

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ, POSTENFEKSİYÖZ ARTRİTLER ve JİA  
HASTALARINDA İNFLAMATUVAR SÜREÇTE PENTRAKSİN-3'ÜN  
DEĞİŞİMİ ve BUNUN ARTRİT KLİNİĞİNDE AYIRICI TANIDAKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. EŞE EDA KARADAĞLI**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. SELÇUK YÜKSEL**

**DENİZLİ - 2014**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ, POSTENFEKSİYÖZ ARTRİTLER ve JİA  
HASTALARINDA İNFLAMATUVAR SÜREÇTE PENTRAKSİN-3'ÜN  
DEĞİŞİMİ ve BUNUN ARTRİT KLİNİĞİNDE AYIRICI TANIDAKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. EŞE EDA KARADAĞLI**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. SELÇUK YÜKSEL**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 30.12.2013 tarih ve 2013TPF016 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ - 2014**

Doç. Dr. Selçuk Yüksel danışmanlığında Dr. Eşe Eda Karadağlı tarafından yapılan “Ailesel Akdeniz ateşi, postenfeksiyöz artritler ve JIA hastalarında inflamatuvar süreçte Pentraksin-3 ‘ün değişimi ve bunun artrit kliniğinde ayırıcı tanidaki yeri ” başlıklı tez çalışması 25/09/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Doç Dr Selçuk Yüksel



ÜYE: Prof Dr Pelin Ertan



ÜYE: Doç Dr Emin Mete



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 25/09/2014.

Prof. Dr. Hasan Hecker  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan, tecrübelerini espiyle bağdaştırıp sunarak öğretmekte ustalığıyla ve tezimin her aşamasında katkılarından dolayı hatırlayacağım tez danışmanım Doç Dr Selçuk Yüksel'e

Çalışmalarımızda bizi daima destekleyip huzurlu bir ortamda çalışmamızı sağlayan Anabilim başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aziz POLAT'a

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçen uzmanlık eğitimimde emekleri geçen saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Hacer Ergin, Prof. Dr. Dolunay Gürses, Doç. Dr. Özmert M A Özdemir, Doç. Dr. Emin Mete, Doç Dr Yasemin Işık Balcı, Doç. Dr. Mustafa Doğan, Doç. Dr. Fatih Fırıncı, Doç. Dr. Mehmet Akın, Doç. Dr. Ahmet Ergin, Yrd. Doç. Dr. Bayram Özhan, Yrd. Doç. Dr. Sebahat Yılmaz Ağladıoğlu'na,

Tezimin her aşamasında sıkıntılarımı ve sorunlarımı çözmek için yardımını benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Yard. Doç. Dr. Havva Evrengül ve Uzm. Dr. Tülay Becerir'e,

Tezimin başından itibaren desteklerini esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlara,

Ayrıca, her adımında yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime teşekkürü bir borç bilirim.

Dr Eda KARADAĞLI

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	XI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
ÇOCUKLUK ÇAĞI ARTRİTLERİ	4
Romatizmal Ve İnflamatuar Hastalıklara Bağlı Ailesel Akdeniz ateşi	7
Jüvenil İdyopatik Artrit	3
Kronik Tekrarlayıcı Multifokal Osteomyelit	27
Postenfeksiyöz artritler	29
Viral Artritler	29
Toksik sinovit	30
Klasik Reaktif artrit	30
Enfeksiyöz Hastalıklara Bağlı Artritler	31
Septik artrit	31
PENTRAKSİN-3	33
GEREÇ VE YÖNTEM	34
BULGULAR	38
Çalışma Grubu-1 Artritli hastaların ve kontrol grubunun sonuçları	38
Çalışma Grubu-2 Atak ile başvuran AAA hastaları ve kontrol grubunun sonuçları	45
TARTIŞMA	50
Tartışma -1 Artrit Ayırıcı Tanısında PTX-3 ve Diğer Belirteçler	50
Tartışma- 2 AAA İnfilamasyonunda PTX-3 ve Diğer Belirteçler	56
SONUÇLAR	63
KAYNAKLAR	67

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA:	Ailevi Akdeniz ateşi
ARA:	Akut Romatizmal Ateş
ASC:	Apoptosis nokta benzeri protein
ACR:	Amerikan Romatoloji Koleji
ALL:	Akut lenfoblastik lösemi
CRP:	C-reaktif protein
CRMO:	Kronik tekrarlayıcı multifokal osteomyelit
CARD:	Caspase recruitment domain
C3:	Kompleman 3
CC:	Coiled-coil segment
DD:	Death domain
DED:	Death effector domain
DİK:	Disemine intravasküler koagülasyon
DMARD:	Hastalık Modifiye Edici Ajan
EÇH:	Eritrosit çökme hızı
EDTA:	Ethylenediaminetetraacetic acid
EULAR:	Avrupa Romatoloji Birliği
HSP:	Henoch Schönlein purpurası
HLA:	Human lökosit antijen
HBV:	Hepatit B virüs
HCV:	Hepatit C virüs
HIV:	Human İmmunodeficiency Virüs
IL:	İnterlökin
ILAR:	Uluslararası Romatoloji Birliği
IFN- $\alpha$ :	İnterferon-alfa
JIA:	Jüvenil idiyomatik Artirit
MAS	Makrofaj aktivasyon sendromu
MTX:	Metotreksat
MPV:	Ortalama trombosit hacminde
NF- $\kappa$ B:	Nükleer faktör-kappa B
OmpA:	Dış membran Protein A
poJIA:	Poliartriküler JİA
PsJIA:	Jüvenil psöriatik artrit
PTX-3:	Pentraksin-3
PyD:	Pirin domain
SAA:	Serum amiloid A
RF:	Romatoid faktör
sJIA:	Sistemik JİA
TNF- $\alpha$ :	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
uJIA:	Undiferansiye JİA
VEGF:	Vasküler endotelyal growth faktördü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1</b> MEFV genindeki mutasyonlarının dağılımları	8
<b>Şekil 2</b> Pysin proteini yapısı	10
<b>Şekil 3</b> Pysin proteini ile ASC arasındaki ilişki	10
<b>Şekil 4</b> Pentraksinler	32

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> Çocuklarda artrit kliniği ile başvuru nedenleri	5
<b>Tablo 2</b> Tell-Hashomer tanı kriterleri	15
<b>Tablo 3</b> Yalçınkaya ve Özen'in önerdiği yeni AAA tanı kriterleri	16
<b>Tablo 4</b> ACR' a göre juvenil romatoid artrit kriterleri	18
<b>Tablo 5</b> EULAR' a göre JIA tanı kriterleri	19
<b>Tablo 6</b> Durban sınıflaması	19
<b>Tablo 7</b> Reaktif Artrit Tanı Kriterleri	30
<b>Tablo 8</b> Tanılara göre hasta sıklığı	38
<b>Tablo 9</b> Juvenil İdiyopatik Artrit tanısını alan hastaların kendi grupları içindeki dağılımı	39
<b>Tablo 10</b> Postenfeksiyöz artrit tanısı alan hastaların kendi grupları içindeki dağılımı	39
<b>Tablo 11</b> Artrit tanısı ile gelen hastaların tutulan eklem sayılarına göre tanıları	40
<b>Tablo 12</b> Tüm hastalada tutulan eklem sıklığı	41
<b>Tablo 13</b> Tanılarına göre tutulan eklemler	41
<b>Tablo 14</b> Artrit ve kontrol grubu demografik bulguların değerlendirilmesi	42
<b>Tablo 15</b> Artrit ve kontrol grubu hastaların laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi	43
<b>Tablo 16</b> Çalışmaya dahil edilmeyen artritli hastalar	45
<b>Tablo 17</b> Ailesel Akdeniz ateşi grubunda MEVF genindeki mutasyon analizleri	46
<b>Tablo 18</b> Atak ve Kontrol grubu	47
<b>Tablo 19</b> Atak ve atak sonrası	48
<b>Tablo 20</b> Atak sonrası ve sağlıklı kontrol	49



## ÖZET

### **Ailesel Akdeniz Ateşi, Postenfeksiyöz Artritler ve JİA hastalarında inflamatuvar süreçte pentraksin-3'ün değişimi ve bunun artrit kliniğinde ayırıcı tanıdaki yeri**

**Dr. Eşe Eda KARADAĞLI**

Artrit çocukluk çağında nadir olmayan ve farklı etiyojilerin ortaya çıkarabildiği klinik bir antitedir. Etiyojilerine yönelik özgün laboratuvar bulgularının bulunmaması nedeni ile klinisyenleri daima zorlayan bir durumdur. Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), hastaların artrit kliniği ile başvurusuna sebep olan ve ülkemiz için önemli bir hastalıktır. Yine zaman zaman yapılan çalışmalar göstermiştir ki juvenil idiopatik artrit (JİA) , postenfeksiyöz artritler, farkedilmeyen travma sonrası olan artritler ile malign hastalıkların ilk bulgusu olan artritler çocuk romatoloji kliniklerine sıklıkla başvurabilmektedir. Pentraksinler inflamatuvar süreçte rol alan protein yapısında olan moleküllerdir. Pentraksinlerin inflamasyonda hızlıca yükseldikleri ve bunun bir çeşit sitokin ilişkili yanıt olduğu da bilinmektedir. Yeni keşfedilmiş bir akut faz reaktanı olan PTX-3' ün özellikle AAA' nin inflamatuvar sürecinde (atak ve atak sonrası dönemde) ne şekilde değiştiği henüz bilinmemektedir. İlave olarak daha önceden JİA' da akut faz yanıtı olarak yükseldiği bilinmesine rağmen artrit kliniği ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda klinik faydasının olup olmadığı da tam aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada PTX-3' ün artrit kliniği ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıdaki önemi ve AAA hastalarında PTX-3' ün atak sırasında ve atak sonrası dönemdeki değişimi araştırılmıştır.

Çalışmanın birinci kolunda ayırıcı tanısı yapılmış 60 artritli hasta (33 JİA,12 AAA artriti ve 15 tanesi postenfeksiyöz artrit) ve 40 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Çalışmanın ikinci kolu ise AAA atağı ile başvuran 45 hasta ve aynı 40 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Artritli çalışma grubuna tanısı kesinleşmeyen, sadece artraljisi olan, travma ve enfeksiyon gibi inflamasyona ait öyküsü olan, herhangi bir vaskülitik hastalık ile beraber artriti olan ya da başka bir kronik hastalığa bağlı artriti olan, Akut Romatizmal Ateş (ARA) tanısı olan hastalar dahil edilmedi. AAA hastalığı çalışma grubuna, tanısı kesin olmayan, AAA hastalığı dışında farklı bir kronik hastalığı ile birlikteliği olan, kolşisin dışında farklı bir sistemik ve lokal medikal tedavi kullanan ve ataksız dönemde kliniğe başvuran hastalar dahil edilmedi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Artrit nedeni ile başvuran tüm hastaların ilk başvuruda ve AAA hastalarının atakları sırasında ve ataktan sonraki dönemde PTX-3 ile birlikte klasik akut faz belirteçleri (CRP, EÇH,fibrinojen ve SAA) bakıldı. Pentraksin-3 artrit ile başvuran (AAA, JİA, postenfeksiyöz artrit) hasta

gruplarının tümünde kontrol grubuna göre yüksekti. Bununla birlikte postenfeksiyöz artrit tanısı alan hastalarda PTX-3 dışındaki diğer akut faz belirteçleri normal sınırlardaydı. AAA grubunda PTX-3 düzeylerinin atak sırasındaki hastalarda kontrol grubuna ve atak sonrası döneme göre yüksek olduğu, ayrıca atak sonrası düzeyinin kontrol grubuna göre de yüksek olduğu saptandı.

Sonuç olarak PTX-3 düzeyi tek başına artrit hastalarında ayırıcı tanıda kullanılabilir bir marker değildir. Ancak postenfeksiyöz artrit grubu hastalarda PTX-3 düzeyinin yüksek olmasına rağmen diğer akut faz belirteçlerinin normal olması, bu hastalık grubunun diğer artrit nedenlerinden ayrılanmasında fayda sağlayabilir. Çalışmamızın diğer kısmı olan AAA hastalığının atak döneminde ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın pentraksin-3 değerlerinde yükselmeye neden olduğu ve atak sonrası dönemde düşmesine rağmen kontrol grubundan yüksek olması subklinik inflamasyonda bir belirteç olduğunu gösterebilir.

**Anahtar kelimeler: Artrit, ailevi Akdeniz ateşi, juvenil idiyomatik artrit, postenfeksiyöz artrit, pentraksin-3, infiltrasyon belirteci**

## SUMMARY

### **Variation of pentraxin-3 in inflammatory process of familial Mediterranean fever and postinfectious arthritis, JIA patients and its clinical importance in arthritis differential diagnosis**

**Dr. Eşe Eda KARADAĞLI**

Arthritis is a clinical entity that is not rare and different clinical etiologies could cause it. Since there are not any specific laboratory tests for etiology, it always enforces clinicians. Familial Mediterranean fever (FMF) is an important disease for our country that presents with arthritis. It was reported that patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA), postinfectious arthritis, incognizable traumatic arthritis and arthritis that is the first sign of malignity could administer to the pediatric romatology clinics frequently. Pentraxins are molecules made up from proteins that play role in inflammatory process. It was indicated that pentraxins rise rapidly and this is cytokine related response. New discovered acute phase reactant pentraxin-3's (PTX-3) role, especially in inflammatory process of FMF (before and after attack) is not known yet. Additionally although as an acute phase reactant, increasing of the level of PTX-3 in JIA was known, it was not detected its clinical use in differential diagnosis in arthritis patients. In this study, importance of PTX-3 in differential diagnosis of arthritis and changing of PTX-3 levels before and after FMF attacks are assessed.

In the fist part of study 60 patients with arthritis (33 diagnosed with JIA, 12 FMF arthritis and 15 diagnosed with postinfectious arthritis) in whom differential diagnosis was done and 40 healthy control group were included. In the second part of study 45 FMF patients with attack and same 40 healthy controls were included. Patients with undiagnosed arthritis, arthralgia, history of inflammatory like trauma and infection, vasculitic disease, in addition with arthritis or any chronic disease related with arthritis, acute rheumatoid fever (ARA) were excluded. In FMF group, patients with uncertain diagnosis, chronic diseases other than FMF, under systemic or local medical treatment except colchicum and patients admitted in attack free periods were also excluded. Demographical and clinical data of patients were recorded. PTX-3 levels of all patients presented with arthritis and FMF patients during and after FMF attack were measured. Pentraxin-3 was elevated in patients presented with arthritis (FMF, JIA, postinfectious arthritis) in comparison

with control group. Nevertheless, in postinfectious arthritis patients acute phase reactants were normal except PTX-3. In FMF group PTX-3 levels were higher during attack than after attack, and also it was detected that post attack levels were higher than healthy controls.

As a result, PTX-3 levels alone are not usable for differential diagnosis of arthritis. Despite high levels of PTX-3, postinfectious arthritis patients could benefit from other acute phase markers which were at normal levels in the meantime in differential diagnosis from other arthritis causes. In other part of our study, inflammatory response in attack periods of FMF disease cause pentraxin-3 elevation and in spite of reduction after attack, its higher levels than control group indicates that PTX-3 is a marker of subclinic inflammation. In FMF group inflammatory response in attack period could cause elevation of PTX-3 levels and it could be a marker of subclinical inflammation.

**Key words: Arthritis, familial Mediterranean fever, juvenile idiopathic arthritis, postinfectious arthritis, pentraxin-3, inflammatory response**

## GİRİŞ ve AMAÇ

Artrit çocukluk çağında nadir olmayan, hem hastayı hemde aileyi endişelendirebilen önemli klinik antitelerden biridir. Çocukluk çağında görülen artritler genel olarak romatizmal ve inflamatuvar hastalıklara bağlı, enfeksiyon ilişkili, hematolojik –onkolojik hastalıklara bağlı artritler ile mekanik-ortopedik durumlar sonrası gelişen artritler olarak gruplandırılabilir (1, 2)

Birbirinden bu kadar uzak etiyolojiler ve bunun doğal seyri olarak farklı tedavilerin yapılması gerekliliği, üstelik ayırıcı tanıda özgün laboratuvar bulgularının olmaması, çocukluk çağındaki artritlerde klinisyeni daima zorlayan bir durumdur.

Litaratür incelemeleri yapıldığında farklı toplumlarda farklı etiyolojilerin ön plana çıktığı kolaylıkla görülebilir.

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastaların artrit kliniği ile başvurusuna sebep olan ve ülkemiz için özellikle önemli olan bir hastalıktır. Yine zaman zaman yapılan çalışmalar göstermiştir ki Jüvenil İdipatik Artrit, postenfeksiyöz artritler, zaman zaman faredilmeyen travma sonrası olan artritler ile malign hastalıkların ilk bulgusu olan artritler çocuk romatoloji kliniklerine başvurabilmektedir.

Ailevi Akdeniz ateşi, peritonit, sinovit ve plörit atakları ile karakterize, otozomal resesif geçişli, otoinflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın nedeni 16. Kromozomda MEFV- MEditerranean FeVer olarak adlandırılan gendeki mutasyondur. MEFV genin ‘pyrin’ ya da ‘marenostin’ isimli bir proteini kodladığı saptanmış ve bu proteinin inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (3, 4).

MEFV geninde mutasyon oluştuğunda pyrin/marenostin’in yapısı bozulmakta, nötrofil aracılı inflamasyonu baskılamada aksama meydana gelmekte ve inflamasyonun kontrolü bozulmaktadır. Bu durumda, çeşitli nedenlerle uyarılan inflamatuvar reaksiyonlar durdurulamamakta ve ateş ile birlikte, periton, plevra, eklemler ve deri gibi belirli bölgelere sınırlı inflamasyon ataklarıyla karakterize klinik tablo ortaya çıkmaktadır (5).

Hastalığın en önemli klinik bulguları ateş yüksekliği ve serozite bağlı ortaya çıkan karın ağrısı, eklem ağrısı ve göğüs ağrısıdır. Eklem ağrısı genellikle alt

ekstremitelere yerleşen, gezici olmayan, sekel bırakmadan iyileşen monoartrit şeklindedir. Yapılan çalışmalarda hastaların % 60-70' i artrit ile başvurabilmektedir. Bu hastalarda ataklar sırasında lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit çökme hızı (EÇH), fibrinojen ve serum amiloid A (SAA) düzeyleri yükselmektedir (6-8). Fakat hiçbir laboratuvar bulgusu AAA için özgün değildir. Günümüzde halen tanı için klinik bulgular esasına dayalı Yalçınkaya ve Tell Hashomer kriterleri kullanılmaktadır (9-11).

Jüvenil idiopatik Artirit (JİA), çocukluk çağının en sık görülen romatolojik hastalıklarından olup etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Kronik eklem tutulumu ile seyretmekle beraber artrit dışında ateş, döküntü, nefrit, kardit, üveit gibi eklem dışı bulguların da görüldüğü sistemik bir hastalıktır. Tanı için patognomonik bulgular ve spesifik laboratuvar testleri yoktur. Eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı en sık yakınmalardır (14).

Postenfeksiyöz artritler; akut başlangıçlı olup, tutulan eklemden şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve işlev kaybı gibi inflamasyon bulguları olan kendini sınırlayan artritlerdir (1, 2).

Artrit kliniği ile ilk bulgusunu verebilen hastalıklar hem ortak hem de çok farklı mekanizmalar ile inflamatuvar yanıt oluşturabilme özelliklerine sahiptir. Bu nedenle bu hastalıkların son dönemlerde hız kazanan ve çokça araştırılan inflamatuvar yanıt özelliklerine yönelik farklı çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam edilmektedir. Bu çalışmaların bazılarında özellikle interlökin (IL)-1, IL-6 ve Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) üzerinden olan inflamatuvar yanıtın keşfi, bunları bloke eden ilaçların geliştirilmesine neden olmuş ve bu hastalıkların tedavilerinde de yeni bir çığır açmıştır (13, 14).

Pentaksinler inflamatuvar süreçte rol alan protein yapısında olan moleküllerdir. Pentaksinlerin inflamasyonda hızlıca yükseldikleri ve bunun bir çeşit sitokin ilişkili yanıt olduğu da bilinmektedir. Bir taraftan akut faz yanıtı olarak artıp mikroorganizmalara karşı direncin oluşmasını sağlarlarken, diğer taraftan ekstrasellüler matriks komponentlerinin ve apoptoza uğramış hücre artıklarının uzaklaştırılmasına da yardımcı olurlar. Kısa ve uzun pentaksinler olarak iki alt gruba

ayrılan bu moleküllerden klinikte en sık kullanılan CRP ve SAA gibi akut faz reaktanları kısa pentraksinler grubuna dâhildir. Pentraksin-3 (PTX-3) ise uzun pentraksinlerden olup, halen inflamatuvar süreçteki etkileri araştırılmaya devam edilmektedir (14-16).

PTX-3; lipopolisakkarit, IL 1, TNF- $\alpha$  gibi primer inflamatuvar mediatörlerin stimülasyonu sonucu makrofajlar ve diğer hücre tiplerinden salınırlar. Sağlıklı bireylerde PTX-3'ün plazma seviyeleri oldukça düşük düzeydedir. Fakat enfeksiyonda, otoimmün hastalıklarda, otoinflamatuvar hastalıklarda hızlıca yükselir. Yapılan çalışmalarda bir kısım inflamatuvar hastalıklarda PTX3 seviyelerinin 6-8 saat içinde hızlıca pik seviyelere ulaştığı gözlemlenirken CRP'nin pik seviyelere 24. saatte ulaştığı belirtilmiş ve PTX-3'ün enflamasyonda erken bir tanı belirteci olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (16, 18).

