management of chronic rheumatic heart disease—an Australian guideline. *Heart Lung Circ*. 2008;17:271-89.
83. Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. *BMJ* 2006; 333:1153-6.

84. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child* 1999; 80:353-8.
85. Oosterveer DM, Overweg-Plandsoen WC, Roos RA. Sydenham's chorea: a practical overview of the current literature. *Pediatr Neurol* 2010; 43:1-6.
86. al-Eissa A. Sydenham's chorea: A new look at an old disease. *Br J Clin Pract* 1993; 47:14-6.
87. Thatai D, Turi ZG. Current Guidelines for the Treatment of patients with Rheumatic Fever. *Drugs* 1999; 57: 545-55
88. Daoud AS, Zaki M, Shakir R, et al. Effectiveness of sodium valproate in the treatment of Sydenham's chorea. *Neurology* 1990; 40: 1140-1
89. Genel F, Arslanoglu S, Uran N, et al. Sydenham's chorea; clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Dev* 2002; 24: 73-6
90. Denny Fw, Wannamaker Lw, Brink Wr, et al. Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcal infection. *J Am Med Assoc* 1950; 143:151-3
91. Bland Ef, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation* 1951; 4:836-43.
92. Majeed HA, Yousof AM, Khuffash FA, et al. The natural history of acute rheumatic fever in Kuwait: a prospective six year follow-up report. *J Chronic Dis* 1986; 39:361-9.
93. Gordis L, Lilienfeld A, Rodriguez R. Studies in the epidemiology and preventability of rheumatic fever. II. Socio-economic factors and the incidence of acute attacks. *J Chronic Dis* 1969; 21:655-66
94. Stollerman Gh, Rusoff Jh. Prophylaxis against group A streptococcal infections in rheumatic fever patients; use of new repository penicillin preparation. *J Am Med Assoc* 1952; 150:1571-5.
95. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. International Rheumatic Fever Study Group. *Lancet* 1991; 337:1308-10
96. Feinstein Ar, Wood Hf, Epstein Ja, et al. A controlled study of three methods of prophylaxis against streptococcal infection in a population of rheumatic children. II. Results of the first three years of the study, including methods for evaluating the maintenance of oral prophylaxis. *N Engl J Med* 1959; 260:697-702.

97. Ahmed S, Ayoub EM, Scornik JC, et al. Poststreptococcal reactive arthritis: clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1096-102.
98. Sohar E, Gafni J, Pras M et al. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am. J Med* 1967; 43:227-53.
99. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HA, et al. Familial Mediterranean Fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs-A study of 175 patients and review of the literature. *Quarterly J Med* 1986;233:837-47.
100. Armenian HK, Shaar KH. Epidemiologic observation in familial paroxysmal polyserositis. *Epidemiologic Review* 1986;8:106-16
101. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr* 1989;148:636-41
102. Gedaqkia A, Adar A, Gerodisher R. Familial Mediterranean Fever in children. *J Rheum* 1992;19:1-9
103. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996;155:540-4
104. Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, et al. Familial Mediterranean Fever in Turkish children. In: First international conference on Familial Mediterranean Fever proceedings bok, London and Tel Aviv: Freund, 1997: 168-72
105. Saatçi Ü, Özen S. Familial Mediterranean Fever in children; report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156:819-23
106. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arth Rheum* 1996; 26: 612-27.
107. Kasapçopur Ö, Arısoy N, Ailesel Akdeniz Ateşi. *Hipokrat* 1997; 65:25-9
108. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998;351: 659-64
109. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;69:453-62
110. Pras E, Langevitz P, Livneh A et al. Genotype-phenotype correlation in familial mediterranean fever (a preliminary report). In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial Mediterranean Fever*. Tel Aviv: Freund Publishing House , 1997: 260-4
111. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *Amyloid* 1999;6:1-6

