



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUK HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra BAYRAKTAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUK HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra BAYRAKTAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Özlem AYDOĞ

SAMSUN-2022

TEŞEKKÜR

Tezimin ve asistanlık sürecimin her döneminde, beraber çalışmakla şanslı olduğum, her fırsatta bana destek olan ve kıymetli yardımlarını esirgemeyen, klinik ve bilimsel açıdan eşsiz katkıları olan, çalışkanlığıyla her daim örnek aldığım kıymetli hocam Prof. Dr. Özlem AYDOĞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini özveriyle aktaran tüm değerli öğretim üyelerine,

Yeri geldiğinde hoca, yeri geldiğinde arkadaş olan; bilgi ve destekleriyle yanımda olan yan dal asistanı abla ve abilerime,

Birlikte çalıştığım, her zaman desteklerini hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Koşulsuz destekleriyle ve sevgileriyle her daim yanımda olan annem, babam ve kardeşime,

Hayatımı anlamlandıran biricik eşime ve güzel kızlarıma

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Büşra BAYRAKTAR

BEYAN

“Ailevi Akdeniz Ateşı Tanılı Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi” adlı çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu, diğer çalışmalardan kopyalanmadığını, tezimin hazırlanması süresince, akademik bilgilere ulaşmamda etik olarak davrandığımı, diğer kaynaklardan elde ettiğim tüm bilgilere ve içeriklere kaynak belirttiğimi ve bunları da kaynaklar listesinde tek tek yazdığımı, tezimin yazımı dahil hazırlanışındaki tüm safhalarda gerek patent haklarını, gerek telif haklarını ihlal eden herhangi bir davranışta bulunmadığımı beyan ederim.

Büşra BAYRAKTAR

19.03.2022

ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz ateşi, yineleyen ve ataklarla seyreden ateş ve ağrı periyotları, atak sırasında akut faz reaktanlarında artış ile karakterize olan, toplumda en fazla gözlenen, otozomal resesif kalıtılan, doğu Akdeniz ülkelerinde sık görülen bir otoinflamatuvar hastalıktır. Farklı coğrafik bölgelerde görülme sıklığı da giderek artmaktadır. Bu çalışmada amacımız; akraba evliliğinin ve dolayısı ile ailevi Akdeniz ateşi insidansının çok yüksek olduğu bölgemizde, ailevi Akdeniz ateşi tanıli hastaların demografik verilerinin, klinik ve laboratuvar bulgularının, genetik mutasyonlarının incelenmesi; eşlik eden hastalıkların, uygun tedavi stratejilerinin, komplikasyon gelişimindeki risk faktörlerinin ve prognozlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Kliniğinde, retrospektif incelemeyle, 2016 Haziran - 2021 Ağustos tarihleri arasında ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile izlenen 863 çocuk hasta değerlendirildi. Tel Hashomer veya Yalçinkaya-Özen tanı kriterleriyle tanı alan, kliniğimizde en az 6 ay takip edilen, en az bir alelde MEFV gen mutasyonu gösterilen, kolşisin ve/veya biyolojik ajan tedavisi alan çocuk hastalar çalışmaya alındı. Hastaların hastane kayıtları retrospektif olarak gözden geçirilerek; cinsiyetleri; çalışmaya alınma, semptom başlama ve tanı yaşları; memleketleri; ebeveynler arası akrabalık, ailede Ailevi Akdeniz ateşi ve diğer konnektif doku hastalık öyküsü olup olmadığı; hastada eşlik eden diğer konnektif doku hastalıkları; hastanın başvuru ve atak anındaki şikayetleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları; MEFV gen analizleri; aldıkları tedaviler; tedavi öncesi ve sonrası atakların sıklığı ve ciddiyeti; tedaviye cevapları ve prognozları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 445'i (%52) kız, 418'i (%48) erkek olup ortalama (ort.) takip süresi $3,4 \pm 1,2$ (1-6) yıl idi. Hastaların çalışmaya alınma yaşı ort. $12,4 \pm 4,3$ (3-20) yıl, semptom başlama yaşı ort. $5,7 \pm 3,7$ (1-17) yıl ve tanı yaşı ort. $6,5 \pm 3,8$ (1-17) yıl olarak saptandı. Başvurudaki yakınmalar; karın ağrısı 733 (%84,9), artrit/artralji 658 (%76,2), ateş 621 (%72), göğüs ağrısı 89 (%10,3), cilt döküntüsü 56 (%6,5), oral aft 64 (%7,4), bulantı/kusma 44 (%5,1), kas ağrısı 1 (%0,1) hastada mevcuttu. Atak sırasında yapılan laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin değerleri ort. $11,9 \pm 1,3$