Yeni, keşfedilmiş bir akut faz reaktanı olan PTX-3'ün özellikle AAA' nin inflamatuvar sürecinde (atak ve atak sonrası dönemde) ne şekilde değiştiği henüz bilinmemektedir. İlave olarak daha önceden JİA 'da akut faz yanıtı olarak yükseldiği bilinmesine rağmen artrit kliniği ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda klinik faydasının olup olmadığı da tam aydınlatılmamıştır.

Bu bilinmeyenler doğrultusunda bu çalışmada birincil olarak artrit kliniği ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda fayda sağlanıp sağlanamayacağını değerlendirmek, ikincil olarak da AAA hastalarında PTX-3'ün atak sırasında ve atak sonrası dönemde nasıl bir seyir gösterdiğini öğrenmek amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### ÇOCUKLUK ÇAĞI ARTRİTLERİ

Artrit eklemlerde ağrıyla beraber inflamasyon belirtilerinden (şişlik, fonksiyon kaybı, ısı artışı, kızarıklık) en az bir tanesinin var olmasıdır. Çocukların %7-8'i eklem ağrısından yakınırken bunların ancak %1'inde kronik artrit gelişir (19).

Eklem tutulumu iki haftadan kısa süren artritler akut, iki ile altı hafta arasında subakut, altı haftadan uzun süren artritler ise kronik olarak sınıflandırılır. Tutulan eklem sayısına göre ise; tek eklem tutulumu varsa monoartiküler, dört ya da daha az eklem tutulmuş ise oligoartiküler, beş ya da daha çok eklem tutulmuş ise poliartiküler artrit olarak sınıflandırılır (12).

Çocuklarda artrit insidansı ile ilgili net rakamlar olmamakla beraber 2004 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, 46 milyon kişiye artrit tanısı konmuş, bunların 300.000 'i 16 yaş altında saptanmıştır (20). Çocukluk çağı artritlerinin sınıflandırılmasında etiyojide birçok hastalık bulunmaktadır (1, 2) (Tablo 1).

Artritli hastayı değerlendirirken doğru tanı için, öykü de artrit akut mu kronik mi olduğu, tutulan eklem sayısı ve lokalizasyonu, sabah tutukluğunun bulunup bulunmaması, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, ateş, döküntü olup olmaması sorgulanmalıdır. Ayrıntılı bir fizik muayene sonrası ön tanıya yönelik uygun tetkikleri istemek gerekir (2). Artritli hastaların laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, periferik yayma, biyokimyasal incelemeler, EÇH, CRP, romatoid faktör (RF), antikor ve enzim düzeyleri (Antistreptolizin O, kreatinin fosfokinaz, laktat dehidrogenaz ), idrar incelemesi ve radyolojik incelemeler ( direkt grafi ve manyetik rezonans görüntüleme), kan ve boğaz kültürleri, viral ve bakteriyolojik seroloji testleri, immunoglobulin düzeyleri, kompleman 3 (C3) ve kompleman 4 (C4), nükleer antijen antikorları ve sinovyal sıvı analizi yapılabilmektedir (12).



Tablo 1. Çocuklarda artrit kliniği ile başvuru nedenleri (1, 2)

<b>1-Romatizmal ve İnflamatuvar Hastalıklara Bağlı</b> Ailesel Akdeniz Ateşi Jüvenil İdyopatik Artrit Kronik Rekürren Osteomyelit Sistemik Lupus Eritematosus Vaskülitler Bağ Dokusu Hastalıkları
<b>2- Postenfeksiyöz Artritler</b> Viral enfeksiyon sonrası gelişen Klasik Reaktif Artrit Toksik Sinovit Poststreptokoksik Artrit Akut Romatizmal Ateş
<b>3-Enfeksiyöz Hastalıklara Bağlı</b> Septik artrit Osteomyelit Subakut bakteriyel endokardit Viral Artritler Bruselloz Tüberküloz Lyme
<b>4-Hematolojik/Onkolojik:</b> Lösemi Lenfoma Kemik tümörleri Yumusak doku tümörleri Hemofililer Orak hücreli anemi
<b>4) Mekanik-ortopedik durumlar</b> Travma Aseptik nekrozlar İskelet displazileri

Literatürde artrit etiyojisine yönelik yapılan epidemiyolojik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu konuda 2006 yılında Amerika'da 48934 pediatrik romatolojik hasta üzerinde yapılan çalışmada etiyojide; JİA %12.8, bağ doku hastalıkları %6,7, reaktif artrit %5,1, septik artrit %2,8, kronik ağrı sendromu %7,8, hipermobile %4,7, hematolojik-onkolojik hastalıklar %0,5, diğer hastalıklar %59,3 olarak bulunmuştur (21).

Ülkemizde de artrit semptomu ile başvuran hastaların etiyojik dağılımlarının araştırıldığı kesitsel çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada artrit nedenlerinin dağılımı; Akut Romatizmal Ateş (ARA) %37,5, reaktif artrit %37,5, JİA %21,6, septik artrit,%2,2, AAA %1,2 olarak saptanmıştır (22).

Diğer çalışmada ise artritli hastaların %39'u ARA, %26'sı Henoch Schönlein purpurası (HSP), %9'u Reaktif artrit,%7'si JİA, %4'ü SLE, %4'ü septik artrit, %2'si Behçet hastalığı, %2'si lösemi olarak bulunmuştur (23).

2009 yılında 100 hasta ile yapılan bir çalışmada artrit nedeni ile başvuran olgular tanılara göre incelendiğinde % 41'i ARA ,% 27'si postenfeksiyöz artrit, % 9'u JİA, % 6'sı AAA, % 4'ü HSP, % 2'si Brucella artrit, % 2'si spondilartropati, % 2'si eritema nodozum, % 2'si ürtikeryal artrit, % 1'i hemofiliye bağlı hemartroz, % 1'i septik artrit, % 1'i Osteomyelit, % 1'i Weber-Christian hastalığı, % 1'i ise malignite (nöroblastom) olarak saptanmıştır (24).

## **ROMATİZMAL VE İNFLAMATUAR HASTALIKLARA BAĞLI**

### **1.AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ**

#### **Tanımı ve Tarihçesi**

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) ateş, peritonit, sinovit ve plörit atakları ile karakterize, otozomal resesif geçişli, en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır.

İlk 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından, 16 yaşında tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan Yahudi bir kızda 'olağandışı tekrarlayan peritonit' adı ile tanımlanmıştır (25). 1945 yılında Siegal tarafından, kendisinde ve New York'ta yaşayan 10 Askenazi Yahudi'sinde aynı tablonun saptanması ile "Benign Paroksizmal Peritonitis" adında hastalıkla ilgili ilk seri bildirilmiştir (26). 1951 yılında Mammu ve Kattan tarafından hastalığın ailesel geçişi ve amiloidozla olan ilişkisi gösterilmiştir (27). 1958 yılında İsraili araştırmacı Heller tarafından ilk kez "Ailevi Akdeniz Atesi" tanımı kullanılmış ve 1961'de hastalığın otosomal resesif kalıtıldığı gösterilmiştir (28). 1972 yılında Emir Özkan ve Goldfinger tarafından, kolşisinin tedavide etkinliği gösterilmiştir (29, 30). Hastalıkla ilgili en önemli gelişmelerden biri ise 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda Pysin/ Marenostriin geninin izole edilmesidir (4).

#### **Epidemiyoloji**

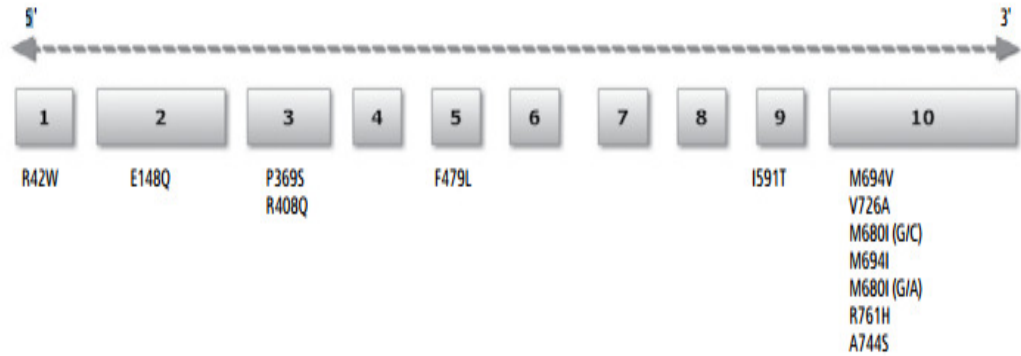
AAA özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşayan Türkler, Askenazi Yahudileri, Sefherad Yahudileri, Araplar, Ermeniler gibi bazı etnik gruplarda daha sık görülmektedir. Yirminci yüzyılda kıtalar arası göçler nedeni ile dünyada yaygın görülmeye başlanmıştır. Japonya, Yunanistan, İtalya, Belçika, Almanya, Polonya, Avustralya, İspanya, Fransa ve Brezilya hastalığın göçlerle yayıldığı ülkelerdendir (31). Sefherad Yahudileri hastalığın en şiddetli seyrettiği ve amiloidozun en sık görüldüğü gruptur (32).

Hastalığın sık görüldüğü ülkelerden olan Türkiye’de de prevalansı 1/150 - 1/10.000, insidansı 1/1073 olarak bildirilmiştir. En sık görülen etnik grup Ermenilerde ise prevalansı 1/500 oranındadır (33, 34).

### Genetik

Ailevi Akdeniz Ateşi otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalığa yol açan gen (MEFV geni) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. MEFV mutasyon analizinde, her iki mutasyon aynı ise homozigot; farklı mutasyonlara sahipler ise bileşik heterozigot; sadece tek allelde mutasyon belirlenmiş ise taşıyıcı veya heterozigot olarak değerlendirilir (35).

MEFV geninde şu ana kadar 297 mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonların tümü otoinflatuar hastalıklarda rol oynamakla birlikte yaklaşık 70 tanesi AAA’ de önemlidir. Çok sayıda mutasyon tanımlanmasına rağmen pek çok merkezde yalnızca sık görülen mutasyonlar bakılmaktadır (36, 37). En sık görülen altı mutasyondan 4’u 10. Ekzon üzerinde yer alan M694V, M680I, V726A, M694I ve 2.ekson üzerinde yer alan E148Q ve R202Q’ dur (Şekil 1) (37).



Şekil 1. MEFV genindeki mutasyonlarının dağılımları (41)

Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan bir çalışmada en sık M694V (%51,4) mutasyonu saptanmış olup; M680I mutasyonu %14,4, V726A mutasyonu %8,6 sıklığında bildirilmiştir (38).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde genotip fenotip ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma vardır. Mutasyon tipi ve amiloidoz gelişimini inceleyen çalışmalarda; M694V mutasyonu bulunan Yahudi, Ermeni ve Arap hastalarda amiloidozis gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (39).

Ailesel Akdeniz ateşinin üç farklı fenotipi vardır. Fenotip 1; tekrarlayan ateş, seröz zarların iltihabı ile karakterize iken, fenotip 2 de tekrarlayan inflamasyon ve ateş öyküsü olmadan hastada ilk bulgu olarak amiloidozun ortaya çıkmasıdır. Fenotip 3 ise sessiz MEFV homozigot/heterozigot taşıyıcılığıdır (40).

### **Patogenez**

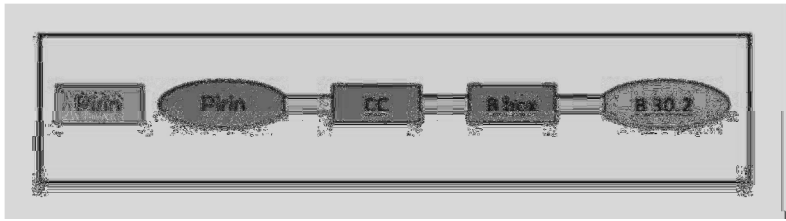
AAA'nin patogeneze yönelik çalışmalar 1970'li yıllarda başlamaktadır. Katekolamin metabolizma bozukluğunun, lipokortin eksikliğine bağlı inflamatuvar mediatör salınım artışının, immünolojik bozukluğa bağlı gelişen antikor yapım artışının atakları tetiklediği düşünülmüştür (41).

AAA'nın patogenezinde sitokin yapımının rol oynadığını düşündüren veriler vardır. TNF- $\alpha$  inflamasyonun ilk aracısıdır. Nötrofilleri aktive eder, akut faz proteinleri için güçlü uyarıya sahiptir. TNF- $\alpha$ 'nın hem hipotalamustaki ateş merkezini uyararak, hem de IL-1 yapımını arttırarak vücut ısısını yükselttiği, nötrofilleri aktive ettiği, endotel hücre yüzeyinde adhezyon molekül ekspresyonunu uyararak endotel hücrelerine lökosit adezyonunu arttırdığı gösterilmiştir (42, 43).

Hastalığın patogenezinin açıklanmada tüm bu hipotezler tek başına yetersiz kalmış ve patogeneze ilgili çalışmalar sürerken, 1997 yılında AAA geni izole edilmiştir. Ailevi Akdeniz ateşi genininin ve bu genin kodladığı proteinin bulunmasıyla araştırmalar bu yönde ilerlemeye başlamıştır. Uluslararası AAA Grubu ve Fransız AAA Grubu tarafından 16p13.3'de klonlanan ve MEFV olarak (MEFV-Mediterranean FeVer) adlandırılan gen, 10 ekzon içermektedir (3, 4).

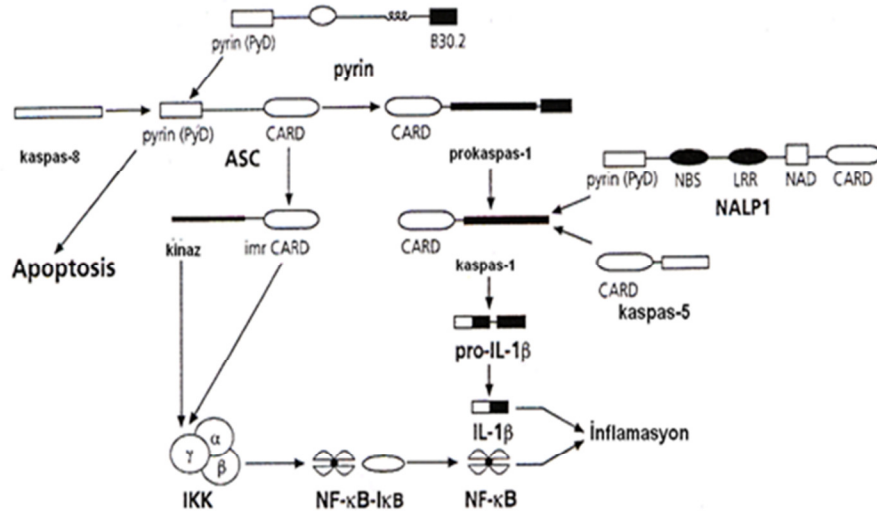
MEFV geninin 'pirin' veya 'marenostrin' isimli 781 aminoasitlik bir proteini kodladığı saptanmış ve bu proteinin inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Böylelikle MEFV genindeki herhangi bir mutasyon, anormal pirin proteininin sentezine neden olmakta, inflamasyon baskılanamamaktadır (5). Pirin proteini, monositlerde, sinovyal fibroblastlarda ve nötrofililerde lokalizedir.

Pirin proteini; pirin domain (PyD), B-Box, coiled-coil segmentleri (CC) ve B30.22 den oluşan dört fonksiyonel bölge içermektedir (44).



Şekil 2. Pirin proteini yapısı (44)

Bu proteinin 92 aminoasit içeren ve 'pirin parçası' (pyD) olarak adlandırılan bölümü özellikle apoptozisde görev alan DD (death domain), DED (death effector domain) ve CARD (caspase recruitment domain) bölümleri ile benzerdir. Bu proteinin üzerinde pirin parçası dışında, Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilgili mutasyonların çoğunun bulunduğu B30.2 bölümü yer almaktadır. Pirin parçası 'apoptosis nokta benzeri protein' (ASC) ile etkileşim halindedir. Pirin parçası, "ASC proteinin pyD bölümüne" bağlanır. Bu etkileşim ile apoptozis tetiklenir ve Nükleer faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B) aktive olur. NF- $\kappa$ B'nin aktive olmasıyla apoptozis proteinlerinden, kaspas 1 ve 5 aktive olur. Kaspas 1'in aktive olması inflamasyonun önemli sitokinlerinden olan interlökin 1 $\beta$ 'in (IL-1 $\beta$ ) ve apoptozis yolunun aktif hale gelmesini sağlar (Şekil 3) (5, 45).



Şekil 3. Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişki

NF-κB'nin bu işlemler sırasındaki rolü inflamasyonun oluşmasını sağlama ve oluşan inflamasyonun düzenlenmesidir. AAA'da bulunan mutasyonlar sonucunda Pirin proteini ortaya çıkışının azaldığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Sonuç olarak pirin proteinin ASC ile ilişkisi bozulmakta apoptosis oluşmamakta ve inflamasyon baskılanamamaktadır (46, 47).

Pirin proteini inflamasyona neden olan mediatörlerin ( IL-8, Cox-2) salınımını, mikrotübül aktivasyonunu ve adhezyon molekül ekspresyonunu inhibe eder ve antiinflamatuvar mediatörlerin (C5a inhibitör) salınımını artırarak inflamasyonu baskılar. Mutasyon sonucu yapısal değişime uğrayan pirin proteini C5a inhibitörünün sentezlenememesi sürekli C5a aktivasyonuna neden olarak inflamatuvar yanıtın ve nötrofil kemotaksisinin sürekli olmasına neden olur (47-49). Yapılan çalışmalarda AAA hastalarının akut atak döneminde eklem ve sıvı örneklerinde C5a inhibitör aktivitesi saptanmamıştır (49). Ataklar esnasında belirgin, ataksız dönemlerde daha az belirgin olmak üzere akut faz reaktanları ve TNF-α, IL-6, IL-8, çözünür IL-2 reseptörü ve IL-1 beta artışı olmaktadır (50).

## **Klinik**

AAA semptomları hastaların %65'inde hayatın ilk on yılında, %90'ında ise ilk 20 yılında ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle çocukluk çağı hastalığıdır (51). Klinik belirtilerin başlangıç yaşı en erken 6 ay olarak bilinmektedir (52). Hastalık peritonit, sinovit veya plevra enflamasyon bulgularının eşlik ettiği tekrarlayıcı ateş atakları ile karakterizedir. Deri, perikard, meninksler ve tunika vajinalis daha az sıklıkta tutulur. Ataklar 6-96 saat arasında sürmekte ve en şiddetli klinik tablo ilk 12 saatte görülmektedir. Ataklar arası süre düzensiz olup, atakların önceden kestirilmesi zordur. Atak sıklığı haftada bir ile yılda bir değişebilmektedir (53, 54).

Ataklar arasında hastalar tamamen normaldir. Atağı tetiklediği düşünülen faktörler arasında enfeksiyon, egzersiz, emosyonel stres, ameliyatlara ve menstrüel sikluslar sayılabilir (52).

### *i. Ateş*

Hastalığın en tipik bulgularından biridir. Hafif bir ateşten 40 C'ye kadar olabilir, 12-72 saat içinde kendiliğinden düşmektedir. Ateşsiz atak tanımlayan az sayıda hasta da olabilmektedir. Hafif geçen ataklarda ve kolşisin kullanan hastalarda ateş yükselmeyebilir (47).

### *ii. Karın Ağrısı*

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin, ateşten sonra en sık görülen klinik bulgusudur. Ortalama %95'inde bulunur. Nedeni peritonda oluşan aseptik serözittir. Bulgular hafif karın distansiyonundan ağır peritonit tablosuna kadar değişebilir. Genellikle 12-24 saat sonra karın ağrısının şiddeti azalır ve 1-3 gün içinde atak tamamen geçer. Kabızlık daha sık görülmesine rağmen, hastaların % 10-20'sinde atak sırasında ishal gözlenir (32, 54). Karın ağrısı klinikte sıklıkla akut apandisit tablosu ile karıştırılabilir. Bu nedenle hastaların ortalama % 30-40'ına apandektomi uygulanmaktadır (55).



### *iii. Artrit*

Ateş ve karın ağrısından sonra AAA'nın en sık görülen 3. bulgusudur (%60-70). Ateş ve karın ağrısı olmaksızın tek bulgu olarak ortaya çıkabilmektedir (56). Eklem tutulumu % 70 olguda artrit, % 30 olguda ise artralji şeklindedir. Artrit çocuklarda erişkinlerden daha sık görülür (38).

Ailesel Akdeniz Ateşi'deki artrit, çoğunlukla alt ekstremiteye yerleşen, sekel bırakmayan, gezici olmayan, nonerozif akut bir monoartritir. Genellikle birkaç gün veya bir hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Ayak bileği ve dizler en sık etkilenen eklemlerdir. Ayak bileğinde oluşan artritlerin % 50' sinde ayak sırtında eritem gözlenir (54, 56).

Ailevi Akdeniz Ateşinde daha az görülen artrit bir diğer formu gezici poliartritir. Bu vakalar yanlışlıkla ARA ve JİA tanısı aldıklarından, ayırıcı tanıda önem kazanmıştır (56).

### *iv. Göğüs ağrısı*

Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki göğüs ağrısı plörite veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Olguların %5'inde plevral atak ilk bulgu olabilir. AAA'nın plevral tutulumu, tek taraflı, akut başlangıçlı ve hızla düzelme eğilimindedir. Akciğer grafisinde, kostafrenik açıda minimal efüzyon ve nadiren atelektazik alanlar saptanabilmektedir. Eksuda tipindeki plevral sıvı atak geçince hızla geriler, 48 saat içinde kaybolur ve sekel bırakmaz (57). Perikardit görülme sıklığı farklı çalışmalardan alınan verilere göre % 0,5-2,4 arasında değişmektedir. Nadiren akut perikardiyal tamponat gelişebilmektedir (53).