112. S.E. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. (Letter) *New Eng J Med* 1972;287:1302
113. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Genotype-phenotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Eur J Hum Genet* 1998;6:95-7
114. Pras M. Familial Mediterranean fever : from the clinical syndrome to the cloning of the Pyrine gene. *Scand J Rheumatol* 1998;27:92-7
115. Brik R, Shinawi M, Kepten I, et al. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999; 103:70.
116. Shohat M, Livneh A, Zemer D, et al. Twin studies in familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1992; 44:179-82
117. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:268-97
118. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet* 2001; 102:272-6.
119. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* 2009; 60:1851-61.
120. Gruberg L, Aksentijevich I, Pras E, et al. Mapping of the familial Mediterranean fever gene to chromosome 16. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 241–2.
121. Shohat M, Bu X, Shohat T, et al. The gene for familial Mediterranean fever in both Armenians and non-Ashkenazi Jews is linked to the alpha-globin complex on 16p: evidence for locus homogeneity. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 1349–54
122. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326: 1509–13.
123. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95: 3223–31.

124. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3679–89.
125. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, et al. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood* 2000; 96: 727–31
126. Tidow N, Chen X, Müller C, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 2000; 95:1451-5
127. Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med* 2004; 200:5519
128. Drenth JP, van der Meer JW. The inflammasome-a linebacker of innate defense. *N Engl J Med* 2006; 355:730.
129. <http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-familial-mediterranean-fever>
130. Koné 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. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:1275-9
131. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2000; 27:1703-7.
132. Majeed HA, El-Shanti H, Al-Khateeb MS, et al. Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:371-6.
133. Centola M, Kastner D, and the International FMF Consortium. Cloning of MEVF: Implications for the pathophysiology of familial Mediterranean fever. In: *Familial Mediterranean Fever*, Sohar E, Gafni J, Pras M (Eds), Freund Publishing House, London 1997.
134. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:473-83.
135. Pras M. Amyloidosis of familial mediterranean fever and the MEFV gene. *Amyloid* 2000; 7:289-93.

136. Touitou I, Picot MC, Domingo C, et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2001; 44:163-9.
137. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000; 67:1136-43.
138. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, et al. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol* 2004; 31:1139-42.
139. Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, et al. Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial Mediterranean fever regulates translocation of the marenostrin/pyrin protein to the nucleus. *Hum Mol Genet* 2000; 9:3001-9.
140. Matzner Y, Partridge RE, Levy M, et al. Diminished activity of a chemotactic inhibitor in synovial fluids from patients with familial Mediterranean fever. *Blood* 1984; 63:629-33.
141. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984; 311:287-90.
142. Ayesh SK, Azar Y, Barghouti II, et al. Purification and characterization of a C5a-inactivating enzyme from human peritoneal fluid. *Blood* 1995; 85:3503-9.
143. Ayesh SK, Azar Y, Babior BM, et al. Inactivation of interleukin-8 by the C5a-inactivating protease from serosal fluid. *Blood* 1993; 81:1424-7.
144. Konstantopoulos K, Kante A. Familial Mediterranean Fever N.Z. *Med J* 2004; 06;117:1007-9
145. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:477-98
146. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol Suppl* 1992; 35:1-9
147. Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai A. Acute orchitis in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1988;109:164-5
148. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:268-97

149. Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med* 2004; 200:551-8
150. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291:932-4.
151. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, et al. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med* 1974; 291:934-7
152. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1974; 81:792-4
153. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-familial-mediterranean-fever>.
154. Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2007; 34:1540-4.
155. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, et al. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol* 2003; 30:2620-3
156. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpinar H, et al. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1997; 36:1005-8
157. Tunca M, Akar S, Soytürk M, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:37-40
158. Tweezer-Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, et al. Interferon-alpha as a treatment modality for colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2008; 35:1362-5.
159. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, et al. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:41-4
160. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, et al. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:99-103.
161. Ozgocmen S, Ozçakar L, Ardicoglu O, et al. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clin Rheumatol* 2006; 25:83-7.

162. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, et al. Infliximab treatment of Familial Mediterranean fever and its effect on secondary AA amyloidosis. *J Clin Rheumatol* 2004; 10:134-7.
163. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, et al. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2008; 167:695-6.
164. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, et al. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med* 2007; 146:825-6.
165. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157:533-41.
166. Akgul O, Kilic E, Kilic G, et al. Efficacy and safety of biologic treatments in Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Sci* 2013; 346:137-41.
167. Wright DG, Wolff SM, Fauci AS, et al. Efficacy of intermittent colchicine therapy in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1977; 86:162-5.
168. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:509-14.
169. Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314:1001-5.
170. Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, et al. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 82:705-6.
171. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, et al. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1804-11.
172. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1992; 116:426.
173. Livneh A, Zemer D, Siegal B, et al. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992; 60:418-22
174. Sayarlioglu H, Erkoc R, Sayarlioglu M, et al. Successful treatment of nephrotic syndrome due to FMF amyloidosis with azathioprine: report of three Turkish cases. *Rheumatol Int* 2006; 27:197-9.

175. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, et al. The effects of long-term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia* 1986; 18:420-6.
176. Bremner WJ, Paulsen CA. Colchicine and testicular function in man. *N Engl J Med* 1976; 294:1384-5.
177. Ozçakar ZB, Kadioğlu G, Siklar Z, et al. The effect of colchicine on physical growth in children with familial mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2010; 169:825-8.
178. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatr* 2012; 161:1142-6.
179. Goldbart A, Press J, Sofer S, et al. Near fatal acute colchicine intoxication in a child. A case report. *Eur J Pediatr* 2000; 159:895-7.
180. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119:474-83.
181. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13662>
182. Camus D, Shinar Y, Aamar S, et all. 'Silent' carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. *Clin Genet* 2012;82:288-91
183. Azevedo PM, Pereira RR, Guilherme L. Understanding rheumatic fever. *Rheumatol Int* 2012;32:1113-20.
184. Donadi EA, Smith AG, Louzada-Júnior P, et al. HLA class I and class II profiles of patients presenting with Sydenham's chorea. *J Neurol* 2000;247:122-8.
185. Stanevicha V, Eglite J, Sochnevs A, et al. HLA class II associations with rheumatic heart disease among clinically homogeneous patients in children in Latvia. *Arthritis Res Ther* 2003;5:340-6.
186. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Laboratory examinations In *Recurrent Polyserositis*. New York: Elsevier North Holland, 1981; 87-96
187. Chaouat Y, Tormen JP, Godeau P, et al. HLA markers and periodic disease [familial Mediterranean fever (FMF)] (Abstract). *Nouv Presse Med* 1977; 6: 2949-53
188. Chaouat Y, Tormen JP, Dausset JHJ. HLA et maladie periodique (Abstract). *Revue du Rhumatisme* 1977; 44: 703-8.

189. Pras M, Gazit E. Familial Mediterranean fever: no association of HLA with amyloidosis or colchicine treatment response. *Isr J Med Sci* 1985; 21: 757-8.
190. Schlesinger M, Ilfeld DN, Zamir R, et al. Familial Mediterranean fever: no linkage with HLA. *Tissue Antigens* 1984; 124: 65-6.
191. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989; 34: 168-72
192. Kınıklı G, Bektaş M, Mısırlıoğlu M, et al. Relationship between HLA-DR, HLA-DQ alleles and MEFV gene mutations in familial mediterranean fever (FMF) patients. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16:143-146.
193. Salah S, Rizk S, Lotfy HM, et al. MEFV gene mutations in Egyptian children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:41.
194. Altug U, Ensari C, Sayin DB, et al. MEFV gene mutations in Henoch-Schönlein purpura. *Int J Rheum Dis* 2013;16:347-51
195. Dogan CS, Akman S, Koyun M, et al. Prevalence and significance of the MEFV gene mutations in childhood Henoch-Schönlein purpura without FMF symptoms. *Rheumatol Int* 2013;33:377-80.
196. Deniz R, Ozen G, Yilmaz-Oner S, et al. Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations and disease severity in systemic lupus erythematosus (SLE): implications for the role of the E148Q MEFV allele in inflammation. *Lupus* 2015;24:705-11.
197. Erer B, Cosan F, Oku B, et al. MEFV gene variations in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2014;24:93-6.
198. Lotfy HM, Kandil ME, Issac MS, et al. MEFV mutations in egyptian children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Mol Diagn Ther* 2014;18:549-57.
199. Gülhan B, Akkuş A, Ozçakar L, et al. Are MEFV mutations susceptibility factors in enthesitis-related arthritis patients in the eastern Mediterranean? *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:160-4.
200. Tasliyurt T, Yigit S, Rustemoglu A, et al. Common MEFV gene mutations in Turkish patients with Behcet's disease. *Gene* 2013;530:100-3.
201. Tutar E, Akar N, Atalay S, et al. Familial Mediterennean fever (MEFV) mutations in patients with rheumatc heart disease. *Heart* 2002;87:568–9.
202. Stoffman N, Magal N. Higher than expected carrier rates for FMF in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet* 2000;8: 307–10

203. Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, et al. Familial Mediterranean Fever and Acute Rheumatic Fever: A Pathogenetic Relationship? *Clin Rheumatol* 1999;18:446–9.
204. Yigit S, Karakus N, Tasliyurt T, et al. Significance of MEFV gene R202Q polymorphism in Turkish familial Mediterranean fever patients. *Gene* 2012;10;506:43-5.
205. Korkmaz DT, Atak PG, Çelik Ç. Frequencies of the Common MEFV Gene Mutations in Adiyaman, Southeast Anatolia, Turkey. *Balkan J Med Genet* 2015;10;17:67-71.
206. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante* 2004;14:261-6.
207. Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol* 2003;30:2014-8.
208. Simsek I, Koz C, Basar N, et al. Mediterranean fever (MEFV) gene mutation frequency is not increased in adults with rheumatic heart disease. *Clin Rheumatol* 2011;30:491-5.
209. Koca SS, Etem EO, Isik B, et al. Prevalence and significance of MEFV gene mutations in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77:32-5.
210. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, et al. The spectrum of MEFV clinical presentations--is it familial Mediterranean fever only? *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1455-9
211. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmun Rev* 2012;12:31-7.
212. Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, et al. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis Rheum* 2013;65:1654-62.
213. Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, et al F. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort *Clin Exp Rheumatol* 2015;5:25.
214. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 25;10:34.

215. Oztuzcu S, Ulaşlı M, Ergun S, et al. Screening of common and novel familial mediterranean fever mutations in south-east part of Turkey. *Mol Biol Rep* 2014;41:2601-7.
216. Inal A, Yilmaz M, Kendirli SG, et al. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatol Int* 2009;29:1279-85.
217. Gunesacar R, Kasap H, Erken E, et al. Comparison of amplification refractory mutation system and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism techniques used for the investigation of MEFV gene exon 10 point mutations in familial Mediterranean fever patients living in Cukurova region (Turkey). *Genet Test* 2005 ;9:220-5.
218. Gunesacar R, Celik MM, Arica V, et al. Frequency of MEFV gene mutations in Hatay province, Mediterranean region of Turkey and report of a novel missense mutation (I247V). *Gene* 2014;10;546:195-9.
219. Uluca Ü, Ece A, Şen V, et al. High frequency of E148Q sequence variation in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Arch Argent Pediatr* 2015;113:133-9.

8. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Kahramanmaraş'ta doğdum. İlk öğrenimimi Kahramanmaraş Osman Gazi ilkokulunda tamamladım , orta öğrenimime Kahramanmaraş Çukurova Elektrik Anadolu Lisesi'nde başladım, Kahramanmaraş Özel Kahramankent Lisesinde devam ettim. Lise hayatım sonrasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi görmeye hak kazandım.

2009 yılında tıp doktoru ünvanı aldım.2009-2010 Konya Çeltik Merkez Sağlık Ocağı'nda ve Kahramanmaraş Yeşilyöre Sağlık ocağı ve Kahramanmaraş Türkoğlu Dr. Kemal Bayazit Fizik Tedavi Merkezi acil polikliniğinde pratisyen hekimlik görevimi icra ettim. 2010 Aralık ayı Tıpta Uzmanlık Sınavı'nde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde araştırma görevlisi olarak başladım ve sonrasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne yatay geçiş yaptım. Evli ve 1 babasıyım. 2015 yılında aynı bölümden uzmanlık almaya hak kazandım.

KİŞİSEL BİLGİLER

ADI SOYADI: FATİH KARAOKUR

TEL.(CEP) : 0539-373-27-78

KAHRAMANMARAŞ

E-MAIL ADRESİ : dr_karaokur@hotmail.com

EKLER

EK 1

Sayın Şeref OLĞAR,

Aşağıda bilgileri bulunan projeniz ile ilgili yeni bir işlem yapılmıştır.

