

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

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ KLİNİĞİNİN MEFV GENİ**  
**2. VE 10. EKZON MUTASYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. METİN TAN**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. MUSTAFA DOĞAN**

**DENİZLİ – 2015**

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

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ KLİNİĞİNİN MEFV GENİ  
2. VE 10. EKZON MUTASYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. METİN TAN**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. MUSTAFA DOĞAN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 18.11.2014 tarih ve 2014TPF047 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ - 2015**

Doç. Dr. Mustafa DOĞAN danışmanlığında Dr. Metin TAN tarafından yapılan "Akut Romatizmal Ateş Kliniğinin MEFV Geni 2. Ve 10. Ekzon Mutasyonları İle İlişkisi" başlıklı tez çalışması 07. 05. 2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN :Doç. Dr. Mustafa DOĞAN

ÜYE :Doç. Dr. FATİH FIRINCI

ÜYE :Yrd. Doç. Dr. Semiha TERLEMEZ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..08..1057015

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI  
Dekan

Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşturulmasında beni yönlendiren, yardım ve bilgilerini esirgemeyen sevdiğim ve saydığım tez hocam Doç. Dr. Mustafa Doğan, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık eğitimimde katkı ve emekleri geçen değerli hocalarım, Prof. Dr. Aziz Polat, Prof. Dr. Dolunay Gürses, Prof. Dr. Hacer Ergin, Doç. Dr. Selçuk Yüksel, Doç. Dr. Yasemin Işık Balcı, Doç. Dr. Emin Mete, Doç. Dr. Fatih Fırıncı, Doç. Dr. Özmert MA Özdemir, Doç. Dr. Mehmet Akın, Yrd. Doç. Dr. Bayram Özhan, Yrd. Doç. Dr. Sebahat Yılmaz Ağıladioğlu, Yrd. Doç. Dr. Havva Evrengül, Yrd. Doç. Dr. Halil Kocamaz, Doç. Dr. M. İbrahim Turan'a.

Tez aşamasında her konuda desteğini ve yardımını benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Emre Tepeli'ye.

Çalışmanın genetik aşamasında tez kanlarının çalışılmasında yoğun emek harcayan Samet Türel'e.

Hoşgörü ve anlayışı için Yrd. Doç. Dr. Semiha Terlemez'e. Birlikte çalıştığım değerli asistan ve hemşire arkadaşlara.

Her zaman manevi desteklerini aldığım çok sevdiğim anne ve babama, neşe ve hayat kaynağım sevgili eşim Rabia ve oğlum Alaz Furkan'a, kardeşlerim Hakkı ve Faruk'a ayrı ayrı teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Metin TAN

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	IV
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ÖZET .....	XI
SUMMARY .....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2. 1 TANIM VE TARİHÇE.....	4
2. 2 EPİDEMİYOLOJİ .....	5
2. 3 ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	6
2. 4 PATOLOJİ.....	9
2. 5 AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISI VE BULGULARI.....	10
2. 5. 1 Majör Kriterler .....	12
2. 5. 2 Minör Kriterler.....	18
2. 5. 3 Streptokok Enfeksiyonu Kanıtı.....	20
2. 5. 4 Jones Kriterleri Dışındaki Bulgular .....	23
2. 6 AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISI .....	23
2. 6. 1 Klinik Seyir ve Prognoz.....	24
2. 6. 2 Komplikasyonlar.....	26
2. 6. 3 Akut romatizmal ateş tedavisi.....	26
2. 7 AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ VE MEFV GENİ MUTASYONLARI .....	31
2. 7. 1 Ailesel Akdeniz Ateşi .....	31
2. 7. 2 MEFV Geni.....	33
2. 7. 3 DNA Dizi Analizi .....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	41
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR.....	72
KAYNAKLAR .....	74

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AAA</b>	:Ailesel Akdeniz Ateşi
<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>AHA</b>	:Amerikan Kalp Derneği
<b>APSGN</b>	:Akut poststreptokoksik glomerulonefrit
<b>ARA</b>	:Akut Romatizmal Ateş
<b>ASC</b>	:Apopitozis nokta benzeri protein
<b>ASO</b>	:Antistreptolizin O antikoru
<b>CARD</b>	:Caspase recruitment domain
<b>CC</b>	:Coiled coil
<b>DD</b>	:Death domain
<b>ddNTP</b>	:Dideoksinükleotid trifosfatlar
<b>DED</b>	:Death effector domain
<b>DKH</b>	:Doğumsal kalp hastalığı
<b>DNA</b>	:Deoksiribonükleik asit
<b>dNTP</b>	:Deoksinükleotid trifosfat
<b>EDTA</b>	:Etilendiamintetraasetik asit
<b>EKG</b>	:Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	:Ekokardiyografi
<b>ESR</b>	:Eritrosit çökme hızı
<b>FMF</b>	:Familial Mediterranean fever
<b>GABS</b>	:Grup A beta hemolitik streptokok
<b>GAS</b>	:Grup A streptokok
<b>HLA</b>	:İnsan lökosit antijeni
<b>HSP</b>	:Henoch Schönlein Purpurası
<b>Ig A</b>	:İmmunglobulin A
<b>IgG</b>	:İmmunglobulin G
<b>IL</b>	:İnterlökin
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	:İnterlökin-1 Beta
<b>JIA</b>	:Juvenil romatoid artrit
<b>M protein</b>	:Streptokokal antijen epitopu
<b>MEFV geni</b>	:Mediterranean fever geni

<b>NF-κb</b>	:Nükleer faktör-kappa B
<b>NSAID</b>	:Steroid olmayan antiinflatuar ilaç
<b>PAN</b>	:Poliarteritis Nodosa
<b>PANDAS</b>	:Streptokok ilişkili Pediatrik nöropsikiyatrik hastalık
<b>PCR</b>	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PyD</b>	:Pyrin parçası
<b>RKH</b>	:Romatizmal kalp hastalığı
<b>SLE</b>	:Sistemik lupus eritematozus
<b>SPE</b>	:Streptokokal pirojenik ekzotoksin
<b>SPSS</b>	:Sosyal bilimler için istatistik paketi
<b>WHO</b>	:Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kardit oluşum mekanizması (173).....	15
Şekil 2. Dünyada romatizmal kalp hastalığı prevalansı (174) .....	16
Şekil 3. Sydenham koresinde patojenik mekanizma (173) .....	17
Şekil 4. MEFV geninde en sık görülen mutasyonlar (115).....	34
Şekil 5. Pysin proteinin yapısı ve etkileştiği proteinler (171) .....	36
Şekil 6. B-Box domain modeli (172) .....	36
Şekil 7. FMF Patogenezi ve Pysin proteinin tahmini rolü (171).....	37
Şekil 8. ARA tanıli hastalarda MEFV geni 2. ve/veya 10. ekzonu analiz edilememiş hasta sayısı. ....	44
Şekil 9. Kontrol grubunda MEFV geni 2. ve/veya 10. ekzonu analiz edilememiş hasta sayısı.....	45



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1:</b> Akut Romatizmal Ateş Tanısı.....	11
<b>Tablo 2.2:</b> Romatizmal ateşin tanısı için gözden geçirilmiş Jones kriterleri (87).....	24
<b>Tablo 2.3:</b> Akut Romatizmal Ateşin Birincil Koruması (2).....	27
<b>Tablo 2.4:</b> Akut Romatizmal Ateşin İkincil Koruması (2).....	28
<b>Tablo 4.1:</b> Çalışmaya katılan grupların cinsiyete göre dağılımı .....	45
<b>Tablo 4.2:</b> Çalışmaya katılan grupların yaşa göre karşılaştırılmasına ait t testi.....	45
<b>Tablo 4.3:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda hastalığın tutulum şekline (Artrit, Kardit, Artrit+Kardit ) göre karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları.....	46
<b>Tablo 4.4:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda hastalığın tutulum şeklinin (Artrit, Kardit, Artrit+Kardit ) cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	46
<b>Tablo 4.5:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastaların hastalığın tutulum şeklinin (Artrit, Kardit, Artrit+Kardit ) yaşa göre karşılaştırılmasına ait Spearman Brown korelasyon testi sonuçları.....	46
<b>Tablo 4.6:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda hastalığın tutulum şeklinin (Kardit, Artrit+Kardit ) Mitral yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları.....	47
<b>Tablo 4.7:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda hastalığın tutulum şeklinin (Kardit, Artrit+kardit ) Aort yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları.....	47
<b>Tablo 4.8:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda hastalığın tutulum şeklinin ek kardiyak bulgulara (MVP, ASD, PFO) göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	47
<b>Tablo 4.9:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonlarının hastalığın tutulum şekline (Artrit, Kardit, Artrit+Kardit ) göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	48
<b>Tablo 4.10:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının hastalığın tutulum şekline (Artrit, Kardit, Artrit+Kardit ) göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	48
<b>Tablo 4.11:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni kompleks mutasyonlarının hastalığın tutulum şekline (Artrit, Kardit, Artrit+Kardit ) göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları.....	49
<b>Tablo 4.12:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonların cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları.....	49
<b>Tablo 4.13:</b> Kontrol grubunda görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonların cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	49
<b>Tablo 4.14:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonların cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları.....	50
<b>Tablo 4.15:</b> Kontrol (sağlıklı) grubunda görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonların cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları	50
<b>Tablo 4.16:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni kompleks mutasyonların cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları.....	51

<b>Tablo 4.17:</b> Kontrol grubunda görülen MEFV geni kompleks mutasyonların cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	51
<b>Tablo 4.18:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni mutasyonlarının yaşa göre karşılaştırılmasına ait Spearman Brown korelasyon testi sonuçları .....	51
<b>Tablo 4.19:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonların mitral yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	52
<b>Tablo 4.20:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonların mitral yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	52
<b>Tablo 4.21:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni kompleks mutasyonların mitral yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	53
<b>Tablo 4.22:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonlarının aort yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	53
<b>Tablo 4.23:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının aort yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	54
<b>Tablo 4.24:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni kompleks mutasyonların aort yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	54
<b>Tablo 4.25:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonların ek kardiyak bulgulara (MVP, ASD, PFO) göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları.....	55
<b>Tablo 4.26:</b> Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonların ek kardiyak bulgulara (MVP, ASD, PFO) göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları.....	55
<b>Tablo 4.27:</b> MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonunun hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	56
<b>Tablo 4.28:</b> MEFV geni 10. ekzon mutasyonların hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları.....	56
<b>Tablo 4.29:</b> MEFV geni kompleks mutasyonların hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları.....	57
<b>Tablo 4.30:</b> MEFV geni 2. ekzon+10. ekzonda saptanan tüm mutasyonların hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları .....	57
<b>Tablo 4.31:</b> Akut romatizmal ateş grubunda MEFV geni mutasyon analizleri .....	58
<b>Tablo 4.32:</b> Kontrol grubunda MEFV geni mutasyon analizleri .....	58
<b>Tablo 4.33:</b> ARA Artrit tanılı hastalarda MEFV geni mutasyonları.....	58
<b>Tablo 4.34:</b> Sadece ARA Kardit tanılı hastalarda MEFV geni mutasyonları .....	59
<b>Tablo 4.35:</b> ARA Artrit + Karditli tanılı hastalarda MEFV geni mutasyonları .....	59

## ÖZET

### **Akut romatizmal ateş kliniğinin MEFV geni 2. ve 10. ekzon mutasyonları ile ilişkisi**

Dr. Metin TAN

Akut romatizmal ateş, A grubu Beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna karşı gelişen anormal immün yanıtı bağı olan, kalp, eklemler, beyin, deri ve derialtı dokuyu etkileyen akut inflamatuvar bir hastalıktır. Akut romatizmal ateş oluşumunun multifaktöryel veya poligenik olduğu düşünülmektedir. MEFV geni mutasyonlarının varlığı inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler tutulumu ve tutulum şiddetini etkileyebilir. MEFV geni mutasyonlarının, akut romatizmal ateş fizyopatolojisindeki rolünün tespiti açısından bu çalışma yapıldı. Çalışmamız, akut romatizmal ateşli hastalarda MEFV geni mutasyonu araştırılması amacıyla bu konuda dünyada yapılan ikinci çalışmadır. Çalışmamızda akut romatizmal ateş tanısı konan, ailesinde, yakın akrabalarında ve kendisinde Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı olmayan ARA artrit, ARA kardit ve ARA artrit+karditli toplam 60 hasta ile tamamen sağlıklı oldukları tespit edilen 4-16 yaş arası sağlıklı 60 çocukta MEFV geni 2. ve 10. ekzon bölge mutasyonları taranarak hastalar karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grupları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $\chi^2$ :9,67  $p<0,05$ ). Hasta grubunda (n:37, % 61,7) kontrol grubuna göre kadınların sayısı daha fazladır. Kontrol grubunda erkek sayısı (n:41, %68,3) hasta grubuna göre daha fazladır. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olması çalışmamızın eksik yanıdır. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş bakımından ise anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $t=0,480$ ;  $p>0,05$ ).

MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonu haricinde, MEFV geni 2. ve 10. ekzon mutasyonlarının görülme sıklığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $\chi^2=4,395$ ;  $p>0,05$ ).

Akut romatizmal ateş tanılı hastalarımızda en sık görülen mutasyon, E148Q mutasyonu idi. Hastaların 13 tanesinin bazılarında bir, bazılarında iki alelde toplam 21 alelde E148Q mutasyonu saptandı. Kontrol grubunda ise 6 hastada toplam 8

alelde E148Q mutasyonu saptanmıştır. Ülkemizde sağlıklı toplumda E148Q allel sıklığı %13 olarak bildirilmekle birlikte çalışmamızda hasta grubunda alel sıklığı % 17,5, kontrol grubunda ise %6,6 olarak saptandı. Kardit saptanan hastalarda E148Q mutasyonu alel sayısı 15, sadece artriti olan hastalarda E148Q mutasyonu alel sayısı 6 olarak saptanmıştır. Artrit+kardit birlikteliği olan, E148Q homozigot mutasyonu saptanan iki hastamızın bir tanesinde 3. derece MY, 1. derece AY, hafif TY ve perikardiyal efüzyon, diğer hastamızda ise 3. derece MY, 2. derece AY, hafif TY, hafif pulmoner kapak yetmezliği saptandı. Çalışmamızda, akut romatizmal ateş tanılı hastalarda MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonu varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $X^2=5,648$ ;  $p<0,05$ ). Bu çalışma, akut romatizmal ateş tanılı hastalarda MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonu varlığının kardit ve perikardiyal efüzyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Türk populasyonunda yapılan iki farklı çalışmanın birinde M694V mutasyonu alel frekansı %44, diğerinde ise %51,4 olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubumuzda M694V mutasyonu alel frekansı sırasıyla %7,5 ve %5 olup Türk toplumuna göre düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda sonuç olarak, MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonu saptanan bireylerde Akut romatizmal ateş varlığı ve hastalığın şiddetinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Otoinflamatuvar hastalıklarda yapılan bu tür çalışmalar, fizyopatolojilerinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu tür hastalıklara neden olan faktörlerin araştırılması ile koruyucu ve tedavi edici yeni protokoller geliştirilebilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Akut romatizmal ateş, FMF, MEFV gen mutasyonları

## SUMMARY

### **The relationship between acute rheumatic fever clinic And 2. and 10. exon mutations of MEFV gene**

Dr. Metin TAN

Acute rheumatic fever (ARF) is an acute inflammatory disease that affects heart, joints, brain, the skin and subcutaneous tissue and it is developed against group A beta haemolytic streptococci (GABHS) infection that occurs due to abnormal immune response. The occurrence of acute rheumatic fever is thought to be multifactorial or polygenic. The presence of MEFV gene mutations in inflammatory diseases can affect the cardiovascular involvement and severity of involvement. This study was conducted in terms of the determination of the role of the FMF gene mutations in the pathophysiology of acute rheumatic fever. Our study is the second study in the world on this issue that research purposes MEFV gene mutation in patients with acute rheumatic fever. We compared total of 60 patients with arthritis, carditis and arthritis+carditis patients diagnosed with acute rheumatic fever including no history of FMF in family, their close relatives and itself that not diagnosed with familial mediterranean fever with the patients which was found to be completely healthy children aged 4-16 and in both of groups patient MEFV gene mutations in exons 2 and 10 were scanned and compared.

Patients participating in the study and control groups were compared in terms of gender a statistically significant difference was found ( $\chi^2:9,67$   $p<0,05$ ). The number of women (n:37, % 61,7) is higher compared to the patients in the control group. The number of men is higher (n:41, %68,3) compared to the control group of patients. Statistically significant difference between the patient and control groups in terms of gender is the missing side of our study. There were no significant differences in age between patient and control groups ( $t=0,480$ ;  $p>0,05$ ).

There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of the incidence of MEFV gene mutations in exon 2 and 10, except MEFV gene E148Q mutations in exon 2 ( $X^2=4,395$ ;  $p>0,05$ ).

The most common mutation in acute rheumatic fever patients was E148Q mutation. Thirteen of the patients, some in one, some in two alleles a total of twenty alleles E148Q mutation was detected. In the control group, a total of 8 allele in 6 patients, E148Q mutation was detected. E148Q allele frequency in healthy society in our country although reported to be 13% , in our study the frequency of alleles in the patient group was 17,5% and in control group was 6,6%. The patients diagnosed with carditis, E148Q allele number was 15, in patients with arthritis alone E148Q allele number was determined to be six. We determined 3rd grade mitral insufficiency, 1st grade aortic insufficiency, mild tricuspid insufficiency, pericardial effusion in the E148Q homozygous mutation in one of our two patients who had combination of with arthritis and carditis, in the other patient 3rd grade mitral insufficiency, 2nd grade aortic insufficiency, mild tricuspid insufficiency and mild pulmonary valve insufficiency was detected. In our study, in patients diagnosed with acute rheumatic fever FMF gene 2nd Exon E148Q presence was statistically significant ( $X^2=5,648$ ;  $p<0,05$ ). This study implicate that, FMF gene exon 2 mutations in the presence of E148Q in patients diagnosed with acute rheumatic fever is associated with pericardial effusion and carditis.

M694V mutation allele frequency in one of two different studies in Turkish population was 44%, and the other was found to be 51,4%. In our group of patients and controls M694V mutation allele frequency were 7,5% and 5% respectively and compared to Turkish community it was lower.

As a result in our study, MEFV gene second exon E148Q mutation which detected in the individual, the presence and severity of acute rheumatic fever was found to be significantly higher than the control group. Such studies in autoinflammatory diseases, will help the understanding of the pathophysiology. By investigation of the factors that cause such diseases, prevention and treatment of new protocols may be developed.

**Key words:** Acute rheumatic fever, FMF, MEFV gene mutations

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Romatizmal Ateş (ARA) hastalığı duyarlı kişilerde, A grubu beta hemolitik streptokoklar (GABHS) ile oluşan üst solunum yolu infeksiyonundan (ÜSYE) bir ila beş hafta sonra ortaya çıkan kalp, eklemler, beyin, kan damarları, deri ve deri altı bağ dokusunu tutan sistemik bir hastalıktır (1). Bu hastalık dünyanın her yerinde görülmekte olup, daha çok gelişmekte olan ülkelerde edinsel kalp hastalığının en sık karşılaşılan nedenidir (1, 2). Yüzyıllardan beri bilinmekte olan bu hastalığın tanısının konmasında kullanılan Jones kriterleri 1944'te tanımlanmış ve daha sonra modifiye edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde uygun antibiyotik kullanımı ile birlikte ARA nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kardit halen önemli bir morbidite nedenidir (3).

Dünya genelinde her yıl 500.000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300.000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmaktadır (2, 4). ARA'nın en sık rastlandığı mevsim streptokoksik ÜSYE'nin en sık görüldüğü kış ve ilkbahar aylarıdır (5). GABHS epidemilerinden sonra ARA gelişme oranı %3 iken sporadik infeksiyonların ancak %0,3'ünde ARA gelişimi gözlenmiştir. ARA aynı zamanda streptokoksik farenjitin en sık rastlandığı yaşlar olan 4-16 yaşları arasında görülür (6). Ancak dört yaşın altında rastlandığı bildirilen nadir vakalar da vardır (7). Hastalık her iki cinsiyette de eşit olarak görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde yaşam koşullarının giderek iyileşmesi, hastalığın erken dönemde tanınması, penisilin tedavisinin ve profilaksisinin yeterli düzeyde yapılması, hastaların iyi takip edilmesi, ekokardiyografi gibi gelişmiş tanı yöntemlerinin kullanılabilmesi hastalığın insidansında son 20 yılda azalmaya neden olmuştur. Ancak az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastalık güncelliğini korumaktadır. ARA, A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokoklar tarafından başlatılan immün reaksiyon sonucu gelişen sistemik, otoinflamatuar bir hastalıktır (8).

Otoinflamatuar hastalıklar, herhangi bir patojen uyarısı olmaksızın ortaya çıkan inflamatuvar olaylar sonucu, yineleyen yangısal ataklar ile belirginleşen bir grup hastalıklar toplamıdır. Otoinflamatuar hastalıkların temel komponenti; abdomen, muskuloskeletal sistem ve deriyi içeren fokal organ klinik inflamasyonunun aralıklı nöbetlerle karakterize edilen herediter periyodik ateşler grubudur. Hayat boyu

devam eden tekrar eden inflamatuvar atakların dışında, bu sendromların hastada başlangıç yaşı, atakların sürekliliği, eşlik eden semptomlar, prognoz ve etnik köken gibi ayırıcı özellikleri vardır.

Ailesel Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever, FMF), ataklar halinde gelen ateş ve ona eşlik eden seröz zarlarının inflamasyonu ile karakterize, otozomal resesif geçişli, otoinflamatuvar bir hastalıktır (9, 10). Genetik olarak 16. kromozomdaki MEFV genindeki mutasyon nedeni ile FMF hastalığının oluştuğu bilinmektedir. MEFV geninin 'pyrin' (marenostrin) isimli bir proteini kodladığı saptanmış ve bu proteinin inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (11). MEFV geninde mutasyon oluştuğunda pyrin'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 (12). Ailesel Akdeniz Ateşine yol açan gen (MEFV geni) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır (11). Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı kliniği olan hastaların beşte birinde ya tek mutasyon saptanmakta ya da bilinen mutasyonlardan hiçbiri gösterilememektedir. Bu nedenle gen analizinin tanı koymadaki yeri sınırlıdır. En sık görülen beş mutasyondan dördü Ekson 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I) bir tanesi ise Ekson 2'de (E148Q) yer almaktadır. Bu genin kodladığı 781 aminoasitlik protein olan 'pyrin'in lökositler üzerinde otoregülatuar bir rol oynadığı düşünülmektedir. MEFV geninde bir mutasyon varsa hem inflamasyonun en önemli araçlarından IL-1'in yapımı uyarılır, hem de apoptoz baskılanır ve dolayısı ile ufak uyarılar sonucu artmış iltihap yanıtı ortaya çıkar. Artrit kliniği ile ilk bulgusunu verebilen hastalıklar hem ortak hem de çok farklı mekanizmalar ile inflamatuvar yanıtı 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 (13, 14). Seronegatif spondilartropatiler, akut poststreptokoksik glomerulonefrit, enflamatuvar barsak hastalıkları, sistemik lupus eritromatozus, Henoch Schönlein Pururası (HSP), Behçet Hastalığı, Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin FMF'li hastalarda ortaya çıkma oranının genel popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır (15). Buradaki vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immün kompleks



mekanizması üzerinde durulmaktadır (16). Bu hastaların %50'sinde dolaşan immün kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immün globulin düzeyleri gösterilmiştir (17-19). Cilt ve böbrek biyopsi örneklerinde immunglobulinler ve C3'ün gösterilmesi yukarıdaki hipotezi destekler ve bazı enfeksiyöz ajanların tetikleyici rol oynayabileceğini akla getirmektedir (20).

Görüldüğü üzere inflamatuvar hastalıkların çoğunda MEFV geni mutasyonları saptanmıştır. Türkiye de en sık MEFV geni mutasyonları 2. ve 10. ekzonda saptanmıştır. Akut romatizmal ateş hastalığı inflamatuvar bir zemin üzerinde geliştiğinden ve yapılan çalışmalarla hastalığın etiyopatogenezinde otoimmünite ve genetik faktörler saptandığından, akut romatizmal ateş hastalığında inflamatuvar bir zeminde gelişen artrit ve karditin MEFV geni 2. veya 10. ekzon mutasyonları ile ilişkili olabileceği hipotezi öne sürülebilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 TANIM VE TARİHÇE

Akut romatizmal ateş (ARA), grup A beta hemolitik streptokokal (GABHS) farengiti sonrası ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. ARA, kalp ve kalp kapakçıkları üzerinde kronik ilerleyici hasara neden olabilir. Akut romatizmal ateş, gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır (2). Gelişmiş ülkelerde insidansının azalmasının nedeni, yaşam koşullarının iyileşmesi, enfeksiyon geçirme sıklığında azalma, streptokok farengit ve tonsillitinin tedavisinde zamanında ve etkin antibiyotik kullanılması olarak gösterilmektedir. Akut romatizmal ateş, 1960' lara kadar çocukluk çağı ölümlerinin ve yapısal kalp hastalıklarının başlıca nedeni olarak gösterilmekteydi. Hastalık yüzyıllardır bilinmektedir. Baillou (1538-1616), ilk kez artriti, Thomas Sydenham (1624-1668) ise koreyi tariflemişti, ancak bu bulguyu ARA ile ilişkilendirememişti. Charles Wells, 1812'de romatizma ile artriti ilişkilendirmiş ve ilk olarak subkutan nodülleri tanımlamıştır. 1904 yılında Ludwig Aschoff kendi adını verdiği kalpteki nodülleri keşfetmiş, daha sonraki yıllarda Thelhimer ve Rothschild Aschoff nodüllerinin ARA tanısı için karakteristik olduğunu belirtmişlerdir. Streptokokların ARA'nın etiolojisinde rol oynadığı ilk kez 1930' larda Sick tarafından öne sürülmüştür. Bu tarihlerde yatılı okul, askeri kışla gibi kalabalık ortamlarda yaşayan kişilerde, boğaz enfeksiyonu ya da kızıl sonrası pek çok olguda ARA geliştiği görülmüştür. Jones kriterleri ilk kez Thomas Duckett Jones tarafından 1944 yılında tanımlanmıştır. 1955' te Amerikan Kalp Derneği tarafından modifiye edilmiş, 1966' da ve 1992' de WHO tarafından düzenlenmiş, son olarak da 2003' de güncellenmiştir.

Gelişmiş ülkelerde, antibiyotik kullanımı ile birlikte, ARA insidansında belirgin azalma gözlenirken; gelişmekte olan ülkelerde, ARA'nın komplikasyonlarından olan, romatizmal kalp hastalığı (RKH) halen önemli bir halk sağlığı problemi olma özelliğini korumaktadır. Hastalığın prevalansı, gelişmekte olan ülkelerde 24/1000 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır (3). ARA, streptokokal

enfeksiyonların en sık görüldüğü 5 ile 15 yaş arasındaki çocuk ve adölesanlarda saptanan multisistem bir hastalıktır (6).

## 2. 2 EPİDEMİYOLOJİ

Akut romatizmal ateşin (ARA) epidemiyolojisi, grup A beta hemolitik streptokoksik (GABHS) farenjitin epidemiyolojisi ile aynıdır.

ARA'nın, GABHS enfeksiyonlarına karşı en hassas dönem olan 5-15 yaş grubunda en sık gözlenmesi, kalabalık yaşam koşulları ve sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu bölgelerde ve erişkinlerde de artan oranlarda görülmesi, streptokoksik farenjitin sık görüldüğü kış ve ilkbahar aylarında ARA sıklığının artması, ARA ve GABHS farenjitin epidemiyolojilerinin benzer olduğunun kanıtıdır. Ayrıca GABHS enfeksiyonlarından korunma ile ARA'nın tekrarlamaları önemli ölçüde önlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ARA sıklığı yüzyılın büyük bölümünde giderek azalmasına rağmen son yıllardaki romatizmal kalp hastalıklarındaki artışının sebebi; ülkeye giren göçmenlerin sayısındaki artışa ve yeni streptokok türlerinin ortaya çıkmasına bağlanmıştır (21). ARA sıklığı, ülkelere göre farklılık gösterir. Ancak dünya genelinde düşünüldüğünde ARA hala önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Bugün dünya üzerinde 15.600.000 romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500.000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300.000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233.000 kişi ARA ya da romatizmal kalp hastalığı nedeniyle kaybedilmektedir (2, 4). Akut romatizmal ateşin en sık görüldüğü bölgeler Sahra Çölünün güneyinde yer alan Afrika ülkeleri, Brezilya, Orta-Güney Asya'dır. Ülkemiz, hastalığın orta sıklıkta görüldüğü (25-100/100.000) Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri arasında yer almaktadır (2, 22). Son elli yıl içinde gelişmiş ülkelerde ARA'nın mortalitesinde önemli oranda azalma sağlanmışken, gelişmekte olan ülkelerde halen ölüm oranı yüksektir. Gelişmiş ülkelerde; antibiyotik tedavisinin düzenli ve tam yapılması, sosyoekonomik düzeyin yüksek olması, nüfus yoğunluğunun az olması, sağlık hizmetlerinin iyi olması ARA prevalansını azaltmaktadır. Prevalansı etkileyen diğer bir faktör de etken mikroorganizmadaki virülans değişikliğidir. Buradaki en önemli değişiklik M-protein gen ekspresyonundadır. Son yıllardaki ARA pikleri ile özellikle M3 ve M18 proteinlerindeki gen ekspresyon değişiklikleri arasında yakın ilişki bulunmuştur (23).

M proteinindeki değişikliklerle beraber, streptokokal pirojenik ekzotoksin (SPE) gibi hücre dışı ürünlerin yapımında da değişiklik olduğu gösterilmiştir. Birkaç araştırmada, ağır invazif streptokoksik hastalıklarda grup A streptokok serotiplerinin bu ekzotoksini daha çok ürettikleri gösterilmiştir. Ancak streptokokal pirojenik ekzotoksin'in ARA patogenezindeki rolü belirlenememiştir (24). Gelişmiş ülkelerde insidans 0,5/100.000'e kadar inmiştir. Yine ABD'de son sekiz ARA salgınından dördünde hastaların çoğu erişkinler olup birçok hastada streptokoksik farenjit öyküsü alınmamıştır. Bazı hastalarda farenjitin antibiyotik tedavisi yapılmış olmasına rağmen ARA gelişmesi ilginçtir (25). Ülkemizde Saraçlar ve arkadaşlarının Etimesgut bölgesinde yaptığı bir araştırmada 1972-1976 yılları arasında sıklık yüzbinde 20 olarak bulunmuştur (26). Tokel ve arkadaşlarının çalışmasında ise 1980-1984 yılları arasında 28,3/100.000 iken, 1985-1989 yıllarında yüzbinde 46 olarak saptanmıştır (27). Ülkemizde ARA'nın gerçek durumunu ortaya koymak için çok merkezli ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **2. 3 ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ**

Romatizmal ateşin gelişiminden sorumlu patogenetik mekanizma net olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, anormal bir humoral ve hücre sel yanıtın olduğu bilinmektedir. Streptokokal antijen (M protein epitopu) ve kalp kapakları, miyosin ve tropomiyosin, beyin proteinleri, sinovial doku, kartilaj gibi insan dokuları arasındaki antijenik benzerlik, genetik yatkınlığı olan kişilerde, tetikleyici mekanizma olarak kabul edilmektedir (28). Çeşitli genetik belirleyiciler çalışılmıştır ancak kesin bir belirteç bulunamamıştır. Bununla birlikte, bazı toplumlarda, hastalığın çeşitli HLA sınıf II antijenleri ile birlikteliği gözlemlenmiştir (29, 30). Hücre zarında bulunan ve lipoteikoik asit içeren M proteini, streptokokların antifagositik özelliğinden sorumlu olup, en önemli virülans faktörüdür. Grup A beta hemolitik streptokokların tipini belirler. Grup A streptokokların M antijenlerine göre 80'den fazla serotipi belirlenmiştir (31, 32). M antijenliğinin fazlalığından dolayı, günümüze kadar streptokoklara yönelik etkili bir aşı geliştirilememiştir. Ayrıca M proteini memelilerdeki tropomyozine fizikokimyasal olarak benzerlik göstermektedir (33). Bununla ilgili bir çalışmada, rekombinant olarak üretilen streptokokkal M proteini

farelere verildiğinde, yarısının valvulit ve myokardit geliştirdikleri görülmüştür. Bu bulgular da M proteininin kalp kapakçıkları ile çapraz reaksiyon vererek hasara sebep olduğuna kanıt olarak gösterilmiştir (34, 35). Streptokokların lipoprotein yapısındaki stoplazmik membran, birçok memeli türünün bazı dokuları, örneğin glomerul bazal membranı ve sarkolemmal antijen ile çapraz reaksiyon gösterir. Hücre duvarının yapısındaki peptidoglikanın artrit gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (36). Akut romatizmal ateşli hastaların serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslara, bazal gangliondaki nöronlara, fibroblastlara, timus ve lenfositlere karşı otoantikorlar saptanmıştır (37). ARA'nın patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte anormal bir hücrel ve hümorale immün yanıt olduğu kabul edilmektedir. ARA da rol oynayan faktörler şunlardır.

**1- Duyarlı Konak:** Bazı HLA antijenine sahip bireylerde (HLA DR-2, 4, 3, 7, 10, HLA DR-W 53) ARA daha yüksek oranlarda görülmüştür. İnsan lenfositlerinin incelenmesi ile özgün B hücre alloantijen varlığı gösterilebilmiştir. Akut romatizmal ateşli hastaların %99'unda, kontrol grubunun ise sadece %14'ünde özgün monoklonal antikorlar tanımlanmıştır (38). Bu özgün monoklonal antikorlar ve özgün lenfosit yüzey antijenleri duyarlı konakçılığı gösteren bir belirteç olarak kabul görmektedir. Ayrıca ARA'dan şüphe edilen durumlarda ayırıcı tanıdaki önemi son dönem çalışmalarda vurgulanmaktadır (39, 40). Monoklonal antikorların (D8/17 ve PG1/MNII gibi) etnik gruplara göre farklı ARA/Romatizmal kalp hastalığının tanımlanmasında yararlı olduğu gösterilmiştir (39). D8/17 B hücre alloantijen yüzdesi ABD'de çok yüksek iken, Hindistan'daki ARA'lılarda bu oran yüksek düzeyde bulunmamıştır. Streptokok antijenleri ile HLA antijenleri arasındaki ilişki, bu hastalıktaki genetik duyarlanmayı desteklemektedir. Bazı çalışmalarda, ARA'da streptokok antijenine karşı immünhiperreaktivite olduğu da öne sürülmektedir. Bu aşırı yanıt verme ile ilgili bulgular tam olarak açık değildir. Sadece Dudding ve Ayoubin'nin çalışmasında; romatizmal valvüler hastalıklı kişilerde grup A streptokokal karbonhidrata karşı aşırı yanıt ile ilgili bulgular elde edilmiştir. Ayoubin ve ark. HLA DR2 ile siyah ırk ve HLA DR4 ile beyaz ırk arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Türkiye 'de de benzer HLA tipleri ile ilişkili çalışmalar vardır. Brezilya'da DR7 ve DW53, Özbeklerde HLA-B17 ve HLA-B21 arasında kombine ilişki de saptanmıştır. Hayvan deneyleri ile de ispatlanmıştır ki, bu antijene karşı

verilen immün yanıtın yönetimi genetik kontrol altında olmaktadır. İmmün yanıtın modülasyonunda HLA molekülünün rolü oldukça önemlidir (24, 41).

**2- Etken:** Akut romatizmal ateş, Grup A beta hemolitik streptokokların romatojenik suşlarının neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra gelişmektedir. Bu etken ile oluşan deri enfeksiyonundan sonra ise ARA gelişmediği bilinmektedir (24). Streptokokların sitoplazması, üç tabakalı bir membran tarafından çevrelenir. Sitoplazmik membranın dışında üç yapısal bölüm içeren hücre duvarı vardır. Birinci bölüm peptidoglikandır, hücre duvarının rijiditesini sağlar. Hücre duvar polisakkariti ile birlikte deney hayvanlarında cilt içine enjekte edildiğinde artrit ve nodüler reaksiyona yol açar. İkinci bölüm hücre duvarı polisakkaritidir. Bu bölüm çeşitli serogrupların serolojik özgünlüğünü belirler. Bu karbohidratın kalp kapak dokusunda bulunan glikoprotein ile antijenik belirleyicileri paylaştığı gösterilmiştir (42). Üçüncü bölüm, M, R, T proteinleridir. En önemli olanı grup A streptokokların (GAS) tipe özgün antijeni olan M proteindir. M proteini ile myokardın sarkolemması arasında antijenik benzerlik vardır. Yapılan çalışmalarda akut romatizmal ateş tanılı hastalarda en sık M 1, 3, 5, 6, 18, 19, 24 serotipleri izole edilmiştir (43, 44).

**3-Doku veya Organ Hasarlanması:** En çok üzerinde durulan teori otoimmünite yani çapraz reaksiyon kuramıdır. Bazı streptokok antijenlerinin doku antijenleri ile benzerlik göstermesi sonucu hücresel ve humoral immün sistemin uyarılmasıyla klinik bulguların ortaya çıktığı düşünülmektedir (45, 46). ARA'lı bazı hastaların serumlarında kalp dokusuna karşı oluşan otoantikorlar olduğu bilinmektedir. Bu otoantikorların kalp dokusuna bağlanması büyük miktarlarda C3 birikimi ile birlikte olmaktadır. Ancak immün kompleks hastalıklarında görülen otoantikorların yüksekliği ARA'da görülmez. Serum IgA ve IgG düzeyleri artmıştır, bu da humoral immünitenin aktif olduğunu göstermektedir (47). Kalp dokusu dışında streptokokların hücre membranı ile sublamik ve kaudat nukleuslar arasında da moleküler benzerlik vardır. ARA'nın sistemik organ tutulumu bu immunolojik benzerlikler ile açıklanmaktadır (1). Akut romatizmal ateşin patogenezinde akut atak sırasında humoral faz daha hakimdir. İlk haftada kendini gösterir ve birkaç ay içinde normale döner. Akut atağın hemen başında ve kronik faza geçişte ise hücresel faz

daha hakimdir. Hücresel yanıt erken dönemde görülür ve miyokardiyal Aschoff nodülünün yapımında görev alır. Ayrıca ARA'nın patogeneğinde çok sayıda inflamatuvar sitokin yer aldığı bilinmektedir. En fazla yer alan sitokinler, interlökin 1a, interlökin 1b, interlökin 6, interlökin 8 ve tümör nekroz faktör 'dür (48).

## 2.4 PATOLOJİ

ARA'da esas anatomik ve patolojik değişiklik kollajen dokularda görülen fibrinoid dejenerasyon'dur. Hastalıkta ortaya çıkan iltihabi reaksiyonlar produktif ya da eksüdatif tipte lezyonlara yol açabilir. Produktif tipteki lezyonlar; Aschoff nodülü, endokard lezyonu, subkutannodüller ve periartrit şeklinde ortaya çıkarken, eksüdatif tipte olanlar; perikardit ve artrit tarzında görülebilirler. Aktif romatizmal kardit tanısında endomiyokardiyal biyopsinin yeri de araştırılmış, ancak Aschoff nodülleri veya histiyositik agregatlar gibi romatizmal miyokardite özgü bulgular hastaların sadece %27'sinde bulunmuştur (49). Akut romatizmal ateş seyri sırasında, bağ dokusunda ve özellikle küçük kan damarlarının çevresinde iki temel lezyon oluşur. Erken dönemde gelişen lezyon; eksüdatif, dejeneratif ve inflamatuardır. T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri tarafından oluşturulan infiltrasyon ile bağ dokusunda parçalanma ve ödem söz konusudur. Erken dönem lezyonları ARA'nın geçici bulgularına yol açar, anti-inflamatuvar tedaviye iyi cevap verir ve iyileşme döneminde tamamen kaybolur. Bu erken eksüdatif-dejeneratif faz, 2-3 hafta sürer. Geç dönemde oluşan karakteristik lezyon Aschoff nodülleridir. Bu proliferatif lezyonlar aylar, hatta yıllarca sürebilir. Anti-inflamatuvar tedaviye cevap vermez. Aschoff nodülleri ortada fibrinoid dejenerasyon, etrafında lenfosit plasma hücreleri ve Anitschkow hücreleri adı verilen büyük lenfositlerden oluşur (50). İlk kez Murphy, Aschoff nodülünün bağ dokusundan ve kalp kasından kaynaklanmadığını ileri sürdü (51). Daha sonra Aschoff nodüllerinin sinir hücrelerinden kaynaklanabileceği ve kardiak sinir liflerinin terminasyonunda bulunabileceği yayınlandı (52). Uzun yıllar tartışmalı kaldıktan sonra, 1992 yılında yayınlanan bir çalışmada, Aschoff nodüllerinin makrofaj/histiyositlerden kaynaklanan granümatöz oluşumlar olduğu gösterilmiştir (53). Akut romatizmal ateşte en sık mitral kapak tutulur. Aort kapağı ikinci sıklıkla tutulur. Triküspit ve pulmoner kapak tutulumu çok daha az orandadır. Endokarditte, kapak inflamasyonu sebebiyle başlangıçta kapak

yetmezliği olur. Romatizmal endokardit için karakteristik bir lezyon olan MacCallum plağı, sol atriyumun içerisinde arka mitral yaprakçığın üzerinde dokunun kalınlaştığı bir bölgedir. Etkilenen kapakta gelişen hiyalen dejenerasyonu, kapağın kenarlarında verrü gelişmesine yol açar bu da yaprakçıkların birbirine yaklaşmasını önleyerek kapağın tam kapanmasını engeller. İnflamasyon devam ederse kapakta fibrozis ve kalsifikasyon gelişir. Perikarditin eşlik ettiği pankardit vakalarında, fibröz eksuda visseral ve seröz yüzeyi çevreler, perikardiyal mesafede seroanjinz sıvı birikir. Artrit patolojisinde ise esas olan serozittir, kartilaj doku tutulmaz. Sinoviyal yüzeyde fibrinoid dejenerasyon vardır. Vaskülitik süreç ilerleyerek eritema marginatumu oluşturur. Sydenham Koresi ile ilişkili olabilecek patolojik bulgu ise santral sinir sisteminde bazal ganglionlar düzeyinde lenfositten zengin perivasküler infiltrasyon olmasıdır (54).

## **2. 5 AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISI VE BULGULARI**

Akut romatizmal ateş multisistemik bir hastalıktır. Birincil etkisini kalp, beyin, eklem, cilt ve ciltaltı dokularda gösterir. Klinik bulguları tutulan organa ve tutulumun şiddetine, ayrıca kişiye göre değişir. ARA'nın kesin tanı koydurucu klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Akut romatizmal ateŐsin klinik bulguları beta hemolitik streptokoklara bağlı olarak geçirilen tonsillit ya da farenjiti takibeden bir latent dönem sonrası ortaya çıkar, bu süre bir ile beş hafta arasında değişir. Bu latent dönem kardit ve kore'de üç ay kadar sürebilir. Bu süre sonrasında gezici poliartrit, kardit ya da kore bulguları ortaya çıkar. Gezici poliartrit, kardit, kore, eritema marginatum ve ciltaltı nodülleri akut romatizmal ateŐsin major bulgularıdır (4, 55). ARA tanısında modifiye Jones kriterleri kullanılmaktadır. Kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testinin olmaması nedeni ile ARA tanısı sorun olmaya devam etmektedir. Thomas Duckett Jones 1944 yılında akut romatizmal ateş için major ve minor ölçütler önermiştir. Bu ltler birkaç kez gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir. Son olarak 1992 yılında Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından ve 2002-2003 yıllarında ise Dünya Sağlık rgt (WHO) tarafından son şekli verilmiştir (4, 55). Jones ltleri ve WHO ltleri arasında ilk atak sırasında fark yoktur, ancak tekrarlayan ataklar sırasında Jones ltleri 1 major ölçüte gerek duyarken WHO ölçütlerine göre minor ölçütlerle de tanı konulabilir. Diğer bir farklılık ise WHO



ölçütlerinin laboratuvar olanaklarının kısıtlı olduğu endemik bölgelerde geçirilmiş kızıl öyküsünü de streptokok kanıtı olarak kabul etmesidir (56). Amerikan Kalp Derneği (AHA) 'nin Jones ölçütlerinde yaptığı değişiklikler, romatizmal ateşin az görüldüğü ülkelerde yanlış pozitif ARA tanısının ve gereksiz profilaksi başlanmasını önlemek amacıyla özgüllüğü artırmaya ve duyarlılığı azaltmaya yönelik değişikliklerdir. WHO ölçütleri ARA'nın sık olduğu toplumlarda tekrarlayan ataklarda duyarlılığın artmasını sağlar. Hastalığın sık görüldüğü ülkelerde doktorların kendi mantık ve değerlendirmelerini kullanarak olası ARA hastalarını gözden kaçırmamaları önemlidir (57, 58). Ölçütlere çok katı bir şekilde uyulduğunda hastaların ancak %78 ile %87'sinin ARA tanısı alabileceği, diğer hastaların tanısız kalabileceği belirtilmektedir (57). Ölçütleri tam olarak karşılamayan hastaların başka bir tanı yoksa olası ARA olarak izlenmesi önerilmektedir (58). Sydenham koresi ise tek başına ARA tanısı için yeterlidir, ayrıca sıklıkla ARA'nın tek semptomu olarak görülür. Akut romatizmal ateş tanısı koymada gerekli kriterlerin günümüzdeki son geçerli hali Tablo 2.1' de gösterilmektedir.

**Tablo 2.1:** Akut Romatizmal Ateş Tanısı

<b>Major bulgular:</b>	Artrit
	Kardit
	Sydenham Koresi
	Eritema Marjinalum
	Cilt altı nodülleri
<b>Minör bulgular:</b>	Ateş
	Artralji
	Akut faz reaktanlarında artma(CRP, ESR)
	EKG' de PR aralığında uzama
<b>Streptokok enfeksiyonu kanıtı:</b>	Boğaz kültürü pozitifliği/hızlı antijen testi pozitifliği
	Artmış /yükselen antistreptokok antikor titresini
	<b>Değiştirilmiş Jones ölçütleri(1992):</b>
	İlk atak: 2 major ya da 1 major+2 minor bulgu ile birlikte streptokok kanıtının varlığı yüksek olasılıktır.
	Kore ve sinsi kardit varsa streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz
	Tekrarlayan atak: 1 major veya birkaç minor ölçütle birlikte streptokok enfeksiyonu kanıtı bulunmalı
<b>WHO ölçütleri (2002-2003):</b>	Kore ve sinsi kardit varsa streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz
	İlk atak: Jones ölçütlerindeki gibidir.
	Tekrarlayan ataklar: Hasta daha önce romatizmal kalp hastalığı tanısı almamışsa ilk atak olarak kabul edilir.

## 2. 5. 1 Majör Kriterler

### 1. Artrit

Akut romatizmal ateşin en sık görülen bulgusudur. En çok görülen majör bulgu olmasına karşın en az özgün olanıdır. Akut romatizmal ateş tanısında karışıklığa yol açan en sık nedendir. Artrit %75-80 oranında görülür ve genellikle diz, dirsek, ayak bileği, el bileği gibi büyük eklemler tutulur (59). Büyük çocuklarda daha sık, 5 yaş altında nadirdir (1). Tipik olarak diz, dirsek, ayak bileği, el bileği gibi büyük eklemleri tutar. Birden fazla eklem tutulumu vardır ve gezici özellik gösterir. Ancak son zamanlarda, monoartiküler eklem bulgusu olup izlemleri sırasında ARA kriterlerine uyduğu görülen birçok olgu bildirilmiştir. Bu araştırmalar sonucunda ARA için tipik eklem bulgusu olmasa da, diğer tanı kriterleri uyan hastaların romatizmal ateş artriti açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (4). Akut başlangıçlı bir artrit ve tutulan eklemde şişlik, kızarıklık, ısı artışı, fonksiyon kaybı gibi enflamasyon bulguları vardır. Eklem tutulumu dört haftadan daha uzun sürmez ve kalıcı sekel bırakmaz. Küçük eklemler seyrek olarak tutulabilmektedir. Yetişkinlerde monoartrit görülebilir. Tutulan eklemdeki ağrı o kadar şiddetlidir ki hasta eklem pasif hareketlerini dahi tolere edemez (60). Bazı hastalarda artralji ve hafif eklem şikayetleri gözlenir. Artrit yaklaşık bir ila beş hafta kadar sürer, deformite bırakmadan iyileşir. ARA tedavisinde salisilatlar ve benzeri anti-inflamatuvar ilaçlar başlandığında 24-48 saat içinde belirgin yanıt alınır. Akut romatizmal ateşin % 3,5- 17 arasında tek eklem tutulumu ile de gidebileceği bildirilmektedir (61). ARA'da artrit 2-4 haftada kendiliğinden düzelir, genelde dört haftadan uzun sürmez. Kalıcı sekel bırakmadan tamamen iyileşir. Son yıllarda streptokok infeksiyonundan sonra görülen ve ARA kriterlerini tam olarak karşılamayan yeni bir klinik tablo tanımlanmıştır. ARA artriti'nden ayrı bir hastalık olarak düşünülmesine yol açan daha kısa latent dönem, uzamış artrit süresi, aspirine zayıf yanıt ve atipik eklem tutulumu gibi bulgular mevcuttur. Bu klinik tablo poststreptokoksik reaktif artrit olarak adlandırılmaktadır (62). Böylesine farklı eklem bulgularının varlığında sıradışı artrit seyri ile romatizmal ateşten ayrılan poststreptokoksik reaktif artrit'in ayrı bir hastalık olarak kabul edilip edilmemesi

tartışmalıdır (4). Bazı hastalarda eklem bulguları çok kısa süreli ya da hafif olabilir ve öyküde artrit geçirildiği anımsanmayabilir (63). Son yıllarda küçük eklem tutulumu ve sakroiliyak eklem tutulumu gibi sıradışı olgular da bildirilmiştir (64).

## **2. Kardit**

Hastaların % 45-50 sinde görülen ve hastalığın seyrini belirleyen major bulgudur. Kalbin tüm tabakalarını tutan bir pankardittir. Endokard, miyokard ve perikard tutulabilir ve içeriden dışarıya doğru bir tutulum sözkonusudur. Endokardiyal yapılar tutulmadan perikard ya da miyokard tutulmaz (65). Hastanın yaşı kardiyak tutulum için risk oluşturur. Akut romatizmal ateşli üç yaş altı çocuklarda kardit prevalansı %90 civarında, 3-6 yaş arası %50, 14-17 yaş arası %32 saptanmıştır (66). Hasta göğüs ağrısı, nefes darlığı ve çarpıntı şikayetleriyle gelebilir. Fizik muayenede taşikardi, değişken karakterde ve yeni ortaya çıkan üfürümler, perikardiyal sürtünme sesi, aritmi saptanabilir ya da sol ventrikül yetmezliğine bağlı akciğer bazallerinde raller duyulabilir. Endokard tutulumu kapak yetersizlikleri ile kendini gösterir. Akut hastalık sırasında yetersizlik görülürken ilerleyen yıllarda fibrozis nedeni ile stenozlar ortaya çıkar. En sık tutulan kapak mitral kapaktır. Klinikte mitral kapağın tutulmasına bağlı olarak apikal pansistolik mitral yetersizlik üfürümü ve mitral kapak 'leaflet'lerinin ödemli olmasına bağlı olarak duyulan middiyastolik Carey-Coombs üfürümü duyulur. İkinci sıklıkta aort kapağı tutulur, aort kapağı erkeklerde kızlara oranla daha sık tutulur. Aort kapağının tutulumuna bağlı olarak da erken diyastolik dekresendo tarzındaki yetersizlik üfürümü ve geç diyastolik Austin-Flint üfürümü duyulur. Trikuspid ve pulmoner kapaklar daha nadir olarak etkilenirler (67, 68). Miyokardit varlığını gösteren esas bulgu; ateşten bağımsız, dinlenme sırasında gözlenen sinüs taşikardisidir. Bunun dışında kardiyomegali, kalp yetmezliği, ritm ve ileti bozuklukları görülebilir. Romatizmal karditte sol ventrikül sistolik işlevlerinin korunması ve kreatin fosfokinaz ve MB fraksiyonu gibi enzimlerde, Troponin T gibi proteinlerde artış olmaması nedeniyle bunun gerçek bir miyokardit olmadığı öne sürülmüştür. Romatizmal karditte viral miyokarditteki gibi, hücre nekrozu ve kalıcı fonksiyon bozukluğu gözlenmez (69). İleti sistemi tutulduğunda, Atriyoventriküler bloklar ( AV blok) ve ventriküler aritmiler görülür. En sık 1. derece AV blok görülür, kardit olmayan vakalarda minör

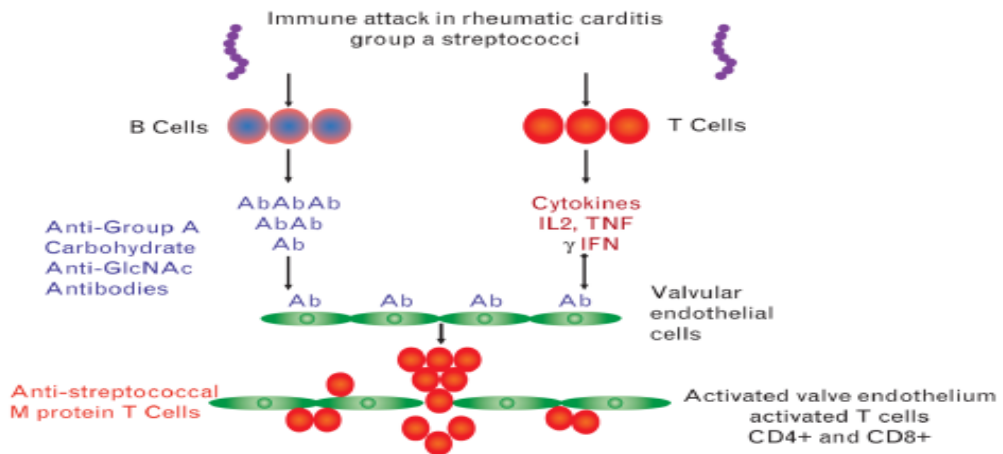
kriter kabul edilir. ARA'lı hastalarda 2. ve 3. derece AV bloklar nadirdir (70, 71). Perikardın tutulmasına bağlı olarak da klinikte göğüs ağrısı, kalp seslerinin derinden gelmesi, sürtünme sesi duyulması, telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır kalp görünümü söz konusu olabilir. Perikard tutulumu da genellikle sekel bırakmaz ve tamponad ve konstriktif perikardite yol açmaz, ancak nadir olguda kalp tamponadı bildirilmiştir (72). Kardit uzun süre sinsi bir seyir gösterebilir ve ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi kronik hastalık bulguları ile gidebilir. Hasta tanı aldığında genellikle hastalık ilerlemiş ve ciddi kapak tutulumları ortaya çıkmıştır. Bu sırada genellikle tanıda kullandığımız akut faz reaktanlarında artış, antistreptolizin (ASO) düzeyinde yükseklik gibi bulgular saptanmayabilir. Bu duruma “sinsi kardit” adı verilir ve tek başına ARA tanısı için yeterlidir (73). Artrit ve kore tablosu ile başvuran ve klinik olarak kardit saptanmayan ve üfürüm duyulmayan hastaların da önemli bir kısmında ekokardiyografik olarak kapak yetersizlikleri saptanabilmektedir. Bu durum da “sessiz kardit” olarak adlandırılmaktadır. Subklinik kardit sıklığı çeşitli çalışmalarda %12-21 arasında bildirilmiştir. Bu hastalar uygun şekilde koruyucu tedavi almadıkları takdirde ileri dönemde karşımıza kapak hastası olarak çıkabilmektedirler (74). Sessiz karditlerin tanısında önem taşıyan diğer bir konu fizyolojik kapak yetersizliklerinin ayırddilmesidir. Fizyolojik kapak yetersizliği ölçütleri ekokardiyografik olarak belirlenmiştir. Mitral kapakta yetersizlik akımının pansistolik olması, en az iki farklı kesitte yetersizliğin gözlenmesi, jet akımının 1,5 cm'den uzun olması, akım hızının 2,5 m/sn üzerinde ölçülmesi patolojik yetersizlik düşündürür. Aort kapağında fizyolojik yetersizlikten söz edilebilmesi için akımın holodiyastolik olmaması ve jet kalınlığının 1 mm den geniş olmaması gerekir (75). Akut romatizmal ateş'teki yetersizliğin ilerleyici bir süreç olması nedeni ile bu ayrımını geçerliliği sorgulanabilir. Sessiz kapak yetersizliklerinin uzun dönem izlem sonuçlarının bilinmemesi ve bu hastaların ikincil koruyucu tedavi alan hastalar olması nedeni ile sessiz kapak yetersizliklerinin doğal seyrinin nasıl olduğu ve hastaların ne kadarının ileride romatizmal kapak hastası olarak karşımıza çıkacağı bilinmemektedir (74). Akut romatizmal ateş seyri sırasında kalp tutulumu hafif, orta ve ağır düzeyde kardit olmak üzere derecelendirilmektedir (76).

**Hafif kardit:** Telekardiyografi, EKG, ekokardiyografi ve fizik muayenede kardiyomegali ve kalp yetmezliği bulgusu olmaksızın, hafif mitral ve aort yetmezliği varlığı hafif kardit olarak değerlendirilir.

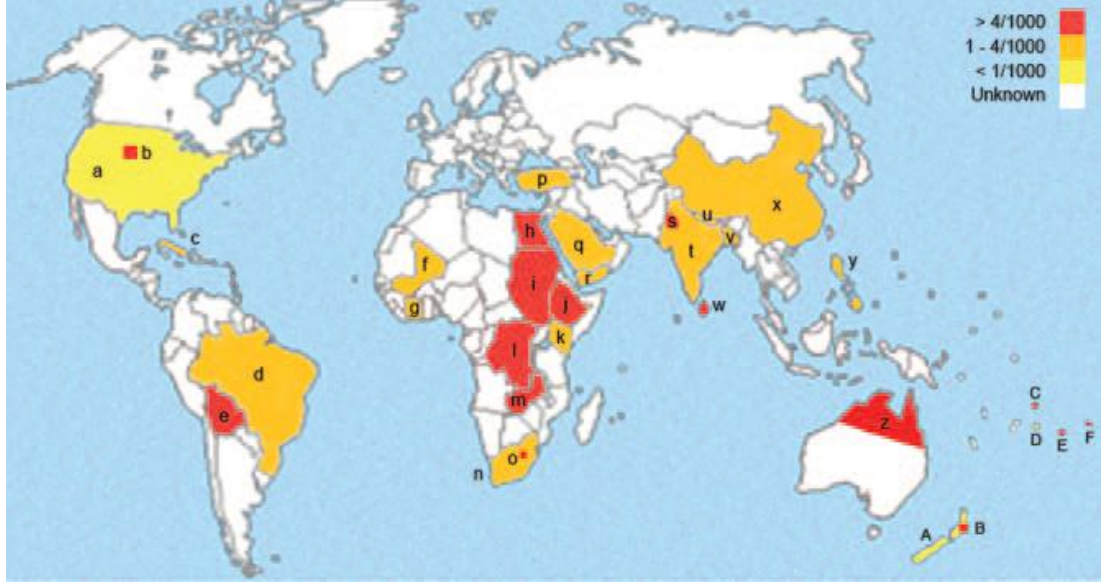
**Orta kardit:** Klinik olarak orta derecede kapak lezyonu orta derecede kardiyomegaliye sebep olmuş veya Ekokardiyografi’de (EKO ) kardiyak boşluklarda genişleme olması ya da orta derecede mitral yetmezlik; yüksek yoğunlukta proksimal jet akımının sol atriumun yarısını veya daha azını doldurduğu şekilde kapak lezyonu bulgusudur. Orta derecede aort yetmezliğinin EKO bulgusu ise; regürjitan akım çapının, sol ventrikül çıkış çapının %15-30’ u olmasıdır.

**Ağır kardit:** Bir hastaya ağır kardit tanısı konulabilmesi için, hastanın daha önce ARA nedeniyle kalp ameliyatı geçirmiş olması veya hastada klinik olarak ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetmezliği gibi ağır kapak yetmezliği veya kapak lezyonu bulgularının olması gereklidir. Mitral yetersizlik için pulmoner venlerde anormal regürjitan akım bulgusu, aort kapak yetmezliği için desendan aortada doppler akımı bulguları şeklinde kapak lezyonları görülür. Romatizmal karditte erken dönemde kapak yetersizlikleri görülürken, uzun dönemde fibrosis nedeniyle kapak darlıkları görülür. Geç dönemde en sık mitral kapak darlığı görülmektedir. Mitral kapak darlığı teşhisinde; birinci kalp sesinin şiddetlenmesi, mitral açılma sesi, middiastolik ve presistolik üfürüm belirmesi, sol atrial ve sağ ventrikül hipertrofisi bulgularının saptanması anlamlıdır (67, 77).

Karditin oluşum mekanizması şekil 1 de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Kardit oluşum mekanizması (173)

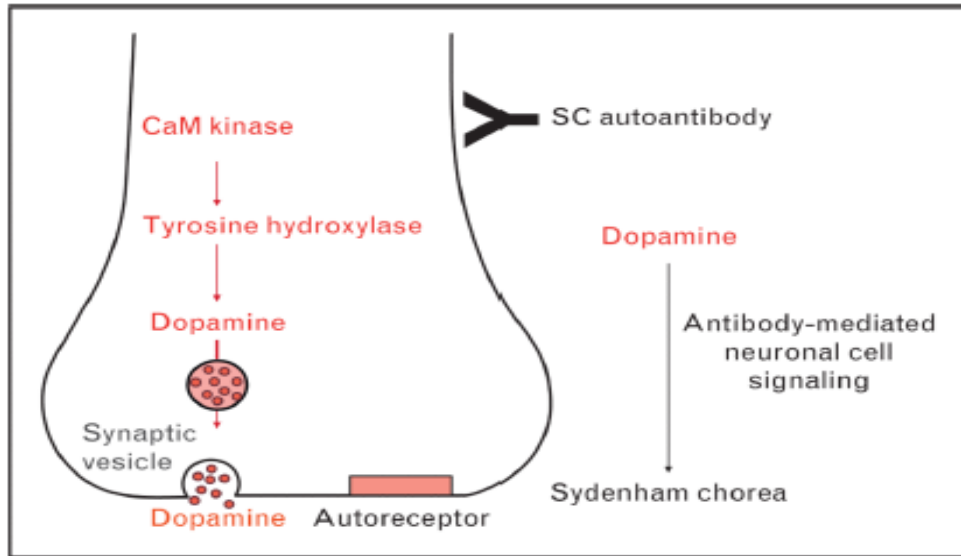


**Şekil 2.** Dünyada romatizmal kalp hastalığı prevalansı (174)

### 3- Sydenham koresi:

Yüz, dil ve ekstremitelerin istemsiz koreoatetoz hareketleridir. Beraberinde kas yorgunluğu, emosyonel labilite olabilir. Koreoatetoz hareketler uykuda kaybolur dinlenme durumunda çok daha az belirgindir. Klinik olarak ince motor hareketlerde bozulma, düğme ilikleyememe, el yazısının bozulması, uygun olmayan duygulanım bozuklukları, ağlama ve gülme atakları gibi emosyonel instabilite, obsesif kompulsif bozukluk, okulda başarısızlık, gövde ve ekstremitelerde özellikle üst ekstremitelerde genellikle tek taraflı, istemsiz, hızlı, düzensiz, amaçsız ve sürekli koreoatetoz hareketler ve kaslarda koordinasyon bozukluğu ile karakterizedir. Yüz kasları da tutulabilir. Dilde kasılmalar görülebilir. Süt sağma hareketi ve hipotoni gözlenebilir. İstem dışı hareketlerin stres altında artması ve uyku esnasında kaybolması tipiktir. Genelde 2-3 ay içinde kendiliğinden geçer. Ancak iki yıl kadar uzayan olgular da bildirilmiştir. Kore bulguları gösteren hastaların uzun dönem izleminde %27 oranında romatizmal kalp hastalığı geliştiği gözlenmiştir. Bunun nedeni kore ile birlikte sessiz kardit vakalarının fazlalığı olduğunun düşünülmesidir (4, 35). Sydenham Koresi çocuğun okula devamını etkileyebilir ve önemli işgücü kaybına neden olabilir. Kore'de sessiz sürecin uzun olması bu hastalarda diğer aktivasyon bulgularının saptanmamasına neden olabilir, ASO düzeyi yüksek bulunmayabilir, eritrosit sedimentasyon hızı artışı (ESR) ve C-Reaktif Protein pozitifliği saptanmayabilir. Bu nedenle kore tek başına tanı koyduran bir major bulgudur (56).

Akut romatizmal ateşli hastaların %15'inde Sydenham Koresi görülür. Streptokok enfeksiyonu ile Sydenham Koresi arasındaki latent dönem diğerlerine oranla daha uzun olup iki hafta- altı ay kadar sürer. ARA'nın akut dönemi sırasında görülebildiği gibi izole olarak da görülebilir. Etiyolojisi ve patofizyolojisi hala tam olarak bilinmemekle birlikte geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Özellikle bazal ganglionlar ve kaudat nükleusta inflamasyon vardır. Yapılan çalışmalarda Sydenham Koreli hastaların serebrospinal sıvılarında anti-nükleus kaudatus IgG ve anti-subtalamik antikör titrasyonlarında artış gösterilmiştir. Kızlarda ve adolesan dönemde % 73 oranında ve biraz daha fazla sıklıkta görülür (24, 78). Sydenham Koresi ARA'nın en güçlü bulgularındandır. Bazı hastalarda hastalığın tek bulgusu olabilmektedir. Yalnızca kore saptanan vakaların birçoğunda ilerde mitral kapak tutulumu ortaya çıkabilmektedir. Santral sinir sistemi disfonksiyonu henüz tam aydınlatılmamış olsa da Sydenham korelilerde bazal ganglion anormallikleri gösterilmiştir (79, 80). Streptokok enfeksiyonları sonrası gelişen tikler ve benzeri belirtilerle seyreden çocukluk dönemi otoimmün nörolojik ve davranışsal bozukluklar olarak tanımlanan PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections ) ile akut romatizmal ateş ilişkisi araştırılmış bu hastalarda kapak yetersizliğine rastlanmamıştır (81). Sydenham koresinde patojenik mekanizma şekil 3' te gösterilmiştir.



Şekil 3. Sydenham koresinde patojenik mekanizma (173)

#### ***4-Eritema marginatum***

Eritema marginatum, ARA'nın en nadir rastlanan bulgusudur. Yaklaşık % 5 vakada görülmekle birlikte yalnızca karditli olgularda saptanmaktadır. Gövdede, kolların ve bacakların iç yüzünde; ağrısız, kaşıntısız; ortasından solmaya başlayan eritemli bir döküntüdür. Döküntü artrit gibi gezicidir ve ısı ile oluşabilir. Çevresi pembe-kırmızı ortası soluk renkli maküler lezyonlardır. Kaşıntısız ve ağrısız olup genellikle gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yerleşmektedirler. Isı ve basınç uygulaması ile yeni lezyonlar ortaya çıkabilir (2, 59).

#### ***5- Cilt altı nodülleri***

Kronik ARA olgularında görülür. Son on yıldır daha az görülmektedir. Sıklığı %5'in altına düşmüştür. Akut romatizmal ateşe özgün değildir, Jüvenil idiopatik artritte de görülebilir. Subkutan nodüllerin son dönemlerde görülme insidansında ciddi azalma olmasına karşın, ARA tanısında yararlı olması sebebiyle halen majör kriterler arasında yer almaktadırlar (24). Genelde tendonların ekstansör yüzeğinde kemik çıkıntılarında yakın bölgelerde özellikle diz, dirsek, bilek, oksiput, vertebraların spinöz çıkıntılarında boyutları 0,5-2 cm boyutunda, ağrısız, genellikle kemik çıkıntılar üzerindeki tendon bağlantılarına ve fasiyalara yapıştırlar. Günlerce ve haftalarca kalabildikleri gibi tekrarlayıcı olabilmektedirler. Genellikle şiddetli kalp tutulumu olan vakalarda görülmektedirler (3, 82). Subkutan nodüller, çocuklar ve genç erişkinlerde görülür. Birkaç gün veya birkaç haftada kaybolurlar. Histolojik görünümüleri Aschoff nodülleri ile benzerlik gösterir. Ciltaltı nodülleri major bulgu olmakla birlikte diğer major ölçütlerden birinin bulunmadığı durumlarda tek başına tanı koydurmaz (56).

#### **2. 5. 2 Minör Kriterler**

Bu bulgular ARA için özgün değildir. Minör bulgular; ateş, artralji, akut faz reaktanlarında yükselme ve EKG'de PR mesafesinde uzamadır. Ateş, ARA'nın erken safhasında görülür. Artralji genellikle büyük eklemlerdedir, bazen ağrı çok şiddetli ve hareket kısıtlayıcı olabilir. Artrit var ise artralji minör bulgu olarak kullanılmaz.



PR mesafesinde uzama sık görülen bir bulgudur. Bazen akut fazdan sonra da uzun süre devam edebilir. Akut romatizmal ateşli hastaların yarısında lökosit sayısı normaldir. Akut romatizmal ateşte Eritrosit çökme hızı (ESR) anlamlı derecede yüksektir. Ancak kalp yetersizliğinde düşük olabilir. Aktif dönemden sonra ESR normale düşer. Bu yüzden antiinflamatuvar tedavinin etkinliğini izlemede önemlidir. CRP doku inflamasyonunu değerlendirmede sedimentasyondan daha yararlıdır ve konjestif kalp yetersizliğinden etkilenmez (24).

### ***1- Ateş***

Ateş, ARA'nın erken safhasında görülür ve özel bir formu yoktur. Ateşin 38 derece ve üzerinde ölçülmesi minor bulgu olarak kabul edilir. Akut romatizmal ateş hastalığında ateş 39,5 °C 'yi geçmez (24).

### ***2-Artralji***

ARA'nın önemli bulgularından biridir. Eklemde şişlik, kızarıklık gibi bulgular olmadan sadece ağrı hissedilmesidir. Jones ölçütlerinin ilk tanımlanması sırasında major kriter olarak önerilmiştir. Daha sonraki değişikliklerle minor kriter olarak kabul edilmiştir. Ancak hastalığın sık görüldüğü bölgelerde kliniği ARA ile uyumlu hastalarda ekokardiyografik değerlendirme yapılarak kapak yetersizlikleri aranmalıdır. Artriti olan hastalarda artralji ek kriter olarak kabul edilmez (55, 56).

### ***3- Akut Faz Reaktanlarında (C-Reaktif Protein, ESR) Artma***

Akut romatizmal ateşte ESR ve C-reaktif protein bakılır. Nonspesifik doku inflamasyonunu gösterir. Sydenham Koresinde akut faz reaktanları genellikle normaldir. Akut romatizmal ateşli hastaların yarısında periferik beyaz küre sayısı normaldir. Hastalığın akut safhasında Lökositoz ve sola kayma görülebilir, ancak güvenilir değildir. Akut romatizmal ateşte ESR anlamlı derecede yüksektir, fakat konjestif kalp yetersizliğinde normal veya düşük saptanabilir. Aktif olmayan dönemde ESR normale düşer. Bu yüzden antiinflamatuvar tedavinin etkinliğini izlemede önemlidir. C-reaktif protein doku inflamasyonunu değerlendirmede, ESR'den daha yararlıdır ve konjestif kalp yetersizliğinden etkilenmez (24).

**Eritrosit Sedimentasyon Hızı ( ESR )** : Tedavisiz hastalarda 1,5-3 ay yüksek kalabilir. Antiinflamatuvar ilaçlarla eritrosit sedimentasyon hızı düşer. Anemi, eritrositlerdeki rulo formasyonu, kalp yetersizliği ve kan proteinlerindeki değişiklikler eritrosit sedimentasyon hızını artırır. Tedavinin erken kesilmesi halinde romatizmal hastalık halen aktifse sedimentasyon hızı düzeyi tekrar yükselebilir, bu nedenle ARA'nın seyrini izlemeye faydalı olabilir. Akut dönemde ESR normale dönene kadar haftada bir kontrol edilmelidir (77).

**C-reaktif protein (CRP)**: Akut faz yanıtında görevli olup karaciğerde sentez edilen bir proteindir ve kalp yetersizliği ve anemiden etkilenmez. Normalde kanda bulunmayan, inflamasyon durumlarında artan CRP, doku inflamasyonunu değerlendirmede sedimentasyondan daha yararlıdır. CRP'nin pozitif olması hastalığın aktif olduğuna işaret eder (56).

#### **4- Elektrokardiyografi'de PR Aralığında Uzama**

Elektrokardiyografide PR aralığının uzaması; birinci derece atriyoventriküler blok ARA'nın minor kriterlerindedir. EKG' de PR aralığı uzaması birinci derece AV blok nedeniyle görülmektedir. EKG' de PR aralığı yaşa göre ve kalp hızına bağlı olarak değişmektedir. Spesifik olmayan bir bulgudur, başka enfeksiyon hastalıklarında da görülebilir. PR mesafesinde uzama sık görülen bir bulgudur. Bazen akut fazdan sonra da uzun süre devam edebilir. Kardit varlığında ileti sistemi de etkilenebileceğinden PR uzaması ek kriter olarak alınmamalıdır (67).

### **2. 5. 3 Streptokok Enfeksiyonu Kanıtı**

Akut romatizmal ateş'in kesin tanısı için Grup A Beta hemolitik streptokoksik farenjit geçirildiğinin doğrulanması gerekir. Boğaz kültüründe A grubu streptokokların üretilmesi ve antistreptokokkal antikor pozitifliği Jones kriterlerine göre geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü ise geçirilmiş kızıl öyküsünü de kanıt olarak kabul etmektedir (4). Romatojenik potansiyeli olan Grup A streptokok suşlarına karşı genetik yatkınlığı olan bireylerde anormal immün cevap oluşur. Bazı A grubu streptokok suşları ARA'

ya neden olmakta yani romatojenik potansiyel taşımaktadır. Atak, mikroorganizmanın enfektivitesine ya da farenjitin ciddiyetine değil A grubu streptokokun tipine bağlıdır. Başlıca serotipler (1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 ve 29) ARA oluşmasına yol açmaktadır. Bu serotiplerin kardiyak sarkolemmal zar, miyozin, kıkırdak ve sinoviyumla çapraz reaksiyona giren epitoplari mevcuttur (83). ARA, moleküler benzerlik mekanizmasının rol aldığı klinik örneklerden biridir. Grup A streptokok antijenleri, insan dokularındaki bazı antijenlerle benzerlik göstermektedir. Streptokokal Grup A zar, glikoproteinler, spesifik karbonhidratlar gibi çeşitli streptokokal antijenik yapılar konak dokularıyla çapraz reaksiyona girerek hem hücresel hem de humoral immünitenin tetiklenmesi ile streptokokal antijenlere karşı spesifik antikorlar ve lenfositler immün yanıtta rol almaktadır (83, 84). Tedavi edilmemiş streptokoksik farenjitlerde uygun şekilde alınan boğaz kültüründe pozitif sonuç alınabilir. Streptokoksik farenjitinin özgün klinik bulgusu yoktur. Bunun için ya boğaz kültüründe üretmek veya hızlı antijenlerin artmış olduğunu göstermek gerekir. Akut romatizmal ateşli olguların 2/3'ünde boğaz kültüründe bakteri üretilebilir. Bu durum klinik bulguların başlaması ile enfeksiyon arasındaki latent dönemde vücut savunma mekanizması ile mikroorganizmanın elimine edilmesinden kaynaklanmaktadır. Akut romatizmal ateş tedavisine başlandıktan sonraki ilk haftada hasta halen semptomatik kalmışsa, semptomları tekrarlıyorsa veya rekürrens yönünden yüksek risk taşıyor ise izlem esnasında boğaz kültürleri tekrarlanmalıdır. Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu kanıtlamak için hastanın serumunda streptokok antijenine karşı oluşan nötralizan antikorun gösterilmesi daha güvenilirdir. Anti-streptolizin-O (ASO), şimdiye kadar en çok kabul gören ve standardize edilen testtir. Kullanılan diğer testler, antistreptokinaz ve anti hiyaluronidaz'dır. Son yıllarda anti-DNaz B testi son iki testten daha güvenilir olduğu ortaya konmuştur. Normal popülasyonun %85' inde, serum antikorlarının düzeyi normalin üst sınırını geçmez. Antikorun pik yanıtı streptokok enfeksiyonundan üç-dört hafta sonra olur (24). Tipe spesifik antikor testi ve anti-A-karbonhidrat testi, streptokok hücre duvarının antijenik komponentine karşı oluşan antikorların ölçülmesinde kullanılabilir, fakat geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu göstermede daha güvenilir testlere ihtiyaç vardır. Bu testler sadece streptokok enfeksiyonunu gösterir. ASO titresi streptokokkal boğaz enfeksiyonundan bir hafta sonra yükselmeye başlar, 3-5. haftalarda tepe noktasına ulaşır ve 6 ay- 1 yıl kadar yüksek kalabilir. ASO titresi

sağlıklı çocuklarda da mevsime ve streptokok enfeksiyonlarının yaygınlığına göre değişen oranlarda yüksek bulunabilmektedir. Streptokoksik antikor testlerinin ARA'nın tanı ve tedavisinde doğrudan ve kesin bir değeri yoktur.

**Radyolojik bulgular:** Kalp boyutlarını değerlendirmek için telekardiyografi yardımcı olabilir. Telekardiyografinin normal olması karditin varlığını ekarte ettirmez. Telekardiyografide kardiyomegali ve çadır görünümü saptandığında perikardit düşünülmelidir. Pulmoner vaskülaritenin artması ve pulmoner ödem; ilerleyici kalp yetersizliğinin kanıtı olabilir. Sol atrial apendikte genişleme akut mitral yetersizlikten çok kronik mitral yetersizlikte görülür.

**Elektrokardiyogram (EKG):** ARA'nın tanısında ve hastanın yönetiminde yardımcı olabilir. EKG'nin normal olması aktif karditin varlığını ekarte ettirmez. Akut romatizmal ateşte sıklıkla PR aralığında uzama, birinci derece AV blok ve nodal taşikardi olabilir. Diffüz nonspesifik ST-T değişiklikleri, QRS-T mesafesinde değişiklikler ve miyokardit varlığında daha sıklıkla görülen T depresyonu olabilir. Çok nadir ritim problemleri oluşabilir.

**Ekokardiyografi (EKO) :** 1990'lı yılların başında ekokardiyografi sık olarak kullanılmaya başlandıktan sonra, oskültasyon ile duyulamayan sessiz kardit vakalarının tanınması sonucu kardit oranlarında önemli bir artış saptanmıştır. Sessiz karditlerin izleminde ise önemli oranda kronik kapak hastalığı geliştiği bildirilmiştir. Ekokardiyografi ARA tanısı için vazgeçilmezdir. Birçok araştırmacı oskültasyonda duyulamayan ekokardiyografi ile saptanabilen sessiz karditlerin majör Jones kriteri olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (85, 86).

#### **2. 5. 4 Jones Kriterleri Dışındaki Bulgular**

Akut romatizmal ateş seyri sırasında tanı kriteri kabul edilmese de şiddetli karın ağrısı, epistaksis ve romatizmal pnömoni adı verilen akciğer bulguları da görülebilmektedir (67).

#### **2. 6 AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISI**

Akut romatizmal ateş'in klinik bulguları diğer hastalık bulgularıyla karışabildiğinden ve bu hastalığa spesifik bir laboratuvar testi mevcut olmadığından ARA tanı kriterleri ilk olarak 1944 tarihinde Dr. Thomas Duckett Jones tarafından tanımlanmıştır (3, 60). ARA tanı kriterleri yıllar içerisinde birçok kez değişikliğe uğramıştır. Son değişiklik Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından 1992 yılında yapılmış olup, 2002-2003 yıllarında Dünya Sağlık Örgütü tarafından son şekli verilmiştir (Tablo 2.2) (87). Akut romatizmal ateş tanısı için destekleyici bulgular; boğaz kültüründe AGBHS üretilmesi, geçirilmiş AGBHS enfeksiyonunu gösteren serolojik testlerden en az birinin pozitif olması gereklidir. Bu destekleyici bulgulardan en az birinin pozitif olduğu hastalarda; Jones kriterlerinden tanı için en az iki majör kriter veya bir majör iki minör kriter bulunmalıdır. Minör ya da başka bir majör kriter olmaksızın tek başına Sydenham koresinin bulunması da ARA tanısını koydurur. Rekürrens tanısı için bir majör ve bir minör kriter bulunması yeterlidir. Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu varlığı tanıyı önemli oranda destekler. Jones kriterlerinin amacı ARA tanı kriterlerini standartize etmek ve ARA tanısının fazladan koyulmasını önlemektir. Jones kriterleri ve Dünya Sağlık Örgütü ( WHO ) kriterleri arasında ilk atak sırasında fark yoktur, ancak tekrarlayan ataklar sırasında Jones kriterleri 1 major kritere gerek duyarken WHO kriterlerine göre minor ölçütlerle de tanı konulabilir. Diğer bir farklılık ise WHO kriterlerinin laboratuvar olanaklarının kısıtlı olduğu endemik bölgelerde geçirilmiş kızıl öyküsünü de streptokok kanıtı olarak kabul etmesidir (4, 56). Amerikan Kalp Derneği'nin Jones kriterlerinde yaptığı değişiklikler romatizmal ateşin az görüldüğü ülkelerde yanlış pozitif ARA tanısını ve gereksiz profilaksi başlanmasını önlemek amacıyla özgüllüğü artırmaya ve duyarlılığı azaltmaya yönelik yapılan değişikliklerdir. Dünya Sağlık Örgütü kriterleri ARA'nın sık görüldüğü toplumlarda tekrarlayan ataklarda

duyarlılığın artmasını sağlar. Hastalığın sık görüldüğü ülkelerde hekimlerin kendi değerlendirmelerini yaparak olası ARA hastalarını gözden kaçırmamaları önemlidir. Kriterlere çok katı bir şekilde uyulduğunda hastaların ancak %78 ile 87'sinin ARA tanısı alabileceği, diğer hastaların tanısız kalabileceği belirtilmektedir (57). Kriterleri tam olarak karşılamayan hastaların başka bir tanı yoksa olası ARA olarak izlenmesi önerilmektedir (58).

**Tablo 2.2:** Romatizmal ateşin tanısı için gözden geçirilmiş Jones kriterleri (87)

<b>1-MAJÖR KRİTERLER</b>
Kardit
Poliartrit
Kore
Eritema marginatum
<b>2-MİNÖR KRİTERLER</b>
<b>A) Klinik Bulgular</b>
Ateş
Artralji
<b>B) Laboratuvar Bulguları</b>
<b>Akut faz reaktanlarında artış</b>
C-reaktif protein
Eritrosit sedimentasyon hızı
EKG de PR mesafesinin uzaması
<b>3-Önceden romatizmal ateş geçirilmesi veya romatizmal kalp hastalığının bulunması</b>

### 2. 6. 1 Klinik Seyir ve Prognoz

Major bulgulardan yalnızca kardit kalıcı kalp hasarına yol açabilir. Hafif kardit olguları haftalar içerisinde hızla iyileşir, fakat ağır karditli olgular aylar hatta yıllarca sürebilir. İlk atakta yaş ne kadar küçük ise kardit olma ihtimali o kadar yüksektir. İlk atakta kardit ve kalp yetmezliği bulunan vakaların prognozu iyi değildir. Çoğunluğu 10 yıl içinde kaybedilmektedir. Eğer ilk atakta kardit olmuş ve valvüler lezyon meydana gelmiş ise, yinelemelerde yine kardit oranı yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda profilaksi çok uzun sürebilir. İlk atakta sadece artrit veya kore olanlarda, genellikle tekrarlamalarda da hastalık aynı yerlerde kendini gösterir. Rekürrensler en çok ilk atağı takip eden yıl içinde görülür ve ne kadar erken olursa ağırlık derecesinde o kadar fazladır. Bu nedenle ilk atağı takip eden yıllarda hasta yakından izlenmeli ve profilaksiye çok dikkat edilmelidir. Kalıcı kalp sekeli bulunan hastalarda enfektif

endokardit profilaksisine de dikkat edilmezse bu hastaların prognozu etkilenebilir. Artrit ve kore genellikle eklem ya da santral sinir sistemi sekeli bırakmadan geçerler. Korede bazı kalıcı emosyonel bozukluklar nadiren görülebilir. ARA'nın sekeli bırakan tek bulgusu olması nedeniyle, ayrıca akut kalp yetersizliğine yol açabildiği için prognozu belirlemede en önemli bulgu kalp tutulumunun olup olmadığıdır. Artrit'in aksine küçük yaşlarda daha sık görülür.

ARA'nın ilk atağında ve karditi olmayanlarda prognoz mükemmeldir. İlk atakta karditi olmayanlarda yıllar sonra bile romatizmal kalp hastalığı görülmezken, karditli olguların % 56 kadarında kalıcı kalp hasarı bulunmuştur (93). Bunun nedeni ilk atakta kardit geçirenlerde tekrarlayan atakta kardit olma olasılığının yüksek olmasıdır. ARA tedavi edilmediği takdirde bile üç ay içinde kendiliğinden düzelebilsede, nadiren kronik aktif kardit halini alıp aylarca sürebilir (1). Atak sırasında kalp tutulumu olmayan artritli ya da koreli hastalarda kalıcı sekeli yoktur ve seyir çok iyidir. Seyiri belirleyen en önemli etmen kalıcı kapak lezyonlarıdır. Başlangıçta hafif olan kapak lezyonları zaman içinde gerileyip ortadan kalkabilmektedir. Meira ve arkadaşları hafif ve orta dereceli kapak lezyonlarında altı ay ila yedi yıllık izlem süresi içinde % 61 oranında gerileme saptamışlardır. Ekokardiyografik olarak arka kapakçıkta prolapsus gözlenmesi kötü seyir işaretidir (94-96). İyi tedavi edilmeyen, yeterli ve düzenli profilaksi almayan hastalar tekrarlayan ataklar sonrası ağır romatizmal kalp hastalıkları ile karşımıza çıkar. Bunların bir kısmı tekli veya ikili kapak değişimine giderken bir kısmında ağır kalp yetersizliği gözlenebilir, hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Kapak değişimine giden hastalarda da ciddi hastalanma riski söz konusudur ve antikoagülasyon sorunları, aritmiler, tromboembolik olaylar, infektif endokardit riski, ileri yaşlarda da karşımıza çıkabilir. Bu nedenle hastaların düzenli sekonder profilaksi alması hayati önem taşımaktadır (97). Sonuç olarak; akut romatizmal ateş çeşitli şekillerde karşımıza çıkabilen, morbidite ve mortalitesi olan bir hastalıktır. Hastalık patogenezi ile ilgili birçok bilinmeyen mevcuttur, tanı için özgün bir laboratuvar yöntemi yoktur, klinik bulguların değerlendirilmesi önem taşımaktadır ve elimizdeki en önemli tedavi hala ikincil korumadır. Akut dönemde gelişen kapak yetersizlikleri, tedavi ile erken dönemde veya zaman içinde gerileyebilir, hatta tamamen düzelebilsede. Hastanın tedavisiz kalması ya da profilaksi almaması nedeniyle tekrarlayan ataklar sonucu

romatizmal kalp hastalığı gelişebilir. Bu nedenle akut romatizmal ateş hastalığı riskinin yüksek olduğu bölgelerde hekimler, ARA tanısı ihtimali olan hastalarda karar verme yetkilerini kullanmak zorundadırlar. ARA tanısını koyduracak kesin bir test bulunmamaktadır ve ARA tanısı için daha duyarlı kriterler gereklidir.

## **2. 6. 2 Komplikasyonlar**

Romatizmal kalp hastalığı gelişimi ARA'nın en önemli komplikasyonudur. Ağır olgularda konjestif kalp yetersizliği gelişebilir. Ölüm genellikle kalp yetersizliğinden dolayıdır. Diğer bulguların hiç biri kronik hastalıkla sonuçlanmaz. Şiddetli kardit ve pnömoni, bakteriyel endokardit, pulmoner emboli komplikasyonları sonucu %1,2 oranında ölüm görülür (98). Profilaksi sayesinde ölüm hızının %20'lerden %4'e düştüğü gösterilmiştir (99). Akut romatizmal ateşin diğer komplikasyonları aritmiler, effüzyonlu perikardit, pnömoni, pulmoner emboli, enfarktüs, erken veya geç kapak hasarı gelişmesidir (100).

## **2. 6. 3 Akut romatizmal ateş tedavisi**

Akut romatizmal ateş tedavisinde, beta hemolitik streptokokların eradikasyonu ve hastalık belirtilerinin semptomatik tedavisi amaçlanır. ARA' nın standart tedavisi, eklem, kalp ve diğer dokulardaki inflamasyonun ilaçlarla baskılanması esasına dayanmaktadır. ARA'nın tedavisi antimikrobiyal tedavi, antiinflamatuvar tedavi, destekleyici tedaviler olmak üzere üç bölümden oluşur.

### ***1- Antimikrobiyal tedavi***

Antimikrobiyal tedavi iki amaçla uygulanır, bunlardan birincisi boğazda halen var olabilecek streptokokların temizlenmesi, ki bu akut streptokok tedavisi ya da birincil profilaksi ile aynıdır. İkincisi de streptokokların yeniden kolonize olmasını engellemek üzere verilen ikincil profilaksidir (67, 68).



### ***Streptokoksik enfeksiyonun tedavisi:***

**Primer profilaksi:** Akut romatizmal ateşi önlemek için üst solunum yollarının streptokoksik enfeksiyonlarını erkenden ve etkin bir şekilde tedavi etmek gerekir. Tanı koyulduğunda boğaz kültürü negatif bile olsa eradikasyon için antibiyoterapi kullanılmalıdır (101). Amaç hastanın immün sisteminin kronik olarak streptokoksik antijenlere maruz kalmasını engellemektir. Latent periyodun uzun olduğu, özellikle koreli hastalar için, başlangıçta organizmanın izolasyonu mümkün olmayabilir. Bu nedenle tedavi geciktirilmemeli, boğaz kültürü alınır alınmaz antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

GABHS tedavisinde aşağıdaki protokol uygulanır (Tablo 2.3).

1) Benzatin penisilin G; 600.000 U (27 kg altında) ya da 1.2 milyon U (27 kg ve üzerinde tek doz, prokain penisilin 800.000U, günde tek doz, on gün kas içine veya,

2) Penisilin V; çocuklarda 250 mg/doz, adölesanlarda 500 mg/doz, 3 dozda 10 gün veya,

3) Penilin allerjisi olanlarda eritromisin; 40/mg/kg/gün (maksimum 1 gr/gün) günde üç veya dört defa ağızdan on gün kullanılabilir.

**Tablo 2.3:** Akut Romatizmal Ateşin Birincil Koruması (2)

<b>Benzatin Penisilin G</b> 27 kg↑ 1.200.000 u IM tek doz 27 kg↓ 600.000 u IM tek doz
<b>PenisilinV / Amoksisilin</b> Çocuk 3x250 mg PO 10 gün Erişkin 3x500 mg PO 10 gün
<b>1. Kuşak Sefalosporin / Eritromisin</b> 10 gün

**Sekonder profilaksi:** Amaç GABHS enfeksiyonunu önleyerek akut romatizmal ateşin tekrarlayan ataklarını önlemektir.

Sekonder profilaksi de önerilen ilaçlar (Tablo 2.4) .

1-Benzatin Penisilin; 20 kg altında 600. 000 Ü, 20 kg üstünde 1. 200. 000 Ü tek doz, her 3 haftada bir kas içine veya,

2-Penisilin V; yaşa göre 250 mg veya 500 mg, günde 2 defa ağızdan veya,

3-Eritromisin; 250 mg günde 2 defa ağızdan kullanılabilir.

Proflaksi karditi olmayan hastalarda 5 yıl veya 21 yaşına kadar (Hangisi daha uzunsa o önerilir) uygulanır. Kardit geçirenler ömür boyu proflaksi almalıdırlar (102). Romatizmal kapak hastası olup penisilin koruma tedavisi almakta olan hastalar ayrıca endokardit koruma tedavisine de gereksinim duyarlar. Bu durumda penisilin grubu dışındaki antibiyotikler tercih edilmelidir. Hastanın ameliyat geçirmesi ve kapak değişimi yapılması durumunda da koruma kesilmemelidir. Bu durumda da hastalar atak geçirebilir. Romatizmal kalp hastalığında proflaksiye cerrahi tedaviden sonra, hatta prostetik kapak takılsa dahi devam edilmelidir (67, 68).

**Tablo 2.4:** Akut Romatizmal Ateşin İkincil Koruması (2)

<b>Benzatin Penisilin G</b> 1. 200. 000 u IM 3-4 haftada 1 kez (20kg ↓ 600 000 u IM) <b>Kalp tutulumu (-)</b> : 21 yaş veya 5 yıl <b>İyileşmiş kalp tutulumu (+)</b> : 25 yaş veya 10 yıl <b>Kapak hastalığı /cerrahi sonrası</b> : Ömür boyu
<b>Penisilin V:</b> 2x250 mg PO/gün
<b>Eritromisin:</b> 2x250 mg PO/gün

## 2- Antiinflamatuvar tedavi

**Asetilsalisilikasit:** Akut romatizmal ateş tedavisinde önemli bir yer tutan antiinflamatuvar tedavi protokolü klinik bulgulara göre farklı şekillerde planlanır. Kardit olmaksızın tek başına artritli olgularda ya da konjestif kalp yetersizliği olmadan hafif kardit ve artrit birlikte gözlemlendiği olgularda, tedavide tek başına salisilatlar yeterlidir. Salisilatlar ARA'da 12-24 saat içinde artrit bulgularında dramatik bir iyileşme sağlar. Üç gün sonunda artrit düzelmediği olgularda ARA tanısından uzaklaşılır. Artritte salisilatlar 80-100 mg/kg/gün (en fazla 3. 5 gr/gün) olarak başlanır.İki-üç haftadan sonra doz azaltılarak dört-altı haftada kesilir. Akut romatizmal ateş ön tanılı hastalarda, salisilatların erken kullanımı, gezici artritlerin ilerlemesini önleyerek tanıda karışıklığa yol açar. Bu yüzden salisilatlar ve antiinflamatuvar ilaçlar, akut romatizmal ateş tanısı koyulana kadar bekletilmelidir. Çok ağrılı artritli hastalar için rahatlama kodein benzeri ilaçlarla sağlanabilir.Çünkü bu ilaçlar hastalığın tanısının geciktirilmesine neden olmaz.

Salisilat kan seviyesi 15-30 mg/dl olacak şekilde verilmelidir. ARA Artritte salisilatlar 100 mg/kg/gün olarak başlanır. İki-üç haftadan sonra doz 60-70 mg/kg/güne inilir, üç-dört hafta daha devam edilir (103). Salisilatlar; uygun dozda verildiklerinde, kalpte, eklemlerde ve perikardiyumda inflamasyonu baskırlar. Salisilatların hastalığın doğal seyri üzerine etkisi yoktur. Salisilatın yan etkileri açısından hasta bilgilendirilmelidir. Akut poliartrit genellikle dört haftada iyileşir, bazı olgularda bu iyileşme 8-12 hafta sürebilir. Salisilat tedavisi sırasında yan etkilerden korunmak amacıyla mide koruyucu ilaçlar, örneğin H2 reseptör blokerleri kullanılabilir. Ayrıca salisilat entoksikasyonu belirtileri, açısından aile uyarılmalı, gerekirse kan salisilat düzeyleri izlenmelidir. Etkili salisilat düzeyi 10-20 nanogr/dl arasındadır. Salisilatlar yerine İbuprofen, Naproksen de kullanılabilir (104). Aspirin tedavisinde en çok beklenen yan etkiler kulak çınlaması, mide irritasyonu, trombosit disfonksiyonuna bağlı kanamalar, metabolik asidoz, hiperventilasyon, respiratuar alkaloz ve hipoglisemi olarak sıralanabilir. Aspirin alan hastalar toksisite açısından yakın takip edilmeli ve sık sık karaciğer fonksiyonlarına bakılmalıdır (105).

**Kortikosteroidler:** Kardit geçiren hastalarda kortikosteroid tedavisi tercih edilir. Konjestif kalp yetersizliği olan ve karditin önemli diğer bulguları bulunan hastalarda kortikosteroid kullanımı gerekir. Akut romatizmal ateşin steroidlerle tedavisinde prednisolone 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) dört dozda ağızdan kullanılmaktadır. İki üç haftalık tam doz kullanılır. Kalp yetmezliği, aritmi, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği gibi ağır karditli olgularda glukokortikoidler ve diüretikler birlikte verilir, tuz alımı kısıtlanır. Tedavinin uzunluğu hastanın klinik ve laboratuvar testlerindeki cevabına göre düzenlenir. Her on-onbeş günde bir steroid dozu bir önceki dozun %20-25'i oranında azaltılmalıdır. Doz azaltılırken birçok merkezde tedaviye asetilsalisilik asit eklenmesi önerilmektedir. Her iki ilaç yavaş yavaş azaltılarak toplam tedavi süresi on-on iki hafta olacak şekilde devam edilir. Kortikosteroidler hastalığın akut inflamasyon dönemini kısaltırlar, kardit sekelinin oluşmasını önledikleri konusunda kesin bilgi yoktur (99). Steroid tedavisi sırasında su ve tuz tutulumu, midenin etkilenmesi gibi yan etkiler görülür. Hastaların hemen hepsinde Cushingoid görünüm oluşur. Bu görünümün geçici olduğunun ve ilaç kesilince düzeleceğinin hastaya söylenmesi tedavi uyumunu artırır. Tuzsuz diyet ve kan basıncı izlemi, mide koruyucu ilaçlar tedavi süresince verilmelidir (67). Genel

olarak tedavi süresi hastalar arasında değişebilir, fizik muayene bulguları ve peryodik olarak eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein ölçümleri ve EKG değerlendirmeleri yol göstericidir (79).

### ***3- Sydenham Koresi tedavisi:***

Koreli hastanın tedavisinde hastayı istirahate almak, dış uyaranlardan ve stresten uzak tutmak yararlı olmaktadır. Hastanın kendine zarar vermesi ve kazaların önlenmesine yönelik tedbirler alınmalıdır. Belirtileri baskılamak amacıyla sedatif ilaçlar kullanılır. Daha ağır bulgularla başvuran hastalarda, koreiform hareketleri kontrol etmek için, antikonvülzan ilaçlar yararlı olabilir. Tedavide ilk olarak Fenobarbital ve Klorpromazine kullanılmıştır. Günümüzde hafif kore olgularında Diazepam, ağır olgularda ise Haloperidol kullanılmaktadır. Haloperidol santral etkili koreyi büyük ölçüde kontrol altına alan bir ilaçtır. Ancak toksisite ve tardiv diskinezi gibi ekstrapiramidal yan etkileri açısından yakın takip edilmelidir. Klordiazepokside ve Fenobarbital tedavide tercih edilen diğer ilaçlardır. Dirençli olgularda plazmaferez, intravenöz gamaglobulin, reserpin kullanılabilir (105). Daha az yan etkileri olan Karbamazepin ve Valproik asit son yıllarda daha fazla tercih edilmektedir (4). Tedavi seçeneği ve ilaç dozları hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. İzole Sydenham koresi olan hastalarda, tedavide antiinflamatuvar ilaçların yeri yoktur.

### ***4- Fizik aktivite düzenlenmesi***

Akut romatizmal ateş tanılı her hastada mutlak yatak istirahati zorunludur. Sadece artriti olan hastalarda, artrit bulguları ve akut faz reaktanları normale dönene kadar istirahat yeterlidir. Hastalar bu dönemde kardit açısından da yakından takip edilmelidir. Hastanın ağır kardit sonrası normal aktivitesine hızlı dönmesinden kaçınılmalıdır. Sol ventrikül basıncı ve hacminin mitral kapak yetersizliğinin ilerlemesinde rol oynadığı düşünöldüğünden kardit bulgusu olan her hastada en az dört hafta yatak istirahati gerekir (106). Yatak istirahati aktif karditin ve poliartritin klinik bulguları düzelene, ateş düşürücü verilmeden ateş normale dönene kadar

devam etmelidir. Tedavinin süresi değişebilir ve günlük fiziksel kapasite, düzenli aralıklarla ESR, CRP ve EKG değerlendirmeleriyle belirlenebilir (79, 107).

## **2. 7 AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ VE MEFV GENİ MUTASYONLARI**

Otoinflamatuvar hastalıklar, herhangi bir patojen uyarısı olmaksızın ortaya çıkan inflamatuvar olaylar sonucu, yineleyen yangısal ataklar ile belirginleşen bir grup hastalıklar toplamıdır. Otoinflamatuvar hastalıkların temel komponenti; abdomen, muskuloskeletal sistem ve deriyi içeren fokal organ klinik inflamasyonunun aralıklı nöbetlerle karakterize edilen hereditör periyodik ateşler grubudur. Hayat boyu devam eden tekrar eden inflamatuvar atakların dışında, bu sendromların, hastada başlangıç yaşı, atakların sürekliliği, eşlik eden semptomlar, prognoz ve etnik köken gibi ayırıcı özellikleri vardır. Otoinflamatuvar hastalıklardan, Henoch Schönlein Purpurası (HSP), Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin FMF’li hastalarda ortaya çıkma oranının genel popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır (16).

### **2. 7. 1 Ailesel Akdeniz Ateşi**

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA, FMF ) ateş, peritonit, sinovit ve plörit atakları ile karakterize, otozomal resesif geçişli, en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır. Hastalık özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşayan halklarda artmış sıklıkta görülmektedir. Yirminci yüzyılda kıtalar arası göçler nedeni ile dünyada yaygın görmeye başlanmıştır. Japonya, Yunanistan, İtalya, Belçika, Almanya, Polonya, Avustralya, İspanya, Fransa ve Brezilya hastalığın göçlerle yayıldığı ülkelerdendir (88). Taşıyıcı sıklığı Türk, Ermeni ve Yahudi toplumlarında 1/3-1/5 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır (108, 109). FMF’in ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bilinmektedir. Taşıyıcılık oranı ise değişik araştırmalarda %15–34 olarak ifade edilmiştir. Ülkemizde her beş kişiden biri taşıyıcı konumdadır (10,110). Türkiye’de yaygın olmakla birlikte FMF hastalarının çoğu Orta Anadolu kökenlidir. FMF te taşıyıcılık oranının bu kadar yüksek olması, heterozigotluğun hasta olmayan bu kişilerde Akdeniz Bölgesi’ndeki bir patojene selektif avantaj sağladığı hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (111). FMF hastalığında tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan ateş ile birlikte karın ağrısı, plevrit, artrit ve erizipel benzeri deri

lezyonları görülür (112). Ateş ve karın ağrısından sonra FMF’te %60-70 oranında en sık görülen üçüncü bulgusu artritir. Artrit, ateş ve karın ağrısı olmaksızın tek bulgu olarak ortaya çıkabilmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi’ndeki 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’inde ayak sırtında eritem gözlenir. Ailevi Akdeniz Ateşinde daha az görülen artrit bir diğer formu gezici poliartritir. Bu vakalar yanlışlıkla ARA ve Juvenil idiyopatik artrit (JIA) tanısı aldıklarından, ayırıcı tanıda önem kazanmıştır (92). Eklem bulguları FMF’de üçüncü sıklıkta en sık karşılaşılan atak şekli olup hastaların %75’inde saptanır. Bu bulgular Kuzey Afrika kökenli Yahudiler’de daha sıktır. Irak kökenli Yahudiler’de bu bulgular, Ermeni ve Türkler’de olduğu gibi daha düşük sıklıkta görülür (113).

FMF’te ataklar genellikle geç çocukluk, adölesan dönemde ortaya çıkmaktadır. %60-70 olguda semptomlar ilk 10 yaşta, %80-90 olguda 20 yaştan önce görülmektedir. Ortalama başlangıç yaşı dörtbuçuk olarak saptanmıştır (111). Klinik belirtilerin başlangıç yaşı en erken altı ay olarak bilinmektedir. Ataklar arasında hastalar tamamen normaldir. FMF’te atağı tetiklediği düşünülen faktörler arasında enfeksiyon, egzersiz, emosyonel stres, ameliyatlara ve menstrüel sikluslar sayılabilir (91). Atakların sıklığı ve süresi hastadan hastaya değişiklik gösterir. Ortalama süre bir-dört gün, sıklığı ise haftada bir ile yılda bir arasında değişebilmektedir. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığının en korkulan yanı böbrek yetmezliğine neden olan amiloidoz ile komplike olmasıdır (10, 110).

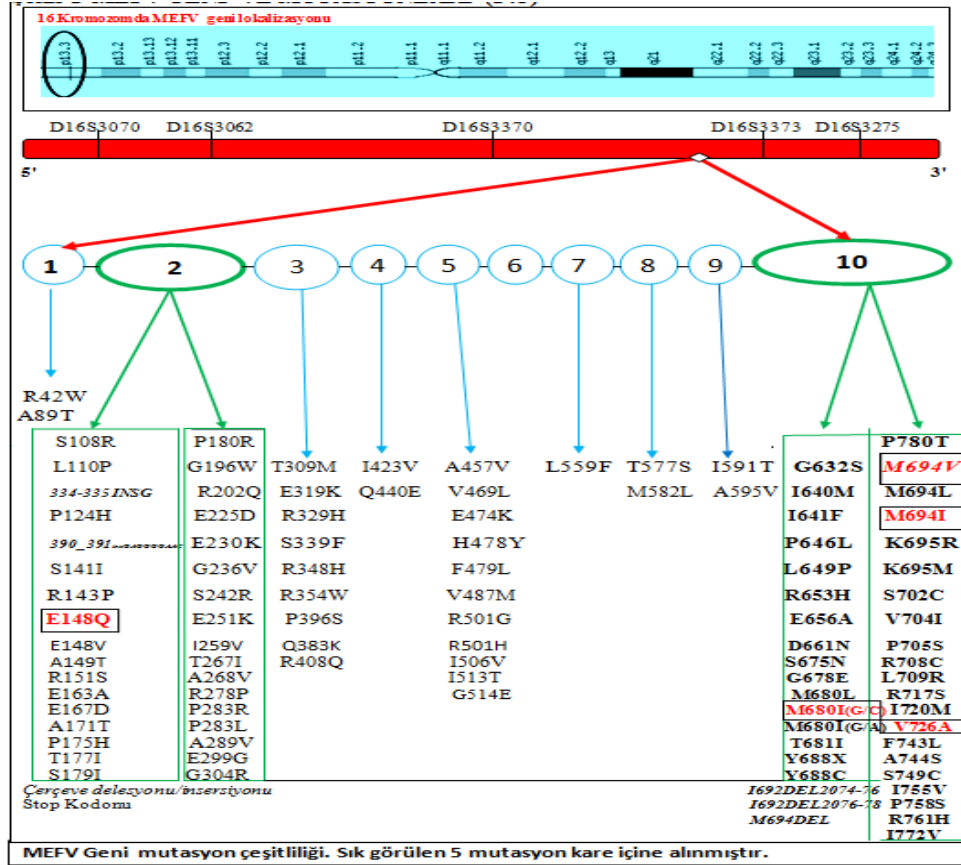
Hastalığa yol açan gen (MEFV geni, Mediterranean fever gene) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. MEFV Geni mutasyon analizinde, her iki mutasyon aynı ise homozigot; farklı mutasyonlara sahipler ise bileşik heterozigot; sadece tek allelde mutasyon belirlenmiş ise taşıyıcı veya heterozigot olarak değerlendirilir (89). MEFV geninde şu ana kadar 304 mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonların tümü otoinflatuar hastalıklarda rol oynamakla birlikte yaklaşık 70 tanesi FMF’te önemlidir. Çok sayıda mutasyon tanımlanmasına rağmen pek çok merkezde yalnızca sık görülen mutasyonlar bakılmaktadır. En sık görülen altı

mutasyondan dördü 10. ekzon üzerinde yer alan M694V, M680I, V726A, M694I ve 2. ekzon üzerinde yer alan E148Q ve R202Q' dur (90,155).

Ateş, eklem bulguları, perikardit, karın ağrısı, akut faz reaktanlarında yükseklik gibi bulgular nedeniyle ARA ayırıcı tanısında yer alır. Ancak hastalığın ataklar halinde seyretmesi ve bu atakların genelde iki-üç gün sürmesi ile ARA'dan kolaylıkla ayrılmaktadır.

### **2. 7. 2 MEFV Geni**

MEFV geni; 1997 yılında uluslararası AAA Konsorsiyumu ve Fransız FMF Konsorsiyumu tarafından birbirinden bağımsız olarak 16. kromozomun kısa kolunda klonlandı. FMF taşıyan kromozomlarda 4 nokta mutasyonu belirlendi (11). Fransız FMF Konsorsiyumu kendi çalışma gruplarında taşıyıcı kromozomların %85'inde hastalıkla ilgili M694V, M680I, M694I, V726A gibi dört mutasyonu gösterdi. 1998'de bu mutasyonlara ek olarak ekson 10'da dört tane daha nadir görülen yeni mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar; 692'de delesyon, Lys695Arg, Ala744Ser, Arg761His olarak tespit edilmiştir. Bundan sonra ekson 2, 3, 5, 1 ve 9'da otuzaltı mutasyon belirlenmiştir. Ekson 5'te Phe479Leu, ekson 2'de Glu148Gln, Glu167Asp, Thr267Ile bunlardan bazılarıdır (114). MEFV geninde en sık görülen mutasyonlar şekil 4'te şematize edilmiştir.



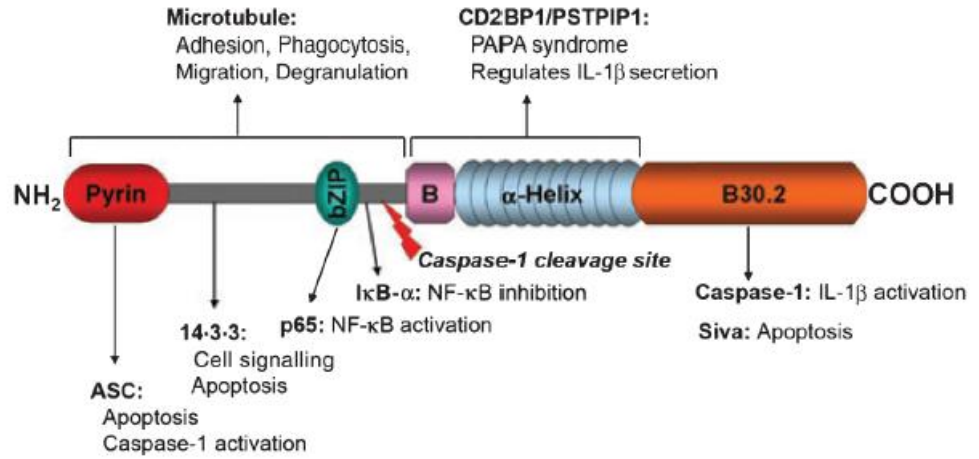
Şekil 4. MEFV Geninde en sık görülen mutasyonlar (115)

Otozomal resesif geçişli olan FMF hastalığına neden olan MEFV geni, sağlıklı bireylerde de araştırmacıların pyrin ya da marenostin adını verdikleri ve normal koşullarda inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan pyrin proteinini kodlamaktadır. Bu yüzden bu gende oluşacak mutasyonlar pyrinin görevini yapamamasına ve inflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olur (116). Eklemlere olan minör travmalar ve çeşitli sitokinlere bağlı stresin neden olduğu inflamatuvar yanıt normal pyrin varlığında inhibe edilebilirken FMF'li hastalardaki mutant pyrinin varlığında bu yanıtın kontrol edilemediği düşünülmektedir (117). FMF'li hastalarda mutasyonlar genellikle homozigot veya 2 alelde 2 farklı mutasyon taşıyan, compaund heterozigot olarak görülmektedir. 15 kb'lık bir bölge olan MEFV geninde 10 ekson bulunmakta olup bunun 781 aminoasitlik bir proteini kodladığı ve sadece olgun granüositlerde sentezlendiği gösterilmiştir (118, 119). Bu proteinin sistemik lupus eritamatozus ve Sjögren sendromunda görülen otoantijenik bir ribonükleoproteini de içeren Ro-Ret protein ailesine dahil olduğu ve ayrıca iki antiinflamatuvar proteinle analog olduğu tespit edilmiştir (120). Akdeniz mutasyonu olarak da bilinen M694V üzerinde yapılan haplotip analizleri ile bu mutasyonun

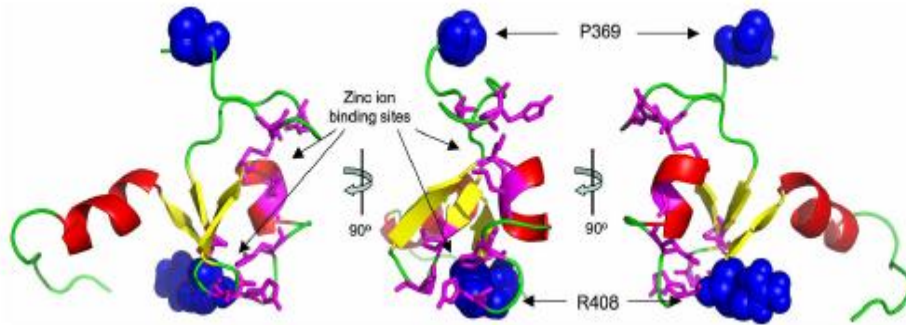


2000 yıldan uzun bir zamandır belirli ırksal özelliği olan bir alanda var olduğu sanılmaktadır. FMF’te inflamasyon ataklarının periyodik olarak gelişmesi proteinin normal şartlarda görevini yerine getirebilirken stres durumunda yerine getirememesine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Periyodik ataklarla seyreden orak hücreli anemi ve hiperkalemik periyodik paralizde olduğu gibi diğer pek çok hastalıkta da bu işleyişi görebilmekteyiz. Bu hastalıklar anormal protein kodlayan missense mutasyonlar ve bunun neticesinde proteinin normal görevini yerine getirememesi sonucunda karşımıza çıkar. Hastalarda bulguların ortaya çıkması bazı çevresel faktörlerin proteinde değişikliklere neden olması veya zaten hassas olan dengeyi bozmasına bağlıdır (121). MEFV gen ürünü olan pyrin fonksiyonunun anlaşılmasıyla sadece FMF patogenezi değil aynı zamanda genel olarak inflamasyon siklusu de aydınlatılabilecektir. Kemik iliği hücrelerinde MEFV mRNA’sı belirlenememiştir. Pynin yaygın olarak olgun nötrofillerde eksprese edilmesi bu proteinin muhtemelen inflamasyon mediatörlerinin down regülasyonunu sağladığını düşündürmektedir (11, 122). Nötrofiller akut inflamasyonun ana hücreleri olduğundan, pyrinin bu hücrelerdeki rolü önemli olabilir. Burada diğer önemli bir nokta ise şudur; sinovyal ve peritoneal hücrelerdeki pyrin ekspresyonunun yetersizliği bu proteinin doku spesifik tarzda etkili olmadığını göstermektedir. FMF hastalarında MEFV mRNA ekspresyonu sağlıklı kişilere göre düşük düzeyde bulunmuştur (123). Mutasyon nedeniyle pyrinin görev yapamaması, kontrolsüz nötrofil aktivasyonuna ve bu hücrelerin serozal dokulara göçüne neden olabilir. Bununla birlikte hedefin neden serozal dokular olduğu açıklık kazanmamıştır. Patogenezi ilgili hipotezlerden biri FMF’in inflamasyon mediatörlerinin biyosentezinde görevli bir protein olan lipokortinin bozukluğuna bağlı olarak geliştiği ya da C1 esteraz inhibitör defekti ile ortaya çıkan kalıtsal anjioödeme benzer inflamasyon yanıtını düzenleyen bir inhibitörü kodlayan genin defekti sonucu ortaya çıktığı iddiasıdır (124). FMF’in patogenezi sitokin yapımının rol oynadığını düşündüren veriler de 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 (125, 126).

Pyrin proteini; pyrin domain (PyD), B-Box, coiled-coil segmentleri (CC) ve B30.2 den oluşan dört fonksiyonel bölge içermektedir (127). Bu proteinin 92 aminoasit içeren ve ‘pyrin parçası’ (pyD) olarak adlandırılan bölümü özellikle apoptozisde görev alan DD (death domain), DED (death effector domain) ve caspase recruitment domain(CARD) bölümleri ile benzerdir.

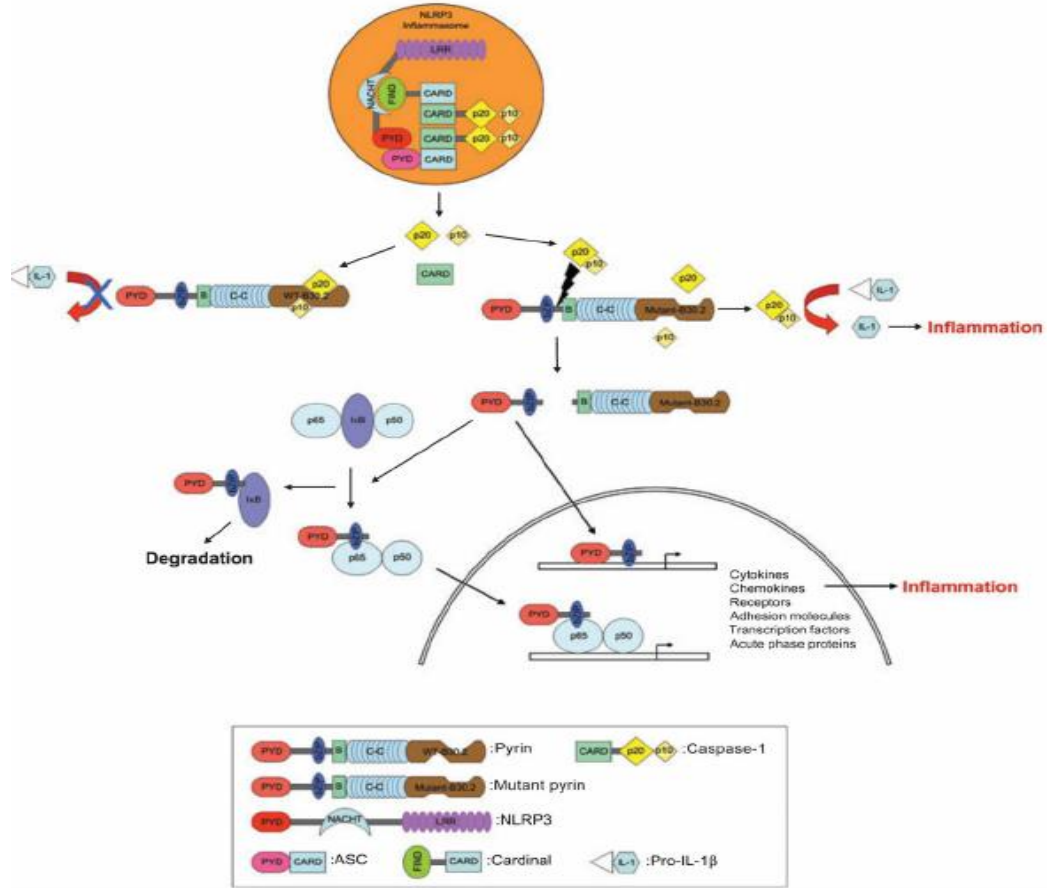


Şekil 5. Pyrin proteinin yapısı ve etkileştiği proteinler (171)



Şekil 6. B-Box domain modeli (172)

Bu proteinin üzerinde pyrin parçası dışında, FMF ile ilgili mutasyonların çoğunun bulunduğu B30.2 bölümü yer alır. Pyrin parçası ‘apoptosis nokta benzeri protein’ (ASC) ile etkileşim halindedir. Pyrin parçası, “ASC proteinin pyD bölümüne” bağlanır. Bu etkileşim ile apoptozis tetiklenir ve Nükleer faktör-kappa B (NF-κB) aktive olur. NF-κB’nin aktive olmasıyla apoptozis proteinlerinden, kaspas 1 ve 5 aktive olur. Kaspas 1’in aktive olması inflamasyonun önemli sitokinlerinden olan interlökin 1β’in (IL-1β) ve apoptozis yolunun aktif hale gelmesini sağlar (128).



Şekil 7. FMF Patogenezi ve Pyrin proteininin tahmini rolü (171)

Kastner ve arkadaşları FMF'in ağır inflamasyonla karakterize bir hastalık oluşu, MEFV geninin yalnızca nötrofillerde eksprese olması ve pyrinin hücre çekirdeğine ait olmasından yola çıkarak pyrinin fonksiyonunu ve FMF mutasyonlarının etkilerini açıklayıcı bir hipotez ortaya atmışlardır. Bu hipoteze göre pyrinin normal işlevi nötrofil kaynaklı inflamasyonun, büyük olasılıkla yine nötrofil düzeyinde baskılanmasıdır. Pyrin nötrofillerin proinflamatuvar bir molekülünün transkripsiyonel baskılayıcısı veya antiinflamatuvar bir molekülün arttırıcısı olabilir. Her iki durumda da FMF'in resesif olarak kalıtsal geçiş göstermesi mutasyonların fonksiyon kaybına neden olduğunu düşündürmektedir. Atakların dokuya özgün olması belki de bazı hücre dışı ajanların serozal veya sinovyal membranlara tropizm göstermesi ya da pyrinin serozal veya sinovyal vasküler yatakları hedef alan bir adezyon molekülünün ekspresyonuna neden olduğu varsayımı ile açıklanabilir. Pyrin FMF hastalarında daha önce eksik olduğu gösterilmiş olan C5a / IL-8 inhibitör faktörünün biyokimyasal tanımına tam uymamakla birlikte, Babior ve Matzner,

normal pyrinin bu inhibitörün biyosentezini aktive ettiği hipotezini ortaya atmışlardır (112, 129). Bu teori ile serozada meydana gelen sublinik inflamasyon sonrası açığa çıkan kemotaktik faktörleri inhibe edebilecek yeterli inhibitör olmayışı ve böylece MEFV mutasyonlarının FMF ataklarına yol açtığı öne sürülmüştür. Normal koşullarda önemsiz olan bir proinflamatuvar uyarı nötrofilleri uyararak C5'den daha fazla C5a oluşumuna neden olabilir ve daha sonra enzimler açığa çıkarak sürekli bir inflamasyon döngüsüne yol açabilir. MEFV mutasyonları ve C5a / IL-8 inhibitör eksikliği arasındaki olası ilişkilerin incelenmesi ile bu teorilerin geçerliliği gösterilecektir (112).

### **2. 7. 3 DNA Dizi Analizi**

#### ***1-Genetik kavramlar***

**Gen:** İşlevsel bir ürün oluşturmak için gerekli olan kromozomal DNA dizisidir. Genler her hücrenin çekirdeğinde kromozom adı verilen organelleri oluşturan DNA'da kodlanmaktadır. Genler, kromozom üzerinde kesin pozisyonu veya lokusu olacak şekilde lineer şekilde sıralanmışlardır. Herhangi bir spesifik lokusta aynı genin özdeşi veya çok az farklı biçimi olabilir ve allel olarak adlandırılır (130).

**Ekzon:** Gen tarafından kodlanan ve RNA'nın işlenmesi ardından matür RNA'da yer alan nükleik asit dizisidir (130).

**Mutasyon:** DNA'daki gen yapısını oluşturan nükleotid çiftlerinin sıralamasında veya yapısında oluşan, sentez edilecek olan proteinin yapısını ve fonksiyonunu değiştirecek nitelikteki değişikliklere mutasyon denir. Mutasyonun en önemli sonuçlarından birisi, bir sonraki jenerasyona farklı genetik özellikler aktarılmasına neden olmasıdır (130).

DNA dizi analizleri ya da sekanslama; DNA temel yapılarının belirlenmesinde kullanılan yöntemlerdir, DNA'nın nükleotid dizilerinin saptanması anlamına gelir. DNA dizi analizi, gen yapısı ve genetik kontrol mekanizmaları hakkında birçok bilgi edinmemizi sağlamıştır. Özellikle kalıtsal hastalıkların meydana gelme ve tedavi

süreçleriyle ilgili mekanizmaların anlaşılması için, araştırma yapılan konuya etki eden gen bölgelerinin belirlenmesi gerekir. Bu bakımdan DNA dizi analizlerinin yapılması, tedavi sürecinin başlangıcı ve devamında izlenecek yolu belirleyen en önemli faktördür. DNA dizi analizi ile birçok organizmanın genlerinin yapısı ve organizasyonu hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. Birçok canlı türünün tüm genom haritaları tanımlanmıştır. Sıklıkla gen mutasyonları (delesyon, insersiyon vb.) tespiti ya da rekombinant DNA oluşum yapılarının tayininde kullanılır. Preimplantasyon tanısı, kalıtsal hastalık tayininde oldukça sık kullanılır. Kalıtsal hastalık taşıyan çiftlerde tüp bebek embriyolarından alınan DNA'lar bu yöntemle analiz edilerek taşıyıcı embriyolar elenip, genetik hastalık taşımayanların doğması sağlanmaktadır. DNA dizi analizinde nükleotid dizilerinin saptanması için iki temel teknik geliştirilmiştir. Walter Gilbert ve Allan Maxam'ın kimyasal yöntemi DNA'nın belirli bazlardan kırılmasına dayanmaktadır. Fred Sanger ve arkadaşlarının geliştirdiği ikinci yöntemde ise, belirli bir bazda sonlanan bir DNA zinciri sentezi gerçekleştirilmektedir (131, 132).

## ***2- DNA dizi analizinde yöntemler***

***a) Maxam-Gilbert yöntemi:*** Dizisi saptanacak DNA parçacığının komplementer zincirleri ayrılıp, zincirlerden biri kullanılır. Dizisi saptanacak zincir 5' ucundan polinükleotid kinaz enzimi kullanılarak radyoaktif fosfor ile işaretlenir. Bu işaret sayesinde elektroforez sonrası belirli bir DNA parçacığının tanınmasını sağlamaktadır. İkinci aşamada ise, dört ayrı tüpteki DNA örneğine, zinciri belirli nükleotidlerden kıran dört ayrı kimyasal reaksiyon uygulanır. Reaksiyon için kısıtlı bir süre verilerek her tüpte farklı pozisyonlardaki hedef nükleotidlerden kırılmış moleküller elde edilir. Sonuçta, kırıldığı noktaya göre, hepsi 5' ucundan işaretli ancak boyları farklı bir dizi parçacık elde edilir. Bunlar da elektroforezden sonra DNA parçalarının uçları radyoaktif olarak işaretli olduğu için otradyografi ile görüntülenir (131, 132).

***b) Sanger DNA dizi analizi yöntemi:*** Dideoksi ya da zincir sonlanma reaksiyonu olarak bilinen Fred Sanger ve arkadaşlarının geliştirdiği ikinci yöntemde ise belirli bir bazda sonlanan bir DNA zinciri sentezi gerçekleşmektedir. Dizisi

saptanacak DNA zinciri yeni sentezlenecek DNA zinciri için kalıp olarak kullanılır. Sentez reaksiyonu DNA polimeraz ile kataliz edilir. Yöntemde, kimyasal değişikliğe uğratılmış dideoksinükleotid trifosfatlar (ddNTP) kullanılarak bir dizi DNA parçacıkları elde edilir. ddNTP'nin 3' ucunda hidroksil (OH) grubu bulunmaz. Bu durumda molekül yeni sentezlenen DNA'ya katılır ancak 3'-OH grubu taşımadığı için kendisine nükleotid ilave edilemez ve zincir sentezi sonlanarak bir DNA parçacığı elde edilir. Deneyde, dört reaksiyon karışımı hazırlanır. Her bir reaksiyon karışımı kalıp DNA zinciri, uygun primer, radyoaktif nükleosid trifosfatların dördü ve az miktarda ddNTP sadece birini içerir. Zincir sonlanması için dört reaksiyon tüpünde farklı bir ddNTP bulunur. Reaksiyonların her birinde çok az miktarda modifiye nükleosid kullanıldığı için yeni zincir sentezi rastgele sonlanarak, bir dizi DNA parçacığı meydana gelir. Elektroforez sonrası DNA bantları otoradyografi ile görüntülenir. Bu bantlar yukarıdan aşağıya doğru okunarak dizi saptanır (131,132).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### **Hasta seçimi, çalışmaya dahil edilme ve çıkarılma kriterleri**

Haziran 1998 – Aralık 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji kliniğine başvuran, 1992 yılında Amerikan Kalp Birliği tarafından modifiye edilmiş Jones kriterleri ve 2003 yılından sonra ise güncellenmiş Dünya Sağlık Örgütü 2003 kriterlerine göre akut romatizmal ateş tanısı konan 6-16 yaş aralığında toplam 60 hasta retrospektif olarak dosyalardan tarandı. Hastane sisteminde kayıtlı telefon numarasından hastaların ailelerine ulaşılarak hastalar kliniğe çağrıldı. Araştırma sonunda tanısı kesinleşmeyen, sadece artraljisi olup artriti olmayan, değerlendirilmelerinden önceki dönemde travma öyküsü ve klinik bulguları olan, herhangi bir vaskülitik hastalık ile beraber artriti olan ya da kemik displazileri, konjenital kardiyak anomaliler ve başka bir sistem hastalığı olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi.

Kontrol grubuna masum üfürüm, presenkop, göğüs ağrısı gibi nedenlerle Pamukkale Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran, kardiyovasküler sistem değerlendirilmesinde ( Fizik muayene, EKG, EKO ) patoloji saptanmayan, travma ve enfeksiyon gibi inflamasyona ait öykü ve klinik bulguları saptanmayan, kronik başka bir hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç tedavisi almayan, yaş ve cinsiyet dağılımı olarak hasta grubuna benzeyen, ailesinde akrabalık ve kalp hastalığı öyküsü olmayan 4-16 yaş aralığında sağlıklı 60 çocuk alındı.

Çalışma ve kontrol grubuna alınan çocukların ailelerine sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Araştırmayı kabul eden ailelerden bilgilendirilmiş aile gönüllü olur formu imzalatılarak izin alındı. Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 24. 06. 2014 tarih 09 sayılı kurul toplantısı kararı ile onay alındı. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 18.11.2014 tarih ve 07 sayılı komisyon toplantısında alınan karar gereğince 2014TPF047 proje numarasıyla desteklendi.

Çalışma ve kontrol grubuna dahil edilen tüm hastalar için ayrı birer form hazırlanarak özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri, başvuru anındaki yaşı, tanı yaşı, semptom başlama yaşı, doğum yeri, ebeveynler arası akrabalık, cinsiyeti, ailesinde, yakın akrabasında ve kendisinde FMF ve amiloidoz tanısı veya şüphesi, eşlik eden hastalıkları olup olmadığı şeklinde demografik bulguları kaydedildi.

Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalara aynı çocuk kardiyologu tarafından çocuklar uyutulmadan ve sırtüstü yatar durumda standart ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Standart ekokardiyografik değerlendirme; 2-D (iki boyutlu), PW-Doppler, CW-Doppler, renkli akım Doppler ve M-Mode ekokardiyografiden oluşuyordu. Ekokardiyogramlar standart prekordiyal pozisyonlardan alındı. Her hastanın incelemesi yaklaşık 15-20 dakika sürdü. Tüm hastalara eş zamanlı elektrokardiyografi çekildi. Çalışma ve kontrol grubuna alınan tüm olgularda yapılan elektrokardiyografide aritmi saptanmadı.

Her iki grupta Tel-Hashomer ve Yalçınkaya tanı kriterleri esas alınarak veya daha önceden MEFV geni mutasyonu bakılarak FMF tanısı ve taşıyıcılığı saptanan ve akrabalarında FMF tanısı ve taşıyıcılığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm çocuklarda MEFV geni 2. ve 10. ekzon mutasyonlarını değerlendirmek amacıyla EDTA'lı (Ethylenediaminetetraacetic acid) tüpe 2 ml serum örneği alındı. Bu örnekler çalışmaya dahil edilen tüm hastalar tamamlanıncaya kadar -20 °C'de buzdolabında saklandı. Çalışma ve kontrol grubu tamamlandığında, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarında DNA dizi analizi yöntemiyle genetik kanlar çalışıldı.

Hasta grubu ARA artrit (Grup I), ARA kardit (Grup II), ARA artrit+kardit (Grup III) olarak üç gruba ayrıldı. Hasta grubu ( Grup I+ Grup II+Grup III ) kontrol grubuyla (Grup IV) ; Grup I, Grup II, Grup III kendi aralarında ve kontrol grubuyla (Grup IV) MEFV geni 2. ve 10. ekzon mutasyonları açısından karşılaştırıldı.



## **Laboratuvar Çalışmaları**

### ***Moleküler çalışma:***

Çalışma ve kontrol grubu için eşit sayıda toplam 120 hastadan MEFV geni 2. ve 10. ekzon mutasyon taramaları için EDTA'lı (Ethylenediaminetetraacetic acid) tüpe alınan 2 ml kan örnekleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler laboratuvarında DNA dizi analizi yöntemiyle çalışıldı. Tıbbi Genetik Anabilim Dalında hasta ve kontrol grubu bireylerin periferik kan örneklerinden kit yardımı ile DNA izolasyonu yapıldı. Daha sonra elde edilen DNA örnekleri ile daha önceden dizayn edilmiş 2. ve 10. ekzonlara yönelik primer dizileri kullanılarak ayrı ayrı polimeraz zincir reaksiyonları (PCR) gerçekleştirildi. PCR reaksiyon ürünleri, bant büyüklükleri kontrol amaçlı agaroz jel elektroforezinde yürütülerek görüntülendi. PCR reaksiyonlarında düzgün bant elde edilen hastalar dizi analizi için sırasıyla pürifikasyon, döngü dizileme, boya uzaklaştırma reaksiyonlarına tabi tutuldu. Daha sonra örnekler kapiller elektroforez cihazına yüklenerek ve burada yürütülerek elde edilen veriler analiz edilerek sonuçlandı.

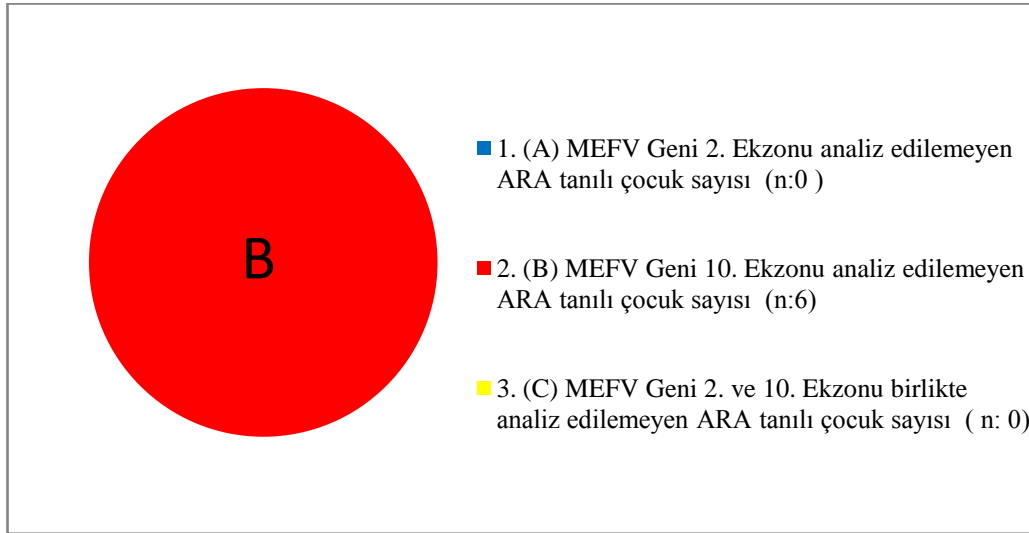
### **İstatistiksel Analiz**

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarından alınan veriler SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler (yaş) ortalama  $\pm$  standart sapma ve niteliksel değişkenler (diğer tüm değişkenler) sayı (yüzde) olarak verildi. Hastalık ve mutasyon türlerine ait sayıların diğer değişkenlere göre karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi-Square Test) kullanıldı. Kontrol ve hasta gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız iki örneklem t testinden yararlanıldı. Yaş değişkeni ile hastalık türü ve mutasyonlar arası ilişkiyi incelemek için Spearman Brown Sıra Farkları korelasyon katsayısı kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık ise  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

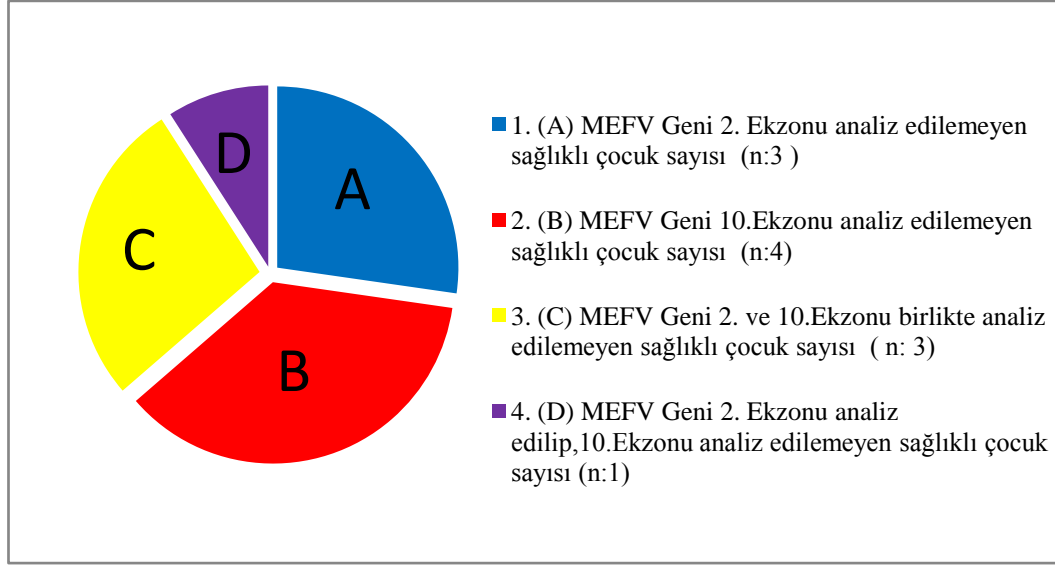
Çalışmaya 60 hasta ve 60 sağlıklı olmak üzere 120 kişi katılmıştır. Çalışmaya katılan toplam 120 çocuğun yaşları 4-16 arasında değişmekle beraber ortalama yaş  $10,71 \pm 3,2$  yıl olarak saptandı. Hasta grubundaki katılımcıların 37'si (%61,7) kadın, 23'ü (%38,3) erkektir. Kontrol (sağlıklı) grubundaki katılımcıların 19'u (%31,7) kadın, 41'i (%68,3) erkektir. Çalışma ve kontrol gruplarına ait cinsiyete göre veriler tablo 4. 1' de gösterilmiştir.

Çalışmamızda MEFV geni mutasyonları analiz edilemeyen hastalar da mevcut olup bu hastaların sayısı şekil 8 ve şekil 9'da gösterilmiştir.



**Şekil 8.** ARA tanıli hastalarda MEFV geni 2. ve/veya 10. ekzonu analiz edilememiş hasta sayısı.

Akut romatizmal ateş tanıli hastalarda MEFV geni 10. ekzonu analiz edilemeyen hasta sayısı 6 iken, MEFV geni 2. ekzonu analiz edilemeyen hasta yoktur (Şekil 8).



**Şekil 9.** Kontrol grubunda MEFV geni 2. ve/veya 10. ekzonu analiz edilememiş hasta sayısı.

Kontrol (sağlam) grubunda MEFV geni 10. ekzonu analiz edilemeyen çocuk sayısı 4 iken, MEFV geni 2. ekzonu analiz edilemeyen çocuk sayısı 3' tür. Kontrol grubunda MEFV geni 2. ve 10. ekzonu birlikte analiz edilemeyen çocuk sayısı 3'tür. Kontrol grubunda grubunda MEFV geni 2. ekzonu analiz edilip,10. ekzonu analiz edilemeyen çocuk sayısı 1' dir (Şekil 9).

**Tablo 4.1:** Çalışmaya katılan grupların cinsiyete göre dağılımı

Gruplar	Kadın		Erkek		Toplam
	N	%	N	%	N
Hasta grubu	37	61,7	23	38,3	60
Kontrol (sağlıklı) grubu	19	31,7	41	68,3	60
Toplam	56	46,7	64	53,3	120

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grupları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $\chi^2:9,67$   $p<0,05$ ). Hasta grubunda ( n:37, % 61,7) kadınların sayısı kontrol grubuna göre daha fazladır. Kontrol grubunda erkek sayısı (n:41, %68,3) hasta grubuna göre daha fazladır.

**Tablo 4.2:** Çalışmaya katılan grupların yaşa göre karşılaştırılmasına ait t testi

Gruplar	Min.	Max.	X	SS	t	P
Hasta grubu	6	16	10,85	2,44	0,480	0,632
Kontrol (sağlıklı) grubu	4	16	10,57	3,87		

Hasta grubundaki katılımcıların yaş ortalaması  $10,85 \pm 2,44$ ; kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması  $10,57 \pm 3,87$  olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $t=0,480$ ;  $p>0,05$ ).

**Tablo 4.3:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda hastalığın tutulum şekline (Artrit, Kardit, Artrit+Kardit ) göre karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları

ARA tutulum şekli	F	%
Artrit	11	18,33
Kardit	26	43,33
Artrit+Kardit	23	38,33
Toplam	60	100,00

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastaların %18,3'ünde sadece artrit, %43,3'ünde sadece kardit, %38,3'ünde hem artrit hem de kardit bulunmaktadır.

**Tablo 4.4:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda hastalığın tutulum şeklinin (Artrit, Kardit, Artrit+Kardit ) cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

Cinsiyet	Akut romatizmal ateş tanı hastalar						Toplam N	X <sup>2</sup>	P
	Artrit		Kardit		Artrit+Kardit				
	N	%	N	%	N	%			
Kadın	4	10,8	23	62,2	10	27,0	37	14,095	0,001
Erkek	7	30,4	3	13,0	13	56,5	23		
Toplam	11	%18,3	26	%43,3	23	%38,3	60 (%100)		

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda hastalığın tutulum şeklinin (Artrit, kardit, Artrit+Kardit) cinsiyete göre anlamlı farklılık gösterdiği bulgusu elde edilmiştir ( $X^2=14,095$ ;  $p<0,05$ ). Kadın hastalarda kardit görülme sıklığı (%62,2), erkek hastalarda ise artrit+kardit görülme sıklığı (%56,5) anlamlı düzeyde daha yüksektir.

**Tablo 4.5:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastaların hastalığın tutulum şeklinin (Artrit, Kardit, Artrit+Kardit ) yaşa göre karşılaştırılmasına ait Spearman Brown korelasyon testi sonuçları

ARA tutulum şekli	Yaş		
	N	r	P
1-Artrit, 2-Kardit, 3-Artrit+kardit	60	0,044	0,737

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastaların hastalığın tutulum şeklinin (Artrit, kardit, Artrit+Kardit) yaş ile ilişkili olmadığı bulgusu elde edilmiştir ( $r=0,044$ ;  $p>0,05$ ). Bu bulgu literatürle uyumlu değildir.

**Tablo 4.6:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda hastalığın tutulum şeklinin (Kardit, Artrit+Kardit ) Mitral yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

ARA tutulum şekli	Mitral yetmezlik düzeyi								X <sup>2</sup>	P	
	MY Yok		1. derece		2. derece		3. derece				Toplam
	N	%	N	%	N	%	N	%			N
Kardit	1	3,8	14	53,8	8	30,8	3	11,5	26	7,8	0,056
Artrit+Kardit	0	0,0	14	60,9	5	21,7	4	17,4	23		
Toplam	1		28		13		7		49		

Kardit (Grup II) ,artrit+kardit (Grup III) hasta grubunda Mitral kapak yetmezlik düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (X<sup>2</sup>:7,8 P>0,05). Kardit tanılı hastalarda %53,8 1<sup>o</sup>MY, %30,8 2<sup>o</sup> MY, %11,5 3<sup>o</sup> MY saptanmıştır. Artrit+kardit hastalarda %60,9 1<sup>o</sup>MY,%21,7 2<sup>o</sup> MY,%17,4 3<sup>o</sup>MY saptanmıştır. Akut romatizmal ateş tanılı 60 hastanın 48 tanesinde farklı derecelerde mitral yetmezlik saptanmıştır. Mitral yetmezlik saptanmayan karditli 1 hastada sadece 1. derece aort yetmezliği saptanmıştır. Geriye kalan 11 hasta ise ARA artrit vakalarıdır.

**Tablo 4.7:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda hastalığın tutulum şeklinin (Kardit, Artrit+kardit ) Aort yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

ARA tutulum şekli	Aort yetmezlik (AY) düzeyi								X <sup>2</sup>	P	
	AY Yok		1. derece		2. derece		3. derece				Toplam
	N	%	N	%	N	%	N	%			N
Kardit	20	76,9	5	19,2	1	3,8	0	0,0	26	10,868	0,028
Artrit+Kardit	11	47,8	9	39,1	3	13,0	0	0,0	23		
TOPLAM	31		14		4		0		49		

Aort yetmezlik düzeyinin kardit (Grup II) ,artrit+kardit (Grup III) hasta grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği bulgusu elde edilmiştir(X<sup>2</sup>=10,868; p<0,05). Kardit hastaların %19,2'sinde 1. derece, %3,8'inde 2. derece aort yetmezlik görülmektedir. Artrit+kardit hastaların %39,1'inde 1. derece, %13'ünde 2. derece aort yetmezlik görülmektedir. ARA tanılı 60 hastanın, 18 tanesinde farklı derecelerde aort yetmezliği saptanmıştır. Kardit, artrit+kardit tanılı toplam 31 hastada aort yetmezliği saptanmamıştır. Geriye kalan 11 hasta ise ARA artrit vakalarıdır.

**Tablo 4.8:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda hastalığın tutulum şeklinin ek kardiyak bulgulara (MVP, ASD, PFO) göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

ARA tutulum şekli	Ek bulgular				Toplam	X <sup>2</sup>	P
	Yok		Var				
	N	%	N	%			
Artrit	10	90,9	1	9,1	11	8,236	0,028
Kardit	17	65,4	9	34,6	26		
Artrit+Kardit	22	95,7	1	4,3	23		
Toplam	49		11		60		

Ek kardiyak bulguların akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda hastalığın tutulum şekline göre anlamlı farklılık gösterdiği bulgusu elde edilmiştir. Karditli hastalarda ek kardiyak bulgular diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (X<sup>2</sup>=8,236; p<0,05). Artrit hastaların %9,1'inde, kardit hastaların %34,6'sında, artrit+kardit hastaların %18,3'ünde MVP, ASD, PFO gibi ek kardiyak bulguya rastlanmıştır.

**Tablo 4.9:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonlarının hastalığın tutulum şekline (Artrit, Kardit, Artrit+Kardit ) göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 2. ekzon mutasyonları	Akut eklem romatizması						X <sup>2</sup>	P	
	Artrit		Kardit		Artrit+Kardit				Toplam
	n	%	n	%	n	%			n
Yok	7	63,6	23	88,5	17	73,9	47	3,712	0,446
E148Q heterozigot	2	18,2	1	3,8	2	8,7	5		
E148Q homozigot	2	18,2	2	7,7	4	17,4	8		
Analiz edilemeyen	0		0		0		0		
Toplam	11		26		23		60		

ARA Artrit (Grup I), ARA Kardit (Grup II) , ARA Artrit+Kardit (Grup III) grupları arasında MEFV geni 2. ekzon mutasyonlarının varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (X<sup>2</sup>=3,712; p>0,05). ARA'lı hastalarda MEFV geni 2. ekzon mutasyonu analiz edilemeyen hasta yoktur.

**Tablo 4.10:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının hastalığın tutulum şekline (Artrit, Kardit, Artrit+Kardit ) göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 10. ekzon mutasyonları	Akut eklem romatizması						X <sup>2</sup>	P	
	Artrit		Kardit		Artrit+Kardit				Toplam
	n	%	n	%	n	%			
Yok	7	63,6	20	77,0	14	60,9	41	21,051	0,177
R226H	0	0,0	1	3,8	0	0,00	1		
M694V heterozigot	2	18,2	1	3,8	0	0,00	3		
M694V homozigot	0	0,0	2	7,7	0	0,00	2		
V726A heterozigot	0	0,0	0	0,0	1	4,34	1		
M694V/M680I (C->G) Bileşikheterozigot	1	9,1	0	0,0	0	0,00	1		
A744S	0	0,0	0	0,0	2	8,70	2		
M680I(C->G)	1	9,1	0	0,0	1	4,34	2		
R761H	0	0,0	1	3,8	0	0,00	1		
Analiz edilemeyen	0	0,0	1	3,8	5	21,72	6		
TOPLAM	11	%100	26	%100	23	%100	60		

ARA Artrit (Grup I), ARA Kardit (Grup II) , ARA Artrit+Kardit (Grup III) grupları arasında MEFV geni 10. ekzon mutasyonları varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (X<sup>2</sup>=21,051; p>0,05). ARA'lı toplam 6 hastada MEFV geni 10. ekzonu analiz edilememiştir. Analiz edilemeyen 6 hastanın 4'ü kadın 2'si erkektir.

**Tablo 4.11:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni kompleks mutasyonlarının hastalığın tutulum şekline (Artrit, Kardit, Artrit+Kardit ) göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni kompleks mutasyonları	Akut eklem romatizması						X <sup>2</sup>	p	
	Artrit		Kardit		Artrit+Kardit				Toplam
	n	%	n	%	n	%			
Yok	10	90,9	26	100,0	22	95,7	58	4,439	0,109
E148Q/E148Q/M694V	1	9,1	0	0,0	0	0,0	1		
Analiz edilemeyen	0	0,0	0	0,0	1	4,3	1		
Toplam	11	%100	26	%100	23	%100	60		

ARA Artrit (Grup I), ARA Kardit (Grup II) , ARA Artrit+Kardit (Grup III) grupları arasında MEFV geni kompleks mutasyonlarının varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $X^2=4,439$ ;  $p>0,05$ ). Artrit+karditli 1 hastada MEFV geni 2. ekzonda E148Q homozigot mutasyon mevcut olup, aynı hastanın 10. ekzonu analiz edilemediğinden bu hastada kompleks mutasyon varlığı veya yokluğu tespit edilememektedir.

**Tablo 4.12:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonların cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 2. ekzon mutasyonları	Kadın				Erkek		Toplam	X <sup>2</sup>	P
	Kadın		Erkek		n				
	n	%	n	%					
Yok	31	83,8	16	69,6	47	1,820	0,403		
E148Q heterozigot	2	5,4	3	13,0	5				
E148Q homozigot	4	10,8	4	17,4	8				
Toplam	37	%100	23	%100	60				

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) saptanan MEFV geni 2. ekzon mutasyonlarının cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir ( $X^2=1,820$ ;  $p>0,05$ ).

**Tablo 4.13:** Kontrol grubunda görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonların cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 2. ekzon mutasyonları	Kadın				Erkek		Toplam	X <sup>2</sup>	P
	Kadın		Erkek		n				
	n	%	n	%					
Yok	16	84,1	35	85,4	51	0,395	0,821		
E148Q heterozigot	1	5,3	3	7,4	4				
E148Q homozigot	1	5,3	1	2,4	2				
Analiz edilemeyen	1	5,3	2	4,8	3				
Toplam	19	%100	41	%100	60				

Kontrol grubunda (Grup IV) görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonlarının cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir ( $X^2=0,395$ ;  $p>0,05$ ). Kontrol grubunda MEFV geni 2. ekzonu analiz edilemeyen hasta sayısı 3 tür.

**Tablo 4.14:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 10. ekzon mutasyonları	Kadın		Erkek		TOPLAM	X <sup>2</sup>	p
	n	%	n	%	n		
Yok	27	73,0	14	61,0	41	8,193	0,415
R226H	1	2,7	0	0,0	1		
M694V heterozigot	1	2,7	2	8,7	3		
M694V homozigot	1	2,7	1	4,3	2		
V726A	1	2,7	0	0,0	1		
M694V/M680I(C->G) heterozigot	0	0,0	1	4,3	1		
A744S	0	0,0	2	8,7	2		
M680I(C->G)	1	2,7	1	4,3	2		
R761H	1	2,7	0	0,0	1		
Analiz edilememiş	4	10,8	2	8,7	6		
Toplam	37	%100	23	%100	60		

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) saptanan MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir (X<sup>2</sup>=8,193; p>0,05). ARA'lı hastalarda MEFV geni 10. ekzonu analiz edilemeyen hasta sayısı 6'dır.

**Tablo 4.15:** Kontrol (sağlıklı) grubunda görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 10. ekzon mutasyonları	Kadın		Erkek		Toplam	X <sup>2</sup>	p
	n	%	n	%			
Yok (-/-)	14	73,6	29	70,9	43	5,427	0,366
M694V heterozigot (+/-)	1	5,3	3	7,3	4		
M694V homozigot (+/+)	0	0,0	1	2,4	1		
V726A (+/-)	0	0,0	5	12,2	5		
A744S (+/-)	1	5,3	0	0,0	1		
M680I(C->G) (+/-)	1	5,3	1	2,4	2		
Analiz edilememiş (?/?)	2	10,5	2	4,8	4		
Toplam (sağlıklı) çocuk	19	%100	41	%100	60		

Kontrol grubunda (Grup IV) görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir (X<sup>2</sup>=5,427; p>0,05). Kontrol grubunda MEFV geni 10. ekzonu analiz edilemeyen 2 kadın, 2 erkek toplam 4 hasta vardır.



**Tablo 4.16:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni kompleks mutasyonların cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni kompleks mutasyonları	Kadın		Erkek		Toplam	X <sup>2</sup>	p
	N	%	n	%	n		
	Yok	37	100,0	21	91,2		
E148Q/E148Q/M694V	0	0,0	1	4,4	1		
Analiz edilemeyen	0	0,0	1	4,4	1		
Toplam	37	%100	23	%100	60		

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) görülen MEFV geni kompleks mutasyonlarının cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir (X<sup>2</sup>=1,711; p>0,05).

**Tablo 4.17:** Kontrol grubunda görülen MEFV geni kompleks mutasyonların cinsiyete göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni kompleks mutasyonları	Kadın		Erkek		Toplam	X <sup>2</sup>	p
	N	%	n	%	N		
	Yok	18	94,7	39	95,1		
E148Q/E148Q/M694V	-	-	-	-	0		
Analiz edilemeyen	1	5,3	2	4,9	3		
Toplam	19	%100	41	%100	60		

Kontrol grubunda MEFV geni kompleks mutasyonları görülmemiştir. Kontrol (Sağlam) grubunda 1'si kadın, 2'si erkek toplam üç çocukta kompleks mutasyon analiz edilememiştir.

**Tablo 4.18:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni mutasyonlarının yaşa göre karşılaştırılmasına ait Spearman Brown korelasyon testi sonuçları

Mutasyonlar	Yaş		
	n	r	P
MEFV geni 2. ekzon mutasyonları	60	0,170	0,195
MEFV geni 10. ekzon mutasyonları	54	-0,096	0,488
MEFV geni kompleks mutasyonları	59	-0,164	0,214

MEFV geni 2. ekzon mutasyon türlerinin yaş ile ilişkili olmadığı bulgusu elde edilmiştir (r=0,170; p>0,05). MEFV geni 10. ekzon mutasyon türlerinin yaş ile ilişkili olmadığı bulgusu elde edilmiştir (r=-0,096; p>0,05). MEFV geni kompleks mutasyon türlerinin yaş ile ilişkili olmadığı bulgusu elde edilmiştir (r=-0,164; p>0,05).

**Tablo 4.19:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonlarının mitral yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 2. ekzon mutasyonları	Mitral yetmezlik (MY ) düzeyi									X <sup>2</sup>	P
	MY Yok		1. derece		2. derece		3. derece		Toplam		
	n	%	N	%	n	%	n	%			
Yok	7	58,3	24	85,7	12	92,3	4	57,1	47	7,920	0,244
E148Q heterozigot	2	16,7	1	3,6	1	7,7	1	14,3	5		
E148Q homozigot	3	25,0	3	10,7	0	0,0	2	28,6	8		
Toplam hasta sayısı	12	100	28	100	13	100	7	100	60		

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonlarının mitral yetmezlik düzeyine göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir (X<sup>2</sup>=7,920; p>0,05).

**Tablo 4.20:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının mitral yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 10. ekzon mutasyonları	Mitral yetmezlik düzeyi									X <sup>2</sup>	P
	MY Yok		1. derece		2. derece		3. derece		Top		
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Yok (-/-)	8	66,7	19	67,8	10	76,9	4	57,2	41	19,20	0,741
R226H (+/-)	0	0,0	0	0,0	1	7,7	0	0,0	1		
M694 +/- heterozigot	2	16,7	1	3,6	0	0,0	0	0,0	3		
M694V +/- homozigot	0	0,0	2	7,2	0	0,0	0	0,0	2		
V716A	0	0,0	1	3,6	0	0,0	0	0,0	1		
M694V/M680I(C->G) heterozigot	1	8,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1		
A744S (+/-)	0	0,0	2	7,2	0	0,0	0	0,0	2		
M680I(C->G) +/-	1	8,3	1	3,6	0	0,0	0	0,0	2		
R761H +/-	0	0,0	1	3,6	0	0,0	0	0,0	1		
Analiz edilemeyen	0	0,0	1	3,6	2	15,4	3	42,8	6		
Toplam hasta	12	100	28	100	13	100	7	100	60		

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının mitral yetmezlik düzeyine göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir (X<sup>2</sup>=19,202; p>0,05). MEFV geni 10. ekzonu analiz edilemeyen 6 hastanın 1 tanesinde 1. derece, 2 tanesinde 2. derece, 3 tanesinde 3. derece, mitral yetmezlik tespit edilmiştir.

**Tablo 4.21:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni kompleks mutasyonlarının mitral yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni kompleks mutasyonları	Mitral yetmezlik düzeyi								X <sup>2</sup>	P
	MY Yok		1. derece		2. derece		3. derece			
	n	%	n	%	n	%	n	Toplam		
Kompleks mutasyon Yok	11	91,7	28	100,0	13	100,0	6	58	3,98	0,26
E148Q/E148Q/M694V	1	8,3	0	0,0	0	0,0	0	1		
Analiz edilemeyen	0	0	0	0	0	0	1	1		
TOPLAM	12	%100	28	%100	13	%100	7	60		

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) görülen MEFV geni kompleks mutasyonlarının mitral yetmezlik düzeyine göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir (X<sup>2</sup>=3,984; p>0,05).

**Tablo 4.22:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonlarının aort yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 2. ekzon mutasyonları	Aort yetmezlik (AY) düzeyi									X <sup>2</sup>	p
	Yok		1. derece		2. derece		3. derece		Toplam		
	N	%	N	%	n	%	n	%	N		
Yok (-/-)	35	83,3	9	64,3	3	75,0	0	0,0	47	4,975	0,290
E148Q (+/-) heterozigot	4	9,5	1	7,1	0	0,0	0	0,0	5		
E148Q (+/+) homozigot	3	7,1	4	28,6	1	25,0	0	0,0	8		
Analiz (?/??) edilemeyen	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0		
Toplam Hasta sayısı	42	100	14	100	4	100	0	0,0	60		

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonlarının aort yetmezlik düzeyine göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir (X<sup>2</sup>=4,975; p>0,05). ARA tanılı 60 hastanın 18'inde farklı derecelerde AY saptanmıştır.

**Tablo 4.23:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının aort yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 10. ekzon mutasyonları	Aort yetmezlik (AY) düzeyi									X <sup>2</sup>	p
	AY Yok		1. derece		2. derece		3. derece		toplam		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n		
Mutasyon Yok (-/-)	29	69	9	64,3	3	75,0	0	0,0	41	5,482	0,993
R226H (+/-)	1	2,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1		
M694V (+/-) heterozigot	3	7,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3		
M694V (+/-) homozigot	2	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2		
V726A (+/-)	1	2,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1		
M694V/M680I(C->G) heterozigot	1	2,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1		
A744S (+/-)	2	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2		
M680I(C->G)(+/-)	1	2,4	1	7,1	0	0,0	0	0,0	2		
R761H (+/-)	1	2,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1		
Analiz (?/?) edilemeyen	1	2,4	4	28,6	1	25,0	0	0,0	6		
Toplam Hasta	42	100	14	100	4	100	0	0,0	60		

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının aort yetmezlik düzeyine göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir (X<sup>2</sup>=5,482; p>0,05). MEFV geni 10. ekzonu analiz edilemeyen bir hastada sadece 3. derece Mitral yetmezlik saptanmış, bu hastada aort yetmezliği saptanmamıştır.

**Tablo 4.24:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni kompleks mutasyonların aort yetmezlik düzeyine göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni kompleks mutasyonları	Aort yetmezlik (AY) düzeyi									X <sup>2</sup>	P
	AY Yok		1. derece		2. derece		3. derece		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	n	%	N		
Kompleks mutasyon YOK	41	97,6	14	100	3	75	0	0	58	0,412	0,81
E148Q/E148Q/M694V	1	2,4	0	0,0	0	0	0	0	1		
Analiz edilemeyen E148Q (+/+ ) / (?/?)	0	0,0	0	0,0	1	25	0	0	1		
Toplam hasta sayısı	42	100	14	100	4	100	0	0	60		

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) görülen MEFV geni kompleks mutasyonlarının aort yetmezlik düzeyine göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir (X<sup>2</sup>=0,412; p>0,05). MEFV geni 2. ekzonunda E148Q homozigot mutasyon saptanmış 1 hastada, aynı hastanın 10. ekzonu analiz edilemediğinden bu hastada kompleks mutasyon varlığı veya yokluğu bilinemez.

**Tablo 4.25:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonlarının ek kardiyak bulgulara (MVP, ASD, PFO) göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 2. ekzon mutasyonları	Ek bulgu (MVP,ASD,PFO)				Toplam	X <sup>2</sup>	P
	Ek Bulgu Yok		Ek Bulgu Var				
	N	%	n	%			
Mutasyon saptanmayan (-/-)	39	79,6	8	72,7	47	1,804	0,406
E148Q (+/-) heterozigot	3	6,1	2	18,2	5		
E148Q (+/+) homozigot	7	14,3	1	9,1	8		
Toplam	49	100	11	100	60		

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) görülen MEFV geni 2. ekzon mutasyonlarının ek kardiyak bulgulara göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir (X<sup>2</sup>=1,804; p>0,05).

**Tablo 4.26:** Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının ek kardiyak bulgulara (MVP, ASD, PFO) göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 10. ekzon mutasyonları	Ek bulgu (MVP, ASD, PFO)				Toplam	X <sup>2</sup>	P
	EK bulgu Yok		Ek bulgu Var				
	n	%	n	%			
Mutasyon YOK	31	63,3	10	90,9	41	7,387	0,495
R226H (+/-)	0	0,0	1	9,1	1		
M694V heterozigot (+/-)	3	6,2	0	0,0	3		
M694V homozigot (+/+)	2	4,1	0	0,0	2		
V726A (+/-)	1	2,0	0	0,0	1		
M694V/M680I(C->G) heterozigot	1	2,0	0	0,0	1		
A744S (+/-)	2	4,1	0	0,0	2		
M680I(C->G) (+/-)	2	4,1	0	0,0	2		
R761H (+/-)	1	2,0	0	0,0	1		
Analiz edilemeyen (?/?)	6	12,3	0	0,0	6		
Toplam	49	% 100	11	%100	60		

Akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) görülen MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının ek bulgulara göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir (X<sup>2</sup>=7,387; p>0,05).

**Tablo 4.27:** MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonunun hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 2. ekzon mutasyonları	GRUPLAR				Alel sayısı Toplam		X <sup>2</sup>	P
	Hasta Grubu Grup (I+II+III)		Kontrol Grubu (Grup IV)		n	%		
	Alel Sayısı	%	Alel Sayısı	%				
E148Q VAR	21	72,4	8	27,6	29	100	5,648	0,017
E148Q YOK	99	46,9	112	53,1	211	100		
Toplam Alel Sayısı	120 (Alel)	%50	120 (Alel)	%50	240 (Alel)	%100		
Çalışmaya katılanlar	60 (kişi)	%50	60 (Kişi)	%50	120 (Kişi)	%100		

MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonunun akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) kontrol grubuna (Grup IV) göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulgusu elde edilmiştir ( $X^2=5,648$ ;  $p<0,05$ ). MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonu varlığı, akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda MEFV geni 2. ekzonda toplam 120 alel mevcuttur. Kontrol grubunda MEFV geni 2. ekzonda toplam 120 alel mevcuttur.

**Tablo 4.28:** MEFV geni 10. ekzon mutasyonların hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 10. ekzon mutasyonları	Gruplar				Toplam N (sayı)	X <sup>2</sup>	P
	Hasta		Kontrol				
	n (sayı)	%	n (sayı)	%			
Mutasyon YOK (-/-)	41	68,3	43	71,7	84	6,490	0,593
R226H (+/-)	1	1,7	0	0,0	1		
M694V heterozigot (+/-)	3	5,0	4	6,7	7		
M694V homozigot (+/+)	2	3,3	1	1,7	3		
V726A (+/-)	1	1,7	5	8,3	6		
M694V / M680I(C->G) Bileşik heterozigot	1	1,7	0	0,0	1		
A744S (+/-)	2	3,3	1	1,7	3		
M680I(C->G) (+/-)	2	3,3	2	3,3	4		
R761H (+/-)	1	1,7	0	0,0	1		
Analiz edilemeyen ( ? / ? )	6	10,0	4	6,6	10		
Çalışmaya katılanlar sayısı	60	%100	60	%100	120		

MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının hasta ve kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir ( $X^2=6,490$ ;  $p>0,05$ ).

**Tablo 4.29:** MEFV geni kompleks mutasyonların hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni kompleks mutasyonları	GRUPLAR				Toplam	X <sup>2</sup>	P
	Hasta Grubu (ARA tanılı)		Kontrol Grubu (Sağlam)				
	n (Sayı)	%	n (Sayı)	%			
Yok (-/-)	58	96,6	57	95,0	115	0,975	0,324
E148Q/E148Q/M694V	1	1,7	0	0,0	1		
Komplex mutasyonu analiz edilemeyen	1	1,7	3	5,0	4		
Çalışmaya katılanlar	60	%100	60	%100	120		

MEFV geni kompleks mutasyonlarının hasta ve kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir ( $X^2=0,975$ ;  $p>0,05$ ). Akut romatizmal ateş tanılı hasta grubunda MEFV geni 2. ekzonunda E148Q homozigot mutasyon saptanmış 1 hastada, aynı hastanın 10. ekzonu analiz edilemediğinden bu hastada kompleks mutasyon varlığı veya yokluğu bilinemez. Kontrol (Sağlam) grubunda 1'si kadın, 2'si erkek toplam üç çocukta kompleks mutasyon analiz edilememiştir.

**Tablo 4.30:** MEFV geni 2. ekzon+10. ekzonda saptanan tüm mutasyonların hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılmasına ait Ki-Kare analizi sonuçları

MEFV geni 2.ve 10. ekzon	GRUPLAR				Alel sayısı Toplam		X <sup>2</sup>	P
	Hasta Grubu Grup(I+II+III)		Kontrol Grubu (Grup IV)					
	Alel Sayısı	%	Alel Sayısı	%	n	%		
MEFV geni 2. ekzon +10. ekzon da mutasyon saptanan toplam alel sayısı	37	15,4	22	9,16	59	12,3	4,395	0,111
Analiz edilemeyen toplam alel sayısı	12	5,0	14	5,83	26	5,4		
Mutasyon varlığı saptanmayan alel sayısı	191	79,5	204	85,0	395	82,3		
MEFV geni 2. ve 10 ekzon toplam Alel Sayısı	240 (Alel)	%50	240 (Alel)	%50	480 (Alel)	%100		
Çalışmaya katılanlar	60 (kişi)	%50	60 (Kişi)	%50	120 (Kişi)	%100		

MEFV geni mutasyon görülme sıklığının hasta ve kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir ( $X^2=4,395$ ;  $p>0,05$ ). Hasta grubunda MEFV geni 2.ekzonda 120 alel, MEFV geni 10.ekzonda 120 alel toplam 240 alel mevcuttur. Kontrol grubunda MEFV geni 2.ekzonda 120 alel, MEFV geni 10.ekzonda 120 alel toplamda 240 alel mevcuttur. Hasta ve kontrol grubunda MEFV geni 2. ve 10. ekzon toplam alel sayısı 480' dir.

**Tablo 4.31:** Akut romatizmal ateş grubunda MEFV geni mutasyon analizleri

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANILI HASTALARDA MUTASYON ANALİZİ	Hasta Sayısı (n)
E148Q homozigot (+/+)	7
E148Q heterozigot (+/-)	5
M694V heterozigot (+/-)	3
M694V homozigot(+/+)	2
A744S heterozigot (+/-)	2
M680I (C->G) (+/-)	2
V726A heterozigot (+/-)	1
R761H heterozigot (+/-)	1
R226H heterozigot (+/-)	1
M694V/M680I (C->G) bileşik heterozigot	1
E148Q/E148Q/M694V kompleks mutasyon	1
2. ekzonunda mutasyon olmayan (-/-) , 10. ekzonu analiz edilememiş hastalar	5
2. ekzonda E148Q (+/+) olan , 10. ekzonu analiz edilememiş hastalar	1

**Tablo 4.32:** Kontrol grubunda MEFV geni mutasyon analizleri

KONTROL ( SAĞLAM ) GRUBU MUTASYON ANALİZİ	Hasta Sayısı (n)
V726A heterozigot (+/-)	5
M694V heterozigot (+/-)	4
E148Q heterozigot (+/-)	4
E148Q homozigot (+/-)	2
M680I (C->G) heterozigot (+/-)	2
M694V homozigot (+/+)	1
A744S heterozigot (+/-)	1
2. ekzon analiz edilmiş, 10. ekzonu analiz edilmemiş (2. ekzon -/-) (10. ekzon ??/?)	1
2. ekzon analiz edilememiş, 10. ekzonu analiz edilmemiş (2. ekzon ??/?) (10. ekzon ??/?)	3
2. ve 10. ekzonda mutasyon varlığı saptanmayan	37
<b>Toplam</b>	<b>60</b>

**Tablo 4.33:** ARA Artrit tanılı hastalarda MEFV geni mutasyonları.

Sadece ARA ARTRİT (+)	Yaş	Cinsiyet	Kapak lezyonu
MEFV geni mutasyonu			
E148Q / E148Q / M694V	8	Erkek	-----
E148Q / E148Q	12	Erkek	-----
E148Q /-	12	Kız	-----
E148Q / M694V	12	Erkek	-----
M694V / M680I (C->G)	11	Erkek	-----
M680I (C->G)	9	Erkek	-----



**Tablo 4.34:** Sadece ARA Kardit tanılı hastalarda MEFV geni mutasyonları

ARA KARDİT			
MEFV MUTASYONU	YAŞ	CİNSİYET	Kalp Kapak lezyonu
E148Q / E148Q	10	Kız	1°MY+1°AY
E148Q / E148Q	14	Kız	1°AY+Hafif TY
E148Q / -	12	Kız	2°MY+ Hafif TY
M694V/M694V	8	Erkek	1°MY+Eser PY
M694V/M694V	12	Kız	1°MY
R226H/-	8	Kız	2°MY
R761H/-	15	Kız	1°AY+Hafif TY+Eser PY

**Tablo 4.35:** ARA Artrit + Karditli tanılı hastalarda MEFV geni mutasyonları

ARA ARTRİT+KARDİT			
Tespit edilen MEFV geni mutasyonları	Yaş	Cinsiyet	Kapak lezyonu
E148Q / E148Q	6	Kız	3°MY+1°AY+Hafif TY+ Perikardiyal efüzyon
E148Q / E148Q	15	Erkek	3°MY+2°AY+Eser PY
E148Q / E148Q	12	Kız	1°MY
E148Q / E148Q	12	Kız	1°MY+1°AY+Eser PY
E148Q /-	12	Erkek	1°MY
E148Q /-	10	Erkek	1°MY
A744S /-	13	Erkek	1°MY+Eser PY
A744S /-	8	Erkek	1°MY
V726A /-	12	Kız	1°MY+Hafif TY
M680I (C->G) /-	10	Kız	1°MY+1°AY

Çalışmamızın genetik mutasyon analizleri incelendiğinde hastaların 15'inde tek bir alelde mutasyon saptanırken; iki alelde mutasyon saptanan hasta sayısı 11, üç alelde mutasyon saptanan hasta sayısı 1' idi. MEFV geni 2. ekzonu analiz edilip 10. ekzonu analiz edilemeyen hasta sayısı 6' idi.

Akut romatizmal ateş hastalarında en sık görülen mutasyon, E148Q mutasyonu idi. Hastaların 13'ünde bir ya da iki allelde E148Q mutasyonu saptandı. E148Q mutasyonu olan hastaların dağılımı gözden geçirildiğinde; bu hastaların 7 (%11,6)'sinde homozigot, 4 (%6,6)'ünde heterozigot mutasyon, 1 (%1,6)'inde bileşik heterozigot ve 1 (%1,6)'inde kompleks (üçlü) mutasyon olduğu görüldü.

E148Q mutasyonunu takiben diğer sık görülen mutasyonlar sırasıyla 3 hastada (%5) M694V heterozigot, 2 hastada (%3,3) M694V homozigot, 2 hastada (%3,3) A744S heterozigot, 2 hastada (%3,3) M680I (C->G) heterozigot, 1 hastada (%1,6) V726A heterozigot, 1 hastada (%1,6) R761H heterozigot, 1 hastada (%1,6) R226H heterozigot mutasyonu, 1 hastada (%1,6) M694V/M680I (C->G) bileşik heterozigot, 1 hastada (%1,6) E148Q/E148Q/M694V kompleks heterozigot mutasyonu saptandı.

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda özellikle Ailesel Akdeniz ateşi (FMF) ve romatoid artrit vakalarında yapılan çalışmalar ışığında inflamasyonun kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle kronik ve inflamatuvar birçok hastalığın kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkileri güncel araştırma konuları olmuştur. Türk toplumunda yaygın olarak bulunan birçok hastalığın ve risk faktörlerinin belirlenmesinde mutasyonların tespiti büyük önem taşımaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların multifaktoriyel olması ve birçok genle ilişkisini gösteren çalışmalar olması bizi bu çalışmaya itmiştir.

Akut Romatizmal Ateş (ARA), A grubu beta hemolitik streptokoklar(GABHS ) ile oluşan boğaz infeksiyonundan belli bir süre sonra ortaya çıkan akut nonsüpüratif inflamatuvar bir hastalıktır (133). GABHS epidemilerinden sonra ARA gelişme oranı %3 iken sporadik infeksiyonların ancak %0,3'ünde ARA geliştiği gözlenmiştir. ARA aynı zamanda streptokoksik farenjitin en sık rastlandığı yaşlar olan 4-16 yaşları arasında görülür (6). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2005 yılı kayıtlarına göre Türkiye'de romatizmal kapak hastalığı prevalansı 5-14 yaş grubunda 317/100.000'dir. ARA'nın en sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde bütün veriler kayıt altına alınmamıştır. Jackson ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada, Dünya Sağlık Örgütü 2005 yılı verileri kullanılarak romatizmal kalp hastalığının en sık görüldüğü 12 ülke için ayrı ayrı tahmini ulusal prevalansı hesaplanmıştır. Jackson ve arkadaşları, Dünya Sağlık Örgütü 2005 yılı verilerini kullanarak ülkemiz için tahmin edilen romatizmal kalp hastalığı ulusal prevalansı 661/100.000 olarak saptamışlardır (134). Romatizmal kapak hastalığında mortalite 1.2-23.8/100.000 arasında değişmektedir (134, 135).

Romatizmal ateşin gelişiminden sorumlu patogenetik mekanizma net olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, anormal bir humoral ve hücrel yanıtın olduğu bilinmektedir. Streptokokal antijen (M protein epitopu) ve kalp kapakları, miyosin ve tropomiyosin, beyin proteinleri, sinovial doku, kartilaj gibi insan dokuları arasındaki antijenik benzerlik, genetik yatkınlığı olan kişilerde, tetikleyici mekanizma olarak kabul edilmektedir (28). ARA'da çeşitli genetik belirleyiciler çalışılmıştır ancak kesin bir belirteç bulunamamıştır. Bununla birlikte, bazı toplumlarda, hastalığın

çeşitli HLA sınıf II antijenleri ile birlikteliği gözlemlenmiştir (29, 30). Bazı çalışmalarda, ARA'da streptokok antijenine karşı immünhiperreaktivite olduğu da öne sürülmektedir. Bu aşırı yanıt verme ile ilgili bulgular tam olarak açık değildir. Rush ve arkadaşlarının 2014 yılında Avustralya'da yapmış olduğu çalışmada, otoimmün valvulit modeli kullanılarak recombinant GAS (Grup A Streptokok) M (rM) proteini ile aşılanmış Lewis ratlarında, kardiyak doku da Antibody ve T hücrelerinin oluşturduğu etkileşimler araştırılmıştır. Recombinant GAS M (rM) proteinine karşı Antibody ve T hücrelerinin tepki oluşturduğu gösterilmiştir. Rush ve arkadaşları GAS M proteini ( rM) ile aşılanmış olan Lewis ratlarında miyokard ve valvuler dokuda benzer histolojik özellikler oluştuğunu ve kalp dokusunda çapraz-reaktif antikorların ve T hücrelerinin üretimini arttığını göstermişlerdir (136).

Akut romatizmal ateş multisistemik bir hastalıktır. Klinik bulguları tutulan organa ve tutulumun şiddetine, ayrıca kişiye göre değişir. ARA'nın kesin tanı koydurucu klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Gezici poliartrit, kardit, kore, eritema marjinalum ve ciltaltı nodulleri akut romatizmal ateşin major bulgularıdır. Ateş, artralji, akut faz reaktanlarında yükselme ve EKG'de PR mesafesinde uzama ise minör kriterlerdir. Kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testinin olmaması nedeni ile ARA tanısı günümüzde sorun olmaya devam etmektedir (4, 55).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda farklı coğrafyalarda ve salgınlar sırasında farklı suşlar üretilmektedir. Bu nedenle ARA'nın mikroorganizmanın tipinden çok konağa ait etmenlerle geliştiği düşünülmektedir. Aynı aile bireyleri arasında ARA görülme sıklığının artmış olması da genetik etmenlerin varlığını desteklemektedir (30,137). Guilherme ve arkadaşlarının 2010 yılında Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada, hastalığın daha çok hücrel immünite aracılı mekanizmalarla, özellikle de Th-1,Th-2 ve Th17 hücrelerince, tetkiklenen otoimmün bir süreç olduğu, hücrel immün yanıtta farklılığın, romatizmal kalp hastalığı gelişimde konağa ait en önemli mekanizmalardan biri olabileceği yorumunu yapmışlardır (138). Son zamanlarda immünglobulin genleri, dolaşımdaki mannoz bağlayan lektin düzeyi, transforme edici büyüme faktörü (TGF-b1), Toll-like reseptör ve immünglobulin genlerinin polimorfizmi gibi etmenlerle birliktelikten söz edilmektedir (139-141). Üzerinde durulan önemli başka bir etmen B hücre

alloantijenleridir. D8/17 alloantijenlerinin varlığı ile akut romatizmal ateş arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (141).

Otoinflamatuvar hastalıklar, herhangi bir patojen uyarısı olmaksızın ortaya çıkan inflamatuvar olaylar sonucu, yineleyen yangısal ataklar ile belirginleşen bir grup hastalıklar toplamıdır. Hayat boyu devam eden tekrarlı inflamatuvar atakların dışında, bu sendromların hastada başlangıç yaşı, atakların sürekliliği, eşlik eden semptomlar, prognoz ve etnik köken gibi ayırıcı özellikleri vardır. Ailesel Akdeniz Ateşi ( FMF), ataklar halinde gelen ateş ve ona eşlik eden seröz zarlarının inflamasyonu ile karakterize, otozomal resesif geçişli, otoinflamatuvar bir hastalıktır (9, 10). FMF'in ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bilinmektedir. Taşıyıcılık oranı ise 1/5 olarak ifade edilmiştir (142). Denizli ilindeki prevalans ise 1/3400 olarak bildirilmiştir (143).

Seronegatif spondilartropatiler, akut poststreptokoksik glomerulonefrit, enflamatuvar barsak hastalıkları, sistemik lupus eritromatozus, Henoch Schönlein Purpurası (HSP), Behçet Hastalığı, Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin MEFV geni mutasyonu saptanan hastalarda ortaya çıkma oranının genel populasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır (15). Ülkemizdeki yayınlara baktığımızda ilk kez 1989 yılında İlhan ve arkadaşları FMF ile PAN birlikteliğini tanımlamışlardır (144). Sonrasında iki hastalığın birlikteliği ülkemizden yapılan birçok yayına konu olmuştur. PAN'ın dışında Henoch-schönlein purpurası da FMF'li Türk çocuklarında tanımlanmıştır (145). Dönmez ve arkadaşları 137 HSP'li hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında HSP ve FMF birlikteliğini %2,7 olarak belirtmişlerdir (146). Nikibakhsh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 50 HSP'li olgunun %24'ünde MEFV gen mutasyonu pozitif saptanmıştır (147). Bayram ve arkadaşlarının 107 HSP hastasından oluşan serilerinde ise MEFV gen mutasyon sıklığı %43,9 olarak tespit edilmiştir (148). Doğan ve arkadaşları 76 HSP hastasından oluşan serilerinde hastaların %14,4 heterozigot, %6,6 homozigot, %2,6 bileşik heterozigot mutasyon bildirmiştir (149). Vaskülit tablosu ile FMF atağı klinik ve laboratuvar bulguları yönünden benzerlik göstermesi nedeniyle vaskülitler hem ayırıcı tanıda düşünülmeli hem de birliktelik olabileceği unutulmamalıdır. Behçet hastalığının FMF hastalarında normal popülasyondan sık görüldüğü Schwartz ve arkadaşları tarafından FMF'li hasta

gruplarında gösterilmiştir. FMF ile Behçet hastalığının birlikte görüldüğü hastaların etnik kökenine bakıldığında Türkler, Iraklılar ve Yahudilerin çoğunlukta olduğu dikkati çekmektedir (150). Ülkemizde izlenmekte olan Behçet hastalının da bulunduğu bir ortak çalışma grubunda Behçet hastalarında FMF mutasyonlarının sık görüldüğü bildirilmiştir (151). FMF hastalarında santral sinir sistemi belirtileri nadir olmakla beraber ülkemizden Topçuoğlu ve arkadaşları FMF ile multipl skleroz birlikteliğini bildirmişlerdir (152).

Askenazi olmayan Yahudilerdeki İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) ile FMF birlikteliği %0,5, Türklerde ise %0,1 olduğu ve bu durumun genel popülasyondaki İBH görülme sıklığına göre (<%0,1) yüksek olduğu bildirilmiştir (153, 154).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar hastalarda MEFV mutasyonu varlığı otoinflamatuvar olaylara olan yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir. MEFV geninde şu ana kadar 304 mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonların tümü otoinflamatuvar hastalıklarda rol oynamaktadır. En sık görülen altı mutasyondan dördü 10. ekzon üzerinde yer alan M694V, M680I, V726A, M694I ve 2. ekson üzerinde yer alan E148Q ve R202Q' dur (89, 155).

Türk toplumunda yapılan çalışmalarda, en sık karşılaşılan mutasyonlar E148Q, M680I, M694V ve V726A olarak bildirilmiştir (20). Akar ve arkadaşları, FMF tanısı ile izledikleri 230 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada mutasyonların sıklık sırasına göre M694V (%44), M680I (%12), V726A (%11), M694I (%3) olarak belirtilmiştir. (156). Türk FMF Çalışma Grubunun 2005 yılında yayınladığı 2838 hastayı kapsayan bir çalışmada 1090 hasta allel frekansları açısından değerlendirilmiş, M694V %51,4, M680I %14,4, V726A %8,6 bulunmuştur (153). Bizim çalışmamızda akut romatizmal ateş tanılı hastalarda E148Q (%17,5), M694V (%7,5), M680I %2,5, V726 %0,8 allel frekansı saptandı. Kontrol grubumuzda allel frekansları açısından E148Q mutasyonu % 6,6, M694V mutasyonu allel frekansı %5,0, M680I mutasyonu allel frekansı (%1,6), V726A mutasyonu allel frekansı %4,1 olarak saptanmıştır. Kontrol grubu mutasyonları allel frekansları, Türk popülasyonunun allel frekansından düşük saptanmıştır.

Türkiye de MEFV geni mutasyonları en sık 2. ve 10. ekzonda saptanmaktadır. Yukarıda belirtildiği üzere son yıllarda yapılan çalışmaların çoğunda MEFV geni mutasyonunun otoinflamatuvar hastalıklara eşlik ettiği saptanmıştır

Akut romatizmal ateş hastalığı inflamatuvar bir zemin üzerinde geliştiğinden ve yapılan çalışmalarla hastalığın etiyopatogenezinde otoimmünite ve genetik faktörler saptandığından, inflamatuvar bir zeminde gelişen artrit ve karditin MEFV geni 2. veya 10. ekzon mutasyonları ile ilişkili olabileceği hipotezi öne sürülebilir.

MEFV geninde mutasyon oluşması bilinen ve bilinmeyen uyarılara yanıt olarak inflamasyonun kontrolünün sağlanmasında engel teşkil etmektedir. Heterozigot taşıyıcılarda, patojen sınıflarına veya belirli bir patojene inflamatuvar yanıt kontrolünde sağ kalım avantajının daha iyi olduğu düşünülmektedir. Geliştirilmiş bu inflamatuvar yanıtlar patojenlerin yok edilmesinde fayda sağlayabilir ancak inflamasyon kaskadını tetikleyerek genetik olarak yatkın bireylerde süpüratif olmayan inflamatuvar hastalıkların ortaya çıkmasıyla sonuçlanabilir. Streptokoklar bu senaryoda sorumlu patojen olarak hareket edebilir. Buna bağlı olarak olarak, FMF'li hastalarda romatizmal kardit, streptokolara bağlı akut poststreptokoksik glomerulonefritin normal populasyona göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır. FMF'in ilk tanımlandığı yıllardan beri büyük hasta gruplarını içeren FMF yayınlarında FMF'li hastalarda gelişen poststreptokoksik geç komplikasyonlara dikkat çekilmiş, hastaların bir bölümünde ASO titrelerinin yüksek olabileceği belirtilmiştir (158). Sadece klinik gözlem olarak literatüre giren bu veri FMF'li Türk hastalarında detaylı olarak çalışılmış, Tekin ve arkadaşları bir poststreptokoksik geç komplikasyon olan akut romatizmal ateşin FMF'li hastalarda normal popülasyondan daha sık görüldüğünü rapor etmişlerdir (20). MEFV geninde sadece bir mutasyon taşıyan hastalarda bu mutasyon streptokok antijenlerine karşı otoimmünitede hiperaktiviteye olur. Bu nedenle, MEFV geni mutasyonunun akut romatizmal ateş oluşumunda rolü olabileceği tahmin edilebilir. Akut romatizmal ateş oluşumunun multifaktöryel veya poligenik olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıkta MEFV geni mutasyonlarının olası rol aldığı düşünülmektedir (20,159).

Romatizmal kardit, streptokoksik boğaz enfeksiyonundan sonra gelişen, inflamatuvar bir hastalık olan akut romatizmal ateşin major sekeleridir. ARA patogeneğinde genetik faktörlerin rolü tam olarak bilinmemektedir. Uzun zamanlar akut romatizmal ateşin patogeneğinde ailesel yatkınlık olduğu tartışılmıştır. ARA ile ilgili çalışmalarda, akut romatizmal ateş tanısı alan çocuklarda streptokokal farengeal enfeksiyonlardan sonra aşırı bir immun yanıt olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarda akut romatizmal ateş tanılı hastaların genetik olarak streptokok enfeksiyonlarına anormal immun yanıt oluşturmak üzere programlandığı belirtilmiştir. Eliakim ve Colleague yaptıkları bir çalışmada MEFV geni mutasyonu olan hastalarda romatizmal kalp hastalığı prevalansında artış olduğunu göstermişlerdir (20,160). Bu ilişki MEFV mutasyonları olan bireylerin, akut romatizmal ateşte olduğu gibi, streptokok enfeksiyonlarının ARA kardit gibi geç komplikasyonlarına eğilimli olduğunu düşündürmektedir. FMF' li bazı hastalarda renal tutulum olarak akut poststreptokoksik glomerulonefrit tanımlanmıştır (161). Bunu hipotez etmek amacıyla Tutar ve ark. (159) yapmış olduğu çalışmada Ailesel Akdeniz ateşi hastalığı belirti, bulguları ve tanısı olmayan, romatizmal kalp tutulumu olan bir grup hastada MEFV geni mutasyonları çalışılmıştır. Bu çalışmada Jones kriterlerine göre akut romatizmal ateş tanısı alan 15 kız hasta ve 12 erkek hasta, toplamda 27 hasta MEFV geni mutasyonları açısından çalışmaya alınmış. Bu hastaların yaşı 7 ile 18 yaşları arasında değişmekte olup, ortalama yaş 12,7 olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hiç bir hastada FMF tanısı saptanmamış. İki hastada mitral yetmezliği, onbir hastada aort yetmezliği tespit edilmiş, tüm hastalarda kapak lezyonları belirli derecelerde tespit edilmiştir. Bu hastalarda FMF, romatizmal kardit ve akut romatizmal ateş için detaylı aile öyküleri alınmış, hastalardan toplam 54 kromozom analiz edilmiştir. MEFV geni mutasyon analizleri için dizi analizi yöntemiyle 2. ve 10. ekzon mutasyonları incelenmiş, 54 kromozomda yedi adet MEFV gen mutasyonu saptanmış, gen frekansı ise % 12,9 olarak tespit edilmiştir. Türkiyede tahmin edilen gen sıklığı % 3 tür (162). Bu çalışmada yirmiyedi romatizmal kalp hastalığı tanılı hastada 6 mutasyon saptanmış ve bu mutasyonların 10. exon a ait mutasyon olduğu tespit edilmiştir. 14 yaşında mitral ve aort yetersizliği saptanan bir erkek hastada, FMF düşündürülen aile öyküsü, klinik semptom ve bulgu olmaksızın M680I ve V726A mutasyonları saptanmıştır. Yirmi yedi hastanın hiçbirinde FMF aile öyküsü, semptom, bulgusu olmaksızın, sekizinde (%30) ailesel romatizmal kalp hastalığı

veya akut romatizmal ateş tanısı saptanmıştır. Hastaların akrabalarında yüksek insidanda akut romatizmal ateş ve romatizmal kardit tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ARA'nın ailesel yatkınlık gösterdiğini, ARA'nın ailesel yatkınlık ile ilişkisini gösteren çalışmalara benzer sonuçlar tespit ettiklerini belirtmişlerdir. FMF'te temel genetik kusur gözönüne alındığında, immün yanıt kontrolünün bozulmuş olduğu düşünülebilir. Bu çalışmada, MEFV geninde sadece bir mutasyon varlığının bile streptokok antijenlerine karşı aşırı immün yanıtı yol açarak akut romatizmal ateşe yol açabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Tutar ve ark. (159) akut romatizmal ateşin multifaktöryel ve poligenik olabileceğini, romatizmal ateş patogeneğinde MEFV geni mutasyonlarının olası rol alabileceği düşünmüşlerdir. Tutar ve ark. (159) bu çalışması, akut romatizmal ateş'in MEFV geni mutasyonları ile ilişkisini gösteren ve bu konuda dünyada yapılan ilk çalışmadır. Bizim çalışmamız ise Akut romatizmal ateşli hastalarda MEFV geni mutasyonu araştırması açısından bu konuda dünyada yapılan ikinci çalışmadır. Bizim çalışmamızda 60 ARA tanılı hasta ve 60 sağlam hasta karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan hasta sayımız daha fazladır. Tutar ve arkadaşları (159) çalışmalarında saptanan gen frekansı ile Türkiyede tahmin edilen gen frekansını karşılaştırmış, Türkiye'de (Ankara) akut romatizmal kardit tanılı hastalarda MEFV geni mutasyonu varlığını normal popülasyona göre yaklaşık dört kat daha fazla saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise gen frekansı %20 olarak saptandı. Çalışmamızda akut romatizmal ateş tanılı hastalarda MEFV geni mutasyonu frekansı normal Türk popülasyona göre yaklaşık altı kat daha fazla saptanmıştır. Tekin ve ark. (20) yapmış olduğu çalışma ise FMF'li hastalar, akut romatizmal ateş frekansı açısından araştırılmıştır. Bu çalışmada Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında akut romatizmal ateş frekansı gösterilmiştir (20). Bu çalışma akut romatizmal ateş ve MEFV geni mutasyonları arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. FMF' teki genetik kusur tanınan veya tanınmayan uyaranlara yanıt olarak inflamasyon kontrolünde bir engel olduğu öne sürülmektedir (11).

Akar ve ark. (163) yapmış olduğu çalışmada ise en sık görülen dört MEFV geni varyantının (E148Q, M694V, M680I ve V726A) FMF dışı romatizmal hastalıklara yatkınlıktaki rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada, FMF dışı romatizmal hastalıklar ile MEFV geni mutasyonları ilişkisi gösteren çalışmaların meta-analiz değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu meta-analiz çalışmasında M694V mutasyonun



Türk toplumunda Ankilozan spondilit ve Behçet hastalığı için bir yatkınlık faktörü olabileceği düşünülmektedir. Literatürde tanımlanan vakalar ve gözlemsel çalışmalarda bildirilen, Ankilozan spondilit veya Behçet hastalığı ve FMF ilişkisi için M694V mutasyonunun açıklayıcı bir genetik faktör olabileceğinden düşünülmektedir (163). Behçet hastalığında özellikle vasküler lezyonlarda endotelial aktivasyon veya disfonksiyon karakteristik bulgudur. Ayrıca, otoinflamatuvar hastalıklardan en sık görüleni Ailevi Akdeniz ateşinde kronik inflamasyona sekonder endotelial aktivasyon veya disfonksiyonun vasküler inflamasyona ve aterogeneze yol açtığı ileri sürülmüştür.

Bu hastalıklarda Otoinflamatuvar zeminde, atakları hangi etkenlerin tetiklediği ve patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılabilmiş değildir ve buna dair yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

MEFV geni mutasyonlarının varlığı, inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler tutulumu ve tutulumun şiddetini etkileyebilir (157). Bizim çalışmamızda ARA tanılı hastalarda E148Q mutasyonu varlığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $\chi^2=5,648$ ;  $p<0,05$ ). E148Q mutasyonunu ise Avrupa'da yaygın olarak belirtilirken ülkemizde sağlıklı toplumda E148Q allel sıklığı %13 olarak bildirilmektedir (10). Birlikte bizim çalışmamızdaki sekans dizi analizi sonucu allel sıklığı % 17,5 saptandı. ARA artrit tanılı 1 hastada E148Q homozigot, 1 hastada E148Q/M694V bileşik heterozigot mutasyonu, 1 hastada E148Q heterozigot mutasyonu, 1 hastada ise E148Q/E148Q/M694V kompleks mutasyonu saptandı. Sadece ARA kardit tanısı olan hastaların iki tanesinde E148Q homozigot mutasyonu, bir tanesinde ise E148Q heterozigot mutasyonu mevcuttu. Artrit ve kardit birlikteliği olan hastaların dört tanesinde E148Q homozigot, iki tanesinde iki tane E148Q heterozigot mutasyonu mevcuttu. Artrit ve kardit birlikteliği olan, E148Q homozigot mutasyonu olan bir hastada 3. derece mitral yetmezliği, 1. derece aort yetmezliği, hafif triküspit yetmezliği ve belirgin perikardiyal efüzyon mevcuttu. Salah ve ark. (164) yapmış olduğu çalışmada perikardiyal efüzyon varlığının E148Q, P369S, V726A mutasyonu ile, perikarditin ise E148Q ve V726A mutasyonu ile ilişkisi gösterilmiştir. E148Q homozigot mutasyonu saptanan ARA artrit+karditli başka bir hastamızda 3. derece mitral

yetmezliği, 2. derece aort yetmezliği, hafif pulmoner kapak yetmezliği mevcuttu. E148Q homozigot mutasyonu saptanan diğer iki hastamızın bir tanesinde 1. derece mitral yetmezliği, diğer hastamızda ise 1. derece mitral yetmezliği, 1. derece aort yetmezliği, hafif pulmoner kapak yetmezliği mevcuttu. E148Q heterozigot mutasyonu saptanan ARA artrit+ karditli iki hastada 1. derece mitral yetmezliği mevcuttu.

E148Q mutasyonun fenotipik etkisi ile ilgili bir çalışmada E148Q mutasyonu bakımından homozigot olan bireylerin hasta olmadığı, hastalığın ortaya çıkması için başka mutasyonların da olması gerektiği vurgulanırken bazı çalışmalarda ise bu mutasyonun FMF patofizyolojisinde rol oynadığı belirtilmektedir (10). Tchernitchko ve ark. (165) ise çalışmalarında E148Q'nun polimorfik bir varyant olduğunu ve zararlı olmadığını belirtmektedir .

Gershoni-Baruch ve ark. (166) yaptığı çalışmada ise E148Q/M694V vakalarında hastalık skoru  $4,8\pm 1,8$ , kompleks/E148Q vakalarında  $5,1\pm 6,5$ , M694I/E148Q vakalarında  $7,2\pm 1,8$ , homozigot V726A-E148Q vakalarında ise  $8,8\pm 2,5$  olup M694V homozigot olanlarla benzer ( $9,3\pm 2,9$ ) olduğu bildirilmiştir. Bu değerler E148Q varyantının benign bir polimorfizmden ziyade hastalıkla ilişkili olduğunu dşündürmştş. Bu çalışmanın sonuçları ile Tchernitchko ve ark. (165) alışmasının sonuçları arasında tutarlılık yoktur. E148Q varyasyonu, Türk toplumunda en sık görülen dört mutasyondan biridir. E148Q varyasyonunun, FMF hastalığından sorumlu mutasyon olduğu, hastalık yapmakla birlikte penetransının diğer MEFV mutasyonlarına göre daha düşük olduğu, inflamasyonu arttırıcı etkisi olup ancak diğer MEFV genleri mevcudiyetinde FMF kliniği ve amiloidoza yol açtığı ve de hastalık nedeni olmayıp popülasyonda görülen polimorfizmden sorumlu olduğuna dair farklı fikirler de mevcuttur. Günümüze kadar fikir birliğine varılamayan konulardan biri E148Q varyantının sağlıklı toplumda görülen bir polimorfizm mi, yoksa hastalıktan sorumlu mutasyon mu olduğu konusudur. Bu konuda yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen çıkan sonuçlar arasında bir tutarlılık mevcut değildir. Shinar ve ark. (167) 2012 yılındaki yazısında infevers veri tabanındaki MEFV gen mutasyonlarında bu durum açıkça belirtilmektedir. Romatoid artrit'de E148Q mutasyonunu taşımak amiloidoz oluşumunu yaklaşık 7 kat;

homozigotluk durumu ise 12 kat amiloidoz için bir risk oluşturmaktadır (168). Artrit +kardit ve sadece karditi olan olgularımızda E148Q mutasyonu alel frekansımız (%17,5), ülkemizde sağlıklı toplumda görülen E148Q allel sıklığından (%13) yüksek saptanmış olup ve bu mutasyonun saptandığı 3 hastada orta ve ağır düzeyde kalp kapak yetersizliği gelişmesi, hastanın bir tanesinde perikardiyal efüzyon saptandığından ve salah ve ark. (164) yapmış olduğu bir çalışmada E148Q mutasyonunun perikardiyal efüzyon ile ilişkisi gösterildiğinden, çalışmamızda MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonu saptanan bireylerde akut romatizmal ateş varlığı ve hastalığın etkilenim şiddetinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandığından çalışmamız E148Q mutasyonun akut romatizmal ateş patogenezinde olası rol aldığını düşündürmektedir.

Sıklıkla Arap toplumlarında rastlanıldığı belirtilen A744S mutasyonu, Türk popülasyonunda % 4,84 olarak rapor edilirken (10) bizim çalışmamızda akut romatizmal ateş tanılı hastalarda artrit+kardit birlikteliği olan iki hastada %1,6 oranında saptanmıştır.

M680I mutasyonunun yurdumuzdaki FMF hastaları arasındaki allel frekansının %14 olduğu belirtilmektedir. M694V mutasyonu ile benzer etkilere sahip olduğunu rapor eden çalışmalar vardır. Sadece aritri olan iki olgumuzda M680I heterozigot mutasyonu vardı. Bu mutasyon hastaların birinde M694V mutasyonu ile kombine şekildeydi. Artrit+Kardit tanılı, 1. derece mitral yetmezliği ve 1. derece aort yetmezliği birlikteliği olan 1 olgumuzda ise M680I heterozigot mutasyonu vardı. Çalışmamızda Akut romatizmal ateş tanılı hastalarda M680I allel frekansı %2,5 olarak saptandı.

V726A mutasyonuna ülkemiz FMF hastaları arasında %9 sıklıkla rastlandığı belirtilmektedir. Düşük etkili bir mutasyon olarak tanımlanmasına karşın amiloidoz gelişen hastalar da rapor edilmiştir. Yeşilada ve ark. (10) çalışmasında, çalışma grubunda bu mutasyon %3.76 oranında belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ARA artrit+kardit tanılı, 1. derece mitral yetmezliği, hafif triküspit yetmezliği olan 1 (%0,8) hastada V726A mutasyonu saptandı.

Yeşilada ve arkadaşlarının 197 kişiden oluşan çalışma grubunda R761H mutasyonu (10) % 1,08 saptanmış, bizim çalışmamızda ise R761H mutasyonu sadece karditi olan 1 (%0,8) hastada görüldü. Türkiye'de çeşitli mutasyonları homozigot ya da heterozigot olarak taşıyan bireyler dikkate alındığında, ülkemizde %50 oranında M694V mutasyonu taşıyan bireye rastlanmıştır. M694V mutasyonuna Akdeniz mutasyonu adı verilmiştir. Söz konusu mutasyonun 2000 yıl önce tek bir atasal kromozomdan köken aldığı belirtilmektedir (10). Bizim çalışmamızda ARA lı hastalarda M694 mutasyonu alel frekansı %7,5, kontrol grubumuzda ise % 5 alel frekansında saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubumuzda M694V mutasyonu alel frekansı normal türk popülasyonundan düşük saptanmıştır.

Otoimmün hastalıklarda MEFV geni mutasyonu varlığı, hastalığın ciddiyetini ve ortaya çıkış şeklini değiştirebilir. FMF mutasyonlarının saptanması sonucunda öncelikle klinik tanı doğrulanmış olacak ve zaman kaybetmeden kolşisin tedavisine başlanması sağlanacaktır. Kolşisin tedavisi Ailesel Akdeniz ateşi hastalığı haricinde, MEFV geni mutasyonu olan başka hastalıklarda da kullanılabilir (169). Akut romatizmal ateş otoinflamatuar bir hastalık olup, MEFV geni ile ilişkisi saptanırsa özellikle steroid ve aspirin tedavisine destek amacıyla kolşisin eklenmesinin antiinflamatuar tedavide fayda sağlayacağı düşünülebilir. FMF tanısı konulmadan klinik bulguların benzerlik göstermesi nedeniyle hastaya yanlışlıkla ARA tanısı konulabilmektedir. Bu şekildeki hastalar özellikle artrit atakları sık tekrarlamıyorsa uzun süre penisilin profilaksisi almakta ve kolşisin tedavileri gecikmektedir. FMF tanılı hastalarının %5,5'inde akut romatizmal ateşe benzer gezici artrit, klinik ve laboratuvar bulguları görüldüğünü bildirilmiştir. MEFV gen incelemelerinde de M694V homozigot olan hastalarda, diğer mutasyonlara göre daha sık artrit görüldüğü belirtilmiştir (170). Doğan Demir'in 123 hastadan olan çalışmasında Ailesel Akdeniz ateşi tanısı almadan önce ataklar sırasında yanlışlıkla ARA tanısı alıp tedavi görmüş olma oranı %20,7 olarak saptanmıştır (142).

MEFV geni mutasyonları varlığı, otoimmün zeminde gelişen kardiyovasküler hastalıkların seyrini olumsuz etkileyebilir. FMF'li hastalar, artrit atakları sık tekrarlamıyorsa uzun yıllar ARA tedavisi verilerek amiloidoz gelişimi açısından ciddi risk altına girmekte ve kolşisin tedavisi alması gerekirken gereksiz penisilin

profilaksisi almaktadır. Yanlış veya eksik tanıların hastaya ve ülkeye getireceği maddi ve manevi zararları azaltmak için FMF gibi toplumumuzda sık saptanan bir hastalık açısından farkındalık yaratmak gerektiği net bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Akut romatizmal ateşin (ARA) multifaktöryel ve poligenik olabileceği, ARA patogeneğinde MEFV geni mutasyonlarının olası rol alabileceği, bu mutasyonları taşıyan hastaların akut romatizmal ateş gibi poststreptokoksik non süpüratif komplikasyonlara normal popülasyona göre daha eğilimli olduğu ve akut romatizmal ateşle birlikte MEFV geni mutasyon varlığının saptanması, hastalığın seyrini daha kötü etkileyeceğini düşünüyoruz. Bunu net olarak ortaya koymak için Ülkemizin farklı yörelerinde ARA tanılı hastalarda MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonlarının dizi analiz yöntemiyle araştırıldığı, daha geniş katılımın olduğu daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ülkemizde farklı merkezlerce yapılacak bu çalışmaların meta-analizi yapılarak bu mutasyonun ARA patogeneğinde rol alıp almadığı, bu mutasyonun bir varyasyon mu yoksa hastalık risk faktörü mü olduğu açığa kavuşacaktır. Perikardiyal efüzyonu olan hastalarda E148Q mutasyonu çalışılarak, bu mutasyonun perikardiyal efüzyondaki rolü netliğe kavuşacaktır.

Çalışmamızda sonuç olarak MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonu saptanan bireylerde akut romatizmal ateş varlığı ve hastalığın etkilenme şiddetinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Otoinflamatuvar hastalıklarda yapılan bu tür çalışmalar, fizyopatolojilerinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu tür hastalıklara neden olan faktörlerin araştırılması ile koruyucu ve tedavi edici yeni protokoller geliştirilebilecektir.

## 6. SONUÇLAR

1. Hasta grubundaki katılımcıların 37'si (%61,7) kadın, 23'ü (%38,3) erkektir. Kontrol (sağlıklı) grubundaki katılımcıların %19'u (%31,7) kadın, 41'i (%68,3) erkektir. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grupları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $\chi^2=9,67$   $p<0,05$ ). Hasta grubunda (n:37, % 61,7) kontrol grubuna göre kadınların sayısı daha fazladır. Kontrol grubunda erkek sayısı (n:41, %68,3) hasta grubuna göre daha fazladır. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olması çalışmamızın eksik yanıdır. Hasta grubundaki katılımcıların yaş ortalaması  $10,85\pm 2,44$ ; kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması  $10,57\pm 3,87$  olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $t=0,480$ ;  $p>0,05$ ).

2. Çalışmamızın genetik mutasyon analizleri incelendiğinde akut romatizmal ateş tanıli hastaların 15'inde tek bir alelde mutasyon saptanırken; iki alelde mutasyon saptanan hasta sayısı 11, üç alelde mutasyon saptanan hasta sayısı 1'idi. ARA tanıli hastalarda MEFV geni 2. ekzonu analiz edilip 10. ekzonu analiz edilemeyen hasta sayısı ise 6' idi.

3. ARA Artrit (Grup I), ARA Kardit (Grup II) , ARA Artrit+Kardit (Grup III) grupları arasında MEFV geni 2. ekzon mutasyonları varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $\chi^2=3,712$ ;  $p>0,05$ ).

4. ARA Artrit (Grup I), ARA Kardit (Grup II) , ARA Artrit+Kardit (Grup III) grupları arasında MEFV geni 10. ekzon mutasyonları varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $\chi^2=21,051$ ;  $p>0,05$ ). MEFV geni 10. ekzon mutasyonlarının hasta ve kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık göstermediği bulgusu elde edilmiştir ( $\chi^2=6,490$ ;  $p>0,05$ ).

5. Akut romatizmal ateş hastalarında en sık görülen mutasyon, E148Q mutasyonu idi. Hastaların 13 (%21,6)'inde bir ya da iki allelde E148Q mutasyonu saptandı. E148Q mutasyonu olan hastaların dağılımı gözden geçirildiğinde; bu hastaların 7 (%11,6)'inde homozigot, 1 (%1,6)'ünde bileşik heterozigot, 4 (%6,6)'ünde

heterozigot mutasyon ve 1 (%1,6)'ünde kompleks (üçlü) mutasyon olduğu görüldü. E148Q mutasyonunu ise Avrupa'da yaygın olarak belirtilirken ülkemizde sağlıklı toplumda E148Q allel sıklığı %13 olarak bildirilmekle birlikte bizim çalışmamızdaki sekans dizi analizi sonucu allel frekansımız % 17,5 saptanmış olup, ülkemizde sağlıklı toplumda görülen E148Q allel sıklığından (%13) yüksektir. Artrit+kardit birlikteliği olan, E148Q homozigot mutasyonu olan bir hastada 3.derece mitral yetmezliği, 1.derece aort yetmezliği, hafif triküspit yetmezliği ve perikardiyal efüzyon mevcuttu. E148Q homozigot mutasyonu saptanan ARA artit+karditli başka bir hastamızda 3.derece mitral yetmezliği, 2.derece aort yetmezliği, eser pulmoner kapak yetmezliği saptandı. ARA tanılı hastalarda E148Q mutasyonu varlığı tespit edilen üç hastada orta ve ağır düzeyde kalp kapak yetersizliği saptanmıştır. E148Q homozigot mutasyonu taşıyan bir hastamızda ise perikardiyal efüzyon tespit edilmiştir.

6. E148Q mutasyonunu takiben diğer sık görülen mutasyonlar sırasıyla; üç hastada (%5) M694V heterozigot, iki hastada (%3,3) M694V homozigot, iki hastada (%3,3) A744S heterozigot, iki hastada (%3,3) M680I (C->G) heterozigot, bir hastada (%1,6) V726A heterozigot, bir hastada (%1,6) R761H heterozigot, bir hastada (%1,6) R226H heterozigot mutasyonu, bir hastada (%1,6) M694V/M680I (C->G) bileşik heterozigot, bir hastada (%1,6) E148Q/E148Q/M694V kompleks heterozigot mutasyonu saptandı. Hasta ve kontrol grubumuzda M694V mutasyonu allel frekansı normal türk popülasyonundan düşük saptanmıştır.

7. MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonunun akut romatizmal ateş tanısı bulunan hasta grubunda (Grup I+Grup II+Grup III) kontrol grubuna (Grup IV) göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulgusu elde edilmiştir ( $X^2=5,648$ ;  $p<0,05$ ). MEFV geni 2. ekzon E148Q mutasyonu varlığı, akut romatizmal ateş tanısı bulunan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Otoinflamatuvar hastalıklarda yapılan bu tür çalışmalar, fizyopatolojilerinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu tür hastalıklara neden olan faktörlerin araştırılması ile koruyucu ve tedavi edici yeni protokoller geliştirilebilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Saltık L. Akut Romatizmal Ateş. *The Journal of Current Pediatrics. Güncel Pediatri* 2007;5(1):1.
2. Akalın F. Akut Romatizmal Ateş ve Yenilikler. *Türk Pediatri Arşivi* 2007;42:85-93.
3. Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet* 1997;349(9056):935-42.
4. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute Rheumatic Fever. *Lancet* 2005; 366 (9480):155-66.
5. Sanyal SK. Acute rheumatic fever and its sequelae during childhood. Historical perspective and a global overview. *Indian Pediatr* 1987;24(4):275-94.
6. Community control of rheumatic heart disease in developing countries:2. Strategies for prevention and control. *WHO Chron* 1980;34(10):389-95.
7. Zaman MM, Rouf Ma, Haque S, Khan LR, Chowdhury NA, Razzague SA, et al. Does rheumatic fever occur usually between ages of 5 and 15 years? *Int J Cardiol* 1998;66(1):17-21.
8. Keser G, Doğanavşargil E. "Akut Romatizmal Ateş", (eds:Gümüşiş G ve Doğanavsargil), Klinik Romatoloji, Deniz matbaası, İstanbul1999:349-58.
9. El-Shanti H, Abdel Majeed H, El-Khateeb M. Familial Mediterraneanfever in Arabs. *Lancet* 2006;367(9515):1016–24.
10. Yeşilada E, Savacı S, Yüksel S, Gülbay G, Otlı G, Kaygusuzoglu E. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Düşünülen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;12(4):235-38.



11. 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.
12. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999;26(4):890-97.
13. Ilowite 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(2):129-37.
14. Stojanovic KS, Delmas Y, Torres PU, Peltier J, Pelle G, Je´ru I, 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;0:1–4
15. Anıl, H, Ailesel akdeniz ateşi olan hastalarda oksidatif stres gen polimorfizmlerinin araştırılması, uzmanlık tezi, , *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Isparta, 2009:43-45.
16. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schönlein-Henoch syndrome in patients with FMF. *Arthritis Rheum* 1982;25(1):42-7
17. Savi M, Asinari G, Gaudio V, Olivetti G, Neri TM. . Unusual immunologic findings in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1978;138(4):644-45.
18. Reimann HA, Coppola ED, Villegas GR. Serum complement defects in periodic diseases. *Ann Intern Med* 1970;73(5):737-40.

19. Zlotnick A, Levo Y, Fischel R, Ehrenfeld M, Levy M, Shouval D, et al. Circulating immune complexes in familial Mediterranean fever, systemic lupus erythematosus and HBsAg carriers. *Harefuah* 1979;(3-4):55-7
20. Tekin M, Yalçınkaya F, Turner N, Cakar N, Koçak H. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: A pathogenetic relationship? *Clin Rheumatol* 1999;18(6):446-49.
21. Carroll JD, Feldman T. Percutaneous mitral balloon valvotomy and the new demographics of mitral stenosis. *JAMA* 1993;270(14):1731-36.
22. Ozer S, Halkaoğlu O, Ozkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J. Pediatr* 2005;47(2):120-24.
23. Veasy LG, Lloyd Y. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United State. *J Pediatr* 1994;124(1):9-16.
24. Moss and Adams, Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. (eds, Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ ), Philadelphia, Lipincott Williams & Wilkins;2001:1226-41.
25. Ayoub EM. Resurgence of rheumatic fever in the United States: the changing picture of preventable illness. *Postgrad Med* 1992;92(3):133-42.
26. Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme Ş. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1978;7:50-2
27. Tokel K 1980-1984 ve 1985-1989 dönemleri akut romatizmal ateş olgularının karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, *Dr. Sami Ulus Çocuk Hastalıkları*, Ankara;1991
28. Da Silva NA, Pereira BA. Acute rheumatic fever. Still a challenge. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:545-68.

- 29.** Olmez U, Turgay M, Ozenirler S, Tutkak H, Duzgun N, Duman M et al. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand J Rheumatol* 1993;22(2):49-52.
- 30.** Guedez Y, Kotby A, El Demellawy M, Galal A, Thomson G, Zaher S et al. HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. *Circulation* 1999;99(21):2784-90.
- 31.** Tunger, A, Çavuşoğlu, C, Korkmaz, M, . Streptokoklar ve Enterokoklar. Mikrobiyoloji. Asya Tıp Yayıncılık. 4. Baskı, İzmir:2005:48-56
- 32.** Levinson W, Jawetz E. Gram pozitive cocci in Medical Microbiology and Immunology. a Lange medical book. Simon & Schuster co. 5 th ed. Stanford Connecticut 1998:78-86.
- 33.** Ayoup EM, Marjeed HA, Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(4):306-10.
- 34.** Quinn A, Kosanke S, Fichetti VA, Factor SM, Cunningham MW. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal M protein. *Infect Immun* 2001 Jun;69 (6):4072-80
- 35.** El Said GM. Sanour KA. Acute Rheumatic Fever. In The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Garson A. Bricker JT. Mcnamara DG. eds. Lea and Febiger. Philadelphia/ London;1990:1485-1500.
- 36.** Özer S, Hacettepe Ü. Ped. Kardiyoloji. Ders notları. www. medinfo. hacettepe.edu. tr.
- 37.** Daie JB and Beachey FH. Multiple Heart Cross-reactive epitopes of streptococcal M proteins. *J Exp Med.* 1985;161(1):113-22.

- 38.** Khanna AK, Buskirk DR. Presence of a nan-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest.* 1989;83(5):1710-16.
- 39.** Kaur S, Kumar D, Grover A. Ethnic differences in expression of susceptibility marker(s) in rheumatic fever/rheumatic heart disease patients. *Int J Cardiol* 1998;64(1):9-14.
- 40.** Kumar D, Kaur S. Further observation and characterization of monoclonal antibodies reacting with B cell alloantigens associated with rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Lab Clin Med* 2000;135:287-93.
- 41.** Asay A, Giles R, Veasy LG, Hill HR, Ware J, Nichols CR. Acute rheumatic fever-Utah. *MMWR* 1987;36(8):108-15
- 42.** Otto CM. Valvular regurgitation: diagnosis, quantitation and clinical approach. Textbook of clinical echocardiography. Second edition. Saunders Company; 2000, pp. 265–300.
- 43.** Mason T, Fisher M, Kujala G, Acute rheumatic fever in Northern Italy. *J Pediatr* 1989;114:334-45
- 44.** Bonora G, Rogari P, Acerbi L, Frattini D, Perletti L. Outbreak of acute rheumatic fever in Northern Italy. *J Pediatr.* 1989;114(2):334-35.
- 45.** Kaplan EL. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease; elusive after half a century of clinical, epidemiological and laboratory investigation, *Heart* 2005;91:3-4
- 46.** Fae KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmune* 2005;24:101-09

47. Gene H. Stolleman: Rheumatic fever in the 21th century. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:806-14
48. Yeğın O, Coşkun M, Ertuğ H. Citokines in acute rheumatic fever. *Eur J Pediatr.* 1997;156(1):25-9.
49. Narula J, Chopra P, Talwar KK, Reddy KS, Vasani RS, Tandon R, et al. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis? *Circulation* 1993;88(5pt1):2198-2205
50. Frederick J. Schoen. The Heart in Robbins Pathological Basis of Disease. Cotran RS. Kumar V. Collins Teds. WB. Saunders Co. 6 th century. *Philadelphia* 1999:570-72.
51. Wedu BG. McGuire JW. Origin of the Aschoff body. *Ann Rheu Dis* 1963;22:127-31.
52. Hutchins GM. Paige KT. Possible Origin of cardial Aschoff bodies of rheumatic fever from nerves. *John Hopkins Med J.* 1973;132:315-19
53. Chopra P, Wanniang J, Sampath Kumar A, Immunohistochemical and histochemical profile of Aschoff bodies in rheumatic carditis in excised left atrial appendages: an immunoperoxide study in fresh and paraffin embedded tissue. *Int J Cardiol* 1992;3482:199-07
54. Baştürk, A. Akut romatizmal ateşli hastaların klinik yönden değerlendirilmesi ve ekokardiyografik izlem bulguları, uzmanlık tezi, Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2008:14
55. Ferrieri P, Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones criteria workshop. *Circulation* 2002;106(19):2521-23.

- 56.** Writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki Disease of the council on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever. Jones criteria 1992 update. *JAMA* 1992;268:2069-73.
- 57.** Pereira BA, da Silva NA, Andrade LE, Lima FS, Gurian FC, de Almeida Netto JC. Jones criteria and underdiagnosis of acute rheumatic fever. *Indian J Pediatr.* 2007;74(2):117-21.
- 58.** Ralph A, Jcups S, McGough K, McDonald M, Currie BJ. The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high incidence population:a prospective study and proposed guidelines for diagnosis in Australias Northern Territory. *Heart Lung Circ.* 2006;15(2):113-18.
- 59.** Anita K, M. Zaidi and Donald A. Goldman. Rheumatic fever in The Nelson Textbook of Pediatrics. (eds:Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF) WB Saunders Company. 18 th edition. Philadelphia 2007:1140-45.
- 60.** Shulman ST, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:562-65.
- 61.** Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatric Infect Dis J* 2006;25:743-46.
- 62.** Tutar E, Akut Romatizmal Ateş ve Poststreptokoksik Reaktif artrit. Türkiye Klinikleri *J Pediatr Sci* 2008;4(3):107-13.
- 63.** Williamson L, Bowness P, Mowat A, Ostman-Smith I. Difficultiesin diagnosing acute rheumatic fever-arthritis may be short lived and carditis silent. *BMJ* 2000;320:362-65.

- 64.** Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006; 112: 91-8.
- 65.** Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. *Circulation* 1999;100:1576-81
- 66.** Hochberg MC (ed) Rheumatology. 3rd edition. Mosby. *Phildelphia* 2003;1131-41.
- 67.** Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: The Science and practice of Pediatric Cardiology. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1998:1691-1724.
- 68.** Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams Heart Disease in infants, children and adolescents. Allen HD, Gutgesel HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). 6th ed. *Philadelphia*: Lippincott Williams and Wilkins 2001:1226-41.
- 69.** Veasy LG. Rheumatic fever: T. Duckett Jones and the rest of the story *Cardiol Young*. 1995;5:293–301.
- 70.** Mohindro R, Pannu HS, Mohan B. Et al. Syncope in a middle aged male due to acute rheumatic fever. *Indian Heart J* 2004;56:668-69
- 71.** Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. , Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15:514-16
- 72.** Unal N, Kosecik M, Saylam GS, Kır M, Paytoncu S, Kumtepe S, Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 2005;103:217-18
- 73.** Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişken yüzü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2004;4:359-60.

- 74.** Tubridy-Clark M, Carapetis JR, Subclinical carditis in rheumatic fever:A systematic review. *Int J Cardiol* 2007;119:54-8.
- 75.** Caldas AM, Terreri MRA, Moises VA, Silva CMC, Carvalho AC, Hilario MOE. The case for utilizing more strict quantitative Doppler echocardiographic criteria for diagnosis of subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2007;17:42-7.
- 76.** National Heart Foundation (New Zealand) , [www.nhf.org.nz/files/ Guide for use of echocardiography in acute rheumatic fever.](http://www.nhf.org.nz/files/Guide%20for%20use%20of%20echocardiography%20in%20acute%20rheumatic%20fever.pdf)
- 77.** Onat T, Akut romatizmal ateş ve romatizmal kardit. Romatizmal kardit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kitabı, Eksen Basın Yayın, İstanbul1999:558-95.
- 78.** Currie BJ, Carapetis JR, Rheumatic chorea in Northern Australia:a clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child* 1999;80:353-58
- 79.** Williams RC:Acute Rheumatic fever, (eds:Rudy S, Harris ED, Sledge CB). Kelleys Textbook of Rheumatology, 6. baskı, WB Saunders Company 2001. sf:1529-40.
- 80.** Amigo MCarmen, Martinez-Lavin M, Reyes P. Acute Rheumatic fever. *Rheum Dis North Americ*;1993 19(2):333-50.
- 81.** Snider LA, Sachdev V, Mac Karonis JE, St. Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in PANDAS Subgroup. *Pediatrics* 2004;114:748-51.
- 82.** Massie BM, Amidon TM, Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (eds:Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA), Current medical diagnosis and treatment 2002;445-47.
- 83.** Carapetis J. R, Currie B. J, Good M. F, Towards understanding the pathogenesis of rheumatic fever. *Scan J Rheumatol* 1996;25:127-31.



- 84.** Ralph C, Williams Jr, Understanding Rheumatic fever. *Scan J Rheumatol* 1996;25:132-33.
- 85.** Eelevli M, Celebi A. Cardiac involvement in Sydenhams chorea:clinical and Doppler echocardiographic findings. *Acta Paediatr* 1999;88:1074-77.
- 86.** Veasy LG. Time to take sounding in acute rheumatic fever. *The Lancet* 2001;357:1994-95
- 87.** Geasch WH, Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever, Jones Criteria 1992 update. *JAMA* 1992;268 (15):2069-73.
- 88.** 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.
- 89.** 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.
- 90.** Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review *Eur J Rheum* 2014;1:21-33
- 91.** Gedalia A:Hereditary Periodic Fever Syndromes, (eds:Nelson E, Behrman E). Textbook of Pediatrics. *Philadelphia*, WB Saunders 2008:1030-31.
- 92.** Majeed HA, Barakat M, Familial Mediterranean Fever in children:analysis of 88 cases, *Eur. J Paediatr* 1989;148:636-41.
- 93.** Binotto MA. Guillherme L. Tanaka AC. Rheumatic Fever. *Images Paediatr Cardiol* 2002;11:12-25

- 94.** Karaaslan S, Demirören S, Oran B, Baysal T, Başpınar O, Ucar C, Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2003;13:500-05.
- 95.** Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC, Comparative study of clinical and doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol* 2006;86:32-8.
- 96.** Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005;91:1019-22.
- 97.** McDonald M, Brown A, Noonan S, Carapetis JR. Preventing recurrent rheumatic fever:the role of register based programmes. *Heart* 2005;91:1131-33.
- 98.** Feinstein AR, Mossa R. Prognostic significance of valvuler involvement in acute rheumatic fever. *N Eng J Med* 1959;260:1001-07.
- 99.** Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A twenty-year report on 1000 patients folloved since childhood. *Circulation* 1961;4:836-43.
- 100.** Gök H, Akut Romatizmal Ateş Klinik Kardiyoloji. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri , İstanbul 1996:327-36.
- 101.** Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitisand prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics* 1995;96:758-65.
- 102.** Lue HC, Wu MH, Wang JK, Wu FF, Wu YN. Longterm outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks. *J Pediatr* 1994;125:812-16.

- 103.** Todd JK. Rheumatic Fever. in The Nelson Textbook of Pediatrics, (eds.: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB), W. B. Saunders Company, 16. ed, Philadelphia 2000;:806-10.
- 104.** Marshall RL, Ibuprofen and aspyrin in acute rheumatic fever. *JAMA* 1990;263:1633-34.
- 105.** United Kingdom and United States joint report on rheumatic heart disease: The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease 10 years report of a cooperative-clinical trial of ACTH, cortizone and aspyrine. *Circulation* 1965;32:457-76.
- 106.** Ozer S, Hallkaoğlu O, Ozkutlu S, Celiker A, Alehan D, Karagoz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2005;47:120-24.
- 107.** Deigton C. B hemolytic streptococci and reactive arthritis in adults *Ann Rheum Dis* 1993;52:475-82.
- 108.** Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial mediterranean fever and evidence of a high a carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-55.
- 109.** Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean fever in Turkey, (eds:Sohar E, Gafni J, Pras M) Proceeding of the I. International Conference on FMF, Tel Aviv: *Freund*1997:66-71.
- 110.** Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean fever, *Pediatr Nephrol* 2003;18:853-59.
- 111.** Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşi. Klinik Romatoloji, İstanbul, Deniz Matbaası, Ege Romatoloji 1999;467-74.

- 112.** Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever; A survey of 470 cases and review of the literature, *Am J Med* 1967;227-53
- 113.** Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75(2):216-19.
- 114.** Cattan D, Delpech M, Fievre mediterraneenne familiale (maladie periodique):*Hepato-Gastro* 1996;3:369-76.
- 115.** Öztürk, A, Tek taraflı mutasyon taşıyan Türk FMF hastalarında MEFV geni mutasyonlarının taranması, uzmanlık tezi, *Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü* ,2009:18-19.
- 116.** Pras M, Familian Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol* 1998;27:92-97.
- 117.** Goldfinger S. E, Colchicine for familial Mediterranean Fever. (Letter) *New Eng J Med* 1972;287:1302-03
- 118.** Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalises with actin filaments. *Blood*. 2001;98(3):851-9.
- 119.** Bernot A, Da Silva C, Petit JL, Cruaud C, Caloustian C, Castet V,et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet* 1998;7(8):1317-25.
- 120.** Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et all. Phenotype-genotype correlationin FMF: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet*. 1999;7(3):287-92.

- 121.** The French FMF Consortium. Candidate gene for familial Mediterranean fever. *Natur Genet* 1997;17:25-31.
- 122.** Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-64.
- 123.** Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: The retention leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother* 1989;43:763-69.
- 124.** Notarnicola C, Didelot MN, Kone-Paut I, Seguret F, Demaille J, Toitou I. Reduced MEFV messenger RNA expression in patient with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2002;46(10):2785-93.
- 125.** 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.
- 126.** Cassidy TJ, Patty RE. Periodic fever syndromes. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. Sixth Ed. WB. Saunders 2011:643-46.
- 127.** Yu J-W, Wu J, Zhong Z, Data P. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF- $\kappa$ B, via ASC oligomerization. *Cell Death and Differentiation* 2006;13:236-49.
- 128.** 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.
- 129.** Direskeneli H1, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. . Serum soluble intercellular adhesion molecule-1 and IL-3 levels in FMF. *J Rheumatol* 1999;26(9):1983-86.

**130.** Nussbaum RR. Thomson & Thompson Tıbbi Genetik. Çev Ed 6. Baskı, Güneş Yayıncılık 2005:17-32.

**131.** Akar N, Klinik Moleküler Patolojiye Giriş. Ankara, AÜTF Antip AŞ Yayınları 1999:10-15

**132.** Klug, W. and M. Cummings. Genetik Kavramlar , Palme Yayını 2012:35-56.

**133.** Ramush A. Bejiqi, Ragip Retkoceri, Naim Zeka, Hana Bejiqi,Arber Retkoceri Heart Lesion After the First Attack of the Rheumatic Fever 22 Years Experience in Single Centre .Med Arch. 2015 F; 69(1): 49–53.

**134.** Jackson SJ, Steer AC, Campbell H. Systematic Review:Estimation of global burden of non-suppurative sequelae of upper respiratory tract infection= rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis.*Trop Med Int Health* 2011;16:2-11.

**135.** Stanford T. Shulman, Gene H. Stollerman, Bernard Beall, James B. Dale, Robert R. Tanz . Why acute rheumatic fever has virtually disappeared in the U.S. *International Congress Series*. 2006;1289:285-88.

**136.** Rush CM, Govan BL, Sikder S, Williams NL, Ketheesan N. Animal models to investigate the pathogenesis of rheumatic heart disease. *Front pediatr* 2014;2:116.

**137.** Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. *BMJ* 2006;333:1153-56.

**138.** Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):17-23

**139.** Aksu G, Bayram N, Ulger Z, Ozturk C, Ozyurek RA, Bakiler RA, et al. Inverse relationship between the ratio of ICAM-1 expressing lymphocytes and

serum TGF-b1 concentrations in acute rheumatic fever. *J Autoimmun.* 2005;25(2):141-49.

**140.** Berdeli A, Celik HA, Özyürek R, Aydın HH. Involvement of immunoglobulin FcgRIIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. *Clin Biochem* 2004;37:925-29.

**141.** Berdeli A, Celik HA, Ozyürek R, Dogrusoz B, Aydın HH. TRL-2 gene Arg 753GIn polymorphism is strongly associated with acute rheumatic fever in children *J Mol Med (Berl).* 2005;83(7):535-41.

**142.** Doğan Demir, A ,Çocukluk Çağı Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Klinik ve Epidemiyolojik Özelliklerin Belirlenmesi ve Bu Özelliklerle Sık Görülen Mutasyonlar Arasındaki İlişkilerin Araştırılması, uzmanlık Tezi, *Istanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği*, İstanbul, 2007:53.

**143.** Cobankara V, Fidan G, Türk T, Zencir M, Colakoğlu M, Ozen S. The prevalence of familial Mediterranean Fever in the Turkish province of Denizli:a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:27–30.

**144.** İlhan İ, Tınaztepe K, Tınaztepe B. Poliartritis nodosa ve Ailevi Akdeniz Ateşi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi* 1989;32:151-57.

**145.** Özdoğan H, Ansoy N, Kasarçopur Ö. Vaskulitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24:323-27.

**146.** Dönmez O, Yıldırım NS, Durmaz O. Henoch Schönlein Purpuralı 137 Olgunun 10 Yıllık Retrospektif Değerlendirilmesi, *Güncel Pediatri* 2011;9:63-7.

**147.** Nikibakhsh AA, Houshmand M, Bagheri M, Zadeh HM, Rad IA. MEFV gene mutations (M694V, V726A, M680I, and A744S) in Iranian children with Henoch Schönlein purpura. *Pneumologia* 2012;61(2):84-7.

- 148.** Bayram C, Demircin G, Erdoğan O, Bülbül M, Caltik A, Akyüz SG, Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch Schönlein purpura. *Acta Paediatr* 2011;100(5):745-49.
- 149.** Dogan CS, Akman S, Koyun M, Bilgen T, Comak E, Gokceoglu AU. Prevalence and significance of the MEFV gene mutations in childhood Henoch Schönlein purpura without FMF symptoms. *Rheumatol Int* 2013;33(2):377-80.
- 150.** Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's disease in familial Mediterranean fever: characterization of between the two diseases *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(5):286-95.
- 151.** Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quellec AL, Picco P. MEFV mutations in Behçet's disease. *Hum Mut* 2000;16(3):271-72.
- 152.** Topçuoğlu M A, Karabudak R. Familial Mediterranean fever and multiple sclerosis. *J Neurol* 1997;244:510-514.
- 153.** Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):1-11.
- 154.** Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet* 2000;355(9201):378-79.



- 155.** Infervers database. The registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/search.php?n=1> . Erişim Tarihi: 25. 03. 2015.
- 156.** Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mutat.* 2000 Jan;15(1):118-19.
- 157.** Grimaldi MP, Candore G, Vasto S, Caruso M, Caimi G, Hoffmann E, et al. Role of the pyrin M694V (A2080G) allele in acute myocardial infarction and longevity: a study in the Sicilian population. *J Leukoc Biol.* 2006;79(3):611-15.
- 158.** Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature *Am J Med* 1967;43:227-53.
- 159.** E Tutar, N Akar, S Atalay, E Yılmaz, E Akar, F Yalçinkaya. Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in patients with rheumatic heart disease *Heart* 2002;87:568–69
- 160.** Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Recurrent polyserositis. Amsterdam:*Elsevier North-Holland* 1981:32–4.
- 161.** Yalçinkaya F, Ince E, Uçar T, Ozkaya N, Tekin M, Elhan AH, et al. Antistreptococcal response is exaggerated in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2002 ;21(5):378-81.
- 162.** Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1998 Dec;25(12):2445-49.

- 163.** Akar S, Solmaz D, Gerdan V, Soysal O, Onen F, Akkoç N. Ankilozan Spondilit, Behçet Hastalığı ve Ailevi Akdeniz Ateşi Arasındaki İlişki: Türk Hastalarda Yapılan Çalışmaların Meta-Analizi. XI Ulusal Romatoloji Kongresi; 1992 Ekim 16-20;Antalya, Türkiye,*RAED Dergisi* 2011;3(Suppl):36.
- 164-**Salah S, Hegazy R, Ammar R, Sheba H, Abdel L. MEFV gene mutations and cardiac phenotype in children with familial Mediterranean fever: a cohort study. *Pediatric Rheumatology* 2014;12(5):1-7.
- 165.** Tchernitchko D, Legendre M, Cazeneuve C, Delahaye A, Niel N, Amselem S. The E148Q *MEFV* allele is not implicated in the development of familial Mediterranean fever. *Hum Mutat* 2003;22(4):339-40.
- 166.** Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002;10(2):145-49.
- 167.** Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al.Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1599-1605.
- 168.** Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial mediterranean fever. *Am J Hum Genet.* 2000;67(5):1136-43.
- 169.** Ben-Chetrit E, Peleg H, Amar S, Heyman SN. The spectrum of MEFV clinical presentations--is it familial Mediterranean fever only, *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(11):1455-59.
- 170.** Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Cattan D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients sufferingfrom familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet.* 1998;6(1):95-7.

- 171.** Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol.* 2009 ;146(5):467-78.
- 172.** Ryan JG, Masters SL, Booty MG, Habal N, Alexander JD, Barham BK, et al. Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein, *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1383-88.
- 173.** Cunningham MW. Streptococcus and rheumatic fever. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 ;24(4):408–416.
- 174.** Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the People, Some of the Time: Susceptibility to Acute Rheumatic Fever, *Circulation.* 2009;119(5):742-53.