### *v. Cilt tutulumu*

Hastaların yaklaşık % 20' sinde cilt bulgularına rastlanır. En sık bulgu erizipel benzeri eritemdir. Lezyon genellikle tek taraflı, bacağın ön yüzünde, ayak bileğinde ve ayak sırtında pembe-mor renkli, ciltten hafif kabarık eritem şeklindedir. Döküntüye genellikle ayak bileği artrit eşlik eder. Lezyonun bulunduğu cilt bölgesi ödemli dir. Genellikle 2-3 gün içinde kendiliğinden geriler (32).

#### *vi. Kas bulguları*

Miyalji, sık görülen bulgularındandır (% 20).Kas ağrıları egzersiz sonrası ortaya çıkmakta ve iki gün içinde düzelmektedir. Tedavide istirahat veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar önerilmektedir (53).

#### *vii. Skrotal Tutulum*

AAA'lı erkek hastaların %5'inden daha azında skrotal inflamasyon görülebilmektedir. Tunika vajinalisin inflamasyonu sonucu gelişen skrotal ödem ve şişlik 12–24 saatte sekel bırakmaksızın kendiliğinden iyileşmekte, bazen komplikasyon olarak testis torsiyonu gelişebilmektedir (57).

#### *viii. Amiloidoz:*

Hastalığın en önemli ve klinik gidişini belirleyen komplikasyonu amiloidozdur. Amiloidozun öncü proteini akut faz belirteçlerinden SAA' dır. Son dönem böbrek yetmezliğine neden olan progresif nefropati olarak ortaya çıkar (40, 43).

Ailesel Akdeniz ateşi ile ilgili amiloidoz klinikte en sık nefrotik sendrom ile gelir. Bunun dışında kalp, böbrek üstü bezleri, karaciğer, tiroid ve ince bağırsaklarda da amiloidoza rastlanabilir. Kolşisin kullanmayanlarda amiloidoz sıklığının % 20-25 civarında olduğu bildirilmektedir. Düzenli kolşisin kullananlarda ise amiloidoz gelişmemektedir (55).

#### *İx. Diğer Bulgular*

Hastalığın dana az görülen bulguları baş ağrısı, aseptik menenjit, splenomegali ve hepatomegalidir (58, 59).

#### **Tanı**

Ailesel Akdeniz ateşi tanısı için kullanılacak spesifik bir test yoktur. Tanı klinik bulgular ile konulur. Uygun klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı, uygun etnik gruptan olma, kolşisine yanıt, başka bir nedene bağlı olmayan AA tipi

amiloidozun bulunması, ataklar arası dönemde hastaların tamamen normal olması tanı için önemlidir. Şüphelenilen olgularda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilir. Hastalık lehine yorumlanırsa kolşisin ile atak sıklığına göre 3-6 ay süreyle test tedavisine başlanır. Bu süre sonunda atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma olursa ya da ataklar tamamen kaybolursa AAA tanısı konulur (48, 60, 62). Şüphelenilen hastada MEVF gen mutasyonlarının bileşik heterozigot ya da homozigot olarak bulunması tanı lehine kabul edilmektedir. Ancak klinik olarak AAA olan hastaların %15-20 kadarında tek mutasyon bulunmaktadır, % 5-10 kadarında ise bilinen mutasyonlardan hiç birine rastlanmamaktadır. Ayrıca serbest toplumda taşıyıcılık oranı çok yüksek olduğu için bu sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir (10, 60).

Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olup bunlar içinde en sık kullanılan Tel-Hashomer kriterlerdir. Tel-Hashomer kriterleri tablo 2’de gösterilmiştir (10, 11).

Tablo 2. Tel-Hashomer tanı kriterleri ( $\geq 2$  majör veya 1 majör 2 minör kesin tanı. 1 majör, 1 minör muhtemel tanı)

Majör Kriterler	
1.	Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2.	AA tipi amiloidoz
3.	Kolşisin tedavisine yanıt
Minör Kriterler	
1.	Tekrarlayan ateş atakları
2.	Erizipel benzeri eritem
3.	Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Yalçinkaya ve Özen’in AAA’da yeni tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi çalışması son dönemdeki en önemli tanısal çalışmadır. Bu çalışma Tell-Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısal yaklaşımda eksiklikleri nedeniyle yapılmış olup hastaların klinik tanı almasını kolaylaştırmıştır (9). Bu kriterlere göre tanı için iki kriterin bulunması gerekmektedir.

Tablo 3. Yalçınkaya ve Özen'in önerdiği yeni AAA tanı kriterleri ( $\geq 2$  kriter )

1. Ateş Aksiler $>38^{\circ}$ C, 6–72 saat boyunca, $\geq 3$ atak
2. Karın ağrısı 6–72 saat boyunca, $\geq 3$ atak
3. Göğüs ağrısı 6–72 saat boyunca, $\geq 3$ atak
4. Artrit 6–72 saat boyunca, $\geq 3$ atak, oligoartrit
5. Ailede AAA öyküsü

Fransız AAA çalışma grubu Yalçınkaya ve ark.nın önerdiği ölçütlerde 2 kriterin değil 3 kriterin esas alındığında; tanıda spesifitenin %99,6 'ya kadar arttığını göstermiştir (57).

### **Laboratuvar**

Ailesel Akdeniz Ateşi için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Ataklar esnasında CRP, SAA, fibrinojen, alfa-2 globulin, beta-2 mikroglobulin, seruloplazmin, haptoglobülin, C3, C4, EÇH artış ve nötrofil hâkimiyeti olan lökositoz görülebilmektedir (6-8).

Ataklar arasındaki dönemde normal olduğu bildirilmesine karşın son zamanlarda SAA' nın subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (61). IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  atak sırasında yüksek bulunurken, IL-6'nın ataklar arasındaki dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun da devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (14,62).

Subklinik inflamasyonu gösteren diğer bir belirteçte plazmadaki soluble vasküler endotelial growth faktördür (VEGF). AAA'lı hastalarda atak ve atak dışı dönemde çözünebilir vasküler endotelial büyüme faktörünün plazmada arttığı gösterilmiştir (63).

Artritli hastalarda eklem sıvısının viskozitesi azalmıştır. Sinovyal sıvı lökosit sayısı değişkendir. Sinovial sıvı kültüründe üreme olmaz, sinovyal biyopsi ise nonspesifiktir. Atak sırasında peritoneal veya plevral sıvı, fibrin, protein ve lökositten zengin steril bir eksuda niteliğindedir (4,54,56). Radyolojik bulgular nonspesifiktir. Atak sırasında akciğer grafisinde plevral efüzyon, karın atağı sırasında da ayakta direk karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir.

### **Tedavi**

Ailesel Akdeniz Ateşı ataklarının önlenmesinde 1972'den beri kolşisin kullanılmaktadır. Bitkisel kökenli bir fenantren derivesi olan kolşisin mitozu metafazda keserek hücre bölünmesini durdurur. Kolşisin etkisini lizozomal degranülasyonu engellemek ve hücre duvarını sağlamlaştırma ile göstermektedir (64). Kolşisinin, AAA tedavisinde ancak sürekli kullanılırsa etkili olabileceği ilk kez Emir Özkan (29) ve bunu izleyerek Goldfinger 1974'de bildirmiştir (30).

Kolşisin tedavisi ile AAA' lı hastalarda hem nöbet şiddeti, hem de nöbet sıklığı belirgin olarak azalmaktadır. Hastaların yarısında nöbetler tamamen kaybolurken, % 30-40 kadarında kısmi baskılanma sağlanmakta, % 10 kadarında ise ataklar tam kontrol altına alınamamaktadır. Kolşisin sadece atak sırasında kullanılırsa, ya da o sırada doz arttırılırsa etkili değildir. Esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur.

Kolşisinin çocuklarda 0.02-0.06 mg /kg /gün olarak bir veya iki dozda verilir. Maksimum dozu 2 mg /gün'dür. Genellikle 5 yaş altında 0.5mg/gün, 5-10 yaş arası 1 mg/gün ve 10 yaş üzeri çocuklarda 1,5 mg /gün olarak önerilir (55, 61). Kolşisin iyi tolere edilir, çocuklarda da kullanımı güvenlidir. İlacın bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal ve nadiren geçici lökopeni ve trombopeni, miyozit, aminotransferazlarda yükselme gibi yan etkileri bulunmaktadır. Yüksek dozlarda ilaç alımına bağlı gelişen ishal, doz azaltılınca düzelir (39).

Kolşisine yanıtız olgularda biyolojik ajan kullanımıyla ilgili çalışmalar mevcuttur. İnterferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) ile ilgili yapılan çalışmalarda hastaların atak sıklığı ve sayısının azaldığı yan etkiler ile kıyaslandığında kullanılabilir olduğu ve dirençli vakalarda denenebileceği belirtilmiştir (65). Bu konuda TNF- $\alpha$  blokajının klinik fayda sağladığı konusunda bildiriler vardır (66).

Pirin proteini tarafından üretilen IL-1 $\beta$ 'nin patogenezdaki önemi bilinmektedir. Yapılan alışmalarla, IL-1 receptör antogonisti olan anakinra, kolşisine dirençli hastalarda, amiloidoz gelişenlerde ve renal transplantasyon sonrası AAA hastalarında önerilmektedir (67, 68).

## 2. JÜVENİL İDYOPATİK ARTRİT

### Tanımı

Juvenil idiopatik artrit çocuklarda en sık görülen romatizmal hastalıklardan biridir. Eklemlerde sinovit, efüzyon, yumuşak doku şişliği ile karakterizedir. Sınıflandırılması Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) ve Uluslar arası Romatoloji Birliği (ILAR) tarafından üç farklı şekilde yapılmıştır (12).

**ACR kriterleri;** daha çok Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada' da kullanılmaktadır.

Tablo 4. ACR' a göre Juvenil romatoid artrit kriterleri (12).

1. Başlangıç 16 yaşın altındadır
2. Bir veya daha fazla eklemdede şişlik, füzyon ve hareket kısıtlılığı, hareketle artan ağrı, sıcaklık (en az ikisinin varlığı)
3. Belirtilerin en az 6 hafta sürmesi
4. İlk 6 ay içinde aşağıdaki gibi sınıflandırılan bir başlangıç tipinin olması Poliartrit; 5 veya daha fazla sayıda eklem tutulumu Oligoartikuler; 4 veya daha az sayıda eklem tutulumu Sistemik hastalık; intermitan ateş, artrit
5. JİA' i taklit edebilen diğer viral ve romatizmal hastalıkların hariç tutulmasıdır

Tablo 5. EULAR' a göre JIA tanı kriterleri (12, 69);

1. Başlangıç 16 yaşın altında.
2. Şişme veya efüzyon veya aşağıdakilerden en az ikisinin mevcudiyetiyle saptanan bir veya daha fazla eklemden artrit mevcudiyeti <ul style="list-style-type: none"><li>• Hareket açıklığında kısıtlılık</li><li>• Hareket esnasında ağrı ve hassasiyet</li><li>• Ateş (her gün 39 C' ye çıkan ve en az iki hafta süren ateş)</li></ul>
3. Belirtilerin en az 3 ay sürmesi
4. İlk 6 ay içinde aşağıdaki gibi sınıflandırılan bir başlangıç tipinin olmasıPoliartrit; 5 veya daha fazla sayıda eklem tutulumu Oligoartrikuler; 4 veya daha az sayıda eklem tutulumu Sistemik hastalık; intermitan ateş, artrit
5. JRA'yı taklit edebilen diğer romatizmal hastalıklardan juvenil ankilozan spondilit, artropati ile ilişkili inflamatuvar barsak hastalığı ve juvenil psöriatik artritli hastaları da kapsamaktadır.

Daha sonra bu sınıflama Durban sınıflama ölçütleri olarak gözden geçirilip düzeltilmiş ve 1998 yılında yayınlanmıştır. 16 yaşından önce başlayan (juvenil), nedeni bilinmeyen (idiopatik) ve en az 6 hafta süren artritlerin sınıflaması Durban sınıflama ölçütlerine göre aşağıdaki şekilde yapılmaktadır (70, 71).

Tablo 6. Durban sınıflaması (70, 71).

1. Sistemik JİA(sJIA)
2. Oligoartriküler JİA(oJIA) <ul style="list-style-type: none"><li>• Persistan oligoartritler</li><li>• Genişlemiş oligoartritler</li></ul>
3. Poliartriküler JİA (poJIA) <ul style="list-style-type: none"><li>• RF pozitif poliartritler</li><li>• RF negatif poliartritler</li></ul>
4. Juvenil psöriatik artrit(PsJIA)
5. Entesit ile ilişkili artritler
6. Diğer artritler (uJIA) <ul style="list-style-type: none"><li>• Üstteki kategorilere uymayanlar</li><li>• Üstteki kategorilerden birkaç tanesine birden uyanlar</li></ul>

## **Epidemiyoloji**

JiA'nın insidansı ve prevelansı tam olarak bilinmemektedir. 2014 yılında Avrupa ülkelerinde yapılan bir çalışmada DURBAN sınıflamasına göre JİA insidansı 1,6-42,5/100.000 prevelansı 3,8-400/100.000 saptanmıştır (72). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise JİA insidansı 64/100.000 olarak bulunmuştur (73).

Gelişmiş ülkelerde özellikle kızlarda, gelişmekte olan ülkelerde ise erkeklerde daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen oligoartritiküler tip JİA'dır. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu grup nadiren ortaya çıkmaktadır (74). Özdoğan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ülkemizde en sık görülen JİA tiplerin sistemik JİA, geç başlangıçlı oligoartiküler tip, entesitle ilişkili artritler ve poliartiküler tip JİA olduğu saptanmıştır (75).

## **Etyopatogenez**

Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte rol aldığı düşünülen birçok faktör vardır. İmmün sistemin işleyişindeki bozukluktan kaynaklandığı kabul edilmektedir. İmmünolojik olayların başlamasında çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Çevresel nedenler içinde en çok suçlanan viral ve bakteriyel enfeksiyonlar olmakla birlikte stres, travma, sigara içimi, perinatal hastalıklar, aşılama etyolojide önemli rol oynamaktadır (12, 76).

Enfeksiyonlar içinde özellikle *Ebstein-Barr virus* ve *mikoplazma* enfeksiyonunu, *parvovirus B19*, *Borrelia burgdorferi*, *rubella*, *kabakulak*, *hepatit B* ve *CMV* enfeksiyonlarının hastalığı tetiklediği düşünülmektedir (76).

Jüvenil İdiyopatik Artrit'li olguların ailesinde de benzer öykünün bulunması, tek veya çift yumurta ikizlerinde de görülmesi hastalığın gelişmesinde genetik yatkınlığın olabileceğini düşündürmektedir (12). Aile öyküsü oligoartiküler formda belirgindir. JİA'lı hastaların ailelerinde Ankilozan Spondilit, Reiter sendromu, Akut iridosiklit, inflamatuvar barsak hastalığı ve psöriasis daha sık rastlanır (12).



Belirli HLA (Human lökosit antijen) doku alt tipleri, bazı grup hastalarda daha sık rastlanmaktadır. HLA-DR4 ve HLA DR1 poliartikuler tipte, HLA-B27 entesitle ilişkili artrit ve oligoartikuler tipte, HLA-DR5 de kronik üveit ile ilişkilidir (77).

Duyarlı kişilerde antijenik uyarı tetiği çekmektedir. Antijen sunan hücreler (makrofaj ve dendritik hücreler) yabancı antijeni, MHC (major histocompatibility complex) klas II glikoprotein ile T-lenfosit reseptörüne sunarak hücrel immun yanıtı başlatır. CD4+T hücrelerinden Th-1 hücreler gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ile inflamasyona yol açar. Bu hücreler IL-1 ve interferon IFN- $\gamma$  salınımına yol açarlar. Th-2 hücreler ise IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 salınımına neden olur. Salınan IFN- $\gamma$  makrofajları uyarır. Enflamasyon bölgesine daha fazla CD4+T hücresi, B lenfosit ve polimorf nüveli lökositler, makrofajlar gelir. Bu hücrelerden salınan inflamatuvar sitokinler (özellikle IL-1, IL-6, tümör nekroz faktör  $\alpha$ ) ise hedef eklem üzerinde çeşitli inflamatuvar olaylar başlatmaktadır. Eklemde oluşan inflamatuvar etkileşim sonucu sinovit ve eklem içi sıvı miktarında artma olmaktadır. (76, 77).

### ***i. Sistemik JİA***

Jüvenil idiyomatik artritli hastaların yaklaşık %10-20 sini oluşturur. Kuzey Amerika ve Avrupa' da sıklığı %5-15 arasındadır. Türkiye' de yapılan çalışmalarda Çomak ve arkadaşlarının 2013 yılında yayımladığı çalışmada Türkiye' de JİA grupları içinde sıklığı % 12,5 saptanmıştır (78).

Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmekle beraber genelde başlangıç yaşı 1-6 yaşdır. Hastalık 40 °C' ye yükselen ateş ve eklem dışı bulgularla karakterizedir. Ateş gün içinde sabah ve akşam olmak üzere 2 kez pik yapar ve sonrasında normale döner. Hastaların çoğunda ateşle beraber vücudun herhangi bir bölümünde sıklıkla gövde ve proksimal ekstremitelerde pembe renkli, ateşin düşmesi ile kendiliğinden sönen; bazen kaşıntılı olabilen tipik olarak maküler, ortası soluk, 2-5 mm döküntüler oluşur. Döküntüler ateş düştükten birkaç saat sonra iz bırakmadan kaybolur. Eklem tutulumu başlangıçta oligoartriküler olmasına rağmen zaman içinde hastalık poliartiküler tipe dönüşür. Tutulan eklemler, çoğunlukla diz, dirsek, el-ayak bileği ve kalça eklemleri olmakla birlikte küçük eklemler de tutulabilir. Kalça eklemi

tutulduğunda genellikle bilateralidir. Lenf nodlarının ve dalağın büyümesi tek başına veya birlikte olması sistemik JIA' nın karakteristik özelliğidir. Yaygın lenfadenopati serilerin %70'inde tespit edilmiştir. Belirgin simetrik lenfadenopati lenfoma ile karışabilir. Diğer sistemik bulgular yorgunluk, irritabilite, uykuya eğilim ve miyaljilerdir. Sistemik başlangıçlı JIA'lı hastalarda genellikle üveit görülmez (79). Sekonder amiloidoz JIA' nın nadir ancak ciddi komplikasyonlarından biridir. Amerika' da bu oran %5 iken Türkiye' de bu oran %10 olarak saptanmıştır (75).

Sistemik JIA'li hastalarda belirgin lökositoz ve sola kayma vardır. Bu sayı bazen 50.000/mm<sup>3</sup> geçebilir. Trombosit sayısı yüksektir, bazen 1000.000 /mm<sup>3</sup> üzerinde olabilir. CRP, ferritin, C3, C4 düzeyinde yükselme vardır. Hastalarda normositik-normokrom ya da mikrositik hipokrom kronik hastalık anemisi görülür. Sistemik başlangıçlı JIA'lıların hemen hemen tamamında antinükleer antikor (ANA) ve RF negatiftir. EÇH çoğunlukla 100 mm/saatten fazladır. Tüketim koagülopatisi ve karaciğer fonksiyonlarında bozulmalar görülebilir (79).

Hastaların küçük bir kısmında erken dönemde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilir. Bu hastalarda tipik olarak; orta /ağır DİK (dissemine intravaskular koagülasyon), anemi, lökopeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, ferritinde artma, fibrinojende azalma, uzamış parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ve protrombin zamanı (PT) değerleri ve düşük EÇH görülür. Hastalarda görülen bu laboratuvar bulguları sistemik JIA için spesifik değildir. Enfeksiyon hastalıklarında ve diğer inflamatuvar durumlarda görülebilir (80, 81).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda granülosit aktivasyon markeri S100A12' nin artışının sensitivitesi % 66, spesifitesi %94 saptanmış,. sistemik JIA ve enfeksiyon hastalıklarının ayırımında kullanılabileceği belirtilmiştir (82).

## *ii. Oligoartiküler Başlangıçlı JIA*

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA (%50-80) grubudur. Hastaların üçte ikisini kızlar oluşturur. Hastalık genellikle 1- 2 yaşları arasında başlar. Oligoartiküler tip, hastalığın izlem süresinde yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre iki alt grupta değerlendirilir (83).

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

**ii. Genişlemiş oligoartiküler JİA:** 6 aydan sonra tutulan eklem sayısı giderek 5'i aşarsa hasta bu gruba alınır.

Hastaların tümünde RF negatiftir, % 70 kadarında ise ANA pozitif bulunur. Daha çok alt ekstremitte eklemleri asimetrik olarak tutulur. En sık diz (%89) ve ayak bileği (%36) tutulurken el küçük eklemlerinin tutuluşu (%6) en sık görülen üçüncü tutuluştur. Ancak bu şekildeki bir başlangıç daha sonra gelişebilecek psoriatik artritin öncüsü olabilir. Temporomandibuler eklem (%3) artriti de görülebilir, ancak semptomlar nadir olduğundan sıklıkla hastalığın geç döneminde tespit edilir (83). Eklem bulguları genellikle ciddi bir fonksiyon kaybına yol açmaz. Sabah sertliği görülebilir. Sadece monoartritle karşımıza çıkan vakalarda septik artrit, travma, hematoloji ve onkoloji hastalıklarına ( hemofili ve malignensi) ayırıcı tanıya alınmalıdır (79, 83).

Çocukların ortalama dörtte birinde sinsi olarak başlayan kronik ön üveit (iridosiklit) ortaya çıkmaktadır. Erken tanı konmaz ve tedavi edilmezse band keratopati, katarakt ve körlük gelişebilir (83). Üveitli çocukların %65-85 'inde ANA pozitifdir. Bu nedenle oJİA'da ANA pozitifse hasta asemptomatik olsa dahi 3 ayda bir üveit taraması yapılmalıdır (83, 84).

## *iii. Poliartiküler JIA*

Bu gruptaki olgular 2 alt sınıfa ayrılır.

**Romatoid faktör negatif poliartrit:** Tüm JİA'luların %20-30'unu oluşturur. Erken çocukluk yaşlarında görülür. Artrit genellikle sinsi gelişir, simetrik veya

asimetriktir. Proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemler ve el bileği eklemleri gibi küçük eklemler simetrik olarak tutulur. Daha büyük eklem tutulumu, kalça, boyun, omuz, temporomandibuler eklem tutulumu hastaların yaklaşık %50'sinde görülebilir. Hastaların %15'inde üveit gelişebilir.

**Romatoid faktör pozitif poliartrit:** Tüm JİA'lıların %5-10'unu oluşturur, çoğunlukla 8 yaşından büyük çocuklardır. Basınca maruz kalan yerlerde daha belirgin olarak subkutan nodüller görülür. Nodül varlığı RF titresini ile paraleldir. Proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemler ve el bileği eklemleri gibi küçük eklemler simetrik olarak tutulur. Eklemlerde destrüksiyon ilerleyicidir ve çoğunlukla bir yıl içinde kalıcı deformite bırakır. Hastaların yarısında da ANA pozitifdir (85).

Her iki grupta da kızlar daha çok etkilenir. Her iki grupta hafif ateş, yorgunluk, kilo kaybı ve anemiye ait bulgu ve semptomlar vardır. Hastalarda orta derecede hepatosplenomegali ve hafif düzeyde büyüme geriliği görülebilir

#### ***iv. Jüvenil Psöriatik Artrit***

Genellikle 9-12 yaşları arasında başlar ve kız çocuklarında sık görülür. PsJIA tüm JIA vakalarının %7'sini oluşturur.

ILAR sınıflamasına göre PsJIA için yeni tanı ölçütleri belirlenmiştir.

1-Artrit ve psoriasis birlikteliği

2-Artrit ve aşağıdakilerden en az iki tanesinin mevcudiyeti olarak tanımlanır:

- Daktilit,
- Tırnak bozuklukları (iki veya daha fazla tırnakta çukurlaşmalar “pittings” veya onikolizis)
- Birinci derece akrabada psoriasis öyküsü.

Dışlanma kriterleri

1. 3 ay ara ile yapılan testlerde birden fazla RF pozitifliği olması
2. Hastanın >6 yaş, HLA-B27 pozitif erkek çocuk olması
3. Aşağıdakilerden herhangi birinin olması: inflamatuvar barsak hastalığı ile sakroiliit birlikteliği, Reiter sendromu, akut anterior üveit veya bu hastalıklardan birinin birinci derece akrabalarında bulunma (86, 87).

Artrit %50 olguda cilt lezyonlarından önce ortaya çıkar. Artritli hastaların %80 'inde oligoartikular başlangıç vardır ve sıklıkla diz ve topuk ekleminde tutulum olur. Hastaların %20' sinde poliartikular gidiş mevcuttur.

Küçük eklemleri asimetriktir tutar. Genellikle bir ya da bir kaç parmağın hem metokarpofalangeal, proksimal ve distal interfalangeal eklemi birden tutabilir. PsJIA'lı çocukların yarısında ANA testi pozitifdir. Tanımsal olarak RF negatifdir (86).

#### *v. Entesit İlişkili Artrit*

Bu gruptaki çocuklar hem JIA özelliklerini hem de juvenil spondilartropati özelliklerini taşımaktadırlar. ILAR sınıflamasında entesitle ilişkili artrit tanımı kullanılmış olup, JIA vakalarının yaklaşık %7'sini oluşturur. Hastalık genelde 10 yaşından sonra ortaya çıkar (86).

#### Entesit İlişkili Artrit

- 1- Artrit ve entesit
- 2- Artrit veya entesit ile aşağıdakilerden en az iki tanesinin olması.
  - Sakroiliak eklem hassasiyeti veya inflamatuvar lumbosakral ağrı,
  - Pozitif HLA-B27,
  - 6 yaşında veya daha büyük erkek çocukta artrit,
  - Akut anterior semptomatik üveit,
  - Birinci derece akrabada ankilozan spondilit

Entesopati, tendonların kemiğe yapışma yerinde oluşan enflamasyondur. En çok aşil tendonu etkilenir. Genellikle topuk ağrısı ya da ilgili tendon bölgesinde belirginleşen ağrı ve duyarlılık ile ortaya çıkar. Tipik olarak kalçalar, dizler veya ayak bilekleri asimetrik ve oligoartiküler tipte tutulur (88).

Hastalığa spesifik tanı koydurucu laboratuvar testi yoktur. Hafif anemi, normal veya hafifçe artmış lökosit sayısı, trombositoz ve artmış EÇH görülebilir. Bu grupta yer alan çocukların en önemli özellikleri RF ve ANA'larının negatif

olmasıdır. Yaklaşık %60'ında HLA B27 pozitifdir. Akut anterior üveitin HLA B27 pozitif olan hastalarda gelişme olasılığı daha yüksektir (88).

#### *vi. Sınıflandırılmayan (Unclassified-Undifferentiated) JIA (uJIA)*

JIA vakalarının %2-23'ü uJIA olarak sınıflandırılır.

Bu grup hastalar herhangi bir kategoride yeterli kriterleri dolduramayan veya birden fazla kategoride kriterleri dolduran çocuklar olarak tanımlanırlar (97).

#### **Tedavi:**

JIA tedavisi bir ekip işidir. Bu ekipte pediatrik romatolog, fizyoterapist, ortopedist, çocuk psikiyatristi ve hasta ailesi aktif olarak yer almalıdır.

Çocuklarda tedaviye sıklıkla nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ile başlanır. İbuprofen, indometazin, tolmetin ve naproksen sodyum tedavide sıklıkla kullanılan ilaçlardır. NSAID tek başına etkili olmadığı zaman daha uzun etkili ve daha güçlü antiinflatuar ilaçlara gereksinim duyulur (90, 91).

Kortikosteroidler antiinflatuar ilaçlar içinde en etkili olanlardır. Oligoartiküler tip hastalıkta özellikle monoartrit olarak kendisini gösteren büyük eklem tutulumunda intraartiküler steroid kullanımı oldukça yararlıdır (90, 91).

Sistemik tip JIA'da NSAİİ' lara cevap alınmadığında steroidlerin oral veya parenteral kullanımı sistemik bulguları belirgin olarak geriletir. Ancak eklemlerdeki destrüktif olaylar çoğunlukla devam eder. Yüksek dozlarda(30 mg/kg gibi) pulse steroid şeklinde parenteral yolla başlanır. Uzun süreli oral düşük doz steroid şeklinde devam edilir. Tedaviye yanıt alınmadığında 2. basamak ilaçlar (Hastalık Modifiye Edici Ajanlar) eklenir (90, 91).

#### **Hastalık Modifiye Edici Ajanlar(DMARDs)**

**Metotreksat (MTX)** ; JIA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve yan etkileri oldukça az olan uzun etkili bir ajandır. Metotreksat folik asit analogu olup

dihidrofolikasit redüktaz inhibitörüdür. Metotreksat, T ve B lenfositlerin proliferasyonunu antikor sentezini, lökotrien yapımını ve IL1 aktivitesini inhibe eder JIA'li hastaların %80 kadarı MTX'a klinik cevap verirler (90, 91).

**Sulfosalazin;** İçeriğindeki 5-aminosalisilat lökotrienlerin ve lipoksigenaz ürünlerinin biyosentezini inhibe eder. Böylece immunsupresif ve antiinflamatuvar etki gösterirler. Poliartikuler JIA, oligoartikuler JIA, entezit ilişkili artrit vakalarında kullanılabilir (90, 91).

### **Biyolojik Ajanlar**

**Etanercept;** Solubl TNF-reseptörünün IgG1 ile çiftleşmiş kimerik bir molekülüdür. MTX'e cevap vermeyen uzamış oJIA ve po JIA'li hastalarda kullanılır

**İnfliximab;** Kimerik monoklonal anti-TNF- $\alpha$  antikorudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda etanercept ve infliximabın PsJIA, poJIA ve sJIA tedavisinde eşit etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (92)

**Adalimumab;** İnflksimab ve etanercept'ten sonra FDA onayını almış olan üçüncü TNF inhibitörüdür. TNF $\alpha$ 'ya bağlanarak, onun kendi reseptörlerine bağlanmasını önlemektedir (93).

**Anakinra;** Nonglikolize insan IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 proinflamatuvar prostoglandinler kadar IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de tetikler (94).

### **3. KRONİK TEKRARLAYICI MULTİFOKAL OSTEOMİYELİT**

Giedion tarafından 1972 yılında çocuklarda tanımlanan kronik tekrarlayıcı multifokal osteomiyelit (CRMO) halen etyolojisi tam bilinmeyen bir hastalık olarak dikkat çekmektedir. Genellikle çocuklar ve ergenlerde görülen sıklıkla kendini sınırlayan, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar bir hastalıktır (95-97).

En sık 4 ila 14 yaşları arasında görülür. Sıklıkla etkilenen kemiğin metafizer bölgelerinde lokal şişlik ve ağrı ile başlar. Ateş, rahatsızlık hissi ve kilo kaybı gibi sistemik bulgular olguların %50'sinde görülmektedir (98).

Kronik tekrarlayıcı multifokal osteomyelit klinik ve radyolojik olarak osteomyeliti taklit eden, bu yüzden de gereksiz cerrahi tedavilerin uygulanabildiği bir hastalıktır. En belirgin özelliği, tekrarlayıcı karakterde olması ve birden fazla odakta kendini göstermesidir. Klinik olarak sinsi seyirlidir. Akut ve subakut osteomyelitteki gibi yüksek ateş ve halsizliğin olduğu bir klinik tablo yoktur. Tutulan kemikte lokal enflamasyon bulguları saptanır. Radyolojik olarak osteomyelitten ayırt etmek zordur. Laboratuvar bulgusu olarak ise, osteomyelitin aksine beyaz küre sayısı EÇH ve CRP değerleri hafif yükselmiş veya normal sınırlardadır. Alınan kan ve doku kültürlerinde de buna sebep olduğu düşünülen etken genellikle saptanamaz (99).

Olguların çoğunluğu nonsteroidal antienflamatuvar ilaç tedavisi ile remisyona girmektedir. Nonsteroidal antienflamatuvar ilaç uygulaması sonrası ağrı ve şişlik azalması ile birlikte eklem hareket açıklığı eklem hareket açıklığı artışı gözlenmektedir (98).

## **POSTENFEKSİYÖZ ARTRİTLER**

### **1.Viral Artritler:**

Viral ajanlara bağlı artrit veya artropati sıklıkla akut, ateşli sistemik hastalık belirti ve bulgularıyla birlikte olmaktadır.En sık artrit etkeni olan virüsler; *rubella*, *parvovirus B19 gibi akut veya hepatit B virüs (HBV), hepatit C virüs (HCV), human immunodeficiency virüs (HIV) , adenoviruslerdir.*

Artrit, tipik olarak viral enfeksiyonun prodromal döneminde ortaya çıkar ve genelde döküntü ilişkilidir.

**Parvovirus B19:** Çocuklarda beşinci hastalığın ( eritema infeksiyozum ) etkenidir. Çocuklarda artrit tablosu %5-10 oranında görülür. Çoğunlukla el ve ayaklardan başlayan akut, orta şiddette, simetrik poliartrit tablosu 24-48 saat sonra bilek, diz, ayak, dirsek ve omuza yayılır. Spinal tutulum nadirdir



**Hepatit B virusu:**Olguların %25'inde artralji, %10'unda artrit gelişir. Tipik olarak el ve ayakların küçük eklemleri ile dizi tutan, akut başlangıçlı, simetrik poliartrit şeklindedir.

**Rubella:** Ateş, halsizlik, deri döküntüsü ve lenfadenopati ile seyreden, hafif bir hastalık tablosuna yol açar. Metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal, ve elbileği eklemi en sık tutulan eklemlerdir.

**CMV;** genellikle immunsuprese kişilerde artrit oluşturur.

**EBV;** Enfeksiyöz mononukleozun etkeni olup, nadiren artralji ve artrite neden olabilmekte ve genellikle poliartrit şeklinde görülmektedir.

**HSV-1** artrit, deri lezyonundan 3-4 gün sonra başlar ve genellikle iki hafta süren monoartrit görülür (100, 101)

## **2.Toksik Sinovit:**

Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarından 3-4 hafta sonra ortaya çıkar. Akut geçici sinovit olarak da adlandırılmaktadır. Toplumda sıklığı %4 dür. Genelde 3-10 yaş arasında erkeklerde daha sık görülmektedir. Kalça ve diz eklemde aniden başlayan ağrı, hassasiyet mevcuttur. Hastaların akut faz reaktanları genelde negatiftir. Bazı olgularda hafif yükseklik saptanabilir. Radyolojik olarak yapılan tetkikler sıklıkla normaldir. İki haftada yatak istirahati ve antiinflamatuvar tedavi ile düzelir (102, 103)

## **3. Klasik Reaktif Artrit**

Genelde genç ve orta yaş grubunda görülür. Çocuklarda nadir saptanır. Çocuklarda genellikle gastrointestinal enfeksiyon sonrası oluşmaktadır. Enfeksiyondan 1-3 hafta sonra eklem bulguları oluşur. Tanı için 2 majör kriter ve enfeksiyon saptayabilen 1 minör kriter olması gerekmektedir.

Tablo. 7 Reaktif Artritlerin Tanı Kriterleri (104)

<p><b>Majör Kriterler:</b></p> <p>1- Artritin aşağıdaki bulgulardan 2 tanesini içermesi</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Asimetrik</li><li>• Monoartikular yada oligoartrit</li><li>• Alt ekstremit eklemlerinde</li></ul> <p>2-Son 6 hafta içinde gastroenterit yada üretrit olması</p>
<p><b>Minör Kriterler:</b></p> <p>1-Herhangi birinin olması</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Üretrit etkeninin saptanması</li><li>• Gastroenterit etkeninin saptanması</li></ul> <p>2-Synovial sıvıda enfeksiyonun saptanması</p>

## ENFEKSİYÖZ HASTALIKLARA BAĞLI ARTRİTLER

### 1.SEPTİK ARTRİT

Septik artrit, sıklıkla bakterilerin ve nadiren de mantarların etken olduğu, eklemün süpuratif enflamasyonudur. Tanı gecikmesi durumunda veya yetersiz tedavi edildiğinde önemli morbidite ve mortaliteye sahiptir (105).

Genel popülasyonda septik artrit yılda 2-10/ 100 000 olarak bildirilmektedir. Çocukluk çağı artritlerinde ise sıklığı %6,5 dur (106). Genç infantlarda ve hastane kaynaklı septik artritlerde stafilokok, toplum kaynaklılarda ise streptokok etkili organizma olarak izole edilmiştir. Altı ay-2 yaş arası *Haemophilus influenzae* (%30-50), 2 yaştan sonra ise *Staphylococcus aureus* en sık görülen patojendir. *Haemophilus influenzae* septik artritleri aşılama çalışmalarının artışı sonrası belirgin azalmıştır. Enfeksiyon, hematojen yayılma ya da travma veya iatrojenik olarak eklem içine doğrudan inokülasyon ile gelişebilir. İmmünsüprese kişilerde, hastanede uygulanan üriner veya intravasküler kateter uygulamaları sonrası gelişen bakteriyemiye bağlı, septik artrit gelişebilir (107, 108).

Çocuklarda septik artrit, %90'dan fazla monoartiküler olup diz ve kalça eklemi en sık tutulan eklemlerdir. Nadiren birden fazla eklem (%10-20) tutulur. Akut enflamasyonun tüm belirtilerini taşırlar. Şiddetli ağrı, kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı görülür. Etkilenen eklem üzerine basamaz (107).

### **Tanı:**

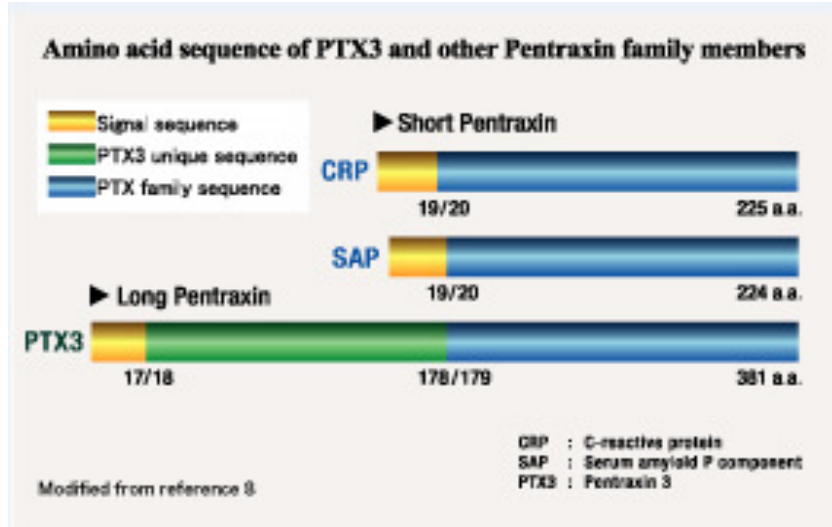
Eklem boşluğundan sinovyal sıvı aspirasyonu ve bu sıvının gram boyama ve kültürü en önemli basamaktır. Antibiyotik başlamadan önce, sinovyal sıvı örnekleri kan kültürü şişelerine ve konvansiyonel agarlarda kültüre edilmelidir (107, 109).

Düz grafi başlangıç değerlendirmesi için kullanılır ve travma ve yabancı cisimi ekarte ettirir. MR ve sintigrafi ise enfeksiyonu belirleme de daha sensitif ve spesifiktirler (110-111). Tedavi kültürler alındıktan sonra antibiyoterapi ampirik olarak hemen başlanmalıdır. Kültürlerde ve sinovial sıvıda saptanan etkene göre antibioeterapisi düzenlenir. Tedavi 6 haftaya tamamlanır.

### **PENTRAKSİNLER**

Pentraksinler multimerik yapıda akut faz proteinleridir. Akut faz yanıtı olarak artıp mikroorganizmalara karşı direncin oluşmasını sağlarlarken, diğer taraftan ekstrasellüler matriks komponentlerinin ve apoptoza uğramış hücre artıklarının uzaklaştırılmasına yardımcı olurlar. Yapılarına göre uzun ve kısa pentraksinler olarak sınıflandırılmaktadır. Pentraksin-3, pentraksin ailesinin yeni keşfedilen bir üyesidir. CRP ve SAA klasik kısa pentraksinlerdir. PTX-3 ise uzun pentraksindir. Klasik kısa pentraksinler (CRP gibi) ile aynı C-terminal ucunu paylaşır ancak N-Terminal ucu farklı yapıdadır (112).

Şekil 4. Pentraksinler (112)



### PENTRAKSİN-3

İnflamasyon sonucu karaciğerden, endotel hücrelerden, aterosklerotik lezyonlardan, makrofaj ve nötrofillerden salınan akut faz proteinidir. Diğer akut faz reaktanlarından CRP karaciğerden salınarak, lokal inflamasyona sistemik yanıtı gösterirken, PTX3 direkt hasarlı doku tarafından salgılanmaktadır (113).

Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından hemen sonra yükselmekte ve ortalama 7.5 saat sonra en yüksek değerine ulaşmaktadır. Ortalama 3-5 gün içinde normal düzeye dönmektedir. CRP' nin ise inflamasyon sonrası yükselmesi daha geç olmakta en yüksek değere 24. saatte ulaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda PTX-3'ün fizyolojik düzeyi 2 ng/mL'nin altında saptanmıştır (114).

PTX-3 geni insan kromozomunda 3q24-28 nolu kromozoma lokalizedir. Pentraxin-3, 381 aminoasit uzunluğunda, yaklaşık 40,165 dalton ağırlığında, 203 aminoasitten oluşan karboksi terminal ve 178 aminoasitten oluşan amino terminal kısımlarını içerir. PTX 3 geni 3 ekzona ayrılmıştır. İlk 2 ekzon kodu sırasıyla lider peptid (matür proteinden kırpılan kısım) ve proteinin amino-terminal alanı içindir, 3. ekzon pentraksin alanını kodlar ve pentraksin ailesinin diğer üyelerinden kesin olarak ayırt etmemizi sağlamaktadır. PTX3 yapımı lipopolisakkaritler, dış membran Protein A (OmpA), IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  ve toll like reseptör (TLR) ailesinin diğer agonistleri ile uyarılmaktadır (113).

Mononükleer fagositer hücreler, kemik iliği kökenli dendritik hücreler, damar endotel hücreleri, adipositler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, synovial hücreler ve kondrositlerden üretilir (113, 115).

PTX3 inflamasyonun regulasyonunda önemli rol oynamaktadır. Hücre artıklarının temizlenmesinde etki göstererek immüsupresan rol oynar, aynı zamanda geç apoptotik hücrelere bağlanarak dendritik hücrelerce alımına engel olur ve immün toleransı sağlar. PTX3, kompleman sistemini klasik yoldan aktive ederek makrofajlar ve dendritik hücrelerin patojenleri tanımasını sağlar (113, 115).

Otoimmün hastalığı olan hastalarda hastalığın şiddetlenmesi sırasında PTX3 üretiminde belirgin bir kusur gösterilmiş olması, otoimmün olayların düzenlenmesinde PTX3'ün önemini göstermektedir. Klinikte romatizmal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, küçük damarları tutan vaskülitler, kadın infertilitesi, preeklampsi, erken membran rüptürü ve intraamniyotik enfeksiyonların tanısı, myokardial hastalıklar, bazı kanser çeşitlerinde, ateroskleroz, enfeksiyöz hastalıklar (sepsis, menenjit ,pnömoni vb.), hipoksik iskemik beyin hasarı, obezite gibi çok çeşitli hastalık alanlarında takip ve tedaviyi yönlendirmede kullanılabilir olduğu bildirilmiştir (113, 115, 116).

## GEREÇ ve YÖNTEM

### **Hasta Seçimi, çalışmaya dahil edilme ve çıkarılma kriterleri:**

Bu çalışma Haziran 2013 – Temmuz 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Romatoloji kliniğine başvuran hastalarda yapıldı.

PTX-3 'ün farklı inflamatuvar ve romatolojik hastalıklardaki değişimini değerlendirmek amacı ile iki ayrı çalışma grubunda araştırma yürütüldü.

Çalışmanın ilk kolu; kliniğe farklı artrit etiyolojisi araştırılmak üzere başvuran hastalar oluşturuldu. Böylece özellikle serum PTX-3 değerinin çocukluk çağında sık görülen artritlerin ayırıcı tanısında yararının değerlendirilmesi planlandı.

Çalışmanın ikinci kolu ise AAA atağı ile başvuran hastalar olarak belirlendi. Bu değerlendirme sonucunda da PTX-3'ün AAA hastalığının inflamatuvar sürecinde nasıl bir değişkenlik gösterdiğinin saptanması planlandı. AAA tanısı olup artrit atağı ile başvuran hastalar ise hem artritli hasta grubunda hem de AAA hasta grubunda ayrı ayrı çalışmaya alındı.

Tüm hastalar için ayrı birer form hazırlanarak yaşı, cinsiyeti, boyu ve ağırlığı şeklinde demografik bulguları kaydedildikten sonra, ayrıntılı anamnez alınarak fizik muayeneleri yapıldı.

Artrit kliniği ile gelen hastaların etyolojilerine yönelik tanıları aşağıdaki veriler esas alınarak kondu.

Juvenil idiyopatik artrit için Durban sınıflama ölçütleri kullanıldı (74,75).

Toksik sinovit için, üst solunum yolu enfeksiyonlarından 3-4 hafta sonra ortaya çıkan sıklıkla 3-10 yaş arasında olan özellikle kalça ve diz ekleminde kendini sınırlayan artritli olan hastalar alındı (14,105).

Klasik reaktif artrit tanısı için enfeksiyon ile ilişkisi kanıtlanan ve tanı kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya alındı (106).

Septik artrit için bakteriyel enfeksiyon sonrası eklemde süpuratif enflamasyonu olan ve radyolojik bulgular ile inflamasyonu kanıtlanan hastalar çalışmaya alındı.

Kronik tekrarlayıcı multifokal osteomyelit için tekrarlayıcı karakterde olan ve birden fazla odakta kendini gösteren, klinik ve radyolojik olarak tanısı konulan, kan ve doku kültürlerinde etken saptanmayan hastalar alındı.

Lösemi tanısı; sadece artrit şikayeti ile başvurup hemogram parametreleri normal olan ayırıcı tanısı için alınan periferik yayma örneklerinde blastik hücre görülen, kemik iliği aspirasyonu yapılarak, % 25 ve daha fazla blastik hücre saptanan hastalara konuldu.

AAA hastaları ise daha önceden Tel-Hashomer ve Yalçinkaya tanı kriterleri esas alınarak tanılandırılan hastalardan atak ile başvuranlar, demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, boy, ağırlık) atak tipi, var olan mutasyon analizi kaydedilerek çalışmaya dahil edildi. Tüm AAA hastaları 0.02-0.06 mg/kg/gün kolşisin tedavisi almaktaydı.

Kontrol grubuna travma ve enfeksiyon gibi inflamasyona ait öykü ve klinik bulguları saptanmayan, kronik başka bir hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç tedavisi almayan, fizik muayenesi tamamen normal olan, yaş ve cinsiyet dağılımı olarak hasta grubuna benzeyen 40 sağlıklı çocuk alındı.

Artritli çalışma grubuna araştırma sonunda tanısı kesinleşmeyen, sadece artraljisi olan, değerlendirilmelerinden önceki dönemde travma ve enfeksiyon gibi inflamasyona ait öykü ve klinik bulguları olan, herhangi bir vaskülitik hastalık ile beraber artritli olan ya da başka bir kronik hastalığa bağlı artritli olan (kemik displazileri, konjenital anomaliler) hastalar dahil edilmedi. Buna ilave olarak ARA'lı hastalar başlangıçta planlandığı halde çalışma sonunda yeterli sayıya ulaşamadığı için ve bu hastalar çocuk romatoloji kliniğinde değil de çocuk kardiyooloji kliniğinde takip edildiği için çalışmadan çıkarıldı.

AAA hastalığı çalışma grubuna, tanısı kesin olmayan, AAA hastalığı dışında farklı bir kronik hastalığı ile birlikteliği olan, kolşisin dışında farklı bir sistemik ve

lokal medikal tedavi kullanan ve ataksız dönemde kliniğe başvuran hastalar dahil edilmedi.

**Etik kurul onayı:**

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.05.2013 tarihli 08 sayılı karar ile onay alındı. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi. Ailelere çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden yazılı onam formu alındı. Hastaların takibi süresince ARA grubu hastalarını yeterleri sayıda toplayamadığımız için hasta grubu etik kuruldan 26.08.2014 tarih ve 2014/12 sayılı karar ile onay alınarak enfeksiyöz artritler olarak değiştirildi.

**Laboratuvar Çalışmaları:**

Artrit nedeni ile başvuran hastalar bu tanımlamalar doğrultusunda ayırıcı tanıları yapıp kesin tanıları konularak, AAA hastaları ise atakları sırasında ve ataktan sonraki (1 ay sonra) dönemde; tam kan sayımı, EÇH, CRP, fibrinojen, SAA, ferritin ve PTX3 düzeyleri bakıldı.

**Kan sayımı:** Hematoloji Laboratuvarı'nda EDTA'lı (Ethylenediaminetetraacetic acid) tüpe alınan kan örneklerinden ışık saçılma yöntemi ile (Siemens ADVIA® 2120i System, Siemens Healthcare Diagnostics, Japonya) çalışıldı.

**CRP:** Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvar'ında vakumlu jelli düz biyokimya tüplerine alınan kan örneklerinden İmmünotürbidimetrik yöntem ile (Roche Cobas 8000, Roche Hitachi Diagnostics, Japonya) çalışıldı. Normal aralık 0–1mg/dL olarak kabul edildi.

**EÇH:** Aynı laboratuvarda konvansiyonel Westergren tüp yöntemi (Berkhun, SDM-100) ile çalışıldı. Normal aralık 0-20 mm/st olarak kabul edildi.

**Fibrinojen:** Hematoloji Laboratuvarı'nda clauss yöntemi yöntemiyle (ACL TOP 700 CTS) çalışıldı. Normal aralık 180-350 mg/dl olarak kabul edildi.



**Ferritin:** Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvar'ında Elektrokemilüminesans ( Roche Cobas 8000, Hitachi Diagnostics, Japonya) yöntemi ile çalışıldı.

**Serum Amiloid A:** Hastanemiz laboratuvarında santrifüje edilerek ayrılan serum örneği özel laboratuvara gönderilerek, nefelometrik yöntemle çalışıldı Normal aralık 0-7 mg/L olarak kabul edildi.

**Pentraksin-3:** Serum örneği santrifüje edilerek -80 C'de saklandı. Pentraksin-3 düzeyi ölçümü sandviç ELİSA kiti (Adipo Bioscience Human Pentraksin-3 kiti, ABD) ile yapıldı. Kayto RT-2100c Microplate Reader kullanılarak 450 nm. dalga boyunda absorbans değerleri ölçülerek konsantrasyonları hesaplandı.

### **İstatistiksel Analiz**

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve niteliksel değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. Bağımsız grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında Varyans Analizi ve İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Spearman Korelasyon Katsayısı kullanıldı.

## ÇALIŞMA GRUBU 1

### ARTRİTLİ HASTALARIN VE KONTROL GRUBUNUN SONUÇLARI

Çalışmanın birinci kolunda kesin tanısı konmuş 60 artritli hasta ve kontrol grubu olarak ta 40 sağlıklı çocuk alındı.

Artrit nedeni ile başvuran hastarın 32'si erkek, 28'i kız, kontrol grubunun 13'ü erkek, 27'si kızdı. Cinsiyete göre hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Bu hastalar tanılara göre incelendiğinde en sık artrit nedeninin JİA olduğu saptandı (Tablo 8).

**Tablo.8 Tanılara göre hasta sıklığı**

	Sayı (n)	Yüzde (%)
JİA	33	55
AAA	12	20
Postenfeksiyöz artrit	15	25

JİA grubunun yaş ortalaması ( $111,9\pm 45,4$  ay ), artrit ile başvuran AAA grubunun ( $108,5\pm 48,3$  ay), postenfeksiyöz artrit grubunun ( $107,6\pm 60,7$  ay ) ve kontrol grubunun ( $113,8 \pm 53,1$  ay) saptandı. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p>0.05$ ).

**Tablo.9 Jüvenil İdiyopatik Artrit tanısı alan hastaların kendi grupları içindeki dağılımı**

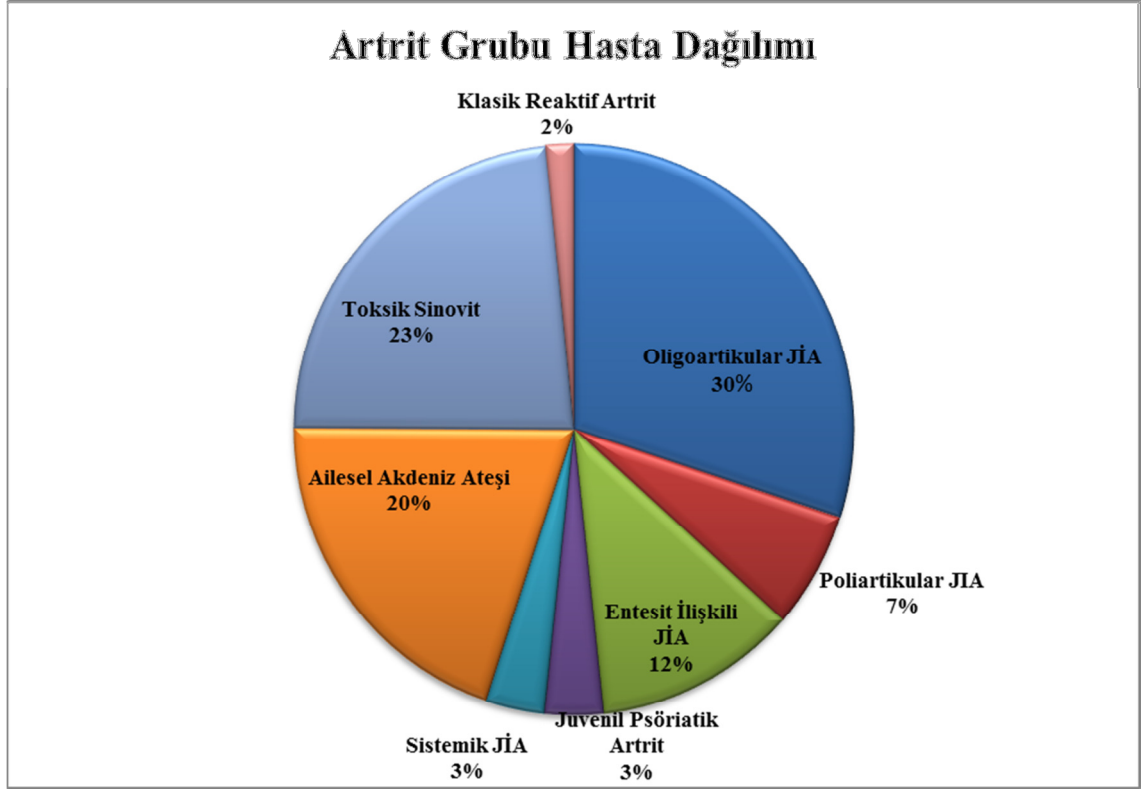
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Sistemik JİA</b>	2	6
<b>Oligoartriküler JİA</b>	18	54,5
• <b>Persistan oligoartritler</b>	18	54,5
<b>Poliartriküler JİA</b>	4	12
• <b>RF pozitif poliartritler</b>	1	3
• <b>RF negatif poliartritler</b>	3	9
<b>Jüvenil psöriatik artrit</b>	2	6
<b>Entesit ile ilişkili artritler</b>	7	21,5

JİA tanısı konulan hastaların büyük kısmında oligoartikular JİA saptandı (Tablo 9).

**Tablo.10 Postenfeksiyöz artrit tanısı alan hastaların kendi grupları içindeki dağılımı.**

	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Toksik Sinovit</b>	14	94
<b>Klasik Reaktif Artrit</b>	1	6

Postenfeksiyöz artrit şeklinde düzenlenen grubun neredeyse tamamına yakınında etyolojinin toksik sinovit olduğu gözlemlendi (Tablo 10). Artritlerin etyolojilerine daha ayrıntılı bakıldığında ise hastaların %30'unun oligoartikular JİA, %23'ünün toksik sinovit, %20'sinin artrit ile gelen AAA hastaları, %12'sinin de entesit ilişkili artrit olduğu belirlendi.



Tüm artritli olgular eklem tutulum sıklığına göre değerlendirildiğinde olguların %36,7'sinde monoartrit, %40'ında oligoartrit, %23,3'ünde poliartiriküler tutulum vardı. Veriler tanılarına göre ayrılıp sonrasında eklem tutulum sayısı değerlendirildiğinde; JİA grubunda oligoartikular tutulum, AAA ve Postenfeksiyöz artrit grubunda monoartikular tutulum daha sıklı (Tablo 11)

**Tablo. 11 Artrit tanısı ile gelen hastaların tutulan eklem sayısına göre tanıları**

Eklem tutulumları	JİA (%)	AAA (%)	Postenfeksiyöz Artrit (%)
Monoartrit	15	66,5	60
Oligoartrit	48,5	33,5	26,6
Poliartrit	36,5	0	13,5

Artritli olguların eklem tutulum bölgeleri incelendiğinde en sıklı tutulan eklemler sırasıyla diz (%39), ayak bileği (%24) ve kalça eklemi (%13,8 ) bulunmuştur (Tablo 12).

**Tablo 12. Tüm hastalarda tutulan eklem sıklığı**

	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Diz eklemi</b>	46	76,6
<b>Ayak Bileği</b>	27	45
<b>Ayak Eklemleri</b>	4	6,6
<b>Kalça Eklemi</b>	10	16,6
<b>Dirsek</b>	4	6,6
<b>Omuz</b>	2	3,3
<b>El Bileği</b>	7	11,6
<b>El Eklemleri</b>	7	11,6

Tanıllara göre tutulan eklemler incelendiğinde grupların hepsinde diz en sık tutulan eklemdir (Tablo 13).

**Tablo 13. Tanılarına göre tutulan eklemler**

<b>Eklem tutulumları</b>	<b>JİA</b>	<b>AAA</b>	<b>Postenfeksiyöz Artrit</b>
<b>Sayı(n)Yüzde(%)</b>			
<b>Diz</b>	<b>26 (%36)</b>	<b>10(%62,5)</b>	<b>11(%55)</b>
<b>Ayak bileği</b>	<b>19(%26)</b>	<b>6(%37,5)</b>	<b>1(%5)</b>
<b>Ayak</b>	<b>3(%4,5)</b>	<b>0</b>	<b>1(%5)</b>
<b>Kalça</b>	<b>8(%11)</b>	<b>0</b>	<b>7(%35)</b>
<b>Dirsek</b>	<b>3(%4,5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>El bileği</b>	<b>5(%7)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Omuz</b>	<b>2(%3)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>El</b>	<b>6(%8,5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Toplam(n)</b>	<b>72</b>	<b>16</b>	<b>20</b>

**Tablo 14. Artritli hastalar ve kontrol grubunun demografik bulgularının karşılaştırılması**

		Ort ± S.Sapma	Ortanca	min - maks	p
Yaş (ay)	JİA	9,68 ± 4,2	10	2 - 16	0,417
	AAA	9,79 ± 3,13	10	3,5 - 17	
	POSTENFEKSİYÖZ	7,63 ± 4,33	7	1 - 16	
	KONTROL	9,49 ± 4,43	10	2 - 17	
Vücut Ağırlığı (kg)	JİA	33,08 ± 16,39	35	9 - 68	0,611
	AAA	35,21 ± 13,61	35	15 - 60	
	POSTENFEKSİYÖZ	31,79 ± 18,31	24	13 - 76	
	KONTROL	37,33 ± 18,94	39,5	11 - 82	
Boy (cm)	JİA	131,39 ± 29,99	136,	62 - 169	0,996
	AAA	131,08 ± 26,66	137,5	87 - 172	
	POSTENFEKSİYÖZ	133,07 ± 21,79	135	94 - 161	
	KONTROL	130,73 ± 26,02	132	84 - 170	

Cinsiyet yaş ve antropometrik ölçümler açısından tüm gruplar arası istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

Beyaz küre JİA' da ortalama  $9133,03 \pm 4044,36 \times 10^9/L$ , AAA'da  $13385,83 \pm 3695,28 \times 10^9/L$ , postenfeksiyöz artrit grubunda  $9226,67 \pm 3999,9 \times 10^9/L$ , kontrol grubunda  $8214,75 \pm 2503,9 \times 10^9/L$ , saptandı. Dört grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). AAA grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Ortalama trombosit hacminde (MPV) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,888$ ).

EÇH JİA'lı hasta grubunda ortalama  $41,3 \pm 37,4$  mm/saat, AAA'da  $41,35 \pm 23,5$  mm/saat, postenfeksiyöz artrit grubunda  $22,2 \pm 29$  mm/saat, kontrol grubunda  $7,6 \pm 4,5$  mm/saat saptandı. Dört grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,0001$ ). JİA, AAA ve postenfeksiyöz artrit gruplarının hepsinde EÇH kontrol grubuna göre daha yüksekti.

**Tablo 15. Artritli hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması**

		Ort ± S.Sapma	Ortanca	min - maks	p
<b>Lökosit (x10<sup>9</sup>/L)</b>	<b>JİA</b>	9133,03 ± 4044,36	7800	4260 - 22600	<b>0,002</b>
	<b>AAA</b>	13385,83 ± 3695,28	13250	8000 - 19540	
	<b>POSTENFEKSİYÖZ</b>	9226,67 ± 3999,9	8370	4170 - 18800	
	<b>KONTROL</b>	8214,75 ± 2503,9	7985	1190 - 14000	
<b>MPV(fL)</b>	<b>JİA</b>	7,37 ± 0,57	7,3	6 - 9,3	0,888
	<b>AAA</b>	7,25 ± 0,79	7,35	5,8 - 8,4	
	<b>POSTENFEKSİYÖZ</b>	7,53 ± 0,7	7,3	6,7 - 9,1	
	<b>KONTROL</b>	7,4 ± 0,58	7,2	6,5 - 8,5	
<b>EÇH (mm/saat)</b>	<b>JİA</b>	41,03 ± 37,49	30	2 - 120	<b>0,0001</b>
	<b>AAA</b>	41,35 ± 23,25	35,5	8,2 - 93	
	<b>POSTENFEKSİYÖZ</b>	27,27 ± 29,01	19	2 - 112	
	<b>KONTROL</b>	6,6 ± 4,53	4,5	2 - 18	
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	<b>JİA</b>	355,82 ± 150,66	304	187 - 834	<b>0,0001</b>
	<b>AAA</b>	380,92 ± 68,92	358,5	292 - 534	
	<b>POSTENFEKSİYÖZ</b>	314,36 ± 82,33	291,5	218 - 497	
	<b>KONTROL</b>	220,03 ± 45,06	214	134 - 317	
<b>CRP (mg/dl)</b>	<b>JİA</b>	2,98 ± 1,05	0,5	0,01 - 16	<b>0,0001</b>
	<b>AAA</b>	5,76 ± 5,01	3,05	1 - 17	
	<b>POSTENFEKSİYÖZ</b>	1,28 ± 1,4	0,4	0,03 - 3,6	
	<b>KONTROL</b>	0,12 ± 0,16	0,05	0 - 0,6	
<b>SAA(mg/L)</b>	<b>JİA</b>	129,32 ± 223,98	15,6	3,2 - 810	<b>0,0001</b>
	<b>AAA</b>	369,92 ± 311,06	273,5	32 - 858	
	<b>POSTENFEKSİYÖZ</b>	34,4 ± 58,76	3,6	3,2 - 188	
	<b>KONTROL</b>	4,15 ± 1,23	3,6	3,2 - 7,7	
<b>Ferritin(ng/mL)</b>	<b>JİA</b>	55,8 ± 43,31	34,7	10 - 178	<b>0,0001</b>
	<b>AAA</b>	57,36 ± 39,54	48,5	2,8 - 143	
	<b>POSTENFEKSİYÖZ</b>	41,65 ± 36,79	26	9,9 - 150	
	<b>KONTROL</b>	23,28 ± 10,39	23,25	2,9 - 42,9	
<b>PTX-3(ng/ml)</b>	<b>JİA</b>	4,89 ± 2,13	4,08	3,6 - 12,64	<b>0,0001</b>
	<b>AAA</b>	3,27 ± 0,54	3,31	2,41 - 3,98	
	<b>POSTENFEKSİYÖZ</b>	4,44 ± 0,5	4,33	3,74 - 5,33	
	<b>KONTROL</b>	0,88 ± 0,39	0,89	0,1 - 1,61	

Fibrinojen JİA' da ortalama  $355 \pm 150$  mg/dl, AAA'da  $380 \pm 68$  mg/dl postenfeksiyöz artrit grubunda  $314 \pm 82$  mg/dl, kontrol grubunda  $220 \pm 45$  mg/dl saptandı. Dört grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,0001$ ). Fibrinojen JİA, AAA ve postenfeksiyöz artrit gruplarının hepsinde kontrol grubuna göre yüksekti.

C-reaktif protein JİA' da ortalama  $2,98 \pm 1,05$  mg/dl, AAA'da  $5,76 \pm 5,01$  mg/dl postenfeksiyöz artrit grubunda  $1,28 \pm 1,4$  mg/dl, kontrol grubunda  $0,12 \pm 0,16$  mg/dl saptandı. JİA, AAA ve postenfeksiyöz artrit gruplarında kontrol grubuna göre yüksekti ( $p=0,0001$ ). AAA grubunda, postenfeksiyöz artrit ve JİA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı.

Ferritin JİA'da  $55,8 \pm 43,3$  ng/mL, AAA'da  $57,3 \pm 39,5$  ng/mL postenfeksiyöz artrit grubunda  $41,6 \pm 36,7$  ng/mL, kontrol grubunda  $23,28 \pm 10,39$  ng/mL saptandı. Dört grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,0001$ ). JİA ve AAA gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı.

Serum amiloid-A JİA'da  $129 \pm 223$  mg/L, AAA'da  $369 \pm 311$  mg/L postenfeksiyöz artrit grubunda  $34,4 \pm 58,7$  mg/L, kontrol grubunda  $4,15 \pm 1,23$  mg/L saptandı. Dört grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,0001$ ). AAA grubunda SAA düzeyi JİA, postenfeksiyöz artrit hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bununla birlikte hasta gruplarının hepsinde SAA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti.

Pentraksin-3 JİA'da  $4,89 \pm 2,13$  ng/ml, AAA'da  $3,27 \pm 0,54$  ng/ml postenfeksiyöz artrit grubunda  $4,44 \pm 0,5$  ng/ml, kontrol grubunda  $0,88 \pm 0,39$  ng/ml saptandı. Dört grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,0001$ ). JİA, AAA ve postenfeksiyöz artrit gruplarının hepsinde kontrol grubuna göre yüksekti. PTX-3 AAA grubunda JİA ve postenfeksiyöz artrit grubuna göre düşük saptandı.



Bunların dışında istatistiksel değerlendirmeye almadığımız 2 hastada kronik rekurren multifokal osteomyelit, 1 hastada septik artrit ve 2 hastada ALL (akut lenfoblastik lösemi) saptandı (1 hasta T hücreli ALL, 1 hasta preB hücreli ALL) (Tablo 16).

**Tablo. 16 Çalışmaya dahil edilmeyen artritli hastalar**

Tanı	Yaş (yıl)	Eklem tutulumu	Beyaz küre x10 <sup>9</sup> /L	MPV fL	EÇH mm/st	Fibrinojen mg/dl	CRP mg/dl	SAA mg/L	Ferritin ng/ml	PTX-3 ng/ml
CRMO	9/K	Dirsek	9950	7,3	84	384	8,5	882	251	4,87
CRMO	9/K	Ayak	4830	7,6	12	258	0,3	3,6	39	4,56
ALL-Tcell	2/E	Diz	6380	8,7	75	315	6,4	173	159	30,24
ALL-preBcell	3/E	Diz	5760	8,1	74	443	6,6	625	272	29,84
Septik Artrit	2/K	Kalça	16980	9,2	154	261	8,7	341	85	15,62

## ÇALIŞMA GRUBU 2

### ATAK İLE BAŞVURAN AAA HASTALARI VE KONTROL GRUBUNUN SONUÇLARI:

Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda 24 erkek, 21 kız, varken kontrol grubunda 13 erkek, 27 kız vardı. Cinsiyete göre hasta grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

AAA grubunun ortalama yaşı ( $114,5\pm 45,7$  ay ) kontrol grubunun ( $113,8\pm 53,1$  ay) hesaplandı. Yaş açısından AAA ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

#### Hastaların Atak İle Başvurudaki Klinik Bulguları

Ailesel Akdeniz Ateşi ile başvuran hastaların % 80 'inde karın ağrısı, %71 'inde ateş, %26,8'inde artrit, %4,5' uğunda döküntü ve %4,5'uğunda göğüs ağrısı saptandı.

**Tablo. 17 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda MEFV genindeki mutasyon analizleri**

Hasta Sayısı (n)	Mutasyon Analizi
14	M694V homozigot
2	M680I homozigot
2	R202Q homozigot
1	M694V/V726A/R202Q bileşik heterozigot
4	E148Q/202Q bileşik heterozigot
2	M694V/E148Q bileşik heterozigot
2	M694V/R202Q bileşik heterozigot
1	M694V/M680I bileşik heterozigot
8	M694V heterozigot
3	R202Q heterozigot
2	M680I heterozigot
1	A744S heterozigot
3	Mutasyon saptanmadı

## AAA hastaları ile Kontrol grubu arasındaki Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

### 1-Atak grubu ve Sağlıklı kontrol grubu arasındaki ilişki

Atak sırasında yapılan incelemelerde hastalar ile kontrol grubu MPV değeri yönünden anlamlı fark saptanmadı. AAA hastalığında kullanılan laboratuvar incelemelerinden beyaz küre, CRP, EÇH ferritin ve fibrinojen değerleri ataktaki hastalarda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı. SAA ve PTX-3 düzeylerinin de hastaların atak döneminde kontrol grubuna göre daha yüksek değerlere ulaştığı gözlemlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Atak grubu ve Sağlıklı kontrol

	Atak (Ortalama± SD)	Kontrol grubu (Ortalama± SD)	<i>p</i>
Lökosit (x10 <sup>9</sup> /L)	12,1±4,6	8,2±2,5	<b>0,001&gt;p</b>
MPV(fL)	7,5±0,70	7,3±0,57	>0.05
CRP (mg/dl)	4,7±4,2	0,11±0,15	<b>0,001&gt;p</b>
EÇH (mm/saat)	44,1±20,8	6,6±4,5	<b>0,001&gt;p</b>
Fibrinojen (mg/dl)	371,0±70,9	220±45	<b>0,001&gt;p</b>
Ferritin(ng/mL)	61,7±37,3	23,2±10,3	<b>0,001&gt;p</b>
SAA(mg/L)	306,5±283,1	4,1±1,2	<b>0,001&gt;p</b>
Pentraksin-3(ng/ml)	3,2±0,6	0,87±0,38	<b>0,001&gt;p</b>

## 2-Atak dönemi ile atak sonrası dönemdeki bulguların karşılaştırılması

Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda atak ve atak sonrası yapılan incelemelerdeki laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 19).

**Tablo 19. Aym hastalarda atak ve atak sonrası**

	<b>Atak</b> <b>(Ortalama± SD)</b>	<b>Atak Sonrası</b> <b>(Ortalama± SD)</b>	<b>p</b>
<b>Lökosit (x10<sup>9</sup>/L)</b>	12,1±4,6	8,1±2,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>MPV(fL)</b>	7,5±0,70	7,6±0,58	<b>&gt;0.05</b>
<b>CRP (mg/dl)</b>	4,7±4,2	0,15±0,19	<b>&lt;0,001</b>
<b>EÇH (mm/saat)</b>	44,1±20,8	13,9±7,24	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	371,0±70,9	257,0±55,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ferritin(ng/mL)</b>	61,7±37,3	20,2±9,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>SAA(mg/L)</b>	306,5±283,1	5,5±3,8	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pentraksin-3 (ng/ml)</b>	3,2±0,6	1,89±0,14	<b>&lt;0,001</b>

### 3-Atak sonrası dönem ile Sağlıklı kontrol grubu arasındaki ilişki:

Hastaların atakları geçtikten sonra yapılan incelemeler sonucu elde edilen değişkenler arasında EÇH, SAA, PTX3 ve fibrinojenin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi. MPV, Beyaz küre, CRP, Ferritin değerlerinde gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 20).

**Tablo. 20 Atak sonrası ve Sağlıklı Kontrol**

	<b>Atak Sonrası</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>p</b>
	<b>(Ortalama± SD)</b>	<b>(Ortalama± SD)</b>	
<b>Lökosit (x10<sup>9</sup>/L)</b>	8,1±2,5	8,2±2,5	>0.05
<b>MPV(fL)</b>	7,6±0,58	7,3±0,57	>0.05
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,15±0,19	0,11±0,15	>0.05
<b>EÇH (mm/saat)</b>	13,9±7,24	6,6±4,5	<b>0,001&gt;p</b>
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	257,0±55,3	220±45	<b>0,001&gt;p</b>
<b>Ferritin(ng/mL)</b>	20,2-9,1	23,2-10,3	>0.05
<b>SAA(mg/L)</b>	5,5±3,8	4,1±1,2	<b>0,032</b>
<b>Pentraksin-3 (ng/ml)</b>	1,89±0,14	0,87±0,38	<b>0,001&gt;p</b>

## TARTIŞMA

### ARTRİT AYIRICI TANISINDA PTX-3 VE DİĞER BELİRTEÇLER

Artrit çocuk romatoloji kliniklerine sık başvuru nedenlerinden biridir. Bu kesitsel çalışmada artrit nedeniyle başvuran 60 hastanın ayırıcı tanısında %55'inin JİA, %25'inin postenfeksiyöz artrit (çoğu toksik sinovit), % 20' sinin AAA artriti olduğunu gözlemledik.

Literatüre bakıldığında 2004 yılında yapılan bir çalışmada artrit tanısıyla yatan hastaların %25,6'sına JİA, %16.8'ine HSP, %14.5'ine reaktif artrit, %12.8'ine hemofili, %12.2'sine septik artrit, %9.3'üne ARA, %5.8'ine travma, %2.3'üne AAA, %0.6'sına lösemi ve %0.6'sına skleroderma tanısı konmuştur (117). Bizim çalışmamızda olduğu gibi Noah ve arkadaşlarının (118) 65 artritli hastayı etiyolojik açıdan inceledikleri çalışmalarında %28 JİA, %20 postenfeksiyöz reaktif artrit, %15 ARA saptanmıştır. Bu konuda 2006 yılında Amerika'da 48934 pediatrik romatolojik hasta üzerinde yapılan geniş bir çalışmada da etiyolojide; JİA %12.8 sıklıkla en fazla görülen artrit olarak saptanmıştır (21).

Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda etiyolojiye yönelik yapılan değerlendirmeler bizim çalışmamızdan farklıdır. Bir çalışmada artrit nedenlerinin dağılımı; ARA %37,5, reaktif artrit %37,5, JİA %21,6, septik artrit,%2.2, AAA %1,2 olarak saptanmıştır (22).

Diğer çalışmada ise artritli hastaların %39'u ARA, %26'sı HSP, %9'u Reaktif artrit,%7'si JİA, %4'ü SLE, %4'ü septik artrit, %2 Behçet hastalığı, %2 Lösemi olarak değerlendirilmiştir (119). 2009 yılında 100 hasta ile yapılan bir çalışmada artrit nedeni ile başvuran olgular tanılara göre incelendiğinde % 41'i ARA, % 27'si postenfeksiyöz artrit, % 9'u JİA, % 6'sı AAA, % 4'ü HSP, % 2'si *brucella* artriti, % 2'si spondilartropati, % 2'si eritema nodozum, % 2'si ürtikeryal

artrit, % 1'i hemofiliye bağlı hemartroz, % 1'i septik artrit, % 1'i osteomyelit, % 1'i Weber-Christian hastalığı, % 1'i ise malignite (nöroblastom) olarak saptanmıştır (120).

Hasta grubumuzdaki diğer çalışmalardan önemli bir fark, ARA hastalarının çalışmaya alınmamasından kaynaklanmaktadır. Merkezimizde ARA hastaları çocuk kardioloji kliniğinde takip edilmekte olduğundan çalışmamıza dâhil edilememiştir. Bu çalışmada bu nedenle yine literatürden farklı olarak JİA tanılı hastalar oran olarak daha fazla gözükmektedir. Kliniğimizin üçüncü basamak tanı ve tedavi merkezi olması nedeniyle seçilmiş hastalar tarafımıza ulaşmaktadır. Diğer taraftan çalışmamıza HSP'li hasta grubunu da dâhil etmedik. Çocukluk çağının en sık görülen vaskuliti olan HSP'li hastaların artrit kliniğe gelebileceği bilinen bir durumdur. Ancak, HSP ile PTX-3 düzeyi arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışma daha önceden tez olarak kliniğimizden yapılmış olup, şu an yayın aşamasında bulunmaktadır (121).

Tüm artrit tanılı hastalara bakıldığında, hastalarımızın; %40'ında oligoartrit, %36,7'inde monoartrit, %23,3'ünde poliartritiküler tutulum saptandı. Ülkemizde 2009'da yapılan artrit etiolojisinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların %59'unun oligoartrit, %31'inin monoartrit, %10'unun ise poliartrit nedeniyle başvurduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya benzer olarak çalışmamızda da en fazla oligoartikular tutulum bulunmaktadır (120).

Çalışmamızda monoartrit sıklığı JİA'lı olgularda AAA ve postenfeksiyöz artrite göre daha azdı. Bu bulgu Riise ve ark. (122) 2008 yılında yaptığı çalışma ile uyumluydu.

Bizim çalışmamızda Noah ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak JİA ( %55 ) en sık görülen hastalıktı. Yine Noah ve arkadaşlarının (118) çalışmasına göre poliartiküler JİA ( %50 ) en sık alt grup olarak saptanmış olup, bunu oligoartiküler

JİA ( %44 ) izlemiştir. Sistemik JİA ( %5 ) ise en az görülen alt tip olarak bulunmuştur. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda oligoartiküler JİA (%54,5) en sık alt tip idi. Ancak sistemik JİA (%6) bizim çalışmamızda Noah ve arkadaşlarının (118) çalışmasıyla aynı sıklıkta saptandı.

JİA da en sık tutulan eklemler alt ekstremiteler; diz ve ayak bileği eklemleridir. (79). Çalışmamızda da buna uyumlu olarak JİA hastalarında diz tutulumu %40 ve ayak bileği %29 ile en sık tutulan eklem olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda artrit ile gelen AAA tanılı hastalarda %62,5 diz eklemi, %37,5 ayak bileği eklem tutulumu saptandı. Tüm AAA tanılı hastalarda monoartikular tutulum saptandı. Majeed ve arkadaşları (123) tarafından yapılan 133 AAA tanılı hastanın %71'inde dizde ya da ayak bileğinde %18'inde her iki dizde ya da ayak bileğinde ve sadece %4'ünde küçük eklem tutulumu saptanmıştır. Diğer literatür çalışmalarında da çalışmamıza benzer olarak en sık diz ve ayak bileği gibi alt ekstremitenin büyük eklemlerinin tutulduğu gösterilmiştir (55).

Postenfeksiyöz artritler grubunda 14 hasta toksik sinovit 1 hasta gastroenterite bağlı klasik reaktif artrit tanısı almıştır. Bu hastaların %60 'ında monoartikular tutulum vardı. Literatürle uyumlu olarak toksik sinovit hastalarının hepsinde son 1 ay içinde geçirilmiş ÜSYE, otitis media enfeksiyonu öyküsü vardı (1).

Artrit ile başvuran çocukta laboratuvar verilerinin tanı koydurucu özelliği yoktur. Ancak başlangıçta alınacak olan tam kan sayımı, EÇH, CRP, fibrinojen, SAA düzeyleri tanıda yardımcı olabilmektedir (124).

Beyaz küre yüksekliği enfeksiyöz, inflamatuvar ve malign hastalıklarda görülebilen bir bulgu olmasına karşın formül lökosit değerlendirmesi ayırıcı tanıda daha çok yardımcı olacaktır. Çalışmamızda AAA'lı olgularda ortalama beyaz küre



değerleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Fakat diğer hasta gruplarının kendi aralarında fark saptanmamıştır. Noah ve arkadaşlarının (118) çalışmasında da lökosit değerlerinin hastalıklar arasında farklı olmadığı saptanmıştır.

MPV düzeyinde tüm gruplar arasında farklılık saptanmadı. Çok sayıda yapılan çalışmada MPV inflamatuvar hastalıklar ile ilişkilendirilen bir parametredir. Literatürün incelenmesiyle görülmüştür ki, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ve bu hastalıkların risk faktörlerinin bulunduğu düşük dereceli inflamasyon varlığında MPV düzeylerinde artış saptanmakta ancak yüksek derecede inflamasyon ile seyreden romatoid artrit, ülseratif kolit ve ailesel Akdeniz ateşi atak periyotlarında MPV düzeylerinde aksine düşüş olmaktadır (125). Kısacık ve arkadaşları (126) tarafından yapılan araştırmada, ankilozan spondilit ve romatoid artrit hastalarında da hastalığın aktif olduğu dönemde MPV düzeylerinde düşme gösterilmiştir. 2010 yılında Romatoid Artrit hastalarında MPV' nin hastalık şiddetiyle korelasyonu ve tedaviye yanıtı ile olan ilişkisi sağlıklı kontrol grubuna ile kıyaslanmıştır. MPV nin inflamasyonu göstermede, hastalık skorunu değerlendirmede ve tedaviye yanıtı izlemede etkili olduğu saptanmıştır (127). Daha önceleri inflamasyonlarda değişken olan ve hastalık aktivasyonu ve izleminde kullanılan MPV 'nin, 2014' de Ercan Varol'un yaptığı (128) bir değerlendirmede son zamanlarda inflamasyon markırı olarak kullanılan MPV 'nin çalışma metodu nedeniyle inflamasyon göstergesinde kullanılamayacağı savunulmuştur. MPV' nin çevreden çok kolay etkilenen bir belirteç olduğu, alınan tüpteki EDTA miktarından, kanın çalışılma süresinden ve bekleme süresinden çok kolay etkilenebileceği saptanmıştır (128, 129). Bu değerlendirme son dönemlerde sanıldığı gibi MPV'nin iyi bir inflamasyon göstergesi olmadığı kanaatini uyandırmıştır. Bu noktadan hareketle çalışmamızda, hemogram tüpüne doğru kan alınması ve çalışılması konusunda azami dikkat gösterilmiştir. Sonuç olarak gruplar arası MPV düzeyleri arasında fark saptamadık. MPV ile ilgili son dönemde önem kazanan bu görüşü bizim sonuçlarımız tarafından da desteklenmiştir.

EÇH'da artrit grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Fakat üç artrit grubunda da sağlıklı kontrol grubuna göre yüksekti. EÇH yüksekliğinin nedenlerine bakıldığında en sık enfeksiyöz hastalıklar, ikinci en sık romatolojik hastalıklar ve sonrasında malignensiler sayılabilir (130-132). Bizim hastalarımızda da EÇH yükseklikleri hasta grupları açısından literatürle uyumludur. EÇH akut inflamasyondan 24 saat sonra yükselmekte ve sonrasında düşmektedir.

Fibrinojen düzeyleri yönünden JİA, AAA ve postenfeksiyöz artrit grupları arasında fark yoktu. Ancak hasta gruplarındaki fibrinojen düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Fibrinojenin bir akut faz belirteci olarak zaten inflamatuvar hastalıklarda yükselmesi beklenmektedir. Çalışmamızda da akut faz yanıtı olarak hasta gruplarında fibrinojen açısından benzer değerler elde edilmiştir (133).

C-reaktif protein JİA, AAA ve postenfeksiyöz artrit gruplarının hepsinde kontrol grubuna göre yüksekti. Ailesel Akdeniz ateşi akut alevlenmeler ile giden kronik bir inflamasyona bağlı olduğu ve çalışmaya alınan tüm hastalar atakta olduğu için CRP değeri yüksek saptandı. 2005 yılında Liang ve arkadaşlarının (134) yaptığı çalışmada reaktif artritler ile JİA arasında CRP ve EÇH yönünden yapılan değerlendirmede gruplar arasında fark saptanmamıştır. Liang ve arkadaşlarının (134) diğer bir bulgusu da JİA alt tipi olan sistemik JİA'da CRP ve EÇH değerlerinin diğer gruplara göre çok daha yüksek olduğu şeklindedir. Bizim çalışmamızda yalnızca iki sistemik JİA hastası bulunmaktaydı. Bu hastalar ayrıntılı incelendiğinde CRP değerleri 12 ve 16 mg/dl, EÇH değerleri ise 110 ve 120 mm/st düzeylerinde saptandı. Sayı az olmakla birlikte Liang ve arkadaşlarının ortaya koyduğu sonucu bu bulgu destekler niteliktedir.

Ferritin JİA ve AAA gruplarında kontrol grubuna ve postenfeksiyöz gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Çocuklarda ferritinin normal değerleri yaş ve cinsiyete çok bağlıdır. İnflamasyonda bir akut faz belirteci olarak, demir eksikliği

olsa bile yükselir. Ağır sepsiste serum ferritin düzeyleri kötü prognozu gösterir (135). Postenfeksiyöz grupta yüksek olmaması bize artrit nedeni ile başvuran hastanın başvuruda enfeksiyöz sürecin geçmiş olmasından kaynaklandığını düşündürebilir.

Serum amiloid A, AAA grubunda JİA, postenfeksiyöz ve kontrol grubuna göre yüksek saptandı. JİA grubunda da kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Sürekli yüksek SAA düzeyi inflamasyona sekonder amiloid birikiminin bir öncülü olarak alınabilir. Kronik enfeksiyon ve JIA veya Crohn hastalığı gibi idyopatik inflamatuvar hastalıklarda %10 oranında amiloidoz gelişir. Bu hastalıklarda da SAA yükselmesi sonrası AAA da olduğu gibi amiloidoz gelişme riski vardır. SAA CRP'de olduğu gibi akut faz cevabı olarak çok kısa zamanda yükselmeye başlar ve çok yüksek değerlere çıkar (133). Çalışmamızda en yüksek SAA değerlerinin artrit ile gelen AAA hastalarında olduğunu gözlemledik. JIA grubu hastalarda da bu değerler yüksekti. Bununla birlikte toksik sinovit ve reaktif artrit hastalarından oluşan post enfeksiyöz artritli grupta SAA değerleri normale çok daha yakın sonuçlar elde edildi. Bu farklar, artrit ayırıcı tanısında faydalar sağlayabilir.

Çalışmamızda PTX-3' düzeylerinin postenfeksiyöz artrit, JİA ve artritli AAA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, postenfeksiyöz artrit hastalarında klasik akut faz reaktanlarından EÇH, CRP ve SAA değerlerinin (ortanca) sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç toksik sinovit ve reaktif artrit gibi postenfeksiyöz artritlerde yalnızca PTX-3 değerinin yükseldiğini, diğer klasik akut faz belirteçlerinin yükselmediğini göstermiştir. Bu durum PTX-3'ün postenfeksiyöz artritlerde tanısal fayda sağlayabileceği anlamına gelebilir.

Padeh ve arkadaşlarının (136) 2013 yılında yaptığı çalışmada 75 JİA tanılı hastanın sinoviyal PTX-3 düzeyleri bakılmış. CRP ile PTX-3 arasında ilişki saptanmamış fakat hastalığın şiddetini belirlemede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede PTX-3 düzeylerinin kullanılabileceği gösterilmiş.

2013 yılında Satomura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Romatoid artrit hastalarında hastalık aktivitesiyle beraber PTX-3 düzeyinin ve SAA düzeyinin arttığını saptamışlardır (137).

Bizim çalışmaya aldığımız tüm JİA hastaları yeni tanı hastalardı. Bu açıdan aktivasyonla değişimi hakkında yorum yapılamaz. Ancak sonuçlarımızda da olduğu gibi PTX-3' ün bu hastalığın erken döneminde de yüksek olduğu açıktır.

Daha önceden yapılan çalışmalarda PTX-3'ün enfeksiyöz, infamatuar ve malign hastalıklarda yüksek olduğu, aktivasyon belirteci olarak ve prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Deniz ve arkadaşları 73 ankilozon spondilit tanılı hastayı çalışmaya almış bunlarda PTX-3 düzeyi sağlıklı grubuna göre yüksek saptanmış. Hastalık aktivitesiyle PTX-3 düzeyi arasında korelasyon bulunmamış (138). Mabrouk ve arkadaşlarının (139) romatoid artritli hastalarda pentraksin düzeyi ve bunun aterosklerozla ilişkisini incelemiştir. Altmış hasta çalışmaya alınmış. PTX-3 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Hastaların karotis ultrasonografik incelemelerinde aterosklerotik plak olanlarda PTX-3 düzeyi daha yüksek saptanmış. PTX-3'ün aktivasyon belirteci ve ateroskleroz göstergesi olabileceğini düşünmüşlerdir.

Başka bir çalışmada pulmoner fungal enfeksiyon saptanan 10 lösemi hastasının serum PTX-3 düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış. Sonuçta akut enfeksiyon dönemindeki PTX-3 düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca antifungal tedaviye yanıt olarak PTX-3 düzeyinin düştüğü de tespit edilmiştir. Bu çalışmada PTX3-'ün immün yetmezlikli çocuklarda mantar enfeksiyonlarının tanısı ve izlemi için yararlı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (140).

Kato ve arkadaşları (141) yaptıkları çalışmada aktif inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda plazma PTX-3 düzeyini remisyonadaki hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır. PTX-3'ün inflamatuvar barsak hastalığında bağırsak dokusunda ekspresyonunun arttığını tespit edilmiş ve yüksek PTX-3 düzeyinin hastalığın aktivitesini göstermede kullanılabileceği belirtilmiştir.

Bevelacqua ve arkadaşları (116) 44 Psöriazis hastasını inceledikleri çalışmalarında aktif psöriazis hastalarında serum PTX3 düzeyinin yüksek ve psöriazis skorlaması ile uyumlu olduğunu tespit etmişlerdir.

### **AAA İNFİLAMASYONUNDA PTX-3 VE DİĞER BELİRTEÇLER**

Ailesel Akdeniz ateşi her yaş grubunda görülmekle beraber, çoğunlukla 3-15 yaşları arasında görülmektedir (73). Son yıllarda yapılan çalışmalarda tanı yaşı ortalamasının giderek küçüldüğü gösterilmiştir. AAA'da tanı yaşı ortalaması; Yalçınkaya ve arkadaşlarının (9) çalışmasında 7,5 yıl, Ece ve arkadaşlarının çalışmasında (142) ise 7,6 yıl olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da ortalama tanı yaşı literatürle uyumlu olarak 7 yaş idi. AAA'da tanı yaşının küçülmesindeki en büyük etkenin; toplumun ve sağlık çalışanlarının AAA hastalığı hakkında bilgilenmiş olmasıyla daha erken yaşlarda tanı koyulması olduğu düşünülmektedir. Klinik belirtilerin başlangıç yaşı en erken 6 ay olarak bilinmektedir (52). Bizim tanı koyduğumuz en küçük hastamız 2 yaşında idi.

Türk AAA çalışma grubu 2005 yılında 2838 hastada yaptıkları çalışmada (34), kız-erkek oranını 1/1,2 olarak tespit etmişler ve erkek cinsiyetin daha baskın olduğunu saptamışlardır. Ece ve arkadaşlarının çalışmasında ise (142), kız-erkek oranı 1,03/1 olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda da 2005 yılında yapılan çalışmaya benzer olarak erkek oranı daha fazla olup kız-erkek oranı 1/1,15 saptandı.

AAA tanısı genellikle klinik bulgular ile konmakta, genetik değerlendirme daha çok tanıyı desteklemek amacı ile yapılmaktadır. Şu ana kadar çok sayıda mutasyon bulunmasına rağmen, vakaların %85'inde 2. ve 10. ekzonda var olan M694V, M680I, V726A, M694I ve E148Q mutasyonları sorumlu tutulmaktadır (143). Hastalarımızın genetik sonuçlarını retrospektif olarak incelediğimizde; %93,4'ünde en az bir allelde MEFV mutasyonu saptandı. Bu mutasyonların içinde M694V mutasyonu %62 'lik oran ile en sık görülen mutasyondur. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da AAA'lı hastalarda M694V mutasyonu en sık görülen mutasyon olup, sıklığı %40-70 arasında saptanmıştır (9, 144).

Çalışmamızda R202Q mutasyonu %26,6'lık oran ile ikinci, E148Q mutasyonu %13,5 ile üçüncü, M680I mutasyonu ise %11 ile dördüncü sıklıkta görülen mutasyonlardı. Çalışmamızda tek homozigot mutasyon %40, tek heterozigot mutasyon %31 bileşik heterozigot mutasyon oranı % 22,2 saptandı. Üç hastada genetik incelemede herhangi bir mutasyon saptanmadı.

Ateş hastalığının en tipik bulgularından birisidir. Ateşsiz atak az sayıda hastada da olabilmektedir. Düzenli kolşisin tedavisi alan ve hafif atak geçirenlerde ateş yükselmeyebilir (145). Yahudiler, Ermeniler ve Araplar'da yapılan çalışmalarda ateş sıklığı %100 olarak tespit edilmiştir (146-148). Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda ise ateş sıklığı %85 ile %97,9 arasında bildirilmektedir (9, 149, 150). Bizim çalışmamızda ateş ile başvuranların sıklığı %71 idi. Çalışmamızda bu oranın düşük olması hastalarımızın düzenli kolşisin tedavisi alması ve iyi takipli olmasına bağlanmıştır.

Karın ağrısı AAA'nın, ateşten sonra en sık görülen klinik bulgusudur. Ortalama %95'inde bulunur. Karın ağrısı, klinik tablo ve laboratuvar bulguları ile akut batın ile karışabilmektedir. Karın ağrısı nedeni ile hastaneye başvuran olgular arasında apendektomi uygulanan olgu sayısı az değildir. Türk AAA çalışma grubu

karın ağrısını %93,7, apendektomi uygulanan hasta oranını ise %19 olarak tespit etmişlerdir (9).

Çalışmamızda en sık görülen klinik bulgu % 80 ile karın ağrısıydı. Karın ağrısı nedeniyle apendektomi uygulanan hasta oranı ise %4 (2 hasta) olarak bulundu. Hastalara AAA tanısı konulmadan önce operasyon uygulanmıştı. Çalışmamızda apendektomi oranının düşük olması hastalara daha erken yaşta tanı koyulması ve buna bağlı olarak karın ağrısı sebebinin Ailesel Akdeniz Ateşi atağı olduğunun bilinmesi olabilir.

Artrit; ateş ve karın ağrısından sonra AAA'nın en sık görülen 3. bulgusudur (%60-70). Artrit, semptomların başlangıcı ve klinik seyri ile oldukça değişkendir. En sık görülen formu kısa süreli, hasarsız, kendiliğinden iyileşen, sıklıkla alt ekstremitte büyük eklemlerini tutan monoartrit şeklindedir.

Türk AAA çalışma grubu (9) artrit sıklığını, %47,4, Yalçinkaya ve arkadaşları ise (121) %61,1 olarak belirtmişlerdir.

Çalışmamızda artrit sıklığı literatüre göre daha düşük (%26.6) saptandı. Tutulan eklem göre literatürle uyumlu olarak en sık % 66.5 oranı ile monoartikular tip ve %62,5 oranı ile diz eklemde tutulum saptandı.

AAA'da göğüs ağrısı, perikard veya plevra tutulumuna bağlı görülebilmektedir. Plöreziye bağlı göğüs ağrısı sıklığı %25-60, perikardite bağlı göğüs ağrısı sıklığı ise %0,5 olarak belirtilmiştir (151). Çalışmamızda göğüs ağrısı sıklığı %4,5 olarak bulundu. Hastalarımızda perikardit ve plörezi saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda atak sırasındaki hastalarda akut faz reaktanlarından lökosit sayısı, CRP, EÇH, fibrinojen ve SAA değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (39, 152).

Bizim çalışmamızda da beyaz küre, CRP, EÇH ve fibrinojen değerleri ataktaki hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,0001).

Ferritin romatoid artrit, JİA, enfeksiyon hastalıkları ve sistemik lupus eritematozusda yükselen bir akut faz reaktanıdır. AAA ile ilgili yapılan çalışmalarda genelde yüksek saptanmamıştır (133, 153, 154). Böyle bir akut faz reaktanının yüksek çıkmamasının nedenini araştırmacılar hepatositlerde ferritin sentezi için gerekli olan IL-1 ve TNF $\alpha$ 'nın yeterli olmaması olarak göstermişlerdir (153) Çalışmamızda literatürden farklı olarak ferritin atak döneminde diğer dönemlere oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Hastalarımızın hiç birinde kan hemoglobin düzeyleri yaşa göre düşük düzeyde saptanmadı. Bununla birlikte, atak sonrası dönem ile kontrol grubu arasında fark yoktu.

MPV' de atak ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmadı. AAA'de MPV düzeyleri ile ilişkili farklı sonuçları olan yayınlar bildirilmiştir (155, 156). Arıca ve ark (157) 2012 yılında yaptığı çalışmada MPV değerleri; AAA atak ve atak sonrası dönem ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. AAA gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. MPV 'nin kolşisin kullanımını ile ilişkisi saptanmamıştır. Abanonu ve ark. (158) yaptığı başka bir çalışmada ise AAA hastalarında atak ve sonrası, kontrol grubu arasındaki ilişki bakıldığında MPV için gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Beyan ve arkadaşlarının (129) 2013 yılında yaptığı çalışmada MPV' nin inflamasyon göstergesi olabileceği fakat bunun metodolojik nedenlerle kesin bir yargı olmadığı, aynı zamanda MPV 'nin amiloidozu göstermede prediktif olmadığı saptanmıştır (129). MPV ile ilgili daha öncedende verdiğimiz literatürlere göre, bizim çalışmamız da MPV'nin iyi bir inflamasyon göstergesi olmadığı kanaatini desteklemiştir.

Çalışmamız AAA 'lı hastalarda PTX3'ün serum düzeyini atak ve atak sonrası durumu ve sağlıklı kontrol grubuna göre ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Bu nedenle çalışmamızda PTX3 ile ilgili elde ettiğimiz bulguların AAA yönünden



literatürle karşılaştırılması yapılamamıştır, ancak PTX3'ün tanı belirteci ve prognostik faktör olarak kullanıldığı çalışmalar incelenmiştir.

Pentraksin-3 düzeylerinin atak sırasındaki hastalarda (ortalama:  $3,2 \pm 0,6$  ng/ml) sağlıklı kontrol grubuna (ortalama:  $0,87 \pm 0,38$  ng/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ). Bu değerlere göre AAA hastalığının atak döneminde ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın pentraksin-3 değerlerinde yükselmeye neden olduğu söylenebilir. PTX-3'ün AAA inflamasyonundaki bu değişimi klasik akut faz belirteçlerinden farklı değildir.

Vaskülitlerde serum PTX-3 düzeyinin hastalığın klinik aktivitesiyle korele olduğu ve hastalık izlemi için önemli bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (159).

Dagna ve arkadaşları (160) takayasu arteritli 57 olguluk çalışmalarında atak sırasındaki takayasu artritli hastaların serum PTX3 düzeyinin, atak döneminde olmayan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Fazzini ve arkadaşlarının (159) küçük damar vaskülitli olan 43 (Churg-Strauss sendromu, Wegener granülomatozu ve mikroskopik polianjiitisi), sistemik lupus eritematozuslu 28, romatoid artritli 22 ve CREST sendromlu (kalsinozis, Raynaud fenomeni, özofageal motilite bozukluğu, sklerodaktili, telenjektazi) 12 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında, SLE'li grup dışında diğer hastalıkların aktif döneminde PTX-3 düzeyininin remisyondaki hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptamışlar ve PTX-3'ün aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

AAA 'li hastalarda atakta yükselen akut faz belirteçlerinin atak sonrası normale dönmesi eğer subklinik inflamasyon söz konusu değil ise doğal bir süreçtir.

Çalışmamızda hastaların atak dönemlerinde yükselen değerleri atak sonrası normale dönmüştür. Bununla birlikte bu değişim MPV de gözlenmemiştir. Çalışmamızın asıl amaçlarından birisi olan yeni bir akut faz belirteci olan PTX-3 'ün diğer belirteçler gibi atakta yükseldiğini ve atak sonrası aynı hastalarda sağlıklı kontrol grup ile benzer düzeylere düştüğünü gördük. Bu PTX-3'ün AAA hastalarında atak sırasında tanısız anlamda yeni bir bilgi katmadığı anlamına gelebilir. Bununla beraber PTX-3 'ün AAA'nin inflamasyon sürecinde etkilendiği kesindir.

Atak sonrası dönem ve kontrol grubu hastalar karşılaştırıldığında EÇH, SAA, PTX-3 ve fibrinojenin normal sınırlarda olmasına rağmen kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi. MPV, Beyaz küre, CRP, Ferritin değerlerinde gruplar arasında fark saptanmadı. Ataksız dönemde de yüksek olan akut faz belirteçlerinin düzeyleri bize hastalarımızda kolşisin tedavisine rağmen bir miktar subklinik inflamasyonun devam etmekte olduğunu göstermektedir.

Korkmaz ve arkadaşlarını (153) 25 AAA hastasında atak sırasında ve ataklar arası dönemde AFR'nin (EÇH, CRP, fibrinojen, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, serum albümin, haptoglobulin ve ferritin) araştırdıkları çalışmalarında; ataklar arası dönemde hastaların en az %25'inde AFR'nin yüksek kalmaya devam ettiğini; trombosit sayısı ve ferritin düzeyinin inflamasyona paralel değişmediğini göstermişler.

Lachman ve arkadaşları (161) 5 ay süreyle izledikleri 43 AAA'lı hastalarda CRP ve SAA 'nın ataklar arası dönemde de hastaların yarısından fazlasında yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda devam eden subklinik inflamasyonu gösteren ataksız dönemde de en az bir akut faz belirteci yüksekliğini %36 oranında saptadık.

Artrit nedeni ile başvurup hemogram parametreleri normal olan takip sonrası sonrasında 2 hastaya lösemi tanısı kondu. Bu hastaların PTX-3 düzeyleri: 29,84-30,24 ng/ml saptandı. Bir vakada hastaya septik artirit tanısı kondu. PTX-3 düzeyi 15,62 ng/ml saptandı. 2003 yılında Sulicca (162) ve arkadaşlarının 27 ALL tanılı

akut faz reaktanlarının değerlendirildiği çalışmada hastaların PTX-3 düzeyi min-max (0,36–0,94) ng/ml saptanmış (p:0,03). Bizim alışmamızda pentraksin düzeyleri çok yüksek olup, Sulicca (162) ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak PTX-3 düzeyleri kontrol gruplarına göre yüksekti. Ancak artrit ile başvuran ve lösemi tanısı alan hasta sayısı az olduğu için biz çalışmamızdan bu konuda istatistiksel bir anlam çıkaramıyoruz.

## SONUÇLAR

1-Jüvenil idiopatik artrit, postenfeksiyöz artrit, AAA artrit ve Sağlıklı kontrol grubu hastalar demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

2- Ailesel Akdeniz ateşi ve Sağlıklı kontrol grubu hastaları demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

3- Tüm gruplar arasında yaş açısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

4- Artrit hastalarının etiyojisi %55 JİA, %25 postenfeksiyöz artrit, % 20 FMF artrit olarak saptandı.

5- İstatistiksel olarak değerlendirmeye almadığımız 2 hastada kronik rekurren multifokal osteomyelit, 1 hastada septik artrit ve 2 hastada ALL saptandı.

6-JİA alt gruplarına bakıldığında 2 hasta sistemik JİA, 18 hasta oligoartrikler JİA , 4 hasta poliartriküler JİA, 2 hasta Jüvenil psöriatik artrit, 7 hasta entesit ilişkili artrit saptandı.

7- Postenfeksiyöz artrit tanısı alan hastalarda 1 hastada klasik reaktif artrit, 14 hastada toksik sinovit saptandı.

8- Tüm artritli olgular eklem tutulum sıklığına göre değerlendirildiğinde olguların %36,7'inde monoartrit, %40'ında oligoartrit, %23,3'ünde poliartritiküler tutulum vardı. JİA grubunda oligoartikular tutulum, AAA ve Postenfeksiyöz artrit grubunda monoartikular tutulum daha sıklı.

9- Artritli olguların eklem tutulum bölgeleri incelendiğinde en sık tutulan eklemler sırasıyla diz, ayak bileği ve kalça eklemi saptandı.

10- Beyaz küre JİA' da ortalama  $9133,03 \pm 4044,36 \times 10^9/L$ , AAA'da  $13385,83 \pm 3695,28 \times 10^9/L$ , postenfeksiyöz artrit grubunda  $9226,67 \pm 3999,9 \times 10^9/L$ , kontrol grubunda  $8214,75 \pm 2503,9 \times 10^9/L$ , saptandı. Dört grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0.002$ ). AAA grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

11-Ortalama trombosit hacminde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,888$ ).

12- EÇH JİA'lı hasta grubunda ortalama  $41,3 \pm 37,4$  mm/saat, AAA'da  $41,35 \pm 23,5$  mm/saat, postenfeksiyöz artrit grubunda  $22,2 \pm 29$  mm/saat, kontrol grubunda  $7,6 \pm 4,5$  mm/saat saptandı. Dört grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,0001$ ). JİA, AAA ve postenfeksiyöz artrit gruplarının hepsinde EÇH kontrol grubuna göre daha yüksekti.

13- Fibrinojen JİA' da ortalama  $355 \pm 150$  mg/dl, AAA'da  $380 \pm 68$  mg/dl postenfeksiyöz artrit grubunda  $314 \pm 82$  mg/dl, kontrol grubunda  $220 \pm 45$  mg/dl saptandı. Dört grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,0001$ ). Fibrinojen JİA, AAA ve postenfeksiyöz artrit gruplarının hepsinde kontrol grubuna göre yüksekti.

14- C-reaktif protein JİA' da ortalama  $2,98 \pm 1,05$  mg/dl, AAA'da  $5,76 \pm 5,01$  mg/dl postenfeksiyöz artrit grubunda  $1,28 \pm 1,4$  mg/dl, kontrol grubunda  $0,12 \pm 0,16$  mg/dl

saptandı. JİA, AAA ve postenfeksiyöz artrit gruplarında kontrol grubuna göre yüksekti ( $p=0,0001$ ) . AAA grubunda, postenfeksiyöz artrit ve JİA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı.

15- Ferritin JİA'da  $55,8\pm 43,3$  ng/mL, AAA'da  $57,3 \pm 39,5$  ng/mL postenfeksiyöz artrit grubunda  $41,6 \pm 36,7$  ng/mL, kontrol grubunda  $23,28 \pm 10,39$  ng/mL saptandı. Dört grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,0001$ ). JİA ve AAA gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı.

16- Serum amiloid-A JİA'da  $129\pm 223$  mg/L, AAA'da  $369\pm 311$  mg/L postenfeksiyöz artrit grubunda  $34,4 \pm 58,7$  mg/L, kontrol grubunda  $4,15 \pm 1,23$  mg/L saptandı. Dört grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,0001$ ). AAA grubunda SAA düzeyi JİA, postenfeksiyöz artrit hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bununla birlikte hasta gruplarının hepsinde SAA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti.

17- Pentraksin-3 JİA'da  $4,89\pm 2,13$  ng/ml, AAA'da  $3,27\pm 0,54$  ng/ml postenfeksiyöz artrit grubunda  $4,44\pm 0,5$  ng/ml, kontrol grubunda  $0,88\pm 0,39$  ng/ml saptandı. Dört grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,0001$ ). JİA, AAA ve postenfeksiyöz artrit gruplarının hepsinde kontrol grubuna göre yüksekti. PTX-3 AAA grubunda JİA ve postenfeksiyöz artrit grubuna göre düşük saptandı.

18- Değerlendirmeye almadığımız 2 hastada kronik rekurren multifokal osteomyelit, 1 hastada septik artrit ve 2 hastada ALL saptandı (1 hasta T hücreli ALL, 1 hasta preB hücreli ALL)

19- Ailesel Akdeniz ateşi ile başvuran hastaların % 80 'ninde karın ağrısı, %71 'inde ateş, %26,8'inde artrit, %4,5' uğunda döküntü ve %4,5'uğunda göğüs ağrısı saptandı.

20- Tüm AAA hastalarının beyaz küre, CRP, ESR ferritin, fibrinojen, SAA ve PTX-3 düzeyleri ataktaki hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptandı ( $0,001>p$ ).

21 - AAA grubunda atak ve atak sonrası beyaz küre, CRP, ESR ferritin, fibrinojen, SAA ve PTX-3 arasında iki grup arasında anlamlı fark saptandı ( $0,001 > p$ ).

22- Atak sonrası ve kontrol grubu arasından ESR, SAA, PTX3 ve fibrinojenin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ( $0,001 > p$ ). MPV, Beyaz küre, CRP, Ferritin değerlerinde gruplar arasında fark saptanmadı ( $>0.05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Martini A. Juvenil Idiopathic Arthritis, Post-infectious Arthritis and Related Conditions. In: Abdelaziz Y. Elzouki, Harb A. Harfi, Hisham M. Nazer, Textbook of Clinical Pediatrics, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012:1611-3.
2. Kasapçopur Ö, Arısoy N, Özdoğan H, Çocukluk Çağı Romatizmal Hastalıklarında Ayırıcı Tanı, Klinik Gelişim Dergisi, İstanbul Tabip Odası Çocuk Ve Ergenlik Çağı Romatizmal Hastalıklar Özel Sayısı 2006.
3. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause Familial Mediterranean fever. Cell 1997;90:797-807.
4. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet 1997;17:25-31.
5. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, 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(10):3223-31.
6. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Acar B, Gökmen D, Ekim M. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. Clinical Rheumatology 2006;25:149-52.
7. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. Lancet 1999;353:1415.
8. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2002;61:79-81.
9. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology 2009;48:395-8.

10. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1879-85
11. Pras M, Kastner DL. familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology* 2nd ed. London: Mosby; 1997:23
12. Cassidy TJ, Petty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Sixth Ed. WB. Saunders 2011;211-4.
13. Lowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A. et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009; 28:129-37.
14. Tojanovic K, Delmas Y, Torres PU, Peltier J, Pelle G, Colombat M, et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure FMF complicated with amyloidosis and treated with anakinra. *Nephrol Dial Transplant* 2011;12:1-4.
15. Ortega-Hernandez OD, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya JM. The long pentraxin 3 and its role in autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(1):38-54.
16. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. A tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. *J Immunol* 1993;150:1804-12.
17. Introna M, Vidal Alles V, Castellano M et al. Cloning of mouse PTX3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood* 1996;87: 1862 -72.
18. Muller B, Peri G, Doni A. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:1404-7.
19. Petty RE, Cassidy JT. Introduction to the study of rheumatic diseases in children, In: Cassidy J. T, Petty R. E (Eds): *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 4th ed. W.B. Saunders Philadelphia 2001:5-10.



20. Mauldin J, Cameron HD, Jeanotte D, Solomon G, Jarvis JN. Chronic arthritis in children and adolescents in two Indian health service user populations. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004 (27);5:30.
21. Cassidy JT. Rheumatic Diseases of Childhood. In:McMillan JA, Feigen RD, DeAngelis CD, Jones MD,eds. *Oski's Pediatrics.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins 2006:2525-37.
22. Eker N, Telhan L, Erdem E. Artrit nedeniyle yatırılan olguların değerlendirilmesi, 50.Milli Pediatri Kongresi, 8-12 Kasım 2006, Antalya, Bildiri özet kitabı, PP-397.
23. Temel Ö, Ünlütürk Ö, İnalhan M. Servisimizdeki 2000-2005 yılları arasındaki artrit olgularının irdelenmesi, 50.Milli Pediatri Kongresi,8-12 Kasım 2006, Antalya, Bildiri özet kitabı, PP-152.
24. Karapınar N. Çocukluk çağı artritlerinin etyolojisi (Uzamanlık Tezi). İstanbul: Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2009.
25. Janeway TC, Mosenthal HO. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians* 1908;23:504–18.
26. Siegal S, Benign Paroxysmal Peritonitis, *Ann. Intern. Med* 1945;23:1-21.
27. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M. Genotype-phenotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 1998;6:95–7.
28. Heller H, Sohar E, Sherf L. familial Mediterranean fever. *Arch Int Med* 1958;102:50.
29. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Özcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972;5:44-9.
30. Goldfinger SE. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1972; 287:1302.
31. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001;9:3-7.

32. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998;351:659-64.
33. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E .Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey:An updated review of FMF *Eur J Rheum* 2014;1:21-33.
34. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. familial Mediterranean fever in Turkey. Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine* 2005;84:1-11.
35. Jonathan S, Kastner D. FMF at the millenium clinical spectrum, ancient mutations and survey of 100 American referrals to the NIH. *Medicine* 1998;77:268-97.
36. The registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infivers> Erişim Tarihi:28.08.2014.
37. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever:An updated review *Eur J Rheum* 2014;1:21-33.
38. Tunca M, Akar S, Onen F. familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey:results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
39. Ben-Chetrit E. familial Mediterranean fever and renal AA amyloidosis-phenotype-genotype correlations, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003;16:431-38
40. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever:New phenotypes. *Autoimmunity Reviews* 2012:31-7.
41. Çelikel B, Yalçınkaya F, Ekim M. The Pathogenesis Of Familial Mediterranean Fever, *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2006;15(4):151-5.
42. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986;163:1433-50.
43. Cassidy TJ, Patty RE. Periodic fever syndromes. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Sixth Ed. WB. Saunders 2011:643-6.

44. Yu J-W, Wu J, Zhong Z, Data P Cryopyrinand pyrin activate caspase-1, but not NF-kB, via ASC oligomerization. *Cell Death and Differentiation* 2006;13:236-249.
45. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, Richards N, Babcock C, Schaller M et al. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:45-53.
46. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L, Pettersson T. The genetic background of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and other systemic autoinflammatory disorders. *Scand J Rheumatol* 2004;33:133-9.
47. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:108-17.
48. Schaner PE, Gumucio DL. Familial Mediterranean fever in the post-genomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:67-76.
49. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluid from patients with Familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984;311:287-90.
50. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:586-99.
51. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Molecular Cell* 2004;11:591-604.
52. Gedalia A: Hereditary Periodic Fever Syndromes. In: Nelson E, Behrman E, et al (eds). *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders 2008:1030.
53. Haghghat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean Fever. *Medical Journal* 2006;7;2.
54. Cobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2000;31:310-319.
55. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:9-17.

56. Majeed HA, Barakat M, 'Familial Mediterranean Fever in children:analysis of 88 cases', Eur. J Pediatr 1989;148:636-41.
57. Veli Çobankara, Ayşe Balkarlı Familial Mediterranean Fever Pam Med J 2011;4(2):86-98.
58. Turkish FMF Study Group (2002) The results of a nationwide, multicenter analysis of the clinical and genetic characteristics of the Turkish FMF patients. Clin Exp Rheumatol 20 (Suppl 26):S92.
59. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations of familial Mediterranean fever. Pediatr Neurol 1993;9:301-2.
60. Onen F. familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2006;26:489-496.
61. Bakkaloğlu A. familial Mediterranean fever. Pediatric Nephrol 2003;18:853-859.
62. Celkan T, Çelik M, Kasapçopur Ö. The anemia of familial Mediterranean fever disease. Ped Hematol Oncol 2005;22:657-5.
63. Basar Ö, Öztürk MA, Köklü S. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) in familial Mediterranean fever. Joint Bone Spine 2007;74:52.
64. Ben-Cherit E, Levy M. Colchicine 1998 Update. Semin Arthritis Rheumatism 1998;28:48-56.
65. Tweezer-Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, Livneh A. Interferon-alpha as a treatment modality for colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Rheumatol. 2008 Jul;35(7):1362-5.
66. Özçakar ZB, Yüksel S, Ekim M, Yalçınkaya F. Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up. Clin Rheumatol 2012 Aug;31(8):1267-71.
67. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E Anakinra: new therapeutic approach in children with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. Joint Bone Spine 2008;75:504-5.
68. Stankovic Stojanovic K, Delmas Y, Torres PU, Peltier J, Pelle G, Jéru I et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(5):1898-901.

69. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis Rheumatol 2004;31:390–2
70. Petty RE, Southwood T, Baum J. Revision of the proposal classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 1998;25:1991-4.
71. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390–2.4
72. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis:a systematic review. Joint Bone Spine 2014;81(2):112-7.
73. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O. Prevalence of JCA and familial Mediterranean fever in Turkey:A field study.J Rheumatol 1998;25:2445-9.
74. Merino R, Inonencio J,Garcia-consuegro J. Evaluation of the ILAR Criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. J Rheumatol 2001;28:2731-6.
75. Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Dede H. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. Clin Exp Rheumatol 1991;9:431-5.
76. Berkun Y, Padeh S. Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. Autoimmun Rev. 2010;9(5):319-24.
77. Blass DN, Giannini EH Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. Arthritis Rheum 1999;42:2261-8.
78. Comak E, Dogan CS, Akman S, Koyun M, Gokceoglu AU, Keser I. MEFV gene mutations in Turkish children with juvenile idiopathic arthritis. Eur J Pediatr 2013;172(8):1061-7.
79. Cassidy TJ, Petty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In:Textbook of Pediatric Rheumatology.Sixth Ed. WB. Saunders, 2011:236-48.
80. Kounami S, Yoshiyama M, Nakayama K, Okuda M. Macrophage Activation Syndrome in Children with Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis. Acta Haematol 2005;13:124-9.

81. Yu-Tsan L, Wang C, Gershwin E. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity Reviews* 10 (2011) 482–9.
82. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum* 2008;58(12):3924-31.
83. Cassidy TJ, Petty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology* Sixth Ed. WB. Saunders 2011:262-71.
84. Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Dede H, Arısoy N, Beceren T, Yurdakul S et al. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1991;9:431-5.
85. Cassidy TJ, Petty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Sixth Ed. WB. Saunders 2011:249-60.
86. López-Ferrer A, Laiz-Alonso A. Psoriatic Arthritis: An Update. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;24.
87. Cassidy TJ, Petty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Sixth Ed. WB. Saunders 2011:272-75.
88. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J et al. International League of Associations for Rheumatology. Classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31(2):390-2
89. Hull RG; British Paediatric Rheumatology Group. Guidelines for management of childhood arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(11):1309-12.
90. Kessler EA, Mara L Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2014;28:293–313.
91. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol* 2014;23:12-13.
92. Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-7

93. Gökçe İ, Demirkaya E. Juvenil İdiopatik Artrit Tedavisinde Yeni Tedavi Yöntemleri. Turk J Rheumatol 2011;26(1):71-85
94. Deleuran BW, Shu CQ, Field M. Localization of interleukin-1 alpha, type 1 interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor antagonist in the synovial membrane and cartilage/pannus junction in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1992; 31:801-809
95. Brown T, Wilkinson RH. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Radiology 1988;166:493-6.
96. El-Shanti HI, Ferguson PJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis:a concise review and genetic update. Clin Orthop Relat Res 2007;462:11-9.
97. Deogaonkar K, Ghandour A, Jones A, Ahuja S, Lyons K. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis presenting as acute scoliosis:a case report and review of literature. Eur Spine J 2008;17:248-52.
98. Majeed SA. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with tumoral calcinosis. J Bone Joint Surg Br 1994;76:325-7.
99. Martini A. Post-infectious Arthritis and Related Conditions. In:Abdelaziz Y. Elzouki, Harb A. Harfi, Hisham M. Nazer, Textbook of Clinical Pediatrics Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012:1611-13.
100. Cassidy TJ, Patty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology.Sixth Ed. WB. Saunders 2011:568-79.
101. Selmi C Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis.Autoimmun Rev. 2014;13:546-9.
102. Martini A. Post-infectious Arthritis and Related Conditions. In: Abdelaziz Y. Elzouki, Harb A. Harfi, Hisham M. Nazer, Textbook of Clinical PediatricsSpringer-Verlag Berlin Heidelberg 2012:1611-12
103. Cassidy TJ, Patty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In:Textbook of Pediatric Rheumatology.Sixth Ed. WB. Saunders 2011:568-79
104. Selmi C Gershwin ME Diagnosis and classification of reactive arthritis. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):546-9.
105. Cassidy TJ, Patty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology.Sixth Ed. WB. Saunders, 2011:559-67.

106. Christiansen P, Frederiksen B, Glazowski J, Scavenius M, Knudsen FU. Epidemiologic, bacteriologic and long-term follow-up data of children with acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis:a ten-year review. *J Pediatr Orthop B*. 1999;8(4):302-5.
107. Tunçbilek S. *Infectious Arthritis, Romatizma* 2007;22:64-71
108. Miyahara H, Helito CP, Oliva GB, Aita PC, Croci AT, Vicente JR. Clinical and epidemiological characteristics of septic arthritis of the hip, 2006 to 2012, a seven-year review .*Clinics* 2014;69(7):464-8.
109. Camcıoğlu Y. Arthritis Caused By Infectious Agent. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;4(3):144-8
110. Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet* 1998;351:197-202.
111. Kothari NA, Pelchavitz DJ, Meyer JS: Imaging of musculoskeletal infections. *Radiol Clin North Am* 2001;39:653-71.
112. Savchenko A, Imamura M, Ohashi R, Jiang S, Kawasaki T, Hasegawa G, et al. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *J Pathol* 2008;215(1):48-55
113. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity:from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008;28(1):1-13.
114. Inoue K, Kodama T, Daida H. Pentraxin 3:A Novel Biomarker for Inflammatory Cardiovascular Disease, Review Article, *International Journal of Vascular Medicine* Volume 2012
115. Ortega-Hernandez OD, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya JM. The long pentraxin 3and its role in autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:38-54.
116. Bevelacqua V, Libra M, Mazzarino MC, Gangemi P, Nicotra G, Curatolo S et al. Long pentraksin-3:a marker of inflammation in untreated psoriatic patients. *Int J Mol Med* 2006;18(3):415-23.
117. Gülle S, Açıarı C, Serdaroğlu E, Can D, Bak M. Çocukluk çağı artritinde etiyoloji -Dr. 48.Milli Pediatri Kongresi 2004, Bildiri özet kitabı, PP-399



118. Noah PK, De Ceulaer K. Arthritis in childhood: A report on 65 consecutive cases observed at the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J.* 198;38(1):17-22.
119. Temel Ö, Ünlütürk Ö, İnalhan M. Servisimizdeki 2000-2005 yılları arasındaki artrit olgularının irdelenmesi, 50. Milli Pediatri Kongresi, 8-12 Kasım 2006, Antalya, Bildiri özet kitabı, PP-152.
120. Karapınar N. Çocukluk çağı artritlerinin etyolojisi (Uzamanlık Tezi). İstanbul: Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ;2009.
121. Çağlar M. Henöch Schönlein Purpuralı hastalarda pentraksin 3 serum düzeyi ve gen ekspresyonunun belirlenmesi (Uzamanlık Tezi). Denizli: Pamukkale üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları; 2013
122. Riise QR, Handeland KS, Cvancarova M, Wathne KO, Nakstad B, Abrahamsen TG, et al. Incidence and Characteristics of Arthritis in Norwegian Children: A Population-Based Study *Pediatrics* 2008;121:299-306.
123. Majedd D. Cause of arthritis in childhood. Relation to age, sex and affected joints. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;122-32.
124. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and advancements. *The Journal of Medicine* 2007;65:318-324.
125. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
126. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Int Bone Spine* 2008;75(3):291-4.
127. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010;21(2):122-5.
128. Varol E. Evaluation of platelet indices in children with familial Mediterranean fever: confounding factors should be considered. *Rheumatol Int* 2014;34(8):1185-6.

129. Beyan C, Beyan E. Mean platelet volume and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2013;32(8):1245-6.
130. Aydoğan Ü, Sarı O, Akbulut H. Çocuklarda eritrosit sedimentasyon hızını 100 mm/saat'in üzerine çıkaran hastalıkların incelenmesi. *Gülhane Tıp Derg* 2010;52:257-60.
131. Özkan HÇ, Çam H, Kasapçopur Ö, Taştan Y. Çocuklarda belirgin eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği ile ilişkili hastalıklar. *Türk Ped Arş*, 2003;38:25-31.
132. Abbag FI, Qahtani JM. Extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in children. *Ann Saudi Med* 2007;27:175-8.
133. Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases:an update. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:53-72.
134. Liang C, Chen-Tong H, Yao-Hsu Y, Yu-Tsan L. Analysis of childhood reactive arthritis and comparison with juvenile idiopathic arthritis *Clin Rheumatol* 2005;24:388-93.
135. Ece A, Şahin C. The application of laboratory investigations in pediatric rheumatology practice. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2013;4(2):258-61.
136. Padeh S, Farzam N, Chayen G, Gerstein M, Berkun Y. Pentraxin 3 is a marker of early joint inflammation in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Immunol Res* 2013;56:444-50.
137. Satomura K, Torigoshi T, Koga T, Maeda Y, Izumi Y, Jiuchi Y et al. Serum amyloid A (SAA) induces pentraxin 3 (PTX3) production in rheumatoid synoviocytes. *Mod Rheumatol* 2013;23(1):28-35
138. Deniz T, Kizilgul M, Uzunlulu M, Oguz A, Isbilen B. Levels of pentraxin 3 and relationship with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Acta reumatol* 2014;39(2):137-42
139. Mabrouk MM, Ghazy MA, Hassan TM. Serum pentraxin 3 and interleukin-6 are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis *Egypt J Immunol*. 2010;17(1):87-99.

140. Biagi E, Col M, Migliavacca M, Dell'Oro M, Silvestri D, Montanelli A, et al. PTX3 as a potential novel tool for the diagnosis and monitoring of pulmonary fungal infections in immuno-compromised pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(12):881-5
141. Kato S, Ochiai M, Sakurada T, Ohno S, Miyamoto K, Sagara M et al. Increased expression of long pentraxin PTX3 in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2008;53(7):1910-6.
142. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, Kelekçi S, Yolbaş İ, Güneş A, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int* 2014;34:207-1.
143. Yalçinkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: Evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology* 2000;39(1):67-72.
144. Ülgenalp A. DEGETAM'a yönlendirilen hastalardaki MEFV geni mutasyonlarının dağılımı. *DEÜ Tıp Fakültesi Derg* 2009;23(2):53-8.
145. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Genet* 1995;55:311-14.
146. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995;55(3):311-4.
147. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD et al. familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34(2):168-72.
148. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996;155(7):540-4.
149. Canpolat U, Dural M, Aytemir K, Akdoğan A, Kaya EB, Şahiner L. Evaluation of various cardiac autonomic indices in patients with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2012;1(67):70-4.

150. Ince E, Cakar N, Tekin M. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2002;21:213-7.
151. Tutar E, Imamoğlu A, Atalay S. Recurrent pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever. *Circulation* 2000;101:71-2.
152. Yüksel S, Ekim M, Ozçakar ZB, Yalçınkaya F, Acar B, Oztuna D et al. The value of procalcitonin measurements in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3443-7.
153. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, et al. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61:79-81.
154. Uyanik A, Albayrak F, Dursun H, Keles M, Cetinkaya R. Antibodies directed to cyclic citrullinated peptides in familial Mediterranean fever. *International Rheumatology* 2010;30:467-71
155. Coban E, Adanir H. Platelet activation in patients with familial mediterranean fever. *Platelets* 2008;19:405-8.
156. Makay B, Turkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2009;28:975- 8.
157. Arıca S, Ozer C, Arıca V, Karakuş A, Celik T, Güneşçar R. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2012;32(11):3559-63.
158. Abanonu GB, Daskin A, Akdogan MF, Uyar S, Demirtunc R. Mean platelet volume and  $\beta$ -thromboglobulin levels in familial Mediterranean fever: effect of colchicine use? *Eur J Intern Med* 2012;23(7):661-4.
159. Fazzini F, Peri G, Doni A PTX3 in small-vessel vasculitides:an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001;44:2841-50.
160. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, Bozzolo EP, Franchini S, Doglioni C et al. Pentaksin 3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2011;155(7):425-33.
161. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzsen TU. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology* 2006;45:746-50.7

- 162.** Sulicka J, Surdacki A, Mikołajczyk T, Strach M, Gryglewska B, Ćwiklińska M, Balwierz W et al. Elevated markers of inflammation and endothelial activation and increased counts of intermediate monocytes in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Immunobiology*. 2013;218(5):810-6