Proje Bilgileri

Proje No	2014/4-27 D
Proje	Akut Romatizmal Ateş (ARA) Tanısı Alan Hastalarda Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Prevalansı

Yapılan işlem ile ilgili detaylar

Yapılan İşlem	Proje için sözleşme/protokol imzalandı
Koordinatörlüğün notu:	
İlgili Yönetim Kurulu Kararı	25-11-2014 tarihli toplantıya istinaden; Araştırma Projeleri Yönetim Birimince desteklenmesi istemiyle Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın (Dahili Tıp Bilimleri Bölümü) ilgili yazıları ekinde gönderilen Prof.Dr. Şeref OLĞAR ' in Doktora Projesi (D) türündeki " <i>Akut Romatizmal Ateş (ARA) Tanısı Alan Hastalarda Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Prevalansı</i> " konulu projesinin hakem görüşleri doğrultusunda 17,982.00-TL ile 12 ay süre ile desteklenmesi

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi BAP Birimi
bap.ksu.edu.tr/

Sayın

“AKUT ROMATİZMAL ATEŞ (ARA) TANISI ALAN HASTALARDA AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) PREVELANSI” Çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniklerinde ARA ile birlikte FMF varlığı sıklıkla görülen klinik tablolardır. ARA tanısında genellikle artrit özelliği ve öykü ile birlikte ekokardiyografik değerlendirmeler yeterli bilgi sağlamaktadır. FMF tanısında ise aile öyküsü, epizodik atakların varlığı, tutulan eklemlerdeki enflamasyon özellikleri ve tedavide uygulanan kolşisin tedavisine yanıt ile gen mutasyonları yardımcı olmaktadır. Bu her iki klinik tablo bölgemizde sık görülmektedir. Ayrıca 4 cc kan alınarak Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı için gen analizi incelenecektir. Bu miktar kan alınmasının size/çocuğunuza bir zarar vermesi beklenmemektedir. Analizlerde patolojik bulgu saptanan çocuklar tekrar çağırılarak bilgilendirilip gerekli tedbirlerin alınması sağlanacaktır. Bu işlem için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Laboratuvar sonuçları sizden başka kimseyle paylaşılmayacaktır.

Sizin/çocuğunuzun araştırmaya katılımı isteğinize bağlıdır ve siz/çocuğunuz istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin/çocuğunuzun orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilirler ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı kabul etmiş olacaksınız. Ayrıca İlgili mevzuat gereğince sizin/çocuğunuzun kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi sizin/çocuğunuzun kimliğinin gizli kalacaktır.

Araştırma hakkında, haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için KSU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalından Dr Şeref Olgar'a 0 533 414 23 93, Araştırma Görevlisi Dr. Fatih Karaokur'a 0 539 373 27 78 no'lu telefonlardan ulaşabilirsiniz.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Araştırmacının Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

NOT:

1. BGOF, gönüllü ve/veya yasal temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içeremez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülükten kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

2. Gönüllülerden elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”

şeklinde gönüllünün konu ile ilgili rızası, Etik Kurul onayı ve Sağlık Bakanlığı izni alınmak suretiyle yapılması gerekmektedir.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Akut Romatizmal Ateş (ARA) Tanısı Alın Hastalarda Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Prevalansı		
	Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Şeref OLUĞAR		
	Başvuru Tarihi	03.04.2014		
	Protokol No	38		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyalleriyle yapılacak araştırmalar			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2014/04	Karar No: 03	Tarih: 05.05.2014	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel YÖNDEN sakınca bulunmadığına toplantıya katılan ÜYELERİN oy-birliği ile karar verilmiştir.			

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilgili		Katılım		İmza
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Genel Hastalıklar	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa KILINC Üye	Tıbbi Biyokimya	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	ARAŞTIRMACI
Prof. Dr. Emine BELHİLİOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖRCE Üye	Neiroloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ferihan ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa ÇELİK Üye	Tıbbi Biyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kamran GÜL Üye	Endokrinoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAVAR Üye	Patoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							