(6,7-16) g/dl, CRP değerleri ort. $53,6 \pm 66,1$ (2-470) mg/L ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri ort. $45,1 \pm 23,1$ (5-130) mm/saat saptandı. MEFV gen mutasyon analizinde; 281 (%32,6) hastada homozigot, 404 (%46,8) hastada birleşik heterozigot, 173 (%20,1) hastada heterozigot ve 5 (%0,6) hastada kompleks mutasyon saptandı. Hastalarımızın başvurusunda ya da izleminde saptanan eşlik eden hastalıklar; 35 (%4,1) hastada Henoch-Schönlein purpurası/İmmünglobülin A vaskülit (birinde renal tutulum mevcut), 17 (%2) hastada juvenil idiyopatik artrit, 10 (%1,2) hastada PFAPA, 10 (%1,2) hastada Behçet hastalığı, 4 (%0,5) hastada üveit, 3 (%0,4) hastada HLA B27 negatif sakroileit, 3 (%0,4) hastada inflamatuvar barsak hastalığı, 3 (%0,4) hastada psöriyazis, 2 (%0,2) hastada entezit ilişkili juvenil idiyopatik artrit, 2 (%0,2) hastada sistemik lupus eritematozus (ikisinde de renal tutulum mevcut), 1 (%0,1) hastada kolelitiazis, 1 hastada Hashimoto tiroiditi ve 1 hastada hipoparatiroidi saptandı. Hastalarımızın 788'i (%91,3) tekli kolşisin tedavisi alırken, kolşisin direnci ya da intoleransı olan 75 (%8,7) hastaya kolşisin ve interlökin-1 blokajı kombinasyonu verildi. Tedavi öncesi dönemde 1 kişi ortalama olarak ayda 1,5 kez atak geçirmektedirken, tedavi sonrası dönemde 1 kişi ortalama olarak 10 yılda 1,6 kez atak geçirmektedir. Tedavi ile 815 (%94,4) hastada tam remisyon sağlanırken, 48 (%5,6) hastada parsiyel remisyon sağlanabildi; eks olan hasta olmadı.

Sonuç: Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde ailevi Akdeniz ateşi insidansı yüksek olup; tekrarlayan ateş, karın ve eklem ağrıları olan hastalarda tanıda akla gelmelidir. Tanı almış hastalar düzenli takip edilmeli, ilaç dozları düzenlenmeli ve yan etki açısından takip edilmeli, tedaviye yanıt alınamaması halinde alternatif tedaviler düşünülmelidir. Tedavi almayan, yetersiz tedavi alan ve takipsiz hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gibi hayatı komplikasyonlara ilerleyebilen bu hastalıkta, tanıda erken ve tedavide etkin olunması halinde sekelsiz, asemptomatik seyir elde etmek mümkündür.

Anahtar Sözcükler: ailevi Akdeniz ateşi, genetik mutasyonlar, amiloidozis, böbrek yetmezliği, kolşisin.

ABSTRACT

Objective: Familial Mediterranean fever is the most common autoinflammatory disease with autosomal recessive transition, characterized by recurrent episodes of fever and pain, and high acute phase reactants values. Colchicine or other alternative treatments should be used properly in the treatment of this chronic disease, which is likely to occur in our country where consanguineous marriages are common, and whose incidence has started to increase in different regions of the world apart from the Mediterranean region. Our aim is to detect familial Mediterranean fever at an early stage; by examining clinical and laboratory findings.

Material and Method: In the study, 863 pediatric patients who were followed up with the diagnosis of familial Mediterranean fever between June 2016 and August 2021 in the Pediatric Rheumatology Clinic of the Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University were retrospectively analyzed. Children who were diagnosed as familial Mediterranean fever according to Tel Hashomer or Yalçinkaya-Özen criteria, followed up in our clinic for at least 6 months, had MEFV gene mutation in at least one allele, and were treated with colchicine and/or biologic agents were included in the study. By reviewing the hospital records of the patients; gender; age of enrollment, onset of symptoms and diagnosis; their hometowns; kinship between parents; a family history of a concomitant disease such as familial Mediterranean fever and other connective tissue diseases; complaints, physical examination and laboratory findings at the time of attack; MEFV gene mutations; treatments; frequency and severity of attacks before and after treatment; response to treatment and prognosis were recorded.

Results: Of the patients, 418 (48%) were male and 445 (52%) were female, mean follow-up period was 3.4 ± 1.2 (1-6) years. The mean age of enrollment of the patients was 12.4 ± 4.3 (3-20) years, mean age of symptom onset was 5.7 ± 3.7 (1-17) years, mean diagnosed age was 6.5 ± 3.8 (1-17) years. Complaints in the application were abdominal pain in 733 (84.9%), arthritis/arthralgia in 658 (76.2%), fever in 621 (72%), chest pain in 89 (10.3%), skin rash in 56 (6.5%), oral aphthae in 64 (7.4%), nausea/vomiting in 44 (5.1%), muscle pain in 1 (0.1%) patient. During the attacks, average values of hemoglobin 11.9 ± 1.3 (6.7-16) g/dl, CRP 53.6 ± 66.1 (2-

470) mg/L and erythrocyte sedimentation rate 45.1 ± 23.1 (5-130) mm/hour. Homozygous mutations were detected in 281 (32.6%), combined heterozygous mutations in 404 (46.8%), heterozygous mutations in 173 (20.1%), and complex mutations in 5 (0.6%) patients. Concomitant diseases detected in the application or follow-up of our patients; Henoch-Schonlein purpura/IgA vasculitis in 35 (4.1%) patients (one has renal involvement), juvenile idiopathic arthritis in 17 (2%), PFAPA in 10 (1.2%), Behçet's disease in 10 (1.2%), uveitis in 4 (% 0.5), HLA B27 negative sacroiliitis in 3 (0.4%), inflammatory bowel disease in 3 (0.4%), psoriasis in 3 (0.4%), enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis in 2 (0.2%), systemic lupus erythematosus in 2 (0.2%) patients (both have renal involvement), cholelithiasis in 1 (0.1%), Hashimoto's thyroiditis in 1, and hypoparathyroidism in 1 patient were found. While 788 (91.3%) of our patients received single colchicine treatment, 75 (8.7%) patients with colchicine resistance or intolerance were given a combination of colchicine and interleukin-1 blockade. In the pre-treatment period, 1 person had an average of 1.5 attacks per month, while in the post-treatment period, 1 person had an average of 1.6 attacks in 10 years. While full remission was carried out in 815 (94.4%) children with treatment, partial remission was carried out in 48 (5.6%) children; we did not have patients death.

Conclusion: Kinship marriages are very common in our country and so the risk of developing familial Mediterranean fever is high. Familial Mediterranean fever disease is a chronic disease and requires continuous and regular use of colchicine. For this reason patients should be followed up regularly, and if there is no response to treatment, the doses of colchicine should be adjusted or alternative treatments should be considered. We want to emphasize that it's possible to achieve a sequela-free and asymptomatic course in this disease, which can progress to life-threatening complications like end-stage kidney failure in untreated, inadequately treated and unfollowed patients, with early diagnosis and appropriate treatments for different masses.

Keywords: familial Mediterranean fever, genetic mutations, amyloidosis, renal failure, colchicine

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Patogenez	2
2.1.4. Klinik özellikler	4
2.1.5. Laboratuvar bulguları	7
2.1.6. Tanı	8
2.1.7. Hastalık ağırlık skorlaması	9
2.1.8. Ayırıcı tanı	10
2.1.9. Tedavi	12
2.1.10. Komplikasyonlar.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
AFR	: Akut Faz Reaktanı
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
AS	: Ankilozan Spondilit
CRP	: C-Reaktif Protein
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
ELE	: Erizipel Benzeri Eritem
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HİE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
HSP	: Henoch – Schoenlein Purpurası
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IFN-γ	: İnterferon-Gama
İGAV	: İmmünglobülin A Vaskülit
İV	: İntravenöz
JİA	: Juvenil İdiopatik Artrit
MEFV	: Ailevi Akdeniz Ateşi ile İlişkili Gen
MVK	: Mevolonat Kinaz eksikliği
NSAİİ	: Non-Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
PAN	: Poliarteritis Nodosa
RA	: Romatoid Artrit
SAA	: Serum Amiloid A
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Farklı toplumlara ait MEFV mutasyon dağılımı

Tablo 2: Ailevi Akdeniz ateşinde Tel Hashomer tanı kriterleri

Tablo 3: Ailevi Akdeniz ateşinde Ankara tanı kriterleri

Tablo 4: Çocuklar için modifiye edilmiş PRAS hastalık şiddeti skorlaması

Tablo 5: AAA hastalarının ayırıcı tanısındaki hastalıklar

Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 7: Hastaların hemoglobin ve atak sırasındaki akut faz reaktanları değerleri

Tablo 8: Hastaların mutasyon dağılımları

Tablo 9: Hastaların tedaviye yanıtları

Tablo 10: AAA sekonder renal amiloidozlu 4 hastanın renal parametreleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hastaların ikamet ettikleri şehirler

Şekil 2: Hastaların anne-baba akrabalık ilişkileri

Şekil 3: Hastaların başvurusundaki yakınmaları

Şekil 4: AAA'ya eşlik eden otoinflamatuvar hastalıklar ve kollajen doku hastalıkları

Şekil 5: Hastaların aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi, yineleyen ve ataklarla seyreden ateş ve ağrı periyotları, atak sırasında akut faz reaktanlarında artış ile karakterize olan, toplumda en fazla gözlenen, otozomal resesif kalıtılan, doğu Akdeniz ülkelerinde sık görülen bir otoinflamatuvar hastalıktır. Ateşe eşlik eden karın, eklem ve göğüs ağrısı gibi semptomlarla seyreder. Ana mekanizma seröz membranların inflamasyonudur. Ailevi Akdeniz ateşi özellikle Yahudi, Türk, Arap ve Ermenilerde yüksek sıklıkta (1/200-1/1000) görülmekte olup ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bildirilmiştir (1-4).

Sorumlu gen 1997 yılında klonlanmış olup Mediterranean Fever (MEFV) geni olarak adlandırılır ve 16. kromozomda kısa kolda bulunur. Pyrin proteinini kodlayan bu gende; ekzon 10, nükleotid 3505, aminoasit 785 adet bulunur. İnflamatuvar yanıtın bir komponenti olan pyrin proteini, hücrede interlökin-1 β (IL-1 β) salınımına yol açar. Mutasyona uğramış pyrin proteini kontrol dışı IL-1 β salınımıyla, aşırı inflamatuvar yanıtı sebep verir. Günümüzde MEFV geninde 200'den çok mutasyon saptanmıştır, en fazla görülenler M694V, M680I, M694I ve V726A mutasyonlarıdır (5,6).

Ailevi Akdeniz ateşinde görülen klasik klinik tablo yüksek ateş ve ağrı atakları ile eşlik eden eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları (AFR) yüksekliğidir (7-9).

Kesin tanı için atakların ve genetik mutasyonun varlığı önemlidir. Hastalığın tanısında Tel Hashomer kriterleri, Livneh kriterleri ve 2009 yılından beri Yalçınkaya ve arkadaşlarının belirlediği kriterler kullanılmaktadır (10,11).

Ailevi Akdeniz ateşinin en önemli komplikasyonu proteinüri, nefrotik sendrom hatta kronik böbrek yetmezliğine neden olabilen sekonder amiloidozdur. M694V homozigot varