



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
İSTANBUL
UMRANIYE EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI ve HASTALIKLARI

**ÇOCUKLUK Ağ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
TANILI HASTALARDA EŞLİK EDEN KOMORBİD
DURUMLARIN VE KOMPLİKASYONLARIN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Leyla Gizem BOLAÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI ve HASTALIKLARI

ÇOCUKLUK Ağ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
TANILI HASTALARDA EŞLİK EDEN KOMORBİD
DURUMLARIN VE KOMPLİKASYONLARIN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Leyla Gizem BOLAÇ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Betül SÖZERİ

Uzm. Dr. Ferhat DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi, görgü, bilimsel tecrübeleri ile bana önderlik ederek bilimsel ufkumu genişleten, klinik içi ve dışı tüm sorunlarımda yardımcı olan aynı zamanda tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde bana yardımcı olan, destek, ilgi ve anlayışını esirgemeyen idealimdeki hekim, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Betül SÖZERİ'ye;

Eğitimimde özveriyle bize destek olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Mehmet KARACAN'a;

Eğitim sürecime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde görevli tüm hocalarıma, başasistanlara, yan dal uzmanlarına ve tüm uzmanlara;

Uzmanlık eğitimime başlangıç yaptığım Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde bulunduğum sürece yetişmemde bana içtenlikle zaman ayırıp bilgi ve deneyimlerini aktararak her zaman beni destekleyen hocalarım, uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Her zaman destekleyicim olan Dr. Özgün Türe TEKİN ve Dr. Nergis Selin GÜL'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Oya TAŞDEMİR, Dr. Ceyda AYDIN, Dr. Mücahit Oğuz Kaan TÜRK, Dr. Kubilay OSKAY, Dr. Ertuğrul İNAN ve tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, hastanemiz personel ve memurlarına;

Desteğini ve sevgisini her daim yanımda hissettiğim Dr. Safa ÖZYILMAZ'a;

Beni bu günlere getirirken hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, her an varlıklarını yanımda hissettiğim, her türlü zorluğa benimle birlikte göğüs geren ve her zaman bana örnek olan sevgili babam Dr. Şahap BOLAÇ, annem Serap BOLAÇ, ablam Dyt. Gamze YAVAŞOĞLU, eşi Ozan YAVAŞOĞLU ve güzeller güzeli yeğenim Zeynep YAVAŞOĞLU'na;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.
Dr. Leyla Gizem BOLAÇ
İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iv
ŞEKİLLER.....	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3 Epidemiyoloji.....	4
2.1.4 Genetik.....	4
2.1.5 Patogenez.....	5
2.2 Klinik Bulgular.....	6
2.2.1 Ateş	7
2.2.2 Karın Ağrısı	7
2.2.3 Eklem Tutulumu	8
2.2.4 Göğüs ağrısı	9
2.2.5 Cilt Tutulumu.....	10
2.2.6 Kas Bulguları	10
2.2.7 Skrotal Tutulum	11
2.2.8 Nörolojik Tutulum	11
2.2.9 Splenomegali, Hepatomegali	11
2.2.10 Amiloidoz Dışındaki Böbrek Bulguları	11
2.2.11 Komorbid Durum ve Hastalıklar.....	12
2.2.12 Subklinik İnflamasyon ve Etkileri	14
2.3 Tanı.....	15
2.3.1 Laboratuvar Bulguları.....	16

2.3.2 Genetik Değerlendirme.....	17
2.4 Ailevi Akdeniz Ateşinde Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	17
2.5 Ayırıcı Tanı	20
2.6 Amiloidoz.....	20
2.7 Tedavi ve Takip Önerileri	22
2.7.1 Tedavi	22
2.7.2 Tedavi Direnci ve Diğer Tedavi Seçenekleri.....	24
2.7.3 FMF Tedavi ve Takip Önerileri.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	57
7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER.....	71
Ek 1: Etik Kurul Onay Belgesi.....	71
Ek 2: Özgeçmiş	74

TABLULAR

Tablo 1: Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığında Görülen Belirti ve Bulguların Sıklığı.....	12
Tablo 2: Tel-Hashomer Tanı Kriterleri.....	16
Tablo 3: Türk Çocuklarında Çocukluk Çağında FMF Tanısı İçin Belirlenen Kriterler	16
Tablo 4: PRAS'ın Hastalık Şiddet Skorlaması.....	17
Tablo 5: Mor'un Hastalık Şiddet Skorlaması	18
Tablo 6: Mor'un Hastalık Şiddet Skorlamasının Çocuk Yaş Grubu İçin Revize Edilmiş Hali	18
Tablo 7: AİDA Aylık Değerlendirme Formu	19
Tablo 8: Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Değişik Etnik Gruplardaki Amiloidoz Prevelansı	21
Tablo 9: Semptomatik FMF'de Önerilen Kolşisin Dozları	23
Tablo 10: EULAR FMF Tedavi ve Takip Önerileri.....	26
Tablo 11: Hastaların Demografik Özellikleri	29
Tablo 12: Kilo ve Boy Percentil Dağılımı	30
Tablo 13: Hastaların Anne ve Baba Memleketlerinin Bölgelere Göre Dağılımı, Akraba Evliliği ve Ailede FMF Varlığı	32
Tablo 14: MEFV Gen Dağılımı	33
Tablo 15: MEFV Gen Mutasyon Allel Sıklığı	34
Tablo 16: Kolşisin Tedavi Uyumu,Kolşisin Yan Etkileri, Hastaya Kolşisin Tedavisini Veren Kişi (kendi/ebeveyn), Tedavi Direnci	36
Tablo 17: Subklinik İnflamasyon Varlığı ve Komplikasyonlarının Hasta Sayısı	37
Tablo 18: Subklinik Komplikasyonlar ve Hasta Sayısı.....	37
Tablo 19: Subklinik İnflamasyon Varlığı ve Komplikasyonları	37
Tablo 20: Subklinik İnflamasyon Varlığı ile PRAS Skoru,Tanı Yaşı ve Hastalık Süresi.....	39
Tablo 21: M694V Mutasyonu ile Subklinik İnflamasyon, Kolşisin Direnci, Kolşisin Uyumu, Ailede FMF Varlığı.....	40

Tablo 22: Komorbid Hastalıklardan Direkt İlişkili,Otoimmün Direkt İlişkili ve Otoimmün İnsidental Hastalıklar	40
Tablo 23: Komorbid Hastalıklardan İnsidental Saptanan Hastalıklar	41
Tablo 24: Direkt İlişkili Hastalığı olan Hasta Sayısı ve Yüzdesi	41
Tablo 25: Direkt İlişkili Hastalığı Olan Hastalarda Subklinik İnflamasyon, Ailede FMF Varlığı, M694V Mutasyon Varlığı, Kolşisin Direnci, Kolşisin Uyumu Değerlendirilmesi.....	42
Tablo 26: Direkt İlişkili Hastalığı Olan Hastalarda PRAS Skoru, Tanı Yaşı, Hastalık Süresi Değerlendirilmesi.....	43
Tablo 27: Otoimmün Direkt İlişkili Hastalığı olan Hasta Sayısı ve Yüzdesi.....	43
Tablo 28: Otoimmün Direkt İlişkili Hastalığı Olan Hastaların Genel Özellikleri.....	44
Tablo 29: Otoimmün Direkt İlişkili Hastalığı Olan Hastaların Diğer Bulgular ile Karşılaştırılması	45

ŞEKİLLER

Şekil 1: Hastaların Anne Memleketlerinin Bölgelere Göre Dağılımı	30
Şekil 2: Hastaların Baba Memleketlerinin Bölgelere Göre Dağılımı	31
Şekil 3: Atak Sırasındaki Klinik Bulguların Dağılımı	33
Şekil 4: Subklinik İnflamasyon ve Komplikasyonların Yüzdesi	38



KISALTMALAR

AAA, FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ARA	: Akut Eklem Romatizması
ASC	: Apoptozla İlişkili Protein
ASO	: Anti Streptolizin O
BH	: Behçet Hastalığı
BH	: Behçet Hastalığı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CAPS	: Kryopyrin İlişkili Periodik Sendrom
CH	: Crohn Hastalığı
CINCA	: Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz Artropati Sendromu
CRP	: C-reaktif Protein
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite
ELE	: Erişim Benzeri Eritem
EMG	: Elektromiyografi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği
GN	: Glomerülonefrit
GÖR	: Gastroözefageal Reflü
HIDS	: Hiperimmünglobulin D Sendromu
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
HSP	: Henoch-Schönlein Purpurası
IL	: İnterlökin
INF-α	: Interferon Alfa
İBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
İBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
JİA	: Juvenil İdiopatik Artrit
KD	: Kawasaki Hastalığı
KD-FMF	: Kolşisin Dirençli Ailevi Akdeniz Ateşi
MEFV	: Ailesel Akdeniz Ateşi Geni
MKD	: Mevalonate Kinase Eksikliği

MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NALP3	: The Nucleotide Binding Domain, Leucine-Rich Repeat/Pyrin Domain Containing-3
NASH	: Alkolik Olmayan Steatohepatit
NLR	: Nükleotit Bağlayıcı Benzeri Reseptör
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Sayısı
NSAİİ	: Non-steroid Antiinflamatuvar
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OR	: Otozomal Resesif
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenopati Sendromu
PFMS	: Uzamış Febril Miyalji
PYD	: Pyrin Etki Alanı
SAA	: Serum Amiloid A
SLE	: Sistemik Lupus Eritomatozis
SpA	: Spondiloartropati
SSRI	: Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SSRI	: Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TRAPS	: Tümör Nekrosis Faktör Reseptörü İlişkili Sendrom
VUR	: Vezikoüretal reflü

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA EŞLİK EDEN KOMORBİD DURUMLARIN VE KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Leyla Gizem BOLAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), ateşe eşlik eden tekrarlayıcı artrit, erizipel benzeri cilt lezyonu ve/veya serozit atakları ile karakterize, otozomal resesif kalıtım gösteren ülkemizde en sık görülen, monogenik otoinflamatuvar hastalıktır. Ataklar 6 saat ile 3 gün aralığında sürer ve izleminde kendiliğinden geriler. Yakınma dışı ara dönemlerde hastalar tamamen semptomsuzdur. Tanı koymak için hem erişkin hem de çocuk hastalarda ilk olarak Tel Hashomer kriterleri geliştirilmiştir. dir. Hastaların çoğunluğunda kolşisin tedavisi, inflamasyonu baskılamada ve atakları önlemede yeterli olabilmektedir. Hastaların %5'inde yaş ve vücut ağırlığına göre yeterli dozda kolşisin tedavisine rağmen 6 ay boyunca ayda 1 veya daha fazla atak olmakta ve bu hastalar kolşisin dirençli AAA olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca yapılan çalışma verilerine göre kolşisin tedavisi altındaki hastaların %30'unda, hastalığın ataksız dönemlerinde yükselmiş akut faz reaktan düzeyleri gösterilmiş ve ataksız dönemde de hastaların üçte birinde subklinik enflamasyonun devam ettiği bildirilmiştir. Hastalık yeterli tedavi ile sorunsuz seyretmekle birlikte bazı hastalarda ortaya çıkan bu subklinik inflamasyon morbiditeye yol açmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda AAA'ya birçok hastalığın eşlik ettiği hatta onların klinik şiddetini arttırdığı bildirilmiştir. Bu araştırmada biz de AAA tanısıyla izlenen 600 çocuk hastanın klinik özellikleri, genetik bulguları, tedavi gidişatı, ortaya çıkmış olan subklinik inflamasyon ve bunun sonucu olarak görülen komplikasyonlar aynı zamanda da eşlik eden diğer hastalıkların sıklığını değerlendirmeyi amaçladık.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar arasında izlenen Tel Hashomer tanı kriterlerine göre Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış ve en az 6 aydır düzenli olarak takibe gelmiş 0-18 yaş arasındaki hastalar dahil edilmiş olup, başka bir merkezde takip edilen ve izlem suresi 6 aydan az olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Dahil etme kriterlerine uyan 600 hasta olduğu tespit edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulgular, soygeçmiş, genetik mutasyon sonuçları, tedavi özellikleri, subklinik inflamasyon laboratuvar bulguları, komplikasyonlar ve komorbid hastalık varlığı değerlendirildi. Hastaların izlem dosyalarından boy ve kilo değerleri ve persentil aralığı, atak sıklığı, atak süresi, ataklar arası periyotlar değerlendirildi. Laboratuvar tetkiklerinden atak dışı dönemde subklinik inflamasyon varlığı tespiti amacıyla C reaktif protein (CRP), serum amiloid a (SAA), hemoglobin, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV), 25 OH Vitamin D düzeyi, HLA-B27, ferritin değerleri tarandı. AAA tanısı sonrası tedavinin özellikleri, kolşisin ilacını düzenli alıp almadığı, ilacı kimin tarafından verildiği, ilaç yan etkisi olup olmadığı, ebeveynler arasında akraba evliliği varlığı, ebeveyn memleket bilgisi, ailede AAA ve diğer romatizmal hastalık olup olmadığı, genetik mutasyon sonuçları, atak sırasındaki şikayetler, apendektomi öyküsü, AAA'a eşlik eden diğer hastalıklar ve uzun dönem komplikasyonlar retrospektif değerlendirildi. Subklinik inflamasyonun etkileri; kronik hastalık anemisi, büyüme gelişme geriliği, hepatomegali, splenomegali, osteoporoz ve adet düzensizliği varlığı ile değerlendirildi. Komorbid hastalık ise direkt ilişkili hastalık ve durumlar, otoimmün direkt ilişkili hastalıklar, otoimmün insidental hastalıklar ve insidental tespit edilmiş hastalıklar olarak üç grupta incelendi.

Çalışmamızdaki Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı 600 hastanın %22'sinde subklinik inflamasyon, %21,2'sinde subklinik inflamasyon komplikasyonu mevcuttur. Hastaların subklinik inflamasyonun neden olduğu komplikasyonlardan büyüme gelişme geriliği %13,6 hastada, kronik hastalık anemisi %3,83 hastada, osteoporoz %0,83 hastada, hepatomegali %2 hastada, splenomegali %4,3 hastada, adet düzensizliği ise %2,5 hastada tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların %28,5'unda direkt ilişkili hastalık, %14'ünde otoimmün direkt ilişkili hastalık, %2,5'unda otoimmün insidental ve %60'ında insidental hastalık saptandı. Eşlik eden direkt ilişkili hastalıklar en sık sırasıyla seronegatif sakroileit (%13,3), appendektomi (%6,3), psikiyatrik hastalıklar (%5), febril konvulziyon öyküsü (%3,6) testiküler/scrotal hastalıklar (%2,3), uzamış febril myalji (%1,1), işitme kaybı (%0,5), Kawasaki Hastalığı (%0,33), otonomik bozukluklar (%0,33) ve amiloidoz (%0,01) idi. Otoimmün direkt ilişkili hastalıklardan en sık sırasıyla % 6 hastada

juvenil idiyopatik artrit (JİA), %4.1’inde Henoch-Schönlein Purpurası (HSP), %1.8’sinde akut romatizmal ateş (ARA), %1.3 Behçet hastalığı, %0.66’sında inflamatuvar barsak hastalığı (IBH), %0.5’inde PAN, %0.5’inde psöriasis, %0.16’sında sistemik lupus eritromatosis (SLE) tespit edildi.

Çalışmamız AAA tanılı çocuk hastalarda hem hastalık özellikleri hem de izlem boyunca hastalık gidişatı, ortaya çıkan komorbiditeler ve ilaç kullanımı açısından yapılmış konu ile ilgili en kapsamlı çalışmalardan biridir. Bu nedenle literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Ailevi Akdeniz ateşi, Komorbidite, Subklinik İnflamasyon

ABSTRACT

EVALUATION OF COMORBID CONDITIONS AND COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH CHILDHOOD FAMILY MEDITERRANEAN FEVER

Dr. L. Gizem BOLAÇ

Familial Mediterranean Fever (AAA) is the most common monogenic autoinflammatory disease in our country, characterized by recurrent arthritis, erysipelas-like skin lesions and / or serositis attacks accompanying the fever. The attacks last between 6 hours and 3 days and regress spontaneously in the follow-up. Patients are completely asymptomatic during the non-complaint interim periods.. Tel Hashomer criteria were developed first in both adult and pediatric patients to diagnose. Colchicine treatment may be sufficient in suppressing inflammation and preventing attacks in the majority of patients. Despite adequate colchicine treatment in 5% of patients according to age and body weight, there are 1 or more attacks per month for 6 months and these patients are called colchicine resistant AAA. In addition, according to the study data, 30% of patients under colchicine treatment showed elevated acute phase reactant levels during the episodes of the disease and it was reported that subclinical inflammation continued in one-third of the patients during the episodic period. In our study, the presence and frequency of comorbid disease and the effects of subclinical inflammation caused by AAA were evaluated in patients with AAA.

Patients between 0-18 years old were diagnosed as Familial Mediterranean Fever and followed up regularly for at least 6 months according to the diagnosis of Tel Hashomer, which was followed among the patients who applied to Ümraniye Training and Research Hospital Child Rheumatology Outpatient Clinic of Health Sciences University. Patients who were followed up in another center and whose follow-up period was less than 6 months were not included in the study. There were 600 patients who met the inclusion criteria. The demographic features, clinical findings, family history, genetic mutation results, treatment features, laboratory findings of subclinical inflammation, complications and presence of comorbid

diseases were evaluated. Length and weight values and percentile interval, attack frequency, duration of attack, periods between attacks were evaluated from the follow-up files of the patients. C-reactive protein (CRP), serum amyloid a (SAA), hemoglobin, neutrophil count, platelet count and mean platelet volume (MPV), 25 OH Vitamin D level, HLA-B27, ferritin values were scanned. Features of treatment after diagnosis of AAA, whether or not he took colchicine regularly, who gave the medicine, whether there was a drug side effect, presence of consanguineous marriage among parents, parental information, whether there were AAA and other rheumatic diseases in the family, genetic mutation results, complaints during attacks, a history of appendectomy, other diseases accompanying AAA and long-term complications were evaluated retrospectively. Effects of subclinical inflammation; chronic disease anemia, growth and developmental retardation, hepatomegaly, splenomegaly, osteoporosis and menstrual irregularities were evaluated. Comorbid disease was examined in three groups as direct related diseases and conditions, autoimmune direct related diseases, autoimmune incidental diseases and incidentally detected diseases.

In our study, 22% of 600 patients diagnosed with Familial Mediterranean Fever had subclinical inflammation and 21.2% had subclinical inflammation complications. Among the complications caused by subclinical inflammation, growth retardation in 13.6% patients, chronic disease anemia 3.83% patients, osteoporosis 0.83% patients, hepatomegaly 2% patients, splenomegaly 4.3% patients, menstrual irregularity 2.5% Directly related disease was detected in 28.5% of the 600 FMF patients, autoimmune direct-related disease in 14%, autoimmune incidental disease in 2.5% and incidental disease in 60%. Accompanying directly related diseases are most frequently seronegative sacroileitis (13.3%), appendectomy (6.3%), psychiatric diseases (5%), febrile convulsion history (3.6%) testicular / scrotal diseases (2.3%), prolonged febrile myalgia (1.1%), hearing loss (0.5%), Kawasaki Disease (0.33%), autonomic disorders (0.33%) and amyloidosis (0.01%). The most common autoimmune diseases are juvenile idiopathic arthritis (JIA) in 6%, Henoch-Schönlein Purpura (HSP) in 4.1%, acute rheumatic fever in 1.8% (ARA), 1.3% Behçet's disease, inflammatory in 0.66% intestinal disease (IBD), PAN in 0.5%, psoriasis in 0.5%, systemic lupus erythromatosis (SLE) in 0.16%.

Our study is one of the most comprehensive studies on the subject of both disease characteristics and the course of the disease, emerging comorbidities, and drug use during pediatric patients with AAA. For this reason, we think it contributes to the literature.

Keywords: Familial Mediterranean fever, Comorbidity, Subclinical Inflammation



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), ateşe eşlik eden tekrarlayıcı artrit, erizipel benzeri cilt lezyonu ve serozit (en sık karın ve göğüs ağrısı) atakları ile karakterize, otozomal resesif (OR) kalıtım gösteren monogenik otoinflamatuvar hastalıktır [1] .

Ataklar 12 saat ile 3 gün aralığında devam eder ve kendiliğinden geriler ataklar arasında ki süre belirsizdir. Yakınma dışı ara dönemlerde hastalar tamamen semptomsuzdur [2]. AAA, Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında sık görülmektedir [3].

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı klinik kriterler esas alınarak konulmakla birlikte tanıya yardımcı çok çeşitli ölçütler geliştirilmiş olup en yaygın kullanılanı Tel Hashomer kriterleridir [4]. Tel-Hashomer tanı kriterlerinin erişkinlere yönelik olması nedeniyle 2009 yılında ülkemizde Yalçınkaya ve arkadaşları tarafından çocuklara yönelik Türk çocukları AAA kriterleri oluşturulmuştur. Tel-Hashomer tanı kriterlerinin çocuklardaki özgüllüğü %54,6 olması nedeniyle düzenlenen çocuklara yönelik AAA kriterleri olarak tanımlanan Yalçınkaya kriterlerinin duyarlılığı %77, özgüllüğü %95'dir [5][6]. Hastalığın gelişiminden sorumlu olan genin 1997 yılında saptanması (MEFV) hastalığa bakış açısını değiştirse de genotip ile fenotip, subklinik inflamasyona etkisi, diğer hastalıklar ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalar klinik bulguların kişiden kişiye oldukça değişken olduğunu göstermektedir [2][7][8][9][10][11]. Hastaların çoğunluğunda kolşisin tedavisi, inflamasyonu baskılamada ve atakları önlemede yeterli olabilmektedir [7]. Hastaların %5'inde yaş ve vücut ağırlığına göre yeterli dozda kolşisin tedavisine rağmen 6 ay boyunca ayda 1 veya daha fazla atak olmakta ve bu hastalar kolşisin dirençli AAA (KD-AAA) olarak adlandırılmaktadır [12]. Kolşisin tedavisi altındaki hastaların %30'unda, hastalığın ataksız dönemlerinde yükselmiş akut faz reaktan düzeyleri gösterilmiş ve ataksız dönemde de hastaların üçte birinde subklinik enflamasyonun devam ettiği bildirilmiştir [12][13]. AAA'nın yarattığı bu subklinik inflamasyonun, klinik bulgularda ve AAA'ya eşlik eden diğer hastalıklar ile ilişkisinde rol oynadığı gösterilmiştir [10][11] [14]. AAA'ya eşlik eden hastalıklara yönelik yapılan

çalışmalarda genellikle erişkin ve çocuk yaş grubu birlikte değerlendirilmiş olup otoinflamatuvar ve otoimmün birçok hastalıkla birliktelik gösterebileceği raporlanmıştır [15][16].

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde AAA tanısı ile izlenen Tel-Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı almış düzenli takibe gelen hastaların klinik, laboratuvar, genetik, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, eşlik eden komorbid durumların ve muhtemel ilişkilerinin belirlenmesi bunun yanında hastalığa bağlı oluşan subklinik enflamasyonun oluşturmuş olabileceği muhtemel komplikasyonların belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi otozomal resesif kalıtım gösteren ülkemizde en sık görülen monogenik otoinflatuvar hastalıktır [1][17]. Tekrarlayan ateşle birlikte peritonit, artrit, plevrit, perikardit gibi poliserözit atakları ve uzun dönem böbrek komplikasyonları ile prezente olur [4][13][18]. Hastalık Akdeniz kökenli toplumlarda özellikle Türk, Ermeni, Arap ve Ashkenazi olmayan Yahudilerde sık görülmektedir [19][20] [21]. Ailevi Akdeniz ateşi herediter periyodik ateş sendromları arasında en sık görülen ve en sık araştırma yapılan hastalıktır [21][22].

2.1.2 Tarihçe

1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından hastalık, 16 yaşında tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan Yahudi bir kız çocuğunda ilk kez tariflemiş ve "Sıradışı Bir Paroksizmal Sendrom"olarak adlandırılmıştır [23]. İlk olgudan sonra 1945 yılında Amerikalı araştırmacı Siegal tarafından altı (6) hasta ile ilk vaka serisi yapılmış olup hastalık "Benign Paroksizmal Peritonitis" olarak adlandırılmıştır [24]. 1948 yılında Reiman "Periyodik hastalık" tanımlamasını kullanmıştır [25]. 1951 yılında Catton ve Mamou hastalığın ailevi olduğunu ilk kez belirtmiş olup 1956 yılında aynı yazarlar AAA'lı hastalarda amiloidoz gelişebileceği bildirilmiştir [26]. 1958 yılında Heller ve Sohar ilk kez "Ailevi Akdeniz Ateşi" tanımını yaparak ve 1961 yılında aynı yazarlar hastalığın otozomal resesif katıldığını göstermişlerdir [27][28]. Türkiye'den ise ilk bildirilen vaka 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından " Garip bir Karın Ağrısı Sendromu" başlığı ile bir erişkinde tanımlanmıştır [29].

1967 yılında Ailevi Akdeniz Ateşi tanısına yardımcı olan en yaygın kullanılan kriter olan Tel Hashomer kriterleri belirlenmiştir [4]. 1972 yılında Kolşisin AAA ataklarını önlediği Goldfinger ve Emir Özkan tarafından bildirilmiştir [30].

Hastalığın gelişiminden sorumlu olan gen (MEFV) 1997 yılında Amerikan ve Fransız iki grup tarafından saptanmıştır [10][11] [14].

2.1.3 Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi, Akdeniz kökenli toplumlarda özellikle Türk, Ermeni, Arap ve Ashkenazi olmayan Yahudilerde sık görülmektedir [19][20] [21].

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin son yüzyıllarda gerçekleşen yoğun göçler nedeniyle tüm dünyada görülme sıklığı artmıştır [33][34]. Türkiye'de AAA'nın görülme sıklığı 1/1000 olarak tespit edilmiştir [21][35]. Sefardik Yahudileri'nde görülme sıklığı 1/250, Ermeniler'de 1/500, Araplar'da ise 1/2600 olarak bildirilmiştir[20] Özellikle Sefardik Yahudileri'nde hastalık daha şiddetli seyretmekte ve amiloidoz daha sık görülmektedir [36].

2.1.4 Genetik

AAA'nın kalıtımı OR olarak bilirse de, diğer monogenik Mendelian hastalıklarda olduğu gibi bir kalıtım söz konusu değildir [1]. Son yapılan çalışmalar doğrultusunda kalıtım, penetrasyon ve patogenezin daha karmaşık bir mekanizmasının olduğunu gösterilmiştir [38]. Ailevi Akdeniz ateşi geni (MEFV; Mediterranean Fever) 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) gösterilmiştir [39]. 1997 yılında ise Fransız ve Amerikan iki ayrı araştırma grubu tarafından (Fransız AAA ve Uluslararası AAA Konsorsiyumu) yürütülen çalışmalar sonucu MEFV geni pozisyonel olarak klonlanmıştır [10][11].

MEFV geni 781 aminoasitten oluşan bir proteini kodlamakta ve bu protein pyrin (marenostrin) olarak adlandırılmaktadır [10][11]. MEFV genindeki patojenik mutasyonlara bağlı olarak, herhangi bir eksternal patojen olmadan aktive olmuş pyrin inflamazonundan, IL-1, IL-18 ve diğer inflamatuvar sitokinlerin aşırı miktarda salınması sonucunda apoptozis baskılanarak artmış inflamasyon yanıtı ortaya çıkmaktadır [17][41][42]. MEFV geni, 16 kromozomunun kısa kolundaki 10 ekzondan oluşurken en yaygın genetik mutasyonlar, Akdeniz bölgesinde AAA vakalarının %85'inden sorumlu olan ekson 10 (M694V, V726A, M694I, M680I) ve ekson 2 (E148Q) 'den kodlanmıştır [10][11][43]. Bugüne kadar, MEFV geni için

sekans değişkenlerinin sayısı toplam 317'dir [44]. Türklerde yapılan çalışmalarda sıklıkla M694V %51, M680I %14, V726A %9 oranında saptanmıştır [45].

2.1.5 Patogenez

Ailevi Akdeniz Ateşi'nden sorumlu gen tanımlanmış olmasına rağmen patogenez net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Tanımlanmış olan MEFV geni, 781 amino asitten oluşan immünolojik bir protein olan pyrin (marenostin) kodlar ve bu protein doğal bağışıklık sisteminde önemli bir role sahiptir. Pyrin, IL-1 β üretimini düzenlemek için inflamazom bileşenleriyle ve ASC ile etkileşime girerek kaspaz-1 aktivasyonuna neden olur. İnflamazom; NALP 1, 2 ve 3 gibi bazı Nod benzeri reseptörler tarafından patojenlerin algılanması sonucunda oluşan ve hem doğal hem de adaptif immün sistemlerde önemli bir rol oynayan multiprotein komplekslerdir [49] [50]. Aktive olmuş inflamazom; ateş, inflamasyon ve apoptoz da temel bir rol oynar [37]. Pyrin, otoregülatör olarak hücre içi inflamasyonun düzenleyici pro-interlökin (IL)-1 β 'nin IL- β dönüştürülmesini sağlar. IL- β gen ekspresyonu ile kodlanan rpt1 (regülatör protein T-lenfosit 1) interlökin-2 reseptörüne bağlanır. Temel olarak, inflamazom, kaspaz-1 enzimi aktive olduktan sonra IL-1 β serbest kalmasıyla başlar [51] [52][53]. En önemli inflamazom, AAA ve diğer otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer alan IL-1 β 'nin sentezi için gerekli olan protein NALP-3'dr [54]. FMF'deki immünolojik olaylarda NALP3, ASC ve Kaspaz 1 molekülleri rol alır. İnflamatuvar hadisede ekzojen ve konak ligandlar aktive edilir. Bunun için ilk olarak NALP3 ve ASC'nin, sonra ASC'nin homotipik CARD etkileşimi ile PYD alanı aktive olur ve kaspaz 1 yoluyla alınmasıyla başlar. Bu adımlar sonrasında, kaspaz-1'in öncül procaspaz-1'inden aktivasyonunu ve sonuç olarak IL-1 β 'nin aktif olamasına neden olur. Aslında inflamasyon sitoplazmada eksprese edilen pyrin ve bu sitoplazma proteinler tarafından azaltılır. Ancak FMF'de MEFV geni mutasyon sonucunda nötrofil, eozinofil, dendritik hücreler, olgun monositler serosal ve sinovyal fibroblastlardan sentezlenen pyrin, anormal NALP3 inflamatuvar yola neden olur. Genetik mutasyon sonucu sentezlenen pyrin aktive kaspaz-1 yoluyla C5a aktivasyonunu inhibe edemez. Bu da İnterlökin (IL) -1 öncüsü pro-IL-1 active'nin aktif olarak olması için IL-1 ligant reseptörü IL-1RI'ye bağlanır

ve bu adımı bir yardımcı reseptör zincir aksesuar proteini IL-1RAcP'nin alınmasıyla takip eder [52][53] [55] [56][57].

Ailevi Akdeniz Ateşi patogeneğinde pyrin proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyon sonucu interlökin-1 β üretimi olması ile nötrofil aracılıklı inflamasyonun baskılanamaması en çok kabul gören hipotezdir [53].

Tüm bu etkileşimler sonucu artan inflamasyonun göstergesi olarak ataklar esnasında belirgin, ataksız dönemlerde daha az belirgin olmak üzere akut faz göstergeleri yükselir. İnflamasyon ile ilgili mediatörlerden TNF alfa, IL-6, IL-8 , çözünür IL-2 reseptörü ve p75 TNF reseptörünün AAA atakları esnasında arttığı gösterilmiştir [58][59][60].

2.2 Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz Ateşi, tekrarlayan ateş ve serozit (örneğin peritonit, plevrit, sinovit) semptomları ile seyreden otoinflamatuar bir hastalıktır. Hastalığın başlangıç yaşı, vakaların % 60'ında 10 yaşın altında iken % 90'ı 20 yaşından öncedir. Fakat yaşamın ilk yıllarından itibaren hastalık gelişimi mümkündür [4][21][62]. Hastalığın cinsiyet arası farklılığı ile ilgili yapılan çoğu çalışmada, FMF'in her iki cinsiyeti de benzer oranda etkilediğini, ancak bazı bölgelerde erkek hastaların daha fazla olduğu belirtilmiştir [4].

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde oluşan klinik ataklar spontan gelişir ve en az 12 saat boyunca devam edebilir. Semptomlar 3-4 gün içinde kendiliğinden iyileşirken artrit ve miyalji gibi bazı semptomlar uzun seyirli olabilir. Ataklar arasındaki süre klinik olarak nispeten semptomsuzdur. Atak sıklığı haftada 1'den yılda 1'e kadar farklı aralıklarda olabilir [21][35][63][64]. Atakları başlatan net bir etken belirlenememesine rağmen AAA ataklarının bazı hastalarda menstrüasyon, duygusal stres, açlık durumu, mevsim geçişleri veya ağır fiziksel aktivite dönemlerinde rastladığı görülür. Ataklar çoğunlukla herhangi bir ön bulgu vermeksizin ani olarak ortaya çıkar, kendiliğinden kaybolur [65][66][67][68].

FMF'de klinik ataklar aşağıda sıralanmıştır:

2.2.1 Ateş

Ateş en sık görülen semptom olup, atakların yaklaşık %93-100 oranında görülmektedir. Vücut ısısında artış tipik olarak kendiliğinden ortaya çıkar, hızla artar ve plato çizdikten sonra hızlı bir düşüş olur. Vücut sıcaklığı 38-40°C arasında seyreder ve 12-72 saat içinde kendiliğinden düşme eğilimindedir. Çok nadir olarak ateşin görülmediği olgular olsa da sadece ateşle seyreden ataklar da bildirilmiştir [4] [35][37][69]. 40°C'ye varan vücut sıcaklığına diğer inflamasyon bulgularının eşlik etmediği, kısa süreli vücut sıcaklığı yükselmeleri özellikle küçük çocuklarda görülebilir ve AAA'nın bu bulgusu yanlışlıkla viral faranjite veya tonsillite bağlanabilir [4]. Bazı hastalarda ise ateş subfebril seyrettiğinden gözden kaçabileceği gibi aynı hastanın bazı ataklarında vücut sıcaklığı yüksek, bazılarında ise normal değerler ölçülebilmektedir [70].

2.2.2 Karın Ağrısı

Peritoneal zarın iltihaplanmasından kaynaklanan karın ağrısı, ateşten sonra en sık görülen bulgu olup %82-95 oranında görülmektedir [4]. Karın ağrısı batının değişik bölgelerinde başlayabilir ve hızla tüm karna yayılabilir. Atak başladıktan 6-12 saat sonra bulgular azalmaya başlar ve çoğunlukla 24-48 saat içinde kaybolur. Klinik hafif şişkinlik bulgularından ağır peritonit tablosuna kadar değişkenlik gösterebilir [71]. İnflamasyona bağlı peristaltizmin yavaşlamasından dolayı hastalarda kabızlık yakınması olabilir. Oskültasyonda bağırsak seslerinin azaldığı ve direk karın grafisinde ince bağırsaklarda hava sıvı seviyelerinin görüldüğü akut peritonite benzer akut karın tablosu ile de karşımıza çıkabilmektedir. Hastaların %10-20'sinde ise ishal görülebilir. Akut inflamasyona ikincil peritonda oluşan nötrofilden zengin eksudanın organize olması fibröz yapışıklıklara ve bu da nadiren mekanik ileus gelişimine neden olabilmektedir [72][73]. Fizik muayenede periton irritasyonuna bağlı bulgular (distansiyon, hassasiyet, defans, bağırsak seslerinde azalma) olup bu bulgulara ek olarak direkt grafide çok sayıda hava-sıvı seviyesi, laboratuvarında artmış lökositöz ve akut faz reaktanları olması üzerine akut cerrahi patoloji düşündürerek appendektomi veya kolesistektomi uygulanabilmektedir [74][75]. Fakat AAA'lı hastalarda gelişen her akut batın tablosu da atak olmayabilir ve AAA tanısının olması hastanın akut appendisit olmayacağı anlamına ge lmez.

Semptom benzerliğinden dolayı meydana gelen tanısal sıkıntılardan dolayı AAA'lı hastalara uygun koşullarda laparoskopik appendektomi yapılmasını öneren araştırmacılar dahi vardır [76][77]. Ayrıca tekrarlayan abdominal ataklara bağlı gelişen düşüklükler ve pelvik yapışıklıklar nedeniyle kadın hastalarda fertilitenin olumsuz etkilendiği düşünülmektedir [67].

2.2.3 Eklem Tutulumu

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen klinik bulgu eklem tutulumu olup %25-75 oranında görülürken Türk hastalarda %45-50 oranında rapor edilmektedir. İlk belirti olarak eklem tutulumu hastaların %10'unda bildirilmiştir [1][18][21]. Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda artralji şeklinde görülmektedir [21][71]. Yakınmalar genellikle ani gelişip, 39-40°C'yi bulan ateşle birliktelik göstererek kendiliğinden kaybolmaktadır. Tekrarlayan artrit ataklarına rağmen eklemlerde erozyon görülmez. Asimetrik ve sıklıkla monoartrit tarzında tutulumu yol açar. En sık tutulan eklem diz olup ayak bileği, kalça, el bileği, omuz ve dirsek eklemi tutulumu görülür [19][69][78].

Akut başlangıcın aksine hastaların yaklaşık %5'inde bir aydan daha uzun sürebilen uzamış artrit atakları görülebilir ve eklemdaki şişlik ve ağrı birkaç gün içinde iyileşmeyip kronik bir monoartrite dönüşebilir [78]. Uzamış artritte, esas olarak dizler ve daha az oranda kalça eklemleri etkilenir. Diz eklemiindeki inflamasyon genellikle sekelsiz, büyük sıvı birikimi ile düzelen kalça artritinin prognozu daha kötüdür. Kronik diz efüzyonu olan hastalara kimyasal veya cerrahi olarak sinovektomi uygulanması gerekebilir. Bazı hastalarda eklem replasmanı ihtiyacı ortaya çıkabilir. Kalça tutulumu olan hastaların yaklaşık %30'unun total kalça artroplastisi ameliyatı gerektirdiği bildirilmiştir [79] [80][81].

FMF hastalarında sakroileit tutulum sıklığı da artmaktadır. Sakroileit ile giden spondiloartropati (SpA) hastalığının artrit paterni FMF'dekine benzer alt ekstremitelerin büyük eklemleri tutma eğiliminde olduğundan tanısal karışıklıklar meydana gelmektedir [82][83].

2.2.4 Göğüs ağrısı

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında göğüs ağrısı görülme sıklığı ortalama %25-40 oranında değişir. Ülkemizde 2009 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada göğüs ağrısı sıklığı %31 olarak saptanmıştır [5][21][84].

Göğüs ağrısına neden olan durum plevral tutulum ise genelde akut başlangıçlı tek taraflı bir ağrı olup 1-4 gün kadar devam etmekte ve hızla düzelmektedir [84] [85]. Hastanın atak sırasında çekilen akciğer grafisinde genellikle bulgu saptanmazken nadiren plevral effüzyona bağlı kostofrenik sinüsün kapandığı gözlenebilir. Buradan alınan sıvı incelemesinde eksüdatif ve nötrofil hakimiyeti vardır. Bazı hastalarda, tekrarlayan ataklar sonucunda plevrada kalınlaşma ve adhezyon saptanmıştır. Plevral inflamasyon ile birlikte atelettazi, plörezi ve ateş eşlik etmesi sonucu pnömoni tanısı olarak antibiyotik tedavisi alabilirler. Ayrıca FMF ile birlikte görülen sistemik vaskülitlerin pulmoner bulguları klinik tabloya da eşlik edebilir. Bazı durumlarda, özellikle de amiloidoz kaynaklı nefrotik sendrom vakalarında, hiperkoagülopati riski artar ve nadir de olsa bu durum pulmoner tromboemboliye neden olabilir [84] [86].

Bazı hastalarda göğüs ağrısı ataklarına perikardit sebep olmaktadır. Perikardit AAA'lı hastaların %0.5'inde raporlanmış olup diğer serozal tutulumlara göre daha az görülür. Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, öne eğilmekle azalan, sırt üzeri yatarken artan vasıftadır. EKG'de ST elevasyonu ve ekokardiyografide perikardiyal effüzyona ait kanıtlar görülebilmektedir. Perikardit atağı 1-14 gün (ortalama 4.2 gün) sürer ve hastalar sıklıkla birden fazla perikardit atağı geçirir. Tekrarlayan perikardiyal tutulum, perikardiyal kalınlaşmaya neden olur ve büyük miktarlarda sıvı beklenmez. Diğer kardiyovasküler sistem bulgularından aterojenik etkiler sıklıkla erişkin yaş gurubunda gözlenir ve kardiyovasküler mortaliteye neden olabilir. Bununla birlikte bazı görüntüleme çalışmaları karotiste aterosklerotik plaklarının varlığını bildirmiştir [87][88].

2.2.5 Cilt Tutulumu

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının cilt lezyonu görülme sıklığı etnik gruplara göre değişkenlik göstermekte olup %10 ile 40 oranında görülebilmektedir. Ülkemizde bu oran %21 olarak tespit edilmiştir [18][35]. En sık görülen cilt bulgusu erizipel benzeri eritem (ELE), çocukluk yaş grubundaki hastaların %15-20'sinde saptanır [89]. Kırmızı yama şeklinde, ağrılı, şiş, sıcak, düzgün sınırlı olup, çoğunlukla ayak sırtında, malleoller üzerinde ve tibia ön yüzünde ortaya çıkarlar. Erizipel benzeri döküntü AAA 'ya karakteristik ve patognomoniktir. Tek başına görülebileceği gibi sıklıkla eklem bulguları ve ateşe eşlik eder. Ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, sedef benzeri döküntü, eritema nodozum ve eritematöz döküntü AAA'da görülebilen diğer mukokütanöz lezyonlardır [89][90].

2.2.6 Kas Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının %20-30'unda miyalji görülmektedir [91]. FMF sırasında oluşabilecek miyalji tipleri atağa eşlik eden kas ağrısı, HSP ve PAN ile ilişkili myalji, egzersizden sonra ortaya çıkan kas ağrısı, fibromyalji, uzamış febril miyalji (PFMS) ve kolşisin tedavisine bağlı miyalji ve miyopati olarak sınıflandırılabilir. Çoğunlukla dinlenmekle veya non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAI) düzelir [70].

1994 yılında kas ağrısı nedeni ile değerlendirilen AAA'lı hastalarda "Uzamış Febril Miyalji" sendromu tanımlanmıştır [92]. Bu tablo sıklıkla çocukluk yaş grubunda görülür. Uzamış febril miyalji sendromunda yüksek ateşle birlikte şiddetli kas ağrısı, karın ağrısı, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, lökositoz, hiperglobulinemi ve daha nadiren geçici vaskülit purpura ve ishal de görülebilir. Klinik bulgular 6-8 haftaya kadar devam edebilir. EMG ve kas biyopsisi normaldir [93]. Tedavide antiinflamatuvar ilaçlar ve kolşisinin etkin olmadığı bilinmektedir. Steroid tedavisi ile bulgular hızla düzelmektedir. Genotip-fenotip ilişkisinin çalışmaları, PFM'nin M694V homozigot bireylerde daha sık görüldüğünü göstermektedir. Bazı yazarlar, Antistreptolisin O (ASO) titrelerinin bu hastalarda yüksek olduğunu ve bu nedenle son zamanlarda streptokokal enfeksiyonun durumu tetikleyebileceğini öne sürmektedir [94][93].

2.2.7 Skrotal Tutulum

Ailevi Akdeniz Ateşi olan erkek hastaların %5'inden daha azında skrotal atak görülmektedir. Tunica vaginalis inflamasyonunun sebep olduğu genellikle tek taraflı ağrı ve kızarıklıkla seyreden bir klinik tablodur. Testis torsiyonu ile karışabilen klinik tablo nedeni gereksiz cerrahi eksplorasyonlar bildirilmiştir. FMF'in skrotal tutulumuna ateş eşlik etmesi, skrotal ağrının 12 saatte gerilemesi ve sintigrafik olarak testiste hiperperfüzyon olması ile testis torsiyonundan ayırt edilebilir. Nadiren tekrarlayan akut skrotal ataklar ile hidrosel, yapışıklık ve damarlarda strangülasyon ile nekroz gelişip orşiektomiye giden olgular bildirilmiştir [70].

2.2.8 Nörolojik Tutulum

FMF ataklarına baş ağrısı eşlik edebilmektedir. Az sayıda vakada meninks irritasyonu ve beyin omurilik sıvısında protein ve hücre artışının olduğu aseptik menenjit tablosu bildirilmiştir [95]. Nadiren ise EEG bozukluklarının eşlik edebildiği febril konvülsiyon, psödötümör serebri, iskemik inme, optik nörit ve oftalmopleji görülebilir [96][97].

2.2.9 Splenomegali, Hepatomegali

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının yaklaşık %25'inde splenomegali, %5'inde hepatomegali saptanmıştır [98][99]. Çoğu olguda, dalak büyümesi inflamasyona ikincil reaktif değişikliklerin sonucunda ortaya çıkar. Nadiren, amiloidin dalakta birikimine bağlı da splenomegali olabilmektedir [98]. MEFV gen mutasyonları ve proinflamatuvar sitokinlerin karaciğer üzerine etkisi sonucunda FMF tanılı hastalarda yüksek oranda alkolik olmayan steatohepatit (NASH) saptanmıştır [100].

2.2.10 Amiloidoz Dışındaki Böbrek Bulguları

FMF hastalarının % 22'sinde böbreklerde amiloid birikimi dışında diğer böbrek bulgu ve belirtileri mevcut olup amiloidozdan daha fazladır. Bunlar arasında geçici veya kalıcı hematüri ve/veya proteinüri, tekrarlayan akut piyelonefrit, tubulointerstisyel nefrit ve glomerülonefrit (GN) sayılabilir. Diffüz proliferatif, membranöz ve mezengioproliferatif GN gibi çeşitli GN tipleri oluşabilir. Bununla

birlikte, FMF'ye eşlik eden vaskülitik bulgular da farklı böbrek tutulumlarına neden olabilir [101][102].

Tablo 1: Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığında Görülen Belirti ve Bulguların Sıklığı [34]

Klinik Bulgular	Görülme Sıklığı (%)
Ateş	%93,25
Karın Ağrısı	%80,7
Eklem Bulguları	%66,8
Göğüs Ağrısı	%40,1
Kas Semptomları	%36,3
Cilt Lezyonları	%31,1
Oral Aft	%28,6
Böbrek Tutulumu	%15,4
Rekurren Orşit	%3,5

2.2.11 Komorbid Durum ve Hastalıklar

Komorbidite tanımı başitçe mevcut hastalığa bir veya daha fazla ek durum ve hastalığın varlığı olarak tanımlanabilir. Komorbiditelerin hastanın yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri ve mortalite ile ilişkisi vardır [103][104]. Özellikle otoenflamatuvar hastalıklarla ilgilenen klinisyenler için belirli hastalıklarla olan ilişkili durumlar ve etkileri hastalık takibinde dikkat edilmesi gereken noktaların belirlenmesinde önemlidir. Sonuç olarak komorbidite çalışmaları mevcut hastalık ile ek durum ve diğer hastalıklar arasında ortak etiyolojik yol belirlenmesi ve hastalık takibinde dikkat edileceklerin belirlenmesinde önemlidir. FMF'in komorbid durum ve hastalıkları ile ilişkili çalışmalar mevcut olup ortak etiyolojik yolları belirlenememiş ve hastaların takibine tam olarak entegre edilememiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastalarda vaskülit, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve kronik artritler daha sık görülmektedir [105].

Henoch Schönlein Purpurası (HSP) çocukluk çağında en sık görülen vaskülitir ve normal popülasyonda prevalansı 10-20/100.000 oranında görülürken, AAA hastalarında bu oran 27/100.000 olup ülkemizde yapılan bir çalışmada 62.5 kat artış olduğu tespit edilmiştir [16][21][106]. İsrail'de yapılan bir çalışmada AAA kliniği olmayan HSP hastalarının %9.6'sının homozigot ya da birleşik heterozigot,

%17.3'sinin ise heterozigot MEFV mutasyonu taşıdığı saptanmıştır [107]. Bizim ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, AAA kliniği bulunmayan HSP hastalarının %34'ünde MEFV mutasyonu saptanmıştır. MEFV mutasyonu taşıyan HSP hastalarının taşımayanlara göre daha küçük tanı yaşı olduğu, artrit ve subkutan ödemin daha sık eşlik ettiği ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) değerlerinin HSP atağı sırasında daha yüksek olduğu saptanmıştır [108].

Poliarteritis nodoza (PAN) normal populasyonda 1,000,000'da 30.7 oranında görülürken çocukluk yaş gurubunda daha nadir olarak görülmektedir. AAA hastalarında PAN prevalansı %0.9-1'e kadar çıkmakta olup çocukluk yaş grubunda yeterli çalışma yoktur [16][109][110]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada AAA kliniği bulunmayan PAN tanılı 29 çocuk hastanın 4'ünde homozigot ya da birleşik heterozigot (%13,7), 7'sinde heterozigot (%24,1) MEFV mutasyonu saptanmıştır. Yapılan araştırmalarda AAA ile PAN birlikteliğinde klinik daha küçük yaşta ortaya çıkmakta, iç organ tutulumu, eklem ve cilt bulgularının daha sık eşlik etmekte ve antistreptolizin O (ASO) düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [15].

Ailevi Akdeniz Ateşinin vaskülitler dışında İBH ile ilişkisi de bilinmektedir. Ailevi Akdeniz ateşinden sorumlu gen MEFV ve İBH'dan sorumlu genler NOD2/CARD15 16. kromozomda yer almaktadır. MEFV geninin ürünü pyrin ile NOD2/CARD15 geni ürünleri aynı süper aileden gelmektedirler; yapıları ve görevleri birbirine benzeyen bu ürünler apoptozis ve sitokin yolaklarının regülasyonunda rol almaktadırlar. Bu nedenle iki hastalığın klinik bulguları birbirine oldukça benzemektedir. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında genel populasyona göre İBH özellikle Crohn Hastalığı (CH) daha sık görülmektedir [111][112]. Tunca ve arkadaşlarının yaptıkları erişkin ve çocukluk yaş grubu 2838 AAA hastasının 4'ünde (%0.14), Peynircioğlu ve arkadaşlarının yine erişkin ve çocukluk yaş grubunu 2000 AAA hastasının 17'sinde (%0.85) İBH varlığı gösterilmiştir [16][21]. Uslu ve arkadaşları ise AAA kliniği olmayan İBH, özellikle CH olanlarda MEFV gen mutasyon sıklığının %25.7'e kadar yükseldiğini saptamışlardır [113]. AAA ve İBH birlikte görüldüğü hastalarda atak sıklığının arttığı ve daha fazla amiloidoz geliştiği saptanmıştır. Yine CH'na ait bazı bağırsak dışı bulgular ve striktürler daha sık kliniğe eşlik etmektedir [114]. Özellikle AAA birlikteliği olan İBH'nın tedaviye

dirençli olduğu ve ancak kolşisin tedavisi sonrası hastaların bulgularının kontrol altına alınabildiği gösterilmiştir [115].

Ailevi Akdeniz Ateşi ve Behçet Hastalığı'nın (BH) birbirine benzeyen bazı klinik özellikleri ve birlikte görüldüklerine dair yayınlar vardır ancak aralarındaki ilişki net olarak bilinmemektedir [116].

2.2.12 Subklinik İnflamasyon ve Etkileri

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında ataklar sırasında nötrofili ve akut faz reaktanların yüksekliği dahil olmak üzere bir takım laboratuvar anormallikleri eşlik eder. En duyarlı ve dinamik akut faz reaktanları ise serum amiloid A proteini (SAA) ve C-reaktif protein (CRP)'dir [117][118]. Son dönemde yapılan çalışmalarda AAA hastalarında akut faz reaktanlarının sadece atak esnasında değil, bazı hastalarda ataksız dönemde ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında da yükseldiği saptanması üzerine AAA hastalarında subklinik bir inflamasyonun devam ettiği belirlenmiştir [13][14][100]. Özellikle SAA düzeyinin ataksız dönemde subklinik inflamasyonu gösteren en duyarlı akut faz reaktanı olarak tanımlanmış ve kolşisin doz değişimlerinin SAA düzeyine göre belirlenmesi önerilmiştir [13][14][119]. Bu çalışmalar doğrultusunda AAA hastalarında subklinik inflamasyonun yaygın ve uzun süreler boyunca devam ettiğini ve bu da klinik olarak seyrek görülen atakların buzdüğünün ucunu temsil ettiğini, subklinik inflamasyonun değişik ek klinik bulgulara yol açtığını göstermektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanımlı hastalarda amiloidoz gelişimi, anemi, büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegali, kemik dansitesinde azalma, adet düzensizliği gibi ek durumlar subklinik inflamasyonun devamı sonucunda gelişmektedir [13][67][121] [122][123][124], Birçok FMF tanımlı hastada kronik inflamasyon sonucu normositik normokrom anemi oluşmaktadır [122]. Splenomegali ise kronik inflamasyon ile direkt ilişkili olup ataksız hastaların %25'inde tespit edilmiştir [98]. Özellikle çocuk hastalarda kronik inflamasyon büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemekle birlikte kolşisin tedavisinin büyüme gelişmeye olumlu etkileri vardır [123][125]. Erişkin ve çocuk yaş grupları ile yapılan çalışmalarda kronik inflamasyon sonucu hem BKİ hem de kilo Z skorları sağlıklı kontrol gruplarına göre

düşük tespit edilmiştir [13][58][126]. Ayrıca femur boynunda ve lomber omurgada t-skorları oldukça düşük saptanması üzerine FMF tanılı hastalarda osteoporoz gelişme riski artmıştır [124][127]. Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı kadın hastalarda ise ovulatuvar disfonksiyon nedeniyle infertilite prevalansı artmasına karşın kolşisin tedavisi sonrasında ovulatuvar fonksiyonların normale döndüğü tespit edilmiştir [67].

Ailevi Akdeniz Ateşi'ne sekonder gelişen amiloidoz AA fibriller yapıdadır. Amiloidoz gelişimine neden olan protein karaciğerde sentezlenmektedir ve akut faz reaktanı olarak görev alan SAA proteininin ürünüdür. Bu proteinin sentezindeki artış ve eliminasyonundaki azalma sonucu hücre dışında birikimine yol açar ve amiloidoz gelişir [128]. Bu nedenle uzun süreli subklinik inflamasyonun varlığında amiloidoz doruğa ulaşabileceğine dair güçlü kanıtlar vardır [100].

2.3 Tanı

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı klinik bulgularla konulur. Genetik sonuçlar, aile öyküsü, kolşisin tedavisine yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması tanıda yardımcıdır. Tanıda atak dönemi ve ataksız dönem değerlendirme de önemlidir.

İlk tanı kriterleri 1967 yılında Sohar tarafından 6 kriterden oluşacak şekilde geliştirilmiştir [4]. Sonrasında ise peritonit, sinovit veya plevritin eşlik ettiği tekrarlayan ateşli ataklar, amiloidoz gelişimi ve kolşisin tedavisine alınan cevap esas alınarak Tel Hashomer tanı kriterleri oluşturulmuştur ve Tel-Hashomer'e göre, FMF tanısı için iki veya daha fazla majör veya bir majör artı iki minör bulgu yeterlidir [129]. 1997'de Livneh ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir tanı kriterleri de bulunmaktadır ve bu kriterler tipik ve atipik olarak tanımlanmış olup aile öyküsü ve bazı laboratuvar verileri gibi destekleyici bulgular da bulunmaktadır [130]. Tel-Hashomer tanı kriterlerinin erişkinlere yöneliktir ve çocuklardaki özgüllüğün %54,6 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle 2009 yılında ülkemizde Yalçinkaya ve ark. tarafından Türk çocukları AAA kriterleri oluşturulmuştur. Beş kriterden iki veya daha fazla kriterlere sahip olan hastalar AAA tanısı alır. Türk çocuklarında AAA kriterleri olarak tanımlanan Yalçinkaya kriterlerinin duyarlılığı %77 özgüllüğü

%95'dir [5][6]. Genetik olarak heterozigot olan bireylerde yapılan çalışmalarda da pediatrik kriterlerinin özgüllük ve duyarlılığının yüksek olduğu gösterilmiştir [131].

Tablo 2: Tel-Hashomer Tanı Kriterleri [4]

Major Kriterler	Minör Kriterler
Febril ataklara eşlik eden serozit (peritonit, sinovitveya plevrit)	Tekrarlayan febril ataklar
Yatkınlık olmadan gelişen AA tipi Amiloidoz Varlığı	Erizipel benzeri eritem
Kolşisin tedavisine yanıt olması	Ailede FMF öyküsü

Tablo 3: Türk Çocuklarında Çocukluk Çağında FMF Tanısı İçin Belirlenen Kriterler [5]

Kriter	Açıklama
Ateş	Aksiller ölçüm ile >38°C 6-72 saat süren, ≥3 atak
Karın Ağrısı	6-72 saat süren, ≥3 atak
Göğüs Ağrısı	6-72 saat süren, ≥3 atak
Artrit	6-72 saat süren, ≥3 atak, oligoartrit
Ailede AAA hikayesi	

2.3.1 Laboratuvar Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Atak sırasında ESR, CRP, beta-2 mikroglobulin, fibrinojen ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanları sıklıkla artmaktadır. Negatif akut faz reaktanı olan albüminin, ataklarda değişmediği ve bunun atakların kısa süreli olmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, akut atak döneminde trombosit seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir [117][132]. Son dönemde yapılan çalışmalarda AAA hastalarında akut faz reaktanlarının sadece atak esnasında değil, bazı hastalarda ataksız dönemde ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında da yükseldiği saptanması üzerine AAA hastalarında subklinik bir inflamasyonun devam ettiği belirlenmiştir [14]. Öte yandan, amiloidoz ile ilişkili olduğu düşünülen SAA seviyelerinin, ataklar arasında vakaların yaklaşık %30'unda yüksek olduğu bildirilmiştir [119]. Ataklar sırasında geçici albüminüri ve hematürinin yanı sıra serumda interlökin IL-1, IL-6, IL-8, Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α), soluble IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeylerinin de arttığı bildirilmiştir [69] [117] [133].

2.3.2 Genetik Değerlendirme

Hastalığın gelişiminden sorumlu olan MEFV geni 1997 yılında Amerikan ve Fransız iki grup tarafından saptanması üzerine genetik analiz tanıda destekleyici bulgu olarak kullanılmaya başlanmıştır [10][11] [14]. Tipik klinik özellikleri bulunan ve etnik kökeni uygun olan hastalarda kesin tanıda genetik doğrulama gerekmemektedir. Klasik klinik bulguları ve aile öyküsü bulunmayan, ya da etnik kökeni uygun olmayan hastalarda, genetik analiz tanıyı doğrulamak için gerekebilmektedir [18][134]. Klinik olarak kuvvetle AAA düşünülen hastalarda ancak %60-80 oranında 2 mutasyon,%15-30'unda tek mutasyon , %5-10'unda ise bilinen mutasyonlara rastlanmamaktadır. Bu nedenle tanıda genetiğin yeri sınırlıdır [18][44]. Öte yandan bazı durumlarda, başka bir nedenden dolayı MEFV mutasyon analizi için çalışılmış herhangi bir klinik FMF belirtisi olmayan vakalar olabilir. Klinik bulgusu olmayan vakalarla ilgili olarak, MEFV geninde tekli veya çiftli bir mutasyonun varlığı, bu hastalar için tedavi endikasyonu ile sonuçlanmaz [134].

2.4 Ailevi Akdeniz Ateşinde Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Ailevi Akdeniz Ateşinde Mor ve Pras'ın geliştirdikleri ve sonrasında çocuklar için revize edilen skorlama sistemleri hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır [135][136].

Tablo 4: Pras'ın Hastalık Şiddet Skorlaması [136]

FMF hastasında şiddet derecesinin belirlenmesi						
Hastalık Şiddet Derecelendirme	Başlangıç Yaşı	Aylık Atak Sayısı	Artrit Varlığı	ELL Varlığı	Amiloidoz Varlığı	Kolşisin Doz mg/gün
0	>31					
1	21-31	<1				1 mg/gün
2	11-20	1-2	Akut	+		1,5 mg/gün
3	6-10	>2	Uzamış		+	2 mg/gün
4	<6					>2 mg/gün veya KDFMF

3-5 puan: Hafif, 6-8 puan: Orta, >9 puan: Ağır

Tablo 5: Mor'un Hastalık Şiddet Skorlaması [135]

FMF hastasında şiddet derecesinin belirlenmesi	
Birinci Şiddet Seviyesi: Ciddi Seviye Hastalık	Aşağıdakilerde ≥ 2 maddenin varlığı; 1. ≥ 24 atak/yıl (2 aydan fazla) 2. >1 semptom/atak (En az atakların %25'inde) 3. >2 semptom/hastalığın seyri
İkinci Şiddet Seviyesi: Orta Seviye Hastalık	Aşağıdakilerde ≥ 1 maddenin varlığı; 1. ≥ 18 atak/yıl 2. Atak süresi ≥ 4 gün (çoğu atakta)
Üçüncü Şiddet Seviyesi: Hafif Seviye Hastalık	Ciddi ve orta hastalık kriterlerini sağlamayan hastalar

Tablo 6: Mor'un Hastalık Şiddet Skorlamasının Çocuk Yaş Grubu İçin Revize Edilmiş Hali [135]

Parametre	Skor
Atakta >1 bölgenin etkilenmesi*	1
Hastalık sürecinde >2 bölgenin etkilenmesi	1
Remisyon amaçlı >1 mg/m ² kolşisin ihtiyacı	1
Hastalık sürecinde ≥ 2 plevrit atağı	1
Hastalık sürecinde ≥ 2 ELE	1
Hastalık başlangıç yaşı ≤ 10 yaş	1

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin içinde olduğu dört majör herediter tekrarlayan ateş sendromları ile ilişkili 2010-2011 yılları arasında Fransa, İtalya, Hollanda, Almanya, İngiltere ve Türkiye dahil olmak üzere altı ülkenin oluşturduğu PRINTO/EUROFEVER bilgi dağarcığı oluşturularak "Otoenflamatuar Hastalıkların Aktivite İndeks Validasyonu" (AIDAI) yayınlanmıştır. AIDAI skoru sayesinde FMF, MKD, TRAPS, CAPS'deki hastalık aktivitesini değerlendirmesinde geçerli ve basit bir araç oluşturmuştur. Ayrıca AIDAI skorunun klinik kullanımı kolaydır ve klinik çalışmalarda standart etkinlik ölçüsü olarak kullanılabilme potansiyeline sahiptir [137].

Tablo 7: AİDA Aylık Değerlendirme Formu [137]

Hasta Adı Soyadı:		Yaş:		Ay:		Yıl:							
Otoinflamatuvar Hastalıkla İlişkili Semptomlar													
Günler	Ateş \geq 38°C	Genel Semptomlar	Karın Ağrısı	Bulantı/Kusma	İshal	Başağrısı	Göğüs Ağrısı	Ağrılı LAP	Artralji veya Myalji	Artrit	Göz Semptomları	Cilt döküntüsü	Ağrı Kesici İlaç Alımı
Skorlar	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	
1													
2													
3													
4													
5													
....													
31													

Skorlar: 1:Evət 2:Hayır

2.5 Ayırıcı Tanı

Karın ağrısı, ateş, artrit ve göğüs ağrısı ile seyreden hastalıklar açısından AAA ile ayırıcı tanı yapılması uygun olmaktadır. Ateş, karın ağrısı, hassasiyet, rebound, kabızlık/ishal gibi bulguların atak sırasındaki varlığı bu hastaların büyük çoğunluğunun “akut batın” veya “akut apendisit” ön tanıları almalarına ve bir kısmının da ameliyat olmasına neden olmaktadır. Yine ilk atakta hastalar idrar yolu enfeksiyonu, kolesistit ve gastroenterit gibi tanılar alabilmektedirler. Eklem tutulumu sık olan hastalar, akut eklem romatizması (ARA), özellikle ELE de varsa sellülit tanıları almakta; eklem bulgularının tekrarlaması ile juvenil idiyopatik artrit düşünülmektedir. Bu hastalarda tanıda gecikme olmakta hatta AAA tanısı alamadan amiloid komplikasyonu gelişmesi ile AAA tanısı alabilmektedirler [63][74][75][76].

Ayırıcı tanıya giren diğer önemli hastalıklar ise Hiperimmünglobulin D Sendromu (HIDS), Tümör Nekrosis Faktör Reseptörü İlişkili Sendrom (TRAPS), Muckle- Wells Sendromu, Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artropati Sendromu (CINCA Sendromu), Periodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenopati Sendromu (PFAPA) gibi periyodik ateş sendromlarıdır [63][69].

2.6 Amiloidoz

Ailevi Akdeniz Ateşi ve amiloidoz ilişkisi ilk kez 1955 yılında tanımlanmıştır [138]. Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda gelişen amiloidoz prognozu belirleyen en önemli komplikasyondur. Gelişen amiloidoz, son dönem böbrek yetmezliği ve mortaliteye neden olmaktadır [34][139]. Kolşisin tedavisi öncesi AAA hastalarının amiloidoz görülme sıklığı etnik gruplara göre değişmekte ve %10-37 oranlarda görülmekte olup Türkiye’de bu oran %12.9 olarak belirlenmiştir [71][140]. Kolşisin kullanımı sonrası yapılan çalışmalarda bu tedavinin amiloidoz gelişimini engellediği gösterilmiştir. Halen tanısı geciken ya da düzensiz kolşisin kullanan hastalarda amiloidoz gelişimi bildirilmektedir [141].

Ailevi Akdeniz Ateşi’ne sekonder gelişen amiloidoz AA fibriller yapıdadır. Amiloidoz gelişimine neden olan protein karaciğerde sentezlenmektedir ve akut faz reaktanı olarak görev alan SAA proteininin ürünüdür. Bu proteinin sentezindeki artış

ve eliminasyonundaki azalma sonucu hücre dışında birikimine yol açar ve amiloidoz gelişir [128]. Amiloidozisten en erken etkilenen organ böbrektir. Böbrek dışında gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, kalp, eklem, adrenal bezler, akciğer, testis ve tiroid bezi de amiloidozdan etkilenen organlardır. Amiloidozun böbrek tutulumuna ait belirtileri başlangıçta aralıklı, daha sonra devamlı proteinüri şeklindedir. Kolşisin tedavisi öncesi dönemde persistan proteinüri izleminde 2-13 yıl içinde nefrotik sendrom, nefrotik sendrom geliştikten sonra ise 1-2 yıl içinde böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Ancak son yıllarda düzenli ve yeterli dozda kolşisin tedavisi ile bu sürenin geciktirilebileceği bildirilmektedir [128]. Gastrointestinal sistem tutulmasından kaynaklanan emilim yetersizlikleri ishal olarak prezente olabileceği gibi birçok hasta da asemptomatiktir. Testislerde tutulumu azospermiye neden olabilirken İleti anomalikleri ve kalp yetmezliği, kardiyak depolanmanın bir sonucu olarak görülebilir. Eklemlerde ise amiloid depolanırsa amiloid artropatiye yol açabilir [128][142].

Daha eski çalışmalarda AAA'nın prognozundaki değişiklikler, etnik grup farklılıkları ve amiloidoz görülme sıklığının değişkenliği MEFV genindeki M694V mutasyonuna bağlanmaktaydı [140]. Ancak son dönemlerde AAA ile ilişkili amiloidoz gelişiminde MEFV mutasyonu dışında daha farklı genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmektedir. Ayrıca fenotipik özelliklerin hafif seyrettiği V726A mutasyonu taşıyan hastalarda bile amiloidoz gelişebildiği bildirilmiştir [143].

Tablo 8: Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Değişik Etnik Gruplardaki Amiloidoz Prevelansı [71][140]

Etnik Grup	Amiloidoz Prevelansı
Sefardik Yahudiler	%37
Non-Sefardik Yahudiler	%29
Türkler	%12
Araplar	%10
Ermeniler	%24

AAA'nde amiloidoz gelişimi kolaylaştırıcı faktörler; Ailede amiloidoz öyküsü, akraba evliliği, erkek cinsiyet, persistan mikroalbuminüri ve β 2 mikroglobulinüri olarak tanımlanmıştır. AAA'lı Türk hastalarda amiloidoz gelişme sıklığı ailesinde amiloidoz öyküsü olanlarda 6 kat daha yüksek bulunmuştur [71].

FMF tanısı ile izlenen tüm hastalara düzenli olarak idrar tetkiki yapılarak proteinüri tespit ve takibi yapılarak amiloidoz gelişim hakkında bilgi edinilmelidir. Amiloidozda kesin tanı ile konur. Tanıda altın standart böbrek biyopsisidir. Bunun yanında rektal submukozal biyopsi de %70-80'lik doğruluk oranı ile şüpheli vakalarda çok sık başvurulan tanı yöntemidir. Amiloid depolanması nedeniyle kanamaya artan eğilim biyopsi alınırken dikkatli olunmasını gerektirir [134][144].

Amiloidozun şu an için bilinen kesin tedavisi yoktur. Kolşisin tedavisinin amiloidozun gelişimini engellediği, ilerlemesini durdurduğu ve hatta hastalığı geriletmediği bildirilmektedir. Amiloidozlu hastalara kronik böbrek yetmezliği döneminde böbrek nakli yapılabilmektedir ve nakil sonrası kolşisin transplante böbreği ikincil amiloidozdan korumaktadır [134][145].

2.7 Tedavi ve Takip Önerileri

2.7.1 Tedavi

Ailevi Akdeniz Ateşi tedavisinde amaç akut atakların tedavisi, atakların önlenmesi, ataklar arası dönemde subklinik inflamasyonun baskılanması, amiloidoz gelişiminin önlenmesi ve eşlik eden diğer klinik bulguların erken tanı ve tedavisi hedeflenmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde 1972 yılında kolşisin tedavisi Goldfinger ve Emir Özkan tarafından AAA tedavisi olarak önerilmiştir [31][146]. Bitkisel kökenli bir fenantren derivesi olan kolşisin (IUPAC Adı: N - [(7S) -1,2,3,10-tetrametoksi-9-okso-6,7-dihidro-5Hbenzo [a] heptalen-7-il] asetamid; Moleküler Formül: C₂₂H₂₅NO₆; Moleküler Ağırlık: 399.437) tubulin a ve β'ya geri dönüşsüz bağlanarak tubuline mikrotübül bağlanmasını engeller.Böylece kolşisin, enflamasyonun indüklenmesini bloke eder. Mikrotübüler sistem, proinflamatuvar dönemde rol alması üzerine kolşisinin akut hastalığın tedavisinde değil, inflamatuvar atakların profilaksisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Atanın geliştiği ve ilerlediği evrelerde ise etkisi azalmaktadır [147][148].

Kolşisin, Ailevi Akdeniz Ateşi tedavisinde benzersiz ve evrenseldir. Çocuklarda kiloya uygun dozda ve düzenli kolşisin kullanımı hastaların çoğunda

atak gelişimini ve tüm hastalarda amiloidoz komplikasyon gelişimini önler [148][149]. Kolşisin dozu çocuklarda 0.5-2 mg/g arasında değişmektedir. Beş yaş üzerindeki çocuklarda amiloid gelişimini önleyen en düşük doz 1 mg/gün olarak bildirilmiştir. Standart doz uygulaması ile cevap alınamayan hastalarda 0,25 mg/gün dozunda artışlarla en fazla 2 mg/gün kolşisin tedavisi verilebilmektedir. Günlük doz ikiye bölünerek uygulanabilmektedir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise tedavinin izleminde daha dikkatli olmak gerekmektedir. Ciddi böbrek yetmezliği olan (GFR<10ml/dk) hastalarda doz %50 azaltılmalıdır [149] [150][151].

Kolşisinin etkisi uzun sürede görülür, bu nedenle sadece atak olduğu zaman kullanılmasının ya da atakta kolşisin dozunu arttırmanın hiçbir yararı yoktur. Kolşisin var olan bir atağı engellemeyeceği için FMF akut atakları sırasında önerilebilecek az sayıda tedavi yöntemi bulunmaktadır. Bu hastalara yatak istirahati, parasetamol veya non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar gibi destekleyici tedaviler uygulanabilir. Tedavide bir günlük aksaklıklar dahi atak ile sonuçlanabildiğinden kolşisin yaşam boyu düzenli olarak kullanılmalıdır [149][151].

Tablo 9: Semptomatik FMF’de Önerilen Kolşisin Dozları [150][151]

Hastalar	Dozlar
Yetişkin	1,2-2,4 mg/gün po 1-2 bölünmüş dozlarda Doz 0,3 mg/gün içinde etkinlik veya yan etkilere dayalı miktar arttırılabilir veya azaltılabilir
4-6 yaş arası çocuklar	0,3-1,8 mg/gün 1-2 bölünmüş dozda
7-12 yaş arası çocuklar	0,9-1,8 mg/gün 1-2 bölünmüş dozda
12 yaşından büyük çocuklar	Yetişkin Doz

Kolşisin oral yoldan alımından sonra hızla gastrointestinal sistemden emilir. Fakat oral biyoyaralanım ölçümleri farklılık göstermekle birlikte % 20-40 oranında olduğu tahmin edilmektedir. Gastrointestinal sistemde jejunum ve ileumdan enterohepatik dolaşıma geçen kolşisin sitokrom P450 sistemi tarafından oksidatif demetilasyon işlemi sonrası hepatik metabolizma yoluyla atılır [152][153]. Kolşisin sıklıkla iyi tolere edilmekle birlikte kullanımı sırasında karın ağrısı, bulantı, kusma, hiperperistaltizme bağlı ishal, döküntü, kaşıntı, geçici saç dökülmesi, azospermi, hematolojik toksisite (geçici kemik iliği baskılaması), karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma ve nöromyopati nadiren görülebilmektedir [151][153]

[134][154]. Bu nedenle tedavi altındaki hastalar düzenli aralıklarla ilacın yan etkileri açısından izlenmelidir.

Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hastaların dörtte birinde beş yaşından küçük bir yaşta tedavi başlanması, amiloidoz gelişiminin 5 yaş gibi erken dönemlerde görülebildiği gösterilmiştir [71][148].

Amiloid birikimi sonrasındaki proteinüri evresinde kreatinin seviyesi <1.5 mg/dl olması halinde yeterli dozda uzun süreli kolşisin kullanımı ile proteinürinin gerilemesi mümkündür [150]. Hatta nefrotik sendrom gelişmiş olan amiloid birikimi kanıtli hastalarda yine uzun süreli yeterli dozda kolşisin kullanımı ile, proteinürinin azalıp kaybolduğunu bildiren olgular yayınlanmıştır. Ancak, nefrotik sendrom bulguları düzelen bu vakalarda birikmiş olan amiloidin kolşisin ile kaybolmadığı, bir süre sonra tekrar proteinüri ve nefrotik sendrom gelişebileceği bildirilmiştir. Buna rağmen, kolşisin tedavisi amiloid gelişmiş olan hastaların böbrek yetmezliği öncesi yaşam sürelerini belirgin uzatmıştır [155]. Amiloidoz gelişen hastaların bir kısmında son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir ve bu hastalarda hemodiyaliz, devamlı ayaktan periton diyalizi uygulanmakta veya böbrek transplantasyonu yapılmaktadır. Böbrek transplantasyonu sonrası kolşisin tedavisine devam edilmesi gerekmekte olup yetersiz kolşisin kullanımı transplante böbrekte amiloidozun tekrarlamasına neden olmaktadır [145].

Sonuç olarak, AAA tedavisinde en önemli faktör hastaya amiloidoz gelişmeden tanı koyup yeterli dozda, yaşam boyu, düzenli kolşisin tedavisi uygulamaktır. Bu tedavi ile çoğu hasta normal yaşam süresi ve kalitesinde hayatında devam edebilmektedir.

2.7.2 Tedavi Direnci ve Diğer Tedavi Seçenekleri

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ile izlenmekte olan hastalar ard arda 3 ay süre boyunca, düzenli, tolere edilebilen maksimum dozda kolşisin tedavisine rağmen ayda ≥ 1 atak geçirmesi sonucu kolşisin dirençli FMF olarak tanımlanır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada FMF tanılı hastaların %65’i kolşisin tedavisine yanıt verirken,%30’u kısmi yanıt verir. Hastaların %2-5’i ise kolşisine dirençlidir

[156][157]. Kolşisin tedavisine dirençli olgularda anti-IL-1 (Anakinra, kanakinumab, riloncept) tedavileri denenmektedir. Son yıllarda hastalık patogenezinde yer alan bir sitokin olan IL-1 bloke edilmesinin kolşisine dirençli olgularla ilgili iyi sonuçlar bildiren çalışmalar literatürde dikkat çekmektedir [154][158][159]. Anakinra (IL-1 α ve IL-1 β 'a yarışmalı bir şekilde bağlanan homolog insan IL-1 reseptör antagonisti) ve Kanakinumab (IL-1 β 'ya doğrudan etkili monoklonal antikör) tedavileri, kolşisine dirençli veya toleranssız olan olgular için ülkemizde mevcut olan alternatif tedavi seçenekleridir [57][154] [159].

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında IL-1 reseptör bloke ederek etki eden ajanların kullanımı

KD-FMF tanılı hastaların yanı sıra AAA'a bağlı komplikasyon (amiloidoz gibi) varlığında, ciddi yan etkileri nedeni ile kolşisin kullanılmadığında ve AAA'nın vaskülitler ile birlikte olduğu durumlarda da bu ilaçların kullanım endikasyonu bulunmaktadır [160][161].

2.7.3 FMF Tedavi ve Takip Önerileri

Ailevi Akdeniz Ateşi takibinde nüksü önlemek, atak sayısını azaltmak, atakların şiddetini azaltmak ve amiloidoz gibi hastalığın uzun süreli sekelini önlemek en önemli amaç olmalıdır. Bu amaçla FMF hastalarının takip ve tedavisinde European League Against Rheumatism (EULAR) 18 maddeden oluşan bir konsensus bildirmiştir [12].

Tablo 10: EULAR FMF Tedavi ve Takip Önerileri [12]

1	FMF tanı konduktan sonra FMF tecrübeli doktor tarafından tedavi edilmeli
2	FMF'de tedavinin hedefi, atakların tam kontrolü ve ataklar arasında subklinik enflamasyonu en aza indirmektir.
3	Kolşisin ile tedavi, klinik tanı konduğu anda başlamalıdır.
4	Klinik gidişat ve hastaya bağlı olarak tedavi tek veya bölünmüş dozlarda olabilir.
5	Atakların veya subklinik inflamasyonun devam etmesi halinde kolşisin dozu artırılabilir.
6	Tolere edilen maksimum kolşisin dozuna cevap vermeyen hastalar tedaviye cevap vermeyen veya tedaviye dirençli olarak kabul edilebilir. Bu hastalar için alternatif tedavilerin araştırılması endikedir.
7	FMF tedavisinin, maksimum tolere edilen kolşisin dozu kullanılarak amiloidoza göre ayarlanması ve gerektiğinde alternatif tedavi ilave edilmesi gerekir.
8	Fiziksel veya duygusal stres dönemleri, FMF ataklarını tetikleyebilir ve geçici olarak kolşisin dozunu artırmak gerekebilir.
9	Tedaviye cevap, yan etki, toksisite ve tedaviye uyum her 6 ayda bir izlenmelidir.
10	Kolşisin ile tedavi edilen FMF'li hastalarda karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir; Karaciğer enzimleri normalin üst sınırının iki kattan fazla yükselmesi durumunda, kolşisin azaltılmalı ve neden araştırılmalıdır.
11	Böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda, toksisite riski çok yüksektir ve bu nedenle CPK'nın yanı sıra kolşisin toksisitesi belirtileri dikkatle izlenmeli ve buna göre kolşisin dozu azaltılmalıdır.
12	Kolşisin toksisitesi ciddi bir komplikasyondur ve yeterince takip edilmeli ve önlenmelidir.
13	Bir ataktan şüphelenirken, daima diğer olası sebepleri göz önünde bulundurun. Ataklar sırasında normal kolşisin dozuna devam edin ve NSAID kullanın.
14	Gebelik, gebelik veya emzirme döneminde kolşisin kesilmemelidir; mevcut klinik bulgular amniyosentezi haklı çıkarmaz.
15	Genel olarak, erkekler eşlerinin gebe kalmasından önce kolşisin tedavisini kesmek zorunda değildir; ancak nadir görülen kolşisin ile ilişkili olduğu kanıtlanan azospermi veya oligospermi durumunda, geçici doz azalması veya kesilmesi gerekebilir.
16	FMF'li bir hastada kronik artrit, DMARD, eklem içi steroid enjeksiyonu veya biyolojik gibi ek ilaçlara ihtiyaç duyabilir
17	Uzun süreli ateşli miyaljilerde, glukokortikoidler semptomların azalmasına yardım eder; NSAID ve IL1 blokajı da bir tedavi seçeneği olabilir; NSAID'ler, eforla gelen bacak ağrısının tedavisi için önerilmektedir.
18	Eğer bir hasta 5 yıldan uzun bir süre boyunca hiçbir atak yapmadan ve yüksek APR olmadan stabil ise, uzman konsültasyonundan sonra ve sürekli izlem ile doz azaltılması düşünülebilir.

APR: Akut faz reaktanları; CPK: Kreatinin fosfokinaz; DMARD, hastalık modifiye edici antiromatik ilaçlar; EULAR, Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği; FMF, ailesel Akdeniz ateşi; IL 1, interlökin 1; LoE, kanıt düzeyi; NSAID, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar arasında izlenen Tel Hashomer tanı kriterlerine göre Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış ve en az 6 aydır düzenli olarak takibe gelmiş 0-18 yaş arasındaki hastalar dahil edilmiş olup, başka bir merkezde takip edilen, genetik tetkiklerinde MEFV bilinen mutasyon olmayan, ve izlem suresi 6 aydan az olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Dahil etme kriterlerine uyan 600 hasta olduğu tespit edildi. Hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların izlem dosyalarından her hasta için kimlik bilgisi, doğum tarihi, tanı tarihi, atak başlangıç yaşı, boy ve kilo değerleri, boy ve kilo yaşa göre persentil aralığı, atak sıklığı, atak süresi, ataklar arası periyotlar değerlendirildi. Laboratuvar tetkiklerinden atak dışı dönemde subklinik inflamasyon varlığı tespiti amacıyla CRP (mg/dl), SAA, hemoglobin, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV), 25 OH Vitamin D düzeyi, HLA-B27, ferritin değerleri tarandı. AAA tanısı sonrası tedavinin özellikleri (kolsisin pozolojisi, kolsisin dirençli olup olmadığı, ek ilaç kullanıp kullanmadığı), kolşisin ilacını düzenli alıp almadığı, ilacı kimin tarafından verildiği, ilaç yan etkisi olup olmadığı, ebeveynler arasında akraba evliliği varlığı, ebeveyn memleket bilgisi, ailede AAA ve diğer romatizmal hastalık olup olmadığı, genetik mutasyon sonuçları, atak sırasındaki şikayetler (ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, kusma, tonsillit, vücutta döküntü, erizipel, uzamış febril myalji, artrit, artralji, myalji, perikardit, ishal, baş ağrısı, oral aft, splenomegali, proteinüri, febril konvulziyon), apendektomi öyküsü, AAA'a eşlik eden diğer hastalıklar ve uzun dönem komplikasyonlar retrospektif değerlendirildi.

Hastalık yeterli tedavi ile sorunsuz seyretmekle birlikte bazı hastalarda ortaya çıkan subklinik inflamasyon morbiditeye yol açtığı bilinmektedir. Subklinik inflamasyonun en duyarlı göstergesi SAA'dır. Çalışmamızda bulunan median SAA değerinin üstündeki SAA değerlerine sahip hastalarda subklinik inflamasyonun devam ettiğini kabul ettik. Subklinik inflamasyonun etkileri ise kronik hastalık

anemisi, büyüme gelişme geriliği, hepatomegali, splenomegali, osteoporoz ve adet düzensizliği varlığı ile değerlendirildi.

Komorbid hastalık ise direkt ilişkili hastalık ve durumlar (HLA negatif sakroileit, uzamış febril myalji, erkek ürogenital sistem bozuklukları, psikiyatrik hastalıklar, otonomik bozukluklar, amiloidoz, nonamiloid nefropati, apendektomi, febril konvulziyon ve işitme kaybı, ARA, Kawasaki), otoimmün hastalıklardan direkt ilişkili olanlar (JIA, PAN, HSP, Psöriazis, Hidraadenitis Suppurativa, SLE, İBH, Behçet Hastalığı, Juvenil Spondilit), otoimmün hastalıklardan insidental olanlar (İTP, Çölyak Hastalığı, Gluten Hipersensitivitesi, Hashimoto, Morfea, Raynaud Fenomeni, Guillain Barre Sendromu) ve insidental tespit edilmiş hastalıklar olarak dört grupta incelendi.

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/233)

İstatistiksel analiz

Araştırmanın amacı kapsamında gerçekleştirilecek analizler için IBM SPSS Statistics-22 programı kullanıldı. SPSS software kullanılarak dağılım özelliklerine göre normal dağılım gösteren parametreler için parametrik, normal dışı dağılım gösteren parametreler için non-parametrik testler uygulandı. Parametreler arasında uygun korelasyon analizleri yapıldı. Aralarındaki ilişki incelenen değişkenlerin her ikisinin de kategorik olması durumunda Ki-Kare anlamlılık testi kullanılmıştır. Gerçekleştirilen bu analizler sonucunda elde edilen bulguların istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek için $p < 0.05$ eşik değeri dikkate alınarak bulgular yorumlandı. Olguların verilerinin bilgisayara giriş işlemleri ve analizleri tez asistanı tarafından; tez danışmanı gözetim ve denetiminde yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Çocuk Romatoloji Polikliniği'ne başvuran AAA tanısı ile izlenen 600 hasta dahil edildi. Hastaların 319'u (%53,2), kız, 281'i (%46,8) erkekti. Hastaların atak başlangıç yaşı $4,75 \pm 3,79$ yıl, tanı yaşı $6,8 \pm 3,9$ yıl, takip süresi $3,95 \pm 3,3$ yıl olup yıllık atak sayısı ortalama $13,7 \pm 9,4$ /yıl olarak tespit edildi.

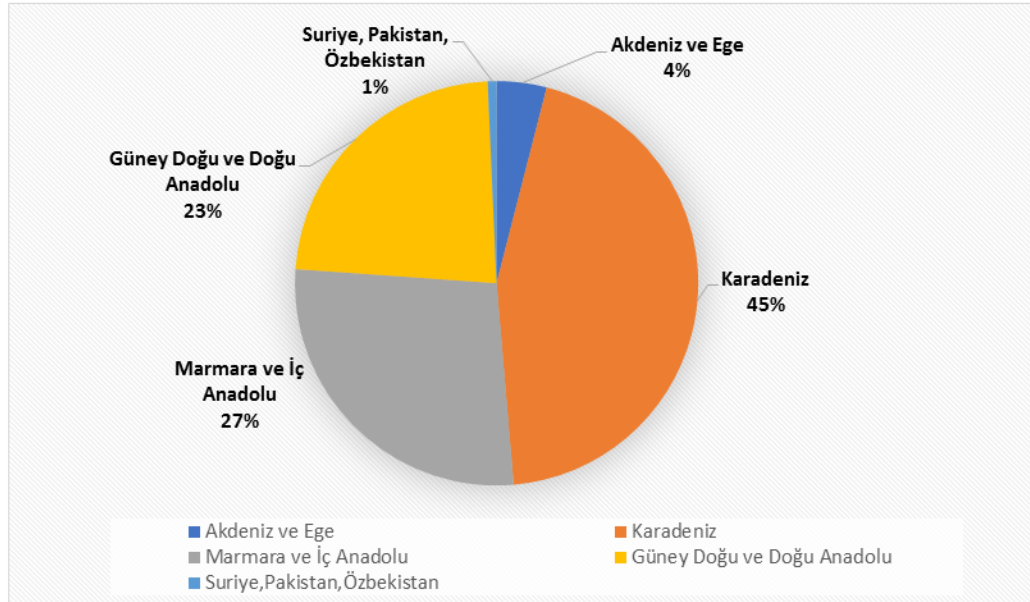
Tablo 11: Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler	n	%	
Erkek	281	46,8	
Kız	319	53,2	
	Ortalama±SS	Minimum	Maksimum
Atak Başlangıç Yaşı (ay)	57±45,5	1	208
Tanı yaşı (ay)	82,6±47,9	8	211
Takip süresi (ay)	47,4±39,9	6	311
Atak sayısı (yıl)	13,7±9,4	1	80

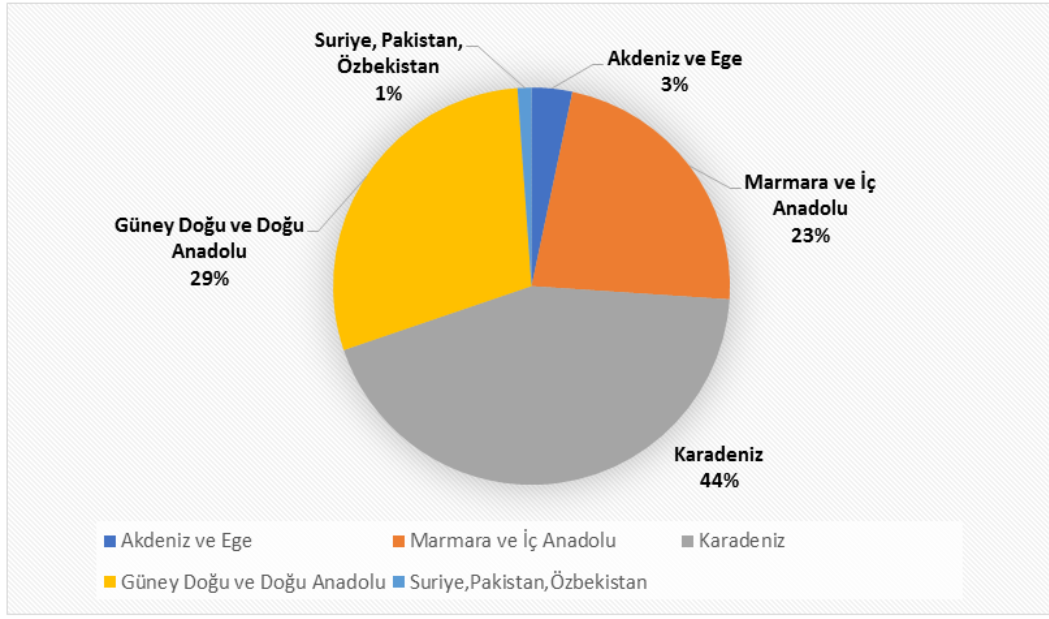
Çalışmaya alınan hastaların antropometrik değerlerinde vücut ağırlıklarına bakıldığında hastaların %9,3'ü 3p altında, %11,3'ü 3-10p aralığında, %16,2'si 10-25p aralığında, %24,2'si 25-50p aralığında, %20,7'si 50-75p aralığında, %7,7'si 75-90p aralığında, %3,8'i 90-97p aralığında ve %6,8'i 97p üstündeydi. Boy persentil değerlendirmesinde ise hastaların %7,7'si 3p altında, %9,7'si 3-10p aralığında, %18,8'i 10-25p aralığında, %22,7'si 25-50p aralığında, %21,7'si 50-75p aralığında, %9,5'u 75-90p aralığında, %6,3'ü 90-97p aralığında ve %3,7'si 97p üstündeydi.

Tablo 12: Kilo ve Boy Persentil Dağılımı

Persentil (Kilo/Boy)	Kilo (n)	% (kilo)	n (boy)	% (boy)
3p altı	56	9,3	46	7,7
3-10p	68	11,3	58	9,7
10-25p	97	16,2	113	18,8
25-50p	145	24,2	136	22,7
50-75p	124	20,7	130	21,7
75-90p	46	7,7	57	9,5
90-97p	23	3,8	38	6,3
97p üstü	41	6,8	22	3,7



Şekil 1: Hastaların Anne Memleketlerinin Bölgelere Göre Dağılımı



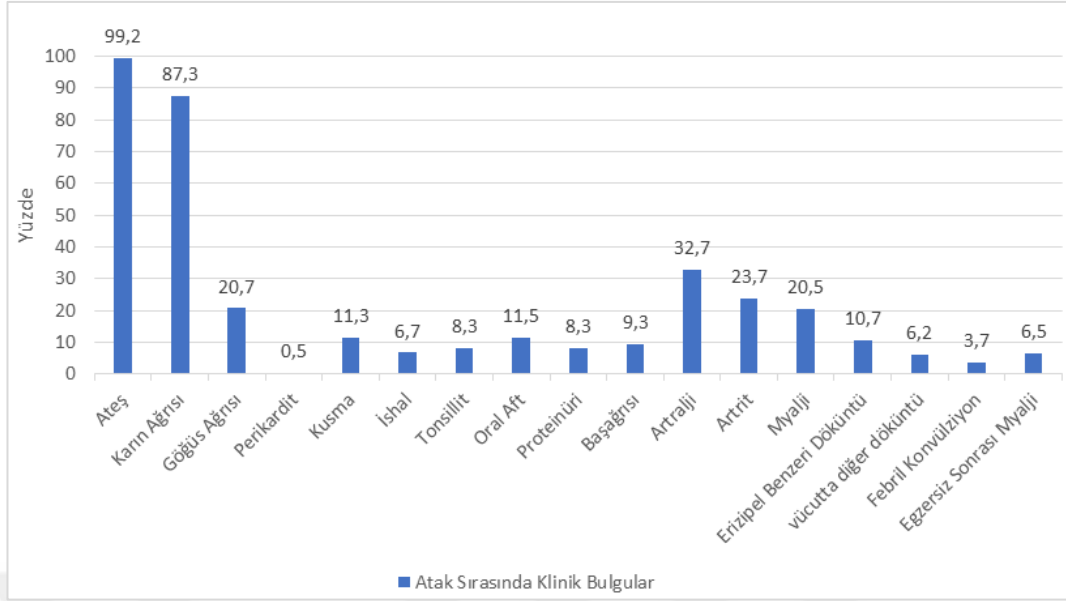
Şekil 2: Hastaların Baba Memleketlerinin Bölgelere Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların bölgelere göre sıklık değerlendirilmesinde anne memleketlerinde sıklık sıralaması ile Karadeniz bölgesi %44,7 ile ilk sırada olup İç Anadolu bölgesi %21,5, Doğu Anadolu bölgesi %21,5, Marmara bölgesi %6, Akdeniz bölgesi %2,3, Ege bölgesi %1,7, Güney Doğu Anadolu %1,7 ve Suriye, Pakistan, Özbekistan %0,7 olarak tespit edildi. Baba memleketlerinde Karadeniz bölgesi %46,3 ile ilk sırada olup Doğu Anadolu bölgesi %22,5, İç Anadolu bölgesi %18,3, Marmara bölgesi %5,8, Ege bölgesi %2, Güney Doğu Anadolu %2,3, Akdeniz bölgesi %1,5 ve Suriye, Pakistan, Özbekistan %1,2 olarak tespit edildi. Hastaların %35'inde ebeveynler arasında akraba evliliği ve %67,9'unda ailesinde FMF tanısı mevcuttu.

Tablo 13: Hastaların Anne ve Baba Memleketlerinin Bölgelere Göre Dağılımı, Akraba Evliliği ve Ailede FMF Varlığı

Anne Memleket	n	%
Akdeniz	14	2,3
Ege	10	1,7
Marmara	36	6,0
Karadeniz	268	44,7
İç Anadolu	129	21,5
Doğu Anadolu	129	21,5
Güneydoğu Anadolu	10	1,7
Suriye, Pakistan, Özbekistan	4	0,7
Baba Memleket	n	%
Akdeniz	9	1,5
Ege	12	2,0
Marmara	35	5,8
Karadeniz	278	46,3
İç Anadolu	110	18,3
Doğu Anadolu	135	22,5
Güneydoğu Anadolu	14	2,3
Suriye, Pakistan, Özbekistan	7	1,2
Akrabalık	n	%
Var	209	35
Yok	388	65
Ailede FMF Varlığı	n	%
Var	407	67,9
Yok	193	32,1

Hastaların atak sırasındaki yakınmalarında en sık olarak sırasıyla ateş 592 hastada (%99,2), karın ağrısı 524 hastada (%87,3), eklem ağrısı 196 hastada (%32,7), artrit 142 hastada (23,7) ve göğüs ağrısının 124 hastada (%20,7) olduğu görüldü. Diğer semptom ve sıklıkları yüzde olarak Şekil 10'da belirtildi.



Şekil 3: Atak Sırasındaki Klinik Bulguların Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların en az bir allelde M694V geninde mutasyon olan 377 (%62,8) hasta mevcuttur. M694V allelini heterozigot olarak taşıyan 221 hasta varken, 156 hastada ise homozigot olarak taşındığı saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda M694V allel sıklığı %44 oranı ile en sık olduğu saptanmıştır. M694V dışında 10. Eksonda diğer mutasyonların allel sıklığı %18,4 iken sırasıyla hastalarda 2. Ekson %8 Ve 3. Eksnlarda %2.1 mutasyon saptandı.

Tablo 14: MEFV Gen Dağılımı

M694V	n	%
M694V Pozitifliği	377	62,8
M694V Homozigot	156	26
M694V Heterozigot	221	36,8
Ekson10 Mutasyon Varlığı	498	83
Ekson2 Mutasyon Varlığı	113	18,9
Ekson3 Mutasyon Varlığı	22	3,7

Tablo 15: MEFV Gen Mutasyon Allel Sıklığı

Mutasyon	Ekson	n	Allel Sıklığı
Patogenik			%
M694V	10	528	48,5
M680I	10	103	8,5
V726A	10	94	7,8
R761H	10	14	1,1
K695M	10	1	0,08
P369S	3	23	1,9
E148Q	2	95	7,9
Polimorfizm	Ekson	n	%
I720M	10	3	0,25
G678E	10	5	0,4
A744S	10	1	0,08
R408Q	3	3	0,25
L110P	2	1	0,08
R202Q	2	178	14,8
D102D	2	1	0,08
V469L	5	1	0,08

Çalışmaya alınan hastalardan en az bir allelede M694V mutasyonu taşıyan hastaların atak başlangıç yaşı $4,5\pm 3,7$ yıl ve tanı yaşı $6,7\pm 4$ yıl olup diğer hastalardan küçük olarak tespit edildi. ($p>0.05$)

Çalışmaya alınan hastalardan en az bir allelinde M694V mutasyonu taşıyan hastaların yıllık atak sayısı $15,3\pm 10,1$ /yıl, M694V mutasyon taşımayanların yıllık atak sayısı $11,2\pm 7,5$ /yıl olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.05$)

Çalışmaya dahil edilen hastaların ilaç kullanımı değerlendirildiğinde; %36,2 sinde ($n=217$) ilaç aksatma olduğu, %63.8'inde ise ($n=383$) kolşisin tedavisini düzenli olarak kullandığı belirlenmiştir. Kolşisin tedavisi %58,3'ü ebeveynleri tarafından,%41,7'si kendisi kullanmakta ve ilaç aksatma oranının kısmen %33,3 olduğu görüldü. . İlaç aksatması olan hasta grubunda çoğunlukla ilaçlarını kendisinin takip ettiği (%51)saptanmıştır ($p<0.00$).

Kolşisin kullanma süresinin ilaçlarını düzensiz kullanan grupta diğer hastalara göre daha uzun olduğu (ortalama 36 ay ve 32 ay, sırasıyla, **p<0,05**) saptanmıştır.

Hastaların tedavi uyumu ile cinsiyet, ve ilk atak yaşı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamışken ($p>0.05$); değerlendirme döneminde büyük yaştaki hastalarda ve hastalık yılı uzun olan hastalarda tedaviye uyumsuzluğun diğer hastalardan daha fazla olduğu saptanmıştır (**p<0.05**).

Çalışmaya alınan hastalardan 348 (%58)'i kolşisin dışında ilaç kullanmakta olup 111 (%31,8)'inin ilaç kullanımı düzensiz, 237 (%68.2) hastanın ilaç kullanımı düzenlidir. Çoklu ilaç kullanımı ile ilaç uyumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tedavi uyumsuz hastaların çoğunda (%56) başka hastalıkları için de ilaç kullandığı saptanmıştır ($p>0,00$).

Çalışmaya alınan hastaların hepsi kolşisin tedavisi almakta olup hastaların %21,3'ünde yan etki gelişmiş olup gelişen yan etki tipi Tablo17'de belirtilmiştir. Yan etki nedeniyle hastaların %17,8'inde kolşisin tedavisi aynı dozda devam edilirken %1,2'sinde doz azaltma,%2,3'ünde ise kolşisin tedavisine ara verildiği tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastaların %4,2'sinde kolşisin tedavisine direnç olduğu saptandı ve bu hastaların IL-1 tedavisi kullandığı belirlendi.

Tablo 16: Kolşisin Tedavi Uyumu, Kolşisin Yan Etkileri, Hastaya Kolşisin Tedavisini Veren Kişi (kendi/ebeveyn), Tedavi Direnci

Kolşisin Yan Etki	n	%
Yok	470	78,3
Var	128	21,3
Kolşisin Yan Etkisi	n	%
İshal	96	16
Bulantı, Kusma	12	1,9
Lökopeni	3	0,5
Karaciğer Fonksiyon Testlerinde Yükselme	16	2,7
Kızarıklık, Döküntü	1	0,2
Yan Etki Nedenli İlaç Kesilme	n	%
Yok	107	17,8
Kolşisine Ara Verilmesi	14	2,3
Doz Azaltma	7	1,2
Kolşisin Tedavi Direnci	n	%
Var	25	4,2
Yok	575	95,8
İlaç Aksatma	n	%
Yok	398	%66,7
Var	199	%33,3
Kolşisini Hastaya Veren Kişi	n	%
Ebeveyn	350	58,3
Kendisi	250	41,7

Çalışmaya alınan AAA tanılı hastalardan 586'sının ataksız dönemde bakılan SAA değerleri ortalama $11,81 \pm 17,1$ mg/L, ortanca 12 mg/dl olarak tespit edildi. Hastaların subklinik inflamasyon varlığı, SAA değerinin 11,9 mg/L'nin üzerinde olması olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan AAA tanılı hastalardan 129 (%22,2)'inde subklinik inflamasyonun devam ettiği ve 127 (%21,2)'sinde subklinik inflamasyona bağlı komplikasyon geliştiği tespit edildi.

Tablo 17: Subklinik İnflamasyon Varlığı ve Komplikasyonlarının Hasta Sayısı

Ortalama±SS		Minimum	Maximum	Median
SAA Düzeyi	11,81±17,1 mg/L	0.2	160	5,9
Subklinik İnflamasyon Varlığı		n		%
Var		129		22
Yok		457		78
Subklinik İnflamasyon Komplikasyonu		n		%
Var		127		21,2
Yok		473		78,8

Çalışmaya alınan hastaların subklinik inflamasyonun neden olduğu komplikasyonlardan büyüme gelişme geriliği 82 (%13,6) hastada, kronik hastalık anemisi 23 (%3,83) hastada, osteoporoz 5 (%0,83) hastada, hepatomegali 12 (%2) hastada, splenomegali 26 (%4,3) hastada, adet düzensizliği ise 15 (%2,5) hastada tespit edildi.

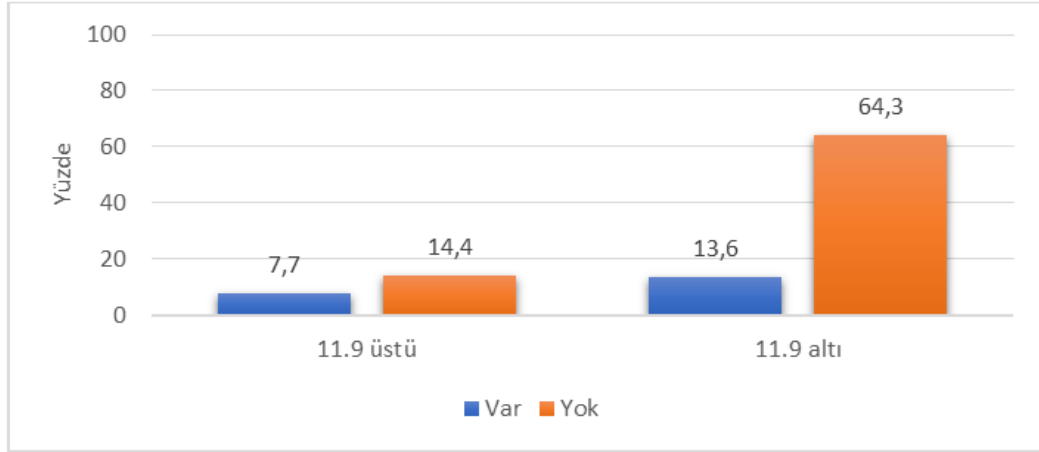
Tablo 18: Subklinik Komplikasyonlar ve Hasta Sayısı

Subklinik İnflamasyon Komplikasyonları (127)		
BGG (82)	Osteoporoz (5)	Splenomegali (26)
Kronik Hastalık Anemisi (23)	Hepatomegali (12)	Adet Düzensizliği (15)

Çalışmaya alınan hastalardan subklinik inflamasyon komplikasyonu olan hastalardan 45 (%21,3)'inde subklinik inflamasyon varlığı tespit edilmiştir ($p<0.05$).Subklinik inflamasyon varlığı komplikasyonlara neden olmaktadır.

Tablo 19: Subklinik İnflamasyon Varlığı ve Komplikasyonları

Subklinik İnflamasyon Komplikasyon		Var	Yok	İstatistiksel
SAA	11.9 üstü	45 (%7,7)	84 (%14,4)	$p<0.05$
	11.9 altı	80 (%13,6)	377 (%64,3)	



Şekil 4: Subklinik İnflamasyon ve Komplikasyonların Yüzdesi

Çalışmaya alınan hastalarda hastalık şiddet değerlendirilmesi olarak bakılan PRAS şiddet skorlama değerleri subklinik inflamasyon varlığında ortalama 7.8 iken subklinik inflamasyon saptanmayan hastalarda ortalama 7.06 olarak tespit edilmiştir ($p<0.05$). Subklinik inflamasyon varlığı saptanan hastaların FMF hastalığı daha şiddetli seyretmektedir.

Hastaların tanı yaşı ile subklinik inflamasyon varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde subklinik inflamasyon varlığında ortalama tanı yaşı 6,58 yıl iken subklinik inflamasyon saptanmayan hastalarda ortalama 6,9 yıldır ($p>0.05$). Tanı yaşı ile subklinik inflamasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Hastaların hastalık süreleri ile subklinik inflamasyon değerlendirildiğinde subklinik inflamasyon varlığında hastalık süresi ortalama 4.2 yıl iken subklinik inflamasyon saptanmayan hastalarda ortalama 3.9 yıldır ($p>0.05$). Hastalık süresi ile subklinik inflamasyon varlığı arasında ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Tablo 20: Subklinik İnflamasyon Varlığı ile PRAS Skoru, Tanı Yaşı ve Hastalık Süresi

	PRAS	Ortalama±SS	Minimum	Maximum	İstatistiksel
SAA	11.9 altı	7,06±1,75	3	15	p<0.05
	11.9 üstü	7,8±1.86	4	15	
Tanı Yaşı					
SAA	11.9 altı	83,3±48,77 ay	8 ay	211 ay	p>0.05
	11.9 üstü	79,02±45,6 ay	12 ay	210 ay	
Hastalık Süresi					
SAA	11.9 altı	46,9±38 ay	6	287	p>0.05
	11.9 üstü	51,4±46,7 ay	6	311	

Çalışmaya alınan hastalardan en az bir allelinde M694V mutasyonu olan hastalardan subklinik inflamasyonu olan 96 (%16,4), subklinik inflamasyonu olmayan 274 (%46,8) hasta mevcuttu (**p<0.05**). En az bir allelde M694V mutasyonu olan hastalarda subklinik inflamasyon daha sık meydana gelmektedir.

Hastalardan ilaç aksatması olanların 64 (%10,9)'ünde subklinik inflamasyon mevcut olup 145 (%24,7)'inde subklinik inflamasyon mevcut değildi (**p<0.05**). İlaç aksatması olan hastalarla subklinik inflamasyonun daha sık olduğu saptanmıştır (Tablo 22).

Çalışmaya alınan hastalardan ailede FMF tanısı olan birey olan hastalardan 92 (%15,7)'inde subklinik inflamasyon saptanırken 311 (%53,1) hastada subklinik inflamasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Ailede FMF tanısı olması ile hastada subklinik inflamasyon varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 21: M694V Mutasyonu ile Subklinik İnflamasyon, Kolşisin Direnci, Kolşisin Uyumu, Ailede FMF Varlığı

M694V Mutasyon		Var	Yok	İstatistiksel
SAA	11,9 altı	274 (%46,8)	183 (%31,2)	p<0.05
	11,9 üstü	96 (%16,4)	33 (%5,6)	
Kolşisin Direnci		Var	Yok	İstatistiksel
SAA	11,9 altı	15 (%2,6)	442 (%75,4)	p<0.05
	11,9 üstü	10 (%1,7)	119 (%20,3)	
Kolşisin Uyumu (ilaç aksatma)		Var	Yok	İstatistiksel
SAA	11,9 altı	145 (%24,7)	312 (%53,3)	p<0.05
	11,9 üstü	64 (%10,9)	65 (%11,1)	
Ailede FMF Varlığı		Var	Yok	İstatistiksel
SAA	11,9 altı	311 (%53,1)	145 (%24,8)	p>0.05 (OR:1.1)[GA:0,7-1,7]
	11,9 üstü	92 (%15,7)	37 (%6,4)	

Çalışmaya alınan hastalardan %28.5’unda direkt ilişkili hastalık varken, %14’ünde otoimmün direkt ilişkili hastalık ve insidental saptanan hastalıklar ise %60 saptandı.

Tablo 22: Komorbid Hastalıklardan Direkt İlişkili, Otoimmün Direkt İlişkili ve Otoimmün İnsidental Hastalıklar

Hastalık Gruplandırma ve Hasta Sayısı (n)		
Direkt İlişkili Hastalıklar (171)	Otoimmün Direkt İlişkili Hastalıklar (84)	Otoimmün İnsidental Hastalıklar (15)
Hla B27 (-) Sakroileit (80)	JIA (36)	İTP (3)
Uzamış Febril Myalji (7)	Behçet Hastalığı (8)	Çölyak Hastalığı (4)
Testiküler Tutulum (14)	PAN (3)	Hashimoto (5)
Psikiyatrik Hastalıklar (30)	Hidradenitis Suppurativa (1)	Gluten Hipersensivitesi (2)
Otonomik Bozukluklar (2)	Henoch Schönlein Purpurası (25)	Morfea (1)
Amiloidoz (1)	Psöriazis (3)	Reynould Fenomeni (2)
Nonamiloid Nefropati (5)	SLE (1)	Guillain Barre Sendromu (1)
Apendektomi (38)	İBH (4)	
Febril Konvulziyon (22)	Juvenil Spondilit (9)	
İşitme Kaybı (3)	ARA (11)	
Kawasaki Hastalığı (2)		

Tablo 23: Komorbid Hastalıklardan İnsidental Saptanan Hastalıklar

İnsidental Hastalıklar ve Hasta Sayısı (n:360)		
Astım (84)	Obezite (23)	Ürtikeryal Vaskülit (1)
Atopi (182)	Gastrit (9)	Siklik Nötropeni (1)
Epilepsi (15)	İmmün Yetmezlik (6)	Motor Mental Retardasyon (6)
Hipertansiyon (3)	Büyüme Hormon Eksikliği (5)	Strabismus (7)
Reflü (49)	Kanamaya Yatkınlık/Faktör Eksiklikleri (3)	Pes Planus (7)
Demir Eksikliği Anemisi (107)	Konjenital Kalp Hastalığı (9)	Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu (37)
Vitamin B12 Eksikliği (28)	İdiopatik Skolyoz (8)	Üriner Sistem Problemleri (33)
Refleks Sempatik Distrofi (8)	Trigeminal Nevralji (1)	Kolelithiazis (2)
Talasemi (3)	Alkaptonüri (2)	
Polistemia Vera (1)	Migren (2)	

Çalışmaya alınan AAA tanılı hastalardan 171 (%28,5)'inde en az bir direkt ilişkili hastalık bulunmakta olup 429 (%71,5)'unda direkt ilişkili hastalık bulunmamaktadır.

Tablo 24: Direkt İlişkili Hastalığı olan Hasta Sayısı ve Yüzdesi

Direkt İlişkili Hastalıklar	n	%
Var	171	28,5
Yok	429	71,5

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir direkt ilişkili hastalığı olan hastalardan 41 (%7)'inde subklinik inflamasyon mevcut olup 127 (%21,7) hastada subklinik inflamasyon saptanmadı ($p>0.05$). AAA tanılı hastalarda subklinik inflamasyon varlığı ek direkt ilişkili hastalık sıklığını arttırması istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir direkt ilişkili hastalığı olan hastaların 115 (%19,2)'inde ailede FMF tanısı mevcutken 56 (%9,3)'sının ailesinde FMF öyküsü yoktu ($p>0.05$). AAA tanılı hastalarda ailede FMF tanısının olması direkt ilişkili hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir direkt ilişkili hastalığı olan hastaların 109 (%18,2)'unda en az bir allelinde M694V mutasyonu mevcut olup 62 (%10,3)'sinde M694V mutasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). M694V varlığı ile AAA

tanılı hastalarda direkt ilişkili hastalığın eşlik etmesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir direkt ilişkili hastalığı olan hastaların 64 (%10,7)'ü kolşisin tedavisinde aksatma yaparken 107 (%17,8)'sinde düzenli tedavisini almaktadır ($p>0.05$). Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir direkt ilişkili hastalığın olması ile kolşisin ilaç uyumu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 25: Direkt İlişkili Hastalığı Olan Hastalarda Subklinik İnflamasyon, Ailede FMF Varlığı, M694V Mutasyon Varlığı, Kolşisin Direnci, Kolşisin Uyumu Değerlendirilmesi

Direkt İlişkili Hastalıklar		Var Yok		İstatiksel Değer
SAA	11.9 altı	127 (%21,7)	330 (%56,3)	(OR:1.2) [GA:0.8-1.8]
	11.9 üstü	41 (%7)	88 (%15)	
Ailede FMF	Var	115 (%19,2)	293 (%48,8)	(OR:0,95) [GA:0.65-1.39]
	Yok	56 (%9,3)	136 (%22,7)	
M694V Mutasyon	Var	109 (%18,2)	269 (%44,8)	(OR:1,04) [GA:0.72-1.51]
	Yok	62 (%10,3)	160 (%26,7)	
Kolşisin Direnci	Var	7 (%1,2)	18 (%2,6)	(OR0,9) [GA:0.4-2.3]
	Yok	164 (27,4)	413 (%68,8)	
Kolşisin Uyumu (ilaç aksatma)	Var	64 (%10,7)	135 (%22,5)	(OR:1,3) [GA:0.89-1.88]
	Yok	107 (%17,8)	294 (%49)	
				P >0,05

Ailevi Akdeniz Ateşi'ne komorbid olarak en az bir direkt ilişkili hastalığı olan hastaların PRAS skor ortalaması $7,4\pm 1,8$ olup komorbid direkt ilişkili hastalığı olmayanlarda PRAS skor ortalaması $7,1\pm 1,7$ tespit edildi ($p<0.05$). Direkt ilişkili hastalığı olanlarda FMF hastalığının daha şiddetli seyrettiğini tespit edildi.

Ailevi Akdeniz Ateşi'ne komorbid olarak en az bir direkt ilişkili hastalığı olan hastaların tanı yaşı ortalama $7,7\pm 4,2$ yıl, direkt ilişkili hastalığı olmayanlarda tanı yaşı ortalaması $6,5\pm 3,8$ yıl olarak tespit edildi ($p<0.05$). Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir direkt ilişkili hastalığı olanlarda tanı yaşının daha ileri olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur

Ailevi Akdeniz Ateşi'ne komorbid olarak en az bir direkt ilişkili hastalığı olan hastaların hastalık süresi ortalaması $4,4\pm 4,1$ yıl olup komorbid hastalığı olmayanlarda ortalama $3,7\pm 2,9$ yıl olarak tespit edildi ($p<0.05$). Direkt ilişkili hastalıkların eşlik ettiği AAA tanılı hastalarda hastalık süresinin daha uzun olduğu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Tablo 26: Direkt İlişkili Hastalığı Olan Hastalarda PRAS Skoru, Tanı Yaşı, Hastalık Süresi Değerlendirilmesi

PRAS		Ortalama \pm SS	Minimum	Maximum	İstatistiksel
Direkt ilişkili	Var	7,4 \pm 1,8	4	15	p<0.05
	Yok	7,1 \pm 1,7	3	13	
Tanı Yaşı					
Direkt ilişkili	Var	93,1 \pm 51,2	8	210	p<0.05
	Yok	78,2 \pm 46,04	12	211	
Hastalık Süresi					
Direkt ilişkili	Var	53,4 \pm 49,4	6	311	p<0.05
	Yok	45,01 \pm 35,2	6	201	

Çalışmaya alınan AAA tanılı hastalardan 84 (%14)'ünde en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalık bulunmakta olup 516 (%86)'sında otoimmün direkt ilişkili hastalık bulunmamaktadır.

Tablo 27: Otoimmün Direkt İlişkili Hastalığı olan Hasta Sayısı ve Yüzdesi

Otoimmün Direkt İlişkili	n	%
Var	84	14
Yok	516	86

Ailevi Akdeniz Ateşi'ne komorbid olarak en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastaların tanı yaşı ortalama $8,1\pm 3,7$ yıl, otoimmün direkt ilişkili hastalığı olmayanlarda tanı yaşı ortalaması $6,6\pm 4$ yıl olarak tespit edildi ($p<0.05$). Ailevi Akdeniz Ateşi'ne komorbid olarak en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastaların semptom başlangıç ortalama $4,6\pm 3,7$ yıl, otoimmün direkt ilişkili hastalığı olmayanlarda semptom başlangıç ortalaması $5,6\pm 3,8$ yıl olarak tespit edildi. ($p<0.05$)Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir otoimmün direkt ilişkili

hastalığın olanlarda semptom başlangıç yaşı ve tanı yaşının daha ileri olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

Ailevi Akdeniz Ateşi'ne komorbid olarak en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastaların hastalık süresi ortalaması 4,2 yıl olup komorbid hastalığı olmayanlarda ortalama 3,8 yıl olarak tespit edildi ($p>0.05$). Ailevi Akdeniz Ateşi hastalık süresi ile otoimmün hastalıklar arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Ailevi Akdeniz Ateşi'ne komorbid olarak en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastaların PRAS skor ortalaması $7,8\pm 2,1$ olup komorbid otoimmün direkt ilişkili hastalığı olmayanlarda PRAS skor ortalaması $7,1\pm 1,9$ tespit edildi ($p>0.05$). Otoimmün direkt ilişkili hastalığı olanlarda FMF hastalığının daha şiddetli seyrettiğini tespit edildi.

Tablo 28: Otoimmün Direkt İlişkili Hastalığı Olan Hastaların Genel Özellikleri

PRAS		Ortalama \pm SS	Minimum	Maximum	İstatistiksel
Otoimmün Direkt ilişkili	Var	7,8 \pm 2,1	4	15	p<0.05
	Yok	7,1 \pm 1,9	3	15	
Tanı Yaşı					
Otoimmün Direkt ilişkili	Var	97,8 \pm 44,7	8	211	p<0.05
	Yok	79,9 \pm 48,1	24	210	
Semptom Başlangıç Yaşı					
Otoimmün Direkt ilişkili	Var	67,2 \pm 45,7	4	199	p<0.05
	Yok	55,2 \pm 45,3	1	208	
Hastalık Süresi					
Otoimmün Direkt ilişkili	Var	51,2 \pm 44,6	6	311	p>0.05
	Yok	46,7 \pm 39,1	6	287	

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastalardan 29 (%5,1)'unda subklinik inflamasyon mevcut olup 53 (%9,1) hastada subklinik inflamasyon saptanmadı (**p<0.05**). AAA tanılı hastalarda subklinik inflamasyon varlığı ek otoimmün direkt ilişkili hastalık sıklığını arttırması istatistiksel açıdan anlamlı tespit edildi.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastaların 51 (%8,5)'inde ailede FMF tanısı mevcutken 34

(%5,6)'ünün ailesinde FMF öyküsü yoktu (**p<0.05**). AAA tanılı hastalarda ailede FMF tanısının olması otoimmün direkt ilişkili hastalık olasılığını artırması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastaların 50 (%8,3)'sinin en az bir allelinde M694V mutasyonu mevcut olup 34 (%5,6)'ünde M694V mutasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). M694V varlığı ile AAA tanılı hastalarda otoimmün direkt ilişkili hastalığın eşlik etmesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastaların 30 (%5)'u kolşisin tedavisinde aksatma yaparken 54 (%9)'ü düzenli tedavisini almaktadır ($p>0.05$). Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığın olması ile kolşisin ilaç uyumu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 29: Otoimmün Direkt İlişkili Hastalığı Olan Hastaların Diğer Bulgular ile Karşılaştırılması

Otoimmün Direkt İlişkili	Var	Yok	İstatistiksel Değer
SAA	11.9 altı	53 (%9,1)	404 (%69,2)
	11.9 üstü	29 (%5,1)	97 (%16,6)
Ailede FMF	Var	51 (%8,5)	357 (%59,6)
	Yok	34 (%5,6)	158 (%26,3)
M694V Mutasyon	Var	50 (%8,3)	328 (%54,7)
	Yok	34 (%5,6)	188 (31,4)
Kolşisin Direnci	Var	6 (%)	19 (%)
	Yok	78 (%)	497 (%)
Kolşisin Uyumu (ilaç aksatma)	Var	30 (%5)	169 (%28,1)
	Yok	54 (%9)	347 (%57,8)

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan 600 hastadan 27 (%4,5)'sinde otoinflamatuar bir hastalık olan PFAPA eşlik ettiği saptandı.

Periodik Ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati sendromu ve AAA tanılı 27 hastadan 11 (%1,8)'inde M694V mutasyonu en az bir allelde bulunmakta, 16 (%2,7) hastada M694V mutasyonu saptanmamıştır (**p<0.050**). PFAPA ve AAA tanılı 27 hastadan 11 (%1,8)'inde en az bir allelde ekson 2 mutasyonu mevcutken 16

(%2,6)'sında ekson 2 mutasyon saptanmamıştır (**p<0.05**). En az bir allelde M694V ve/veya ekson 2 mutasyonu olan hastalarda PFAPA daha az sıklıkta gözlenmektedir.

Periodik Ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati sendromu ve AAA tanılı 27 hastadan 19 (%3,1)'unda en az bir allelde ekson 10 mutasyonu mevcutken, 8 (%1,3)'inde ekson 10 dışı mutasyon mevcuttur ($p>0.05$). Ekson 10 ve ekson 10 dışı mutasyonlar PFAPA ile AAA birlikte görülmesine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi ülkemizde en sık görülen monogenik otoinflamatuvar hastalıktır [1][17]. Hastalık yeterli tedavi ile sorunsuz seyretmekle birlikte bazı hastalarda ortaya çıkan subklinik inflamasyon morbiditeye yol açmaktadır [13][14][100]. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda AAA'ya birçok hastalığın eşlik ettiği hatta onların klinik şiddetini arttırdığı bildirilmiştir [16][162][163]. Bu araştırmada biz de AAA tanısıyla izlenen 600 çocuk hastanın klinik özellikleri, genetik bulguları, tedavi gidişatı, ortaya çıkmış olan subklinik inflamasyon ve bunun sonucu olarak görülen komplikasyonlar aynı zamanda da eşlik eden diğer hastalıkların sıklığını değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya alınan hastaların %53.2'si kız, %46.8'i erkekti. Erkek/kız oranı 1:1.15 olarak bulundu. Cinsiyet dağılımı 2005 yılındaki Türk AAA çalışma grubu tarafından geniş hasta katılımı ile yapılan çalışmada bildirilen çalışmada 1.2:1 oranı ile uyumlu olması yanısıra literatürde yapılan diğer çalışmalar ile de uyumludur [4][21][164].

Literatürde bildirildiği üzere hastalığın başlangıç yaşı çoğunlukla (%60) 10 yaşın altındadır. Değerlendirilen hastaların yakınma başlangıç yaşı ortalama 4 yaş, tanı yaşları ise ortalama 6 yaş olarak saptanmıştır. Bu tanıdaki 2 yıllık gecikme süresi literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur [164][165]. Buna karşın, yakınmaları küçük yaşlarda başlayan hastaların tanı gecikme süreleri daha uzun olduğu bildirmiştir [5].

Tüm Türkiye'den hasta katılımının sağlandığı Barut ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; Ülkemizde ki AAA olgularının Ankara, Tokat, Sivas, Kayseri gibi İç Anadolu Bölgesi illeri; Kastamonu, Sinop, Gümüşhane, Giresun, Bayburt gibi Karadeniz Bölgesi illeri; Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu Bölgesi illerinde daha sık olduğu bildirilmiştir [166]. Bizim hasta grubumuzda ise hastaların memleketi yüksek oranda Karadeniz Bölgesi ve İç Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgesi'ne bölgelerinde yoğunlaşmaktadır. Bu sonuç

TUIK 2015 verilerine göre bildirilen İstanbul'daki olgu gruplarının kökenleri ile örtüştüğü saptandı [167]

Ülkemizdeki akraba evliliği oranı %22 olup, bu çalışmada alınan hastaların anne babaları arasındaki akrabalık oranı %35 olarak yüksek bulundu [168].

Daha önce yapılan çalışmalarda AAA hastalarının aile öyküsünde aynı hastalığa sahip başka birey bulunma oranının oldukça yüksek olduğu görülmüştür [167]. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %67,9'unda ailesinde başka bir AAA'lı kişi olduğu saptanmıştır. AAA şüphesi olan hastaları değerlendirirken aile öyküsü çok ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Literatürle bakıldığında hastaların genelinde ateşe eşlik eden ikinci bulgunun karın ağrısı olduğu görülmektedir [1][3][71] [21] Bu hasta grubunda da atak sırasında en sık görülen klinik bulgular sıklık sırasıyla; ateş ve karın ağrısıdır.

Ateş, hastaların %99,2'sinde saptanmıştır. Ateş yüksekliğinin ataklarda sık görüldüğü bilinmekle beraber her hastada olmayabileceği, aynı hastada tüm ataklar esnasında görülmeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Küçük çocuklarda sadece ateş atakları ile hastalığın başlayabileceği de unutulmamalıdır.

Karın ağrısı da AAA hastalarında en sık görülen bulgulardan birisidir. Karın ağrısı sıklığı çalışmamızda %87,3 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda özellikle artralji (%32,7),artrit (%23,7), myalji (%20,5) ve egzersiz sonrası myalji (%6,5) gibi kas iskelet sistemine ait yakınmaların AAA hastalarında sık görülen bulgular olduğu gözlemlenmiştir. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı şüphesi olan hastalarda ateş, karın ağrısı gibi klasik yakınmaların yanı sıra bu tür kas iskelet sistemine ait yakınmaları ayrıntılı sorgulamak gerekmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi'nden sorumlu gen olan MEFV geni, 16. kromozomun kısa kolunda tanımlanmıştır ve 10 ekzondan oluşmaktadır. Şu ana kadar bildirilen 368 farklı mutasyon vardır [44]. Yapılan çalışmalarda AAA hastalarının %80'den fazlasında saptanan mutasyonlar sırasıyla 10uncu, 2.,3 ve 5. ekzonda gösterilmiştir [3][167][169][170]. Hastalığın sık görüldüğü toplumlarda ekzon 10'daki M694V,

V726A, M680I, M694I ve ekzon 2'deki E148Q mutasyonlarının en sık görülen mutasyonlar olduğu belirlenmiştir [167][170] . Akar ve arkadaşlarının [171] AAA tanısı ile izledikleri 230 hastada, Berdeli ve arkadaşlarının [172] yaptıkları çalışmada ve Özen ve arkadaşlarının [173] çok merkezli uluslararası çalışmasında Türklere en sık görülen mutasyonun M694V olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada Batı Avrupa'da M694V mutasyonunu taşıyan hastaların sayısının, doğudaki ülkelere oranla daha az olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların %83'ünde en az bir allele ekzon 10 mutasyonu,%18,9'unda en az bir ekzon 2 mutasyonu, %3,7'sinde ise en az bir ekzon 3 mutasyonu tespit edildi. Çalışmamızda hastalarda en sık M694V mutasyonu olduğu görülmüş; allel sıklığı %44 bulunmuştur. Sonrasında sıklıkla M680I ve E148Q mutasyonları saptanmıştır.

Hastalar içinde en az bir allelinde M694V mutasyonunun tespit edilenlerde ortalama tanı yaşı 6,7 yıl, atak başlangıç yaşı 4,5 yıl olarak diğer hastalara göre düşüktür ($p>0.05$) tespit edilmiştir. Türk AAA çalışma grubunun geniş bir seri ile (2838 hasta) yaptıkları çalışmada ortalama hastalık başlangıç yaşı 9,6 yıl ve tanı yaşı 16,4 yıl olarak belirlenmiştir [21].

Çalışmamızda kolşisin tedavisi ile hastalarda atak sıklığının ve süresinin belirgin azaldığı görüldü. Hastaların %66,7'sinin kolşisin tedavisine uyum göstermektedir. Kolşisin yan etkisi ise %21.3 oranında bulundu. Bu sonuçların Livneh ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçlarla benzer olduğu görüldü [134].

Yapılan çalışmalarda AAA hastalarında akut faz reaktanlarının sadece atak esnasında değil, bazı hastalarda ataksız dönemde ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında da yükseldiği saptanmıştır. Bu subklinik inflamasyon durumu, başlıca amiloidoz olmak üzere morbiditeyi etkileyen pek çok komplikasyona yol açmaktadır [13][14][100]. Özellikle SAA düzeyinin ataksız dönemde subklinik inflamasyonu gösteren en duyarlı akut faz reaktanı olarak tanımlanmıştır [13][14][119]. Ataksız dönemde yüksek SAA değerinin ne olduğu tam olarak netleşmemiştir. Ben-Zvi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu değer 10 mg/dl; Lachmann ve arkadaşlarının çalışmasında ise 11,3 mg/dl olarak bildirilmiştir[13][174]. Çalışmaya

alınan hastaların ortanca SAA değeri hesaplandığında 12 rakamına ulaşılmıştır. Bu nedenle bu çalışma grubunda ataksız dönemde SAA'nın 11,9 'un üzerinde olması subklinik inflamasyon lehine olarak değerlendirilmiştir. Buna göre hastaların %22'sinde ataksız dönemde inflamasyonun devam ettiği, subklinik inflamasyonun olduğu saptanmıştır. Bu hastaların SAA >11,9 mg/dl'de olduğu görülmüştür.

Hastaların %22'sinde subklinik inflamasyona bağlı komplikasyon (büyüme gelişme geriliği, kronik hastalık anemisi, osteoporoz, hepatomegali, splenomegali, adet düzensizliği) geliştiği tespit edildi. Çakmak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer olarak hastaların %33'ünde, Bayram ve arkadaşlarının çalışmasında ise %25'inde subklinik inflamasyonun devam ettiği belirtilmiştir [175][176].

Subklinik inflamasyon komplikasyonlarından büyüme gelişme geriliği, çalışmaya alınan hastaların %13,6'sında tespit edilmiştir. Kronik inflamasyon, özellikle çocuk hastalarda büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemekle birlikte kolşisin tedavisinin büyüme gelişmeye olumlu etkileri vardır [123][125]. Erişkin ve çocuk yaş grupları ile yapılan çalışmalarda kronik inflamasyon sonucu hem BKİ hem de kilo Z skorları sağlıklı kontrol gruplarına göre düşük tespit edilmiştir [13] [58][126].

Hastaların %3,8'inde kronik hastalık anemisi tespit edilmiştir. Celkan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da %5 olarak tespit edilmiştir [122].

Çalışmaya alınan hastalarda kronik inflamasyon sonucu osteoporoz oranı %0,8'dir. Ayrıca femur boynunda ve lomber omurgada t-skorları oldukça düşük saptanması üzerine FMF tanılı hastalarda osteoporoz gelişme riski artmıştır [124][127].

Çalışmaya alınan hastalarda kronik inflamasyon sonucu meydana gelen hepatomegali %2, splenomegali ise %4,3 olarak tespit edildi. Korkmaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AAA tanılı hastaların yaklaşık %25'inde splenomegali, %5'inde hepatomegali saptanmıştır [98][99].

Çalışmaya alınan hastalarda kronik inflamasyon sonucu meydana gelen adet düzensizliği oranı %2,5 olarak tespit edildi. Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı kadın hastalarda ovulatuvar disfonksiyon nedeniyle infertilite prevalansı artmasına karşın

kolşisin tedavisi sonrasında ovulatur fonksiyonların normale döndüğü tespit edilmiştir [67].

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda çalışmamızda subklinik inflamasyon varlığı saptanan hastalarda PRAS skorlaması dikkate alındığında FMF hastalığının diğerlerine göre daha şiddetli seyrettiği (7.8/7.06, $p<0.05$) tespit edildi. Literatürde benzer bilgiye sahip çalışma yoktur.

Hastalar içinde en az bir allelde M694V mutasyon taşıyanlarda , diğerlerine göre subklinik inflamasyonun daha sık meydana geldiği ve hastalığın daha şiddetli seyrettiği tespit edilmiş olup, bu sonuç literatürde ki diğer çalışmalar ile uyumluydu [119][176]. Değerlendirilen diğer bir parametre olan ailede FMF varlığı ile subklinik inflamasyon varlığı arasında Bayram ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır [176].

Subklinik inflamasyonu olan hastaların çoğunluğunda M694V mutasyonu ve aile öyküsünün olduğu yapılan çalışmamız sonucunda saptanmış olup bu da literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur [14].

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda ortak patogeneze sahip olduğu düşünülen pek çok hastalıkla biriktelik gösterdiği saptanmıştır [16] [162][163]. Bu amaçla yola çıktığımız bu çalışmada hastalarımızın %28,5'inde en az bir direkt ilişkili hastalık bulunmuştur bu hastalıklar sırasıyla seronegatif sakroileit (%13,3), appendektomi (%6,3), psikiyatrik hastalıklar (%5), febril konvulziyon (%3,6), testiküler/scrotal hastalıklar (%2,3), uzamış febril myalji (%1,1), işitme kaybı (%0,5), Kawasaki Hastalığı (%0,33), otonomik bozukluklar (%0,33) ve amiloidoz (%0,01) dur (Tablo 23). Literatürde seronegatif sakroileit %6,8-%8,8 olarak tespit edilmiştir [70][92].

Hastaların %1,2'sinde AAA'ya ek uzamış febril myalji eşlik etmektedir. Majeed ve arkadaşlarının 264 çocuk hasta ile yaptığı çalışmada çalışmamızla uyumlu olarak bu oran %1,13 olarak tespit edilmiştir [93].

Ailevi Akdeniz Ateşi'nden periton kesesinin bir uzantısı olan tunica vaginalis etkilenebilir. Böylece akut skrotumun bir tür FMF atağı olduğu sonucuna varılmıştır

[177][178]. Hastaların %2,3'ünde scrotal ve testiküler hadiseler mevcuttur. Bu oran Livneh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %5, Majeed ve arkadaşlarının Arap çocuklarla yaptığı çalışmada ise %3,9 olarak tespit edilmiştir [70].

Çalışmaya alınan hastaların %5'inde psikiyatrik herhangi bir hastalık tespit edilmiş olup bunların %1,7'sinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu saptanmıştır. Kanada'da organik patoloji saptanmamış 1263 çocukla yapılan çalışmada alkol ve madde bağımlılığı dışında %3'ünde herhangi bir psikiyatrik hastalık eşlik ettiği, Türk çocuklarında Demir ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise %4,3 olarak saptanmıştır [179][180]. DEHB ise yapılan epidemiyoloji çalışmaları doğrultusunda %1-2'sinde görüldüğü tespit edilmiştir [181].

Çalışmaya alınan hastaların %0,3'ünde kardiyak otonomik bozukluk tespit edilmiştir. Canpolat ve arkadaşları tarafından yapılan 38 FMF hastasında 34 sağlıklı kontrole kıyasla çeşitli kardiyak otonomik indeksleri test etmiş ve sağlıklı bireylere kıyasla kalp atış hızı, anormal kalp atış hızı değişkenliği ve kalp atış hızı türbülansı parametrelerinde gecikmiş iyileşme tespit etmişlerdir [182].

Amiloidoz bir (1) hastada tespit edilmiştir. Düzenli kolşisin tedavi kullanımından sonra Moradian ve arkadaşlarının Ermeni ırkında yapılan çalışmasında bu oran %1,7, Özen ve arkadaşlarının Türk çocuk hastalarla yaptığı çalışmasında ise bu oran %0'dır [8][173].

Hastaların %0,8'inde böbrek biyopsisi sonucu nonamiloid nefropati tanısı AAA'ya ek tespit edildi. FMF'in neden olduğu inflamasyon sadece amiloidoza değil, aynı zamanda çeşitli böbrek patolojilerine de yatkın olabilmektedir [63].

Hastaların %6,3'ünde appendektomi uygulandığı tespit edildi. Majeed ve arkadaşlarının 476 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada bu oran %19, Balcı ve arkadaşlarının 2000 erişkin ve çocuk hasta ile yaptığı çalışmada ise %1,5 olarak tespit edilmiştir [16][20].

Hastalar %3,6'sında febril konvulziyon öyküsü mevcuttu. Gedalia ve arkadaşları tarafından 101 hastanın nörolojik özellikleri üzerine yapılan çalışmasında bu oran %1,9 olarak tespit edilmiştir [96].

Hastaların % 0,5'inde işitme kaybı tespit edildi. Periodik ateş sendromlarında kohler sinir atrofisine bağlı sensorinöral işitme kaybı prevalansı arttığı Padeh ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [69].

Hastaların %0,33'ünde Kawasaki hastalığı tespit edilmiştir. Komorbidite çalışması olarak 2000 erişkin ve çocuk hastadan oluşan Balcı ve arkadaşlarının çalışmasında ve 600 çocuk hastadan oluşan Özçakar ve arkadaşlarının çalışmasında ve bu oran %0 olarak bildirilmiştir [16][162]. Diğer çalışmaların aksine Salehzadeh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MEFV gen mutasyonları ve KD arasında herhangi bir anlamlı ilişki ortaya konulmamış olup KD hastalarında MEFV mutasyonlarının daha düşük sıklığı nedeniyle, MEFV geninin modifiye edici ve / veya koruyucu bir rolü olduğu öne sürülmüştür [183].

Çalışmaya alınan en az bir direkt ilişkili hastalığı olan hastaların 115 (%19,2)'inde ailede FMF tanısı mevcutken 56 (%9,3)'sının ailesinde FMF öyküsü yoktu ($p>0.05$). AAA tanılı hastalarda ailede FMF tanısının olması direkt ilişkili hastalık arasında istatistiksel fark olmamasına rağmen ailede fmf olan bireylerde daha sık direkt ilişkili hastalık varlığı tespit edilmiştir.

Çalışmadaki en az bir direkt ilişkili hastalığı olan hastaların 109 (%18,2)'unda en az bir allelinde M694V mutasyonu mevcut olup 62 (%10,3)'sinde M694V mutasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). M694V varlığı ile AAA tanılı hastalarda direkt ilişkili hastalığın eşlik etmesi arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup en az bir allelinde M694V mutasyon taşıyan hastalarda direkt ilişkili hastalığı olan hasta sayısı M694V taşımayanlara göre daha fazladır. Bu konuyla ilgili literatürde bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmaya alınan hastalarda en az bir direkt ilişkili hastalığı olan 168 hastadan 41 (%7)'inde subklinik inflamasyon mevcut olup 127 (%21,7) hastada subklinik inflamasyon saptanmadı ($p>0.05$). AAA tanılı hastalarda subklinik

inflamasyon varlığı ek direkt ilişkili hastalık sıklığını arttırması istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmadaki komorbid olarak en az bir direkt ilişkili hastalığı olan hastaların PRAS skor ortalaması 7,4 olup komorbid direkt ilişkili hastalığı olmayanlarda PRAS skor ortalaması 7,1 tespit edildi ($p<0.05$). Direkt ilişkili hastalığı olanlarda FMF hastalığının daha şiddetli seyrettiğini tespit edilmiş olup bu konuyla ilgili literatürde bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmaya alınan AAA tanılı hastalardan %14'ünde en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalık saptanmıştır. Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %18,9, Özçakar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %12,8 olarak bildirilmiştir [163][162].

Çalışmaya alınan hastaların %6'sında ek olarak JIA'nın eşlik ettiği tespit edildi. Balcıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %1,5 iken Özçakar ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %3,5, Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında ise %6,1'dir [16][162][163].

Çalışmaya alınan hastaların %1,3'ünde Behçet hastalığı mevcuttur. Balcıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %0,1 iken Özçakar ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %0,16, Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında ise %0,14'dür [16][162][163].

Çalışmaya alınan hastaların %0,5'inde PAN mevcuttur. Balcıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %0,35 iken Özçakar ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %1,5, Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında ise %0,43'dür [16][162][163].

Çalışmaya alınan hastaların %4,1'inde HSP mevcuttur. Balcıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %1,25 iken Özçakar ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %3,1, Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında ise %2,91'dir [16][21][162][163].

Çalışmaya alınan hastaların %0,5'inde psöriazis mevcuttur. Balcıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %0,05 iken Özçakar ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %0,33, Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında ise %0,14'dür [16][162][163].

Çalışmaya alınan hastaların %0,16'sında SLE mevcuttur. Balcıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %0,05 iken Özçakar ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %0,16, Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında ise %0,43'dür [16][162][163].

Çalışmaya alınan hastaların %0,66'sında İBH mevcuttur. Balcıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu oran %0,85, Özçakar ve arkadaşlarının çalışmasında %1,16, Tunca ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise bu oran %0,1, Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında ise %1,45 olarak tespit edilmiştir [16][21][162][163].

Çalışmaya alınan hastaların %1,8'inde ARA mevcuttur. Balcıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu oran %1,6 , Özçakar ve arkadaşlarının çalışmasında %0,5, Tunca ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise bu oran %4,9, Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında ise %0,87 olarak tespit edilmiştir [16][21][162][163].

Çalışmaya alınan hastalardan komorbid olarak en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastaların tanı yaşı ortalama 8 yıl, otoimmün direkt ilişkili hastalığı olmayanlarda tanı yaşı ortalaması 6 yıl olarak tespit edildi ($p<0.05$). Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığın olanlarda tanı yaşının daha ileri olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu durum komorbid olarak otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastalarda FMF semptomlarının eşlik eden hastalıkla karışabildiğini göstermekte ve klinisyenler bu açıdan dikkatli olmalıdır.

Çalışmaya alınan hastalarda komorbid olarak en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastaların PRAS skor ortalaması 7 olup komorbid otoimmün direkt ilişkili hastalığı olmayanlarda PRAS skor ortalaması 7 tespit edildi.

($p>0.05$) Otoimmün direkt ilişkili hastalığı olanlarda FMF hastalığının daha şiddetli seyrettiğini tespit edilmiştir. Bu konuyla ilgili literatürde bilgi yoktur.

Çalışmamızdaki hastalardan en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastalardan 29 (%5,1)'unda subklinik inflamasyon mevcut olup 53 (%9,1) hastada subklinik inflamasyon saptanmadı ($p<0.05$). AAA tanılı hastalarda subklinik inflamasyon varlığı ek otoimmün direkt ilişkili hastalık sıklığını arttırması istatistiksel açıdan anlamlı tespit edildi. Bu konuyla ilgili literatürde bilgi yoktur ve klinisyenler subklinik inflamasyonu olan FMF hastalarında otoimmün diğer hastalıklar açısından dikkatli olmalıdır.

Çalışmaya alınan hastalarda en az bir otoimmün direkt ilişkili hastalığı olan hastaların 51 (%8,5)'inde ailede FMF tanısı mevcutken 34 (%5,6)'ünün ailesinde FMF öyküsü yoktu ($p<0.05$). AAA tanılı hastalarda ailede FMF tanısının olması otoimmün direkt ilişkili hastalık olasılığını arttırması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Bu konuyla ilgili literatürde bilgi yoktur.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan hastaların %4,5'inde otoinflamatuar bir hastalık olan PFAPA eşlik ettiği saptandı. Yıldız ve arkadaşlarının çocuk hastalarda yaptığı çalışmada bu oran %1.02 olarak bildirilmiştir [163].

Periodik Ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati sendromu ve AAA tanılı %1,8'inde M694V mutasyonu en az bir allelde bulunmakta,%2,7'sinde M694V mutasyonu saptanmamıştır ($p<0.05$). PFAPA ve AAA tanılı hastalardan %1,8'inde en az bir allelde ekson 2 mutasyonu mevcutken %2,6'sında ekson 2 mutasyon saptanmamıştır ($p<0.05$). En az bir allelde M694V ve/veya ekson 2 mutasyonu olan hastalarda PFAPA daha az sıklıkta gözlenmektedir. Periodik Ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati sendromu ve AAA tanılı 27 hastadan %3,1'inde en az bir allelde ekson 10 mutasyonu mevcutken,%1,3'ünde ekson 10 dışı mutasyon mevcuttur ($p>0.05$). Ekson 10 ve ekson 10 dışı mutasyonlar PFAPA ile AAA birlikte görülmesine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.06$). PFAPA ve AAA tanısı ile izlenen hastaların ekson10'da homozigot mutasyon taşımasıyla taşınamaması arasında Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da olduğu gibi anlamlı fark bulunmamıştır [163].

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Çalışmaya dahil edilen hastaların semptom başlama yaşı $4,75 \pm 3,79$ yıl, tanı yaşı $6,8 \pm 3,9$, tanı gecikme süresi $2,05 \pm 0,6$ yıl olarak bulunmuştur.
- Çalışmaya alınan hastaların anne ve babaları arasındaki akrabalık oranı %35 olup hastaların %67,9'unun ailesinde aynı hastalığa sahip başka bir birey bulunmaktadır.
- Çalışmaya alınan hastaların atak sırasındaki yakınmalarında en sık olarak sırasıyla ateş %99,2, karın ağrısı %87,3, eklem ağrısı %32,7, artrit %23,7 ve göğüs ağrısının %20,7 olduğu görüldü.
- Çalışmaya alınan hastalardan en az bir allelde M694V geninde mutasyon olan %62,8 hasta mevcuttur.
- En az bir allelde M694V mutasyonu taşıyan hastalarda yıllık atak sayısı taşımayanlara göre fazladır.
- Çalışmaya alınan hastaların %63,8'inde kolşisin tedavisini düzenli olarak kullandığı, %36,2'sinde ise ilaç aksatma olduğu belirlendi. İlaç aksatması olan hasta grubunda çoğunlukla ilaçlarını kendisinin takip ettiği (%51)saptanmıştır ($p < 0.00$) Bu sonuçla hastalardaki ilaç uyumunu arttırmak için özellikle ebeveynlerin de tedavide rol oynamasının kontrol mekanizması meydana getirerek etkili olabileceğini düşünmekteyiz.
- Ailevi Akdeniz Ateşi tanıli hastalardan %22,2'sinde subklinik inflamasyonun devam ettiği ve %21,2'sinde subklinik inflamasyona bağlı komplikasyon geliştiği tespit edildi. Hastaların subklinik inflamasyonun neden olduğu komplikasyonlardan büyüme gelişme geriliği %13,6, kronik hastalık anemisi %3,83, osteoporoz %0,83, hepatomegali %2, splenomegali %4,3,adet düzensizliği ise %2,5'inde tespit edildi. Hastalardan subklinik inflamasyon komplikasyonu olan hastalardan %21,3'ünde subklinik inflamasyon varlığı tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Subklinik inflamasyonun morbiditelerinden hastaları korumak amacıyla, düzenli kolşisin tedavisi altındaki AAA tanıli hastalar aralıklı kontrole çağrılarak subklinik inflamasyon ve morbiditeleri açısından dikkatli olarak izlenmelidir.

- Çalışmaya alınan hastalardan subklinik inflamasyonu olanlarda PRAS skorlaması ile AAA hastanın daha ağır bir seyir izlediği ortaya konulmuştur FMF hastalık seyri daha şiddetli seyretmek olduğu tespit edildi. ($p<0.05$)
- Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalardan en az bir allelde M694V mutasyonu olan hastalarda subklinik inflasmayon daha sık meydana gelmektedir. ($p<0.05$).Subklinik inflamasyon takibi özellikle en az bir allelde M694V mutasyonu olanlarda daha erken aralıklarla yapılması subklinik morbiditeleri önlemede etkili olacağını düşünmekteyiz.
- Çalışmaya alınan hastalardan %28.5'unda direkt ilişkili hastalık varken,%14'ünde otoimmün direkt ilişkili hastalık ve insidental saptanan hastalıklar ise %60 saptandı. Eşlik eden direkt ilişkili hastalıklar en sık sırasıyla seronegatif sakroileit (%13,3), sık bulundu. Otoimmün direkt ilişkili hastalıklardan en sık sırasıyla % 6 hastada juvenil idiyopatik artrit (JİA), %4.1'inde Henoch-Schönlein Purpurası (HSP), %1.8'sinde akut romatizmal ateş (ARA), %1.3 Behçet hastalığı, %0.66'sında inflamatuvar barsak hastalığı (IBH), %0.5'inde PAN, %0.5'inde psöriasis, %0.16'sında sistemik lupus eritromatosis (SLE) tespit edildi.
- Çalışmaya alınan hastalardan komorbid olarak en az bir otoimmün direkt ve ya direkt ilişkili hastalığı olan hastaların FMF hastalığının daha şiddetli seyrettiğini tespit edilmiştir.
- Çalışmaya alınan hastaların en az bir otoimmün direkt veya direkt ilişkili hastalığı olanlarda tanı yaşının daha ileri olması istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur. Olup literatürde bu konuyla ilgili bilgi bulunmamaktadır. Bu durum komorbid olarak otoimmün direkt veya direkt ilişkili hastalığı olan hastalarda FMF semptomlarının eşlik eden hastalıkla karışabildiğini göstermekte ve klinisyenler bu açıdan dikkatli olmalıdır.
- Çalışmaya alınan hastalarda subklinik inflamasyon varlığı ek otoimmün direkt ilişkili hastalığın sıklığını arttırması istatistiksel açıdan anlamlı tespit edildi. ($p>0.05$) Bu konuyla ilgili literatürde bilgi yoktur ve klinisyenler subklinik inflamasyonu olan FMF hastalarında otoimmün diğer hastalıklar açısından dikkatli olmalıdır.

- Çalışmaya alınan hastalarda ailede FMF tanısının olması otoimmün direkt ilişkili hastalık olasılığını arttırması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. ($p<0.05$) Bu konuyla ilgili literatürde bilgi yoktur ve ailede FMF öyküsü olan hastalar bu açıdan da dikkatli anamnez ve muayene yapılmalıdır.



7. KAYNAKLAR

- [1] M. Alghamdi, "Familial Mediterranean fever, review of the literature," *Clin. Rheumatol.*, vol. 36, no. 8, pp. 1707–1713, 2017.
- [2] A. Kucuk, I. A. Gezer, R. Ucar, and A. Y. Karahan, "Familial Mediterranean Fever.," *Acta medica (Hradec Kral.*, vol. 57, no. 3, pp. 97–104, 2014.
- [3] I. Sari, M. Birlik, and T. Kasifoglu, "Familial Mediterranean fever: An updated review," *Eur. J. Rheumatol.*, vol. 1, no. 1, pp. 21–33, 2014.
- [4] E. Sohar, J. Gafni, M. Pras, and H. Heller, "Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature," *Am. J. Med.*, vol. 43, no. 2, pp. 227–253, 1967.
- [5] F. Yalc, O. Seza, N. Aktay, and A. Du, "A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood," no. February, pp. 395–398, 2009.
- [6] M. Piram, A. Letierce, A. Kondi, and I. Kone, "Concise report Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever : data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders," August 1997, pp. 2200–2203, 2010.
- [7] M. Lidar *et al.*, "Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients," *Autoimmun. Rev.*, vol. 12, no. 1, pp. 72–76, 2012.
- [8] M. M. Moradian, T. Sarkisian, H. Ajrapetyan, and N. Avanesian, "Genotype-phenotype studies in a large cohort of Armenian patients with familial Mediterranean fever suggest clinical disease with heterozygous MEFV mutations," *J. Hum. Genet.*, vol. 55, no. 6, pp. 389–393, 2010.
- [9] M. Shohat *et al.*, "Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: Evidence for an association between Met694Val and amyloidosis," *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 7, no. 3, pp. 287–292, 1999.
- [10] X. Liu *et al.*, "Ancient Missense Mutations Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever" *Nat. Genet.*, vol. 15, pp. 57–61, 1997.
- [11] I. Aksentijevich *et al.*, "Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever," *Cell*, vol. 90, no. 4, pp. 797–807, 1997.
- [12] S. Ozen *et al.*, "EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 75, no. 4, pp. 644–651, 2016.
- [13] I. Ben-Zvi and A. Livneh, "Chronic inflammation in FMF: Markers, risk factors, outcomes and therapy," *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 7, no. 2, pp. 105–112, 2011.
- [14] H. J. Lachmann *et al.*, "Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations," *Rheumatology*, vol. 45, no. 6, pp. 746–750, 2006.
- [15] F. Yalçinkaya *et al.*, "Prevalence of the MEFV Gene Mutations in Childhood Polyarteritis Nodosa," *J. Pediatr.*, vol. 151, no. 6, pp. 675–678, 2007.

- [16] B. Balci-peynirciog, U. Kalyoncu, E. Avci, and Z. Y. Akkaya, "Comorbidities in familial Mediterranean fever : analysis of 2000 genetically confirmed patients," 2019.
- [17] N. Atas *et al.*, "Familial Mediterranean fever is associated with a wide spectrum of inflammatory disorders: results from a large cohort study," *Rheumatol. Int.*, no. 0123456789, 2019.
- [18] E. Ben-Chetrit and I. Touitou, "Familial mediterranean fever in the world," *Arthritis Care Res.*, vol. 61, no. 10, pp. 1447–1453, 2009.
- [19] M. Lidar and A. Livneh, "Familial mediterranean fever: Clinical, molecular and management advancements," *Neth. J. Med.*, vol. 65, no. 9, pp. 318–324, 2007.
- [20] H. A. Majeed, M. Rawashdeh, H. El-Shanti, H. Qubain, N. Khuri-Bulos, and H. M. Shahin, "Familial Mediterranean fever in children: The expanded clinical profile," *QJM - Mon. J. Assoc. Physicians*, vol. 92, no. 6, pp. 309–318, 1999.
- [21] M. Tunca *et al.*, "Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study," *Medicine (Baltimore)*, vol. 84, no. 1, pp. 1–11, 2005.
- [22] G. Grateau, "Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes," *Rheumatology*, vol. 43, no. 4, pp. 410–415, 2004.
- [23] T. C. Janeway and H. O. Mosenthal, "an Unusual Paroxysmal Syndrome, Probably Allied To Recurrent Vomiting," *South. Med. J.*, vol. 1, no. 5, pp. 341–342, 1908.
- [24] S. Siegal, "Benign Paroxysmal Peritonitis Second Series," *Gastroenterology*, 1949.
- [25] H. A. Reimann, "Periodic disease: A Probable Syndrome Including Periodic Fever, Benign Paroxysmal Peritonitis, Cyclic Neutropenia and Intermittent Arthralgia," *Journal of the American Medical Association*, vol. 136, no. 4. pp. 239–244, 1948.
- [26] Mamou H, Cattan R. "The periodic disease. "Sem Hop. 1952; 28: 1062-1070
- [27] Heller H, Sohar E, Sherf L. "Familial Mediterranean fever." Arch Int Med 1958; 102:50." .
- [28] H. Heller, E.Sohar, J.Gafni, and J.Heller, "Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character.," *Archives of internal medicine*, vol. 107. pp. 539–550, 1961.
- [29] Marmaralı A. "Garip bir karın ağrısı." Türk Tıp Cem Mec. 1946; 12
- [30] Goldfinger SE." Colchicine for familial Mediterranean fever." N Engl J Med. 1972 Dec 21;287 (25):1302.
- [31] Özkan E, Okur Ö, Ekmekci A, Özcan R, Tağ T. "A new approach to the treatment of periodic fever." Med Bull Istanbul 1972; 5: 44- 9
- [32]Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, Ozyurt H, Ozyurt B, Yuce S, et al. "Increased frequency of Familial Mediterranean Fever in northern Turkey: a population-based study." Rheumatol Int 2009;29:1307–9.
- [33] R. Gershoni-Baruch, M. Shinawi, K. Leah, K. Badarnah, and R. Brik, "Familial mediterranean fever: Prevalence, penetrance and genetic drift," *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 9, no. 8, pp. 634–637, 2001.

- [34] R. Manna and D. Rigante, "Familial mediterranean fever: Assessing the overall clinical impact and formulating treatment plans," *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–11, 2019.
- [35] F. Onen, "Familial Mediterranean fever" pp. 489–496, 2006.
- [36] I. Aksentijevich *et al.*, "Mutation and Haplotype Studies of Familial Mediterranean Fever Reveal New Ancestral Relationships and Evidence for a High Carrier Frequency with Reduced Penetrance in the Ashkenazi Jewish Population," vol. 10, pp. 949–962, 1999.
- [37] G. Sarabay and I. Touitou, "Familial Mediterranean fever" pp. 1–12, 2015.
- [38] S. Ozen and E. D. Batu, "The myths we believed in familial mediterranean fever: What have we learned in the past years?," *Semin. Immunopathol.*, vol. 37, no. 4, pp. 363–369, 2015.
- [39] Elon Pras, M.D., Ivona Aksentijevich "Mapping of a Gene Causing Familial Mediterranean Fever to the Short Arm of Chromosome 16," June 4, 1992 N Engl J Med 1992; 326:1509-1513
- [40] S. Mneimneh *et al.*, "Familial Mediterranean Fever: Clinical and Genetic Characteristics among Lebanese Pediatric Population," *Open J. Rheumatol. Autoimmune Dis.*, vol. 06, no. 03, pp. 63–73, 2016.
- [41] J. B. C. Papers *et al.*, "Interaction between Pyrin and the Apoptotic Speck Protein (ASC) Modulates ASC-induced Apoptosis" vol. 276, no. 42, pp. 39320–39329, 2001.
- [42] S. Haznedaroglu *et al.*, "Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever," *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 23, no. 4 SUPPL 38, 2005.
- [43] A. Soriano and E. Pras, "Familial mediterranean fever: Genetic update," *Isr. Med. Assoc. J.*, vol. 16, no. 5, pp. 274–276, 2014.
- [44] C. S. de Menthière, S. Terrière, D. Pugnère, M. Ruiz, J. Demaille, and I. Touitou, "Infivers: The registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations," *Nucleic Acids Res.*, vol. 31, no. 1, pp. 282–285, 2003.
- [45] A. Bakkaloglu, "Familial Mediterranean fever," *Pediatr. Nephrol.*, vol. 18, no. 9, pp. 853–859, 2003.
- [46] M. Daniels, T. Shohat, A. Brenner-Ullman, and M. Shohat, "Familial mediterranean fever: High gene frequency among the non- Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel," *Am. J. Med. Genet.*, vol. 55, no. 3, pp. 311–314, 1995.
- [47] I. Jéru *et al.*, "The Risk of Familial Mediterranean Fever in MEFV Heterozygotes: A Statistical Approach," *PLoS One*, vol. 8, no. 7, pp. 1–6, 2013.
- [48] H. Petrushkin, M. Stanford, F. Fortune, and A. S. Jawad, "Clinical Review: Familial Mediterranean Fever : An Overview of Pathogenesis , Symptoms , Ocular Manifestations , and Treatment," *Ocul. Immunol. Inflamm.*, vol. 00, no. 00, pp. 1–9, 2015.
- [49] C. de Torre-Minguela, P. M. del Castillo, and P. Pelegrín, "The NLRP3 and pyrin inflammasomes: Implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases," *Front. Immunol.*, vol. 8, no. JAN, 2017.
- [50] M.Kwissa, S.P.Kasturi,B.Pulendran, "Adjuvant Science" *Expert Rev. Vaccines* vol. 1, no. 3, pp. 160–173, 2007.

- [51] S. Federici, R. Caorsi, and M. Gattorno, "The Autoinflammatory Diseases.," *Swiss Med. Wkly.*, vol. 142, no. June, pp. 1–17, 2012.
- [52] A. K. Mankan, A. Kubarenko, and V. Hornung, "Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: Inflammasomes: Mechanisms of activation," *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 167, no. 3, pp. 369–381, 2012.
- [53] A. Manuscript, "Possibilities for Targeted Therapy," *October*, vol. 146, no. 5, pp. 467–478, 2009.
- [54] L. Campbell, I. Raheem, C. J. Malemud, and A. D. Askari, "The relationship between NALP3 and autoinflammatory syndromes," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, no. 5, pp. 1–19, 2016.
- [55] C. Implications, "The Familial Mediterranean Fever Gene" pp. 1548–1549, 1997.
- [56] S. Papin *et al.*, "The SPRY domain of pyrin, mutated in familial mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 β processing," *Cell Death Differ.*, vol. 14, no. 8, pp. 1457–1466, 2007.
- [57] L. Bonfrat, "Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment," *J. Genet. Syndr. Gene Ther.*, vol. 05, no. 05, 2014.
- [58] C. Fonnesu *et al.*, "Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management," *Jt. Bone Spine*, vol. 76, no. 3, pp. 227–233, 2009.
- [59] H. Direskeneli, H. Özdoğan, C. Korkmaz, T. Akoğlu, and H. Yazici, "Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial mediterranean fever," *Journal of Rheumatology*, vol. 26, no. 9. pp. 1983–1986, 1999.
- [60] D. L. Kastner, "Familial mediterranean fever: The genetics of inflammation," *Hosp. Pract.*, vol. 33, no. 4, pp. 131–162, 1998.
- [61] O. Schnappauf, J. J. Chae, D. L. Kastner, and I. Aksentijevich, "The Pyrin Inflammasome in Health and Disease," vol. 10, no. August, pp. 1–15, 2019.
- [62] E. Ben-Chetrit and M. Levy, "Familial Mediterranean fever," *Lancet*. 1998.
- [63] S. J. KECHEJIAN, "Familial mediterranean fever.," *BMQ.*, vol. 14, no. 24, pp. 59–75, 1963.
- [64] F. Onen, H. Sumer, S. Turkay, O. Akyurek, M. Tunca, and H. Ozdogan, "Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey," *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 22, no. 4 SUPPL. 24, pp. 2–4, 2004.
- [65] I. Kone-Paut and J. L. Bernard, "Familial mediterranean fever in children," *Pediatric*, vol. 47, no. 11. pp. 751–756, 1992.
- [66] C. Korkmaz, Ö. Çolak, Ö. Alatas, A. Özarslan, and B. Ergül, "Early blunted cortisol response to insulin induced hypoglycaemia in familial Mediterranean fever," *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 20, no. 4 SUPPL. 26. 2002.
- [67] E. Ben-Chetrit and M. Levy, "Reproductive system in familial Mediterranean fever: An overview," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 62, no. 10, pp. 916–919, 2003.
- [68] G. Yenokyan and H. K. Armenian, "Triggers for attacks in familial mediterranean fever: Application of the case-crossover design," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 175, no. 10, pp. 1054–1061, 2012.

- [69] S. Padeh, "Periodic fever syndromes," *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 52, no. 2, pp. 577–609, 2005.
- [70] A. Livneh *et al.*, "The changing face of Familial Mediterranean fever," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 26, no. 3, pp. 612–627, 1996.
- [71] Ü. Saatçi *et al.*, "Familial Mediterranean fever in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis," *Eur. J. Pediatr.*, vol. 156, no. 8, pp. 619–623, 1997.
- [72] Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J" Colchicine in the Prevention and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever." *N. Engl. J. Med.*, vol. 313, no. 18, 2010.
- [73] M. H. Barakat, A. M. Karnik, H. W. Majeed, N. I. El-Sobki, and F. F. Fenech, "Familial mediterranean fever (Recurrent hereditary polyserositis) in arabs – A study of 175 patients and review of the literature," *QJM*, 1986.
- [74] R. Nir-Paz, E. Ben-Chetrit, E. Pikarsky, D. Hassin, Y. Hasin, and T. Chajek-Shaul, "Unusual presentation of familial Mediterranean fever: Role of genetic diagnosis," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 59, no. 10, pp. 836–838, 2000.
- [75] A. Simon, J. W. M. van der Meer, and J. P. H. Drenth, "Familial Mediterranean fever - A not so unusual cause of abdominal pain," *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 19, no. 2 SPEC. ISS., pp. 199–213, 2005.
- [76] A. Mor, "Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 98, no. 12, pp. 2594–2604, 2003.
- [77] P. Reissman, A. L. Durst, A. Rivkind, A. Szold, and E. Ben-Chetrit, "Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever," *World J. Surg.*, vol. 18, no. 1, pp. 139–141, 1994.
- [78] E. Sneh, M. Pras, D. Michaeli, N. Shahin, and J. Gafni, "Protracted arthritis in familial mediterranean fever," *Rheumatology*, vol. 16, no. 2, pp. 102–106, 1977.
- [79] J. Reis and P. Magalhaes, "An unusual complication," *Br. J. Anaesth.*, vol. 60, no. 2, p. 243, 1988.
- [80] M. Salai *et al.*, "Mediterranean Fever," vol. 27, no. 3, pp. 169–172, 1997.
- [81] K. Kaushansky, G.A.M.Finerman, and D. Schwabe, "Chronic Destructive Arthritis in Familial Mediterranean Fever," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. NA, no. 155. p. 156161, 1981.
- [82] P. Langevitz, A. Livneh, D. Zemer, J. Shemer, and M. Pras, "Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 27, no. 2, pp. 67–72, 1997.
- [83] H. E. Sönmez, E. D. Batu, S. Demir, Y. Bilginer, and S. Özen, "Comparison of patients with familial Mediterranean fever accompanied with sacroiliitis and patients with juvenile spondyloarthropathy," *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 35. pp. S124–S127, 2017.
- [84] M. Lidar, M. Pras, P. Langevitz, and A. Livneh, "Thoracic and lung involvement in Familial Mediterranean fever (FMF)," *Clin. Chest Med.*, vol. 23, no. 2, pp. 505–511, 2002.

- [85] H.Özdoğan,Ö.Kasapçopur "Ailesel Akdeniz Ateşi Derlemesi"Dirim 2006;81 (2);197-205
- [86] Avi Livneh;Pnina Langevitz;Mordechai Pras " Pulmonary associations in familial Mediterranean fever" Current Opinion in Pulmonary Medicine. 5 (5):326-331, SEPTEMBER 1999
- [87] S. Kees, P. Langevitz, D. Zemer, S. Padeh, M. Pras, and A. Livneh, "Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF)," pp. 643–647, 1997.
- [88] A. Alsarah, O. Alsara, and H. S. L. Fick, "Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever," October, 2017.
- [89] A. Kolivras, P. Provost, and C. T. Thompson, "Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever syndrome: A case report with emphasis on histopathologic diagnostic clues," *J. Cutan. Pathol.*, vol. 40, no. 6, pp. 585–590, 2013.
- [90] A. Barzilai *et al.*, "Erysipelas-like erythema of familial mediterranean fever: Clinicopathologic correlation," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 42, no. 5I, pp. 791–795, 2000.
- [91] D. Zemer, "Muscle pains in familial Mediterranean fever," *Harefuah*, vol. 106, no. 5. pp. 232–233, 1984.
- [92] P. Langevitz, D. Zemer, and A. Livneh, "Protracted febrile myalgia in patients with familial mediterranean fever," *Journal of Rheumatology*, vol. 21, no. 9. pp. 1708–1709, 1994.
- [93] H. A. Majeed, A. K. Al-Qudah, H. Qubain, and H. M. Shahin, "The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 30, no. 2, pp. 138–143, 2000.
- [94] D. G. Yıldırım, S. A. Bakkaloglu, and N. Buyan, "Protracted febrile myalgia as a challenging manifestation of familial Mediterranean fever: case-based review," *Rheumatol. Int.*, vol. 39, no. 1, pp. 147–152, 2019.
- [95] A. D. Schwabe and J. B. Monroe, "Meningitis in familial mediterranean fever," *Am. J. Med.*, vol. 85, no. 5, pp. 715–717, 1988.
- [96] A. Gedalia and S. Zamir, "Neurologic Manifestations in Familial Mediterranean Fever," pp. 301–302, 1993.
- [97] H. Z. Gökalp, M. K. Başkaya, and V. Aydın, "Pseudotumor cerebri with familial Mediterranean fever," *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 94, no. 3, pp. 261–263, 1992.
- [98] C. Korkmaz, H. Özdoğan, O. Kasapçopur, and H. Yazici, "Acute phase response in familial Mediterranean fever," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 61, no. 1, pp. 79–81, 2002.
- [99] A. Mor, R. Gal, and A. Livneh, "Abdominal and Digestive System Associations of Familial Mediterranean Fever," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 98, no. 12. pp. 2594–2604, 2003.
- [100] F. M. Kelesoglu *et al.*, "Evaluation of subclinical inflammation in familial Mediterranean fever patients: relations with mutation types and attack status: a retrospective study," *Clin. Rheumatol.*, vol. 35, no. 11, pp. 2757–2763, 2016.
- [101] F. Yalçınkaya and N. Tumer, "Glomerular lesions other than amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 14, no. 1, pp. 21–23, 1999.

- [102] Eliakim M, Rosenmann E." Renal amyloidosis in a patient with recurrent polyserositis previously manifesting proteinuria with minimal glomerular changes." *Isr J Med Sci.* 1972 Jan;8 (1):53-6.
- [103] A.Halaris "Comorbidity Between Depression and Cardiovascular Disease." *Int Angiol.* 2009 Apr;28 (2):92-9.
- [104] A. N. Long and S. Dagogo-Jack, "Comorbidities of Diabetes and Hypertension: Mechanisms and Approach to Target Organ Protection," *J. Clin. Hypertens.*, vol. 13, no. 4, pp. 244–251, 2011.
- [105] Ö. Kasapçopur and N. Arısoy, "Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases," no. 0212, pp. 9-17, 2006.
- [106] J. M. M. Gardner-Medwin, P. Dolezalova, C. Cummins, and T. R. Southwood, "Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins," *Lancet*, vol. 360, no. 9341, pp. 1197-1202, 2002.
- [107] R. Gershoni-Baruch, Y. Broza, and R. Brik, "Prevalence and Significance of Mutations in the Familial Mediterranean Fever Gene in Henoch-Schönlein Purpura," *J. Pediatr.*, vol. 143, no. 5, pp. 658–661, 2003.
- [108] Z. B. Özçakar *et al.*, "MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura," *J. Rheumatol.*, vol. 35, no. 12, pp. 2427–2429, 2008.
- [109] A. Mahr, L. Guillevin, M. Poissonnet, and S. Aymé, "Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: A capture-recapture estimate," *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, vol. 51, no. 1, pp. 92–99, 2004.
- [110] S. Ozen, "The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis," *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 13, no. 6, pp. 381–386, 2017.
- [111] Y. Berkun *et al.*, "NOD2/CARD15 Gene Mutations in Patients with Familial Mediterranean Fever," *YSARH*, vol. 42, no. 1, pp. 84–88, 2012.
- [112] O. Training, T. Kutlu, and O. Kasapçopur, "Association of familial Mediterranean fever in Turkish children with inflammatory bowel disease," November, 2015.
- [113] N. Uslu, A. Yuce "The Association of Inflammatory Bowel Disease and Mediterranean Fever Gene (MEFV) Mutations in Turkish Children," pp. 3488–3494, 2010.
- [114] F.Idder,C.Howers, L.Idar, S.Ternberg,L.Angevitz and L.Ivneh, "Crohn Disease in Patients with Familial Mediterranean Fever fever are inflammatory diseases charac- took the present study to determine the pre- characterize FMF-CD patients clinically and ge- concomitant diagnosis of Crohn disease . Pa-," vol. 81, no. 6, pp. 0–5, 2002.
- [115] A. Kansu, Z. Kulog, A. Ensari, and M. Ekim, "An infant with severe refractory Crohn's disease and homozygous MEFV mutation who dramatically responded to colchicine," pp. 783–785, 2012.
- [116] H. Yazici, "Thoughts on the proposed links between Behçet ' s disease and familial Mediterranean fever," vol. 20, pp. 2–3, 2002.
- [117] C. Korkmaz, H. Özdoğan, Ö. Kasapçopur, and H. Yazici, "Acute phase response in familial Mediterranean fever," vol. 21, pp. 79–81, 2002.

- [118] M. Pras *et al.*, “The characterization of soluble amyloid prepared in water Find the latest version : The Characterization of Soluble Amyloid Prepared in Water,” vol. 47, no. 4, pp. 924–933, 1968.
- [119] A. Duzova *et al.*, “Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever,” *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 21, no. 4, pp. 509–514, 2003.
- [120] Comak E, Duygulu G, Isiyel E, et al" A Complication of Persistent Subclinical Inflammation in Children with Familial Mediterranean Fever?"*Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:766.
- [121] E. Ben-Chetrit and H. Yazici, “The liver in familial Mediterranean fever: Is it involved?,” *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 35, pp. S108–S112, 2017.
- [122] T. Celkan *et al.*, “The anemia of familial Mediterranean fever disease,” *Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 22, no. 8, pp. 657–665, 2005.
- [123] A. Zung, G. Barash, Z. Zadik, and J. Barash, “Familial Mediterranean fever and growth: Effect of disease severity and colchicine treatment,” *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 19, no. 2, pp. 155–160, 2006.
- [124] E. Suyani, M. A. Ozturk, S. M. Deger, M. D. Demirag, B. Goker, and S. Haznedaroglu, “Decreased bone mineral density in adult familial Mediterranean fever patients: A pilot study,” *Clin. Rheumatol.*, vol. 27, no. 9, pp. 1171–1175, 2008.
- [125] Z. B. Özçakar *et al.*, “The effect of colchicine on physical growth in children with familial mediterranean fever,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 169, no. 7, pp. 825–828, 2010.
- [126] C. Ko, O. Sepetçigil, A. Çayır, A. Kaya, and B. Özkan, “Evaluation Of Physical Growth in Patients With Familial Mediterranean Fever,” vol. 9, no. 2, pp. 21–25, 2013.
- [127] K. Yildirim *et al.*, “Bone mineral density in patients with familial Mediterranean fever,” *Rheumatol. Int.*, vol. 30, no. 3, pp. 305–308, 2010.
- [128] L. Obici and G. Merlini, “Amyloidosis in autoinflammatory syndromes,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 12, no. 1, pp. 14–17, 2012.
- [129] M. Pras, “Familial Mediterranean Fever : From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pysin Gene,” no. 1, pp. 92–97, 1998.
- [130] A. Migdal, S. Padeh, and M. Pras, “Criteria for the Diagnosis of Familial Mediterranean Fever” vol. 40, no. October, pp. 1879–1885, 1997.
- [131] Z. B. Özçakar and N. Çakar, “Application of the new pediatric criteria and Tel Hashomer criteria in heterozygous patients with clinical features of FMF,” pp. 1055–1057, 2011.
- [132] A. Duzova, N. Besbas, R. Topaloglu, and S. Ozen, “Pediatric rheumatology Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever,” no. July 2003, 2014.
- [133] Gang N1, Drenth JP, et all “Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever.” *The Journal of Rheumatology*, 01 Apr 1999, 26 (4):890-897
- [134] A. Livneh and P. Langevitz, “Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever,” *Bailliere’s Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 14, no. 3, pp. 477–498, 2000.

- [135] A. Mor, Y. Shinar, N. Zaks, and P. Langevitz, "Evaluation of Disease Severity in Familial Mediterranean Fever," vol. 5, no. 6, 2005.
- [136] M. Ehrenfeld and M. Levy, "Clinical differences between North African and Iraqui Jews with familial Mediterranean fever [2]," *American Journal of Medical Genetics*, vol. 82, no. 5. p. 442, 1999.
- [137] M. Piram *et al.*, "Validation of the Auto-In fl ammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes," pp. 2168–2173, 2014.
- [138] Heller H, Sohar E, Sherf L." Familial Mediterranean fever." *AMA Arch Intern Med.* 1958 Jul;102 (1):50-71.
- [139] Friman Claes MD; Pettersson, Tom MD"Amyloidosis"Current Opinion in Rheumatology: January 1996 - p 62-71
- [140] G. Grateau, "The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis," *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 12, no. 1, pp. 61–64, 2000.
- [141] Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J" Colchicine in the Prevention and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever." *N. Engl. J. Med.*, vol. 313, no. 18, 2010.
- [142] S. Tuglular, "A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 17, no. 11, pp. 2003–2005, 2002.
- [143] J. C. H. Van Der Hilst, A. Simon, and J. P. H. Drenth, "Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis," *Clin. Exp. Med.*, vol. 5, no. 3, pp. 87–98, 2005.
- [144] O. Karadag, T. A. Telli, N. Sayinalp, and I. Ertenli, "Bleeding disorder in FMF," *Pediatr. Rheumatol.*, vol. 11, no. S1, p. A7, 2013.
- [145] E.Erdem,A.Karatas " Renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever" *Clinical Rheumatology*,August 2012, Volume 31, Issue 8, pp 1183–1186
- [146] O. S. Platt *et al.*, "Colchicine for Familial Mediterranean Fever" *N. Engl. J. Med.*, vol. 330, no. 23, pp. 1639–1644, 1994.
- [147] Y. Y. Leung, L. Li, Y. Hui, and V. B. Kraus, "Colchicine - update on mechanisms of action and therapeutic uses" vol. 45, no. 3, pp. 341–350, 2016.
- [148] O. Article, "Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever," pp. 314–317, 2003.
- [149] T. Kallinich *et al.*, "Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever : Literature Review and," 2014.
- [150] A. Livneh, D. Zemer, P. Langevitz, A. Laor, E. Sohar, and M. Pras, "Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome.," *Arthritis Rheum.*, vol. 37, no. 12, pp. 1804–11, 1994.
- [151] E. Ben-Chetrit and M. Levy, "Colchicine: 1998 update," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 28, no. 1, pp. 48–59, 1998.
- [152] G. Thomas, C. Girre, J. M. Scherrmann, P. Francheteau, and J. L. Steimer, "Zero-order absorption and linear disposition of oral colchicine in healthy volunteers," pp. 79–84, 1989.

- [153] E. Ben-chetrit and M. Levy, "Colchicine" vol. 21, no. 3, pp. 143–155, 1991.
- [154] M. A. Ozturk *et al.*, "Review Therapeutic approach to familial Mediterranean fever : a review update."
- [155] G. Demircin, M. Bülbül, and L. Memis, "Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever," pp. 521–526, 2003.
- [156] S. Turgay *et al.*, "Epidemiology of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever disease (CrFMF) in Turkey," vol. 13, no. Suppl 1, p. 2015, 2015.
- [157] R. Int, "Treatment of colchicine - resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents," pp. 1–5, 2015.
- [158] J. J. Chae *et al.*, "The B30 . 2 domain of pyrin , the familial Mediterranean fever protein , interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 ^α production," 2006.
- [159] S. Eren Akarcan, S. Dogantan, N. Edeer Karaca, G. Aksu, and N. Kutukculer, "Successful management of colchicine resistant familial Mediterranean fever patients with a standardized canakinumab treatment protocol: a case series and literature review," *Rheumatol. Int.*, no. 0123456789, 2019.
- [160] B. Sozeri, N. Gulez, M. Ergin, and E. Serdaroglu, "The experience of canakinumab in renal amyloidosis secondary to Familial Mediterranean fever," *Mol. Cell. Pediatr.*, vol. 3, no. 1, pp. 3–7, 2016.
- [161] S. Ozen, I. Kone-Paut, and A. Gül, "Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 47, no. 1, pp. 115–120, 2017.
- [162] Z. B. Ozc, N. Uncu, and F. Yalc, "Familial Mediterranean fever-associated diseases in children," no. December 2016, pp. 287–290, 2017.
- [163] M. Yildiz, A. Adrovic, E. Tasdemir, and K. Baba, "Evaluation of co - existing diseases in children with familial," *Rheumatol. Int.*, no. 0123456789, 2019.
- [164] S. Padeh, M. Gerstein, and Y. Berkun, "Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever," *J. Pediatr.*, vol. 161, no. 6, pp. 1142–1146, 2012.
- [165] M. Ergüven, R. Üçel, A. N. Cebeci, and M. Pelit, "Ailevî akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yaniti: 120 Vakalik tek merkez deneyimi," *Cocuk Sagligi ve Hast. Derg.*, vol. 49, no. 4, pp. 283–290, 2006.
- [166] K. Barut *et al.*, "Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience," *Rheumatol. Int.*, vol. 38, no. 1, pp. 67–74, 2018.
- [167] A. Ece *et al.*, "The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey," *Rheumatol. Int.*, vol. 34, no. 2, pp. 207–212, 2014.
- [168] TNSA, *TNSA (Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması)*. 2008.
- [169] C. B. IJsselmuiden and R. R. Faden, "The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org on January 31, 2011. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.," vol. 326, 1992.

- [170] E. Coşkunpınar *et al.*, “Molecular diagnosis experience in familial mediterranean fever: The most frequent mutations in the MEFV gene,” *Haseki Tip Bul.*, vol. 56, no. 1, pp. 42–49, 2018.
- [171] N. Akar *et al.*, “MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean Fever,” *Hum. Mutat.*, vol. 15, no. 1, pp. 118–119, 2000.
- [172] E. Yılmaz *et al.*, “Familial mediterranean fever in children from the Aegean region of Turkey: Gene mutation frequencies and phenotype–genotype correlation,” *Turkish J. Med. Sci.*, vol. 45, no. 6, pp. 1198–1206, 2015.
- [173] S. Ozen *et al.*, “Results from a multicentre international registry of Familial Mediterranean fever: Impact of environment on the expression of a monogenic disease in children,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 73, no. 4, pp. 662–667, 2014.
- [174] H. J. Lachmann *et al.*, “Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations,” *Rheumatology*, vol. 45, no. 6, pp. 746–750, 2006.
- [175] E. Çakmak, A. Ece, S. Kelekçi, İ. Yolbaş, A. Güneş, and V. Şen, “Comparison of acute phase response during attack and attack-free period in children with Familial Mediterranean Fever,” *J. Clin. Exp. Investig.*, vol. 4, no. 2, pp. 213–218, 2014.
- [176] M. T. Bayram *et al.*, “Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever,” *Rheumatol. Int.*, vol. 35, no. 8, pp. 1393–1398, 2015.
- [177] H. A. Majeed, K. Ghandour, and H. M. Shahin, “The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever,” pp. 72–74, 2000.
- [178] M. M. Dahabreh, “Familial Mediterranean fever in children : a single centre experience in Jordan,” vol. 694, 2006.
- [179] C. Waddell, D. R. Offord, C. A. Shepherd, B. A. Hon, J. M. Hua, and K. Mcewan, “Policy-Making : The State of the Science and the Art of the Possible,” vol. 47, no. 9, 2002.
- [180] T. Demir, G. Karacetin, D. Eralp, and O. Uysal, “Epidemiology of depression in an urban population of Turkish children and adolescents,” *J. Affect. Disord.*, vol. 134, no. 1–3, pp. 168–176, 2011.
- [181] Cowen P, Harrison P, Burns T (2012). "Drugs and other physical treatments". Shorter Oxford Textbook of Psychiatry (6th ed.). Oxford University Press. pp. 546. ISBN 978-0-19-960561-3
- [182] M. Dural *et al.*, “Autonomic Neuroscience : Basic and Clinical Evaluation of various cardiac autonomic indices in patients with familial Mediterranean fever on colchicine treatment ☆,” vol. 167, pp. 70–74, 2012.
- [183] F. Salehzadeh, M. Mirzarahimi, S. H. Asl, and R. N. Haghi, “Kawasaki disease and familial mediterranean fever gene mutations , is there any link ?,” pp. 127–131, 2019.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/ 233
Konu : Onay Yazısı

HASTANE BAŞHEKİMLİĞİNE
(Prof. Dr. Betül SÖZERİ'ye iletmek üzere)

18/12/2019 tarihinde yapılan Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul toplantısında “ Çocukluk Çağı Ailevi Akdeniz Tanılı Hastalarda Eşlik Eden Komorbid Durum ve Komplikasyonların Değerlendirilmesi” isimli çalışmanızın gerçekleştirilmesinde etik açıdan bir sakınca olmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. Sait NADERİ
ETİK KURUL BAŞKANI

Ek1:Form(2 sayfa)

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Adres: Elmalıkent Mahallesi, Adem Yavuz Caddesi, No:1 PK. 34760 Ümraniye- İSTANBUL
Tel: (0216) 632 18 18-11 64 Faks: (0216) 632 71 21-24

Etik Kurul

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
18/12/2019 / 233

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ÜMRANIYE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - İSTANBUL ÜMRANIYE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ GELİR-
GİDEN FAKTURA BİRDİR

19.12.2019 10:35:41 41415728-000_20062



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Çocukluk Çağı Ailevi Akdeniz Tanılı Hastalarda Eşlik Eden Komorbid Durum ve Komplikasyonların Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	UMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Elmalıkent mah. Ademyavuz cd. No:1 Ümraniye/ İSTANBUL
	TELEFON	0 216 632 18 18 /11 64
	FAKS	0 216 632 71 11
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Betül SÖZERİ			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TFK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: **PROF. DR. SAİT NADERİ**
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer olmadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Çocukluk Çağı Ailevi Akdeniz Tanılı Hastalarda Eşlik Eden Komorbid Durum ve Komplikasyonların Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02/12/19		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLojİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:250	Tarih: 18/12/2019				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI /ADI/ SOYADI:	PROF. DR. SAİT NADERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
PROF. DR. SAİT NADERİ	BEYİN CERRAHI	UMRANIYE FAH	F <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF. DR. NURTEN BAKAN	ANESTEZİ VE REANİMASYON	SANCAKTEPE FAH	F <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
DOÇ. DR. BETÜL OKUYAN	FARMAKOLOJİ	MARMARA ÜNİVERSİTESİ FAKÜLTESİ	F <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
UZM. DR. PINAR EKER	BIYOKİMYA	UMRANIYE FAH	F <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
AVUKAT ZEKERİYA AYBASTI	AVUKAT	AYBASTI HUKUK BÜROSU	F <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
HÜSEYİN SARUHAN	VATANDAŞ	TST	F <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
DOÇ. DR. A. NİLUFER ÖZAYDIN	HALK SAĞLIĞI	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	F <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
UZM. DR. AYDIN DUYGU	BIYOMEDİKAL	BEYKENT ÜNİVERSİTESİ	F <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF. DR. SEMA BASAT	DAHİLİYE	UMRANIYE FAH	F <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF. DR. İSMAİL İŞLEK	ÇOCUK HASTALIKLARI	UMRANIYE FAH	F <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF. DR. A. ASLI ŞAHİN YILMAZ	KBB	UMRANIYE FAH	F <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: **PROF. DR. SAİT NADERİ**
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek 2: Özgeçmiş

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Leyla Gizem BOLAÇ
Doğum Yeri ve Tarihi : Meram/11.08.1991
Uyruğu : T.C
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Örnek Mah. Ercüment Baytanar Sokak Dumankaya İkon
Sitesi A1 Blok Kat:25 No:273 ATAŞEHİR/İSTANBUL
E-mail : gizembolac@gmail.com
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim

2017-2020 SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Kliniği
2016-2017 SBÜ Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Kliniği
2009-2015 Akdeniz Tıp Fakültesi/Antalya
2005-2009 Antalya Özel Envar Lisesi/Antalya

Mesleki Denevım

Eylül 2015 - Mart 2016 Sinanpaşa Devlet Hastanesi/Afyonkarahisar

Diğer Bilgiler

1. NRP 2018
2. ÇİYAD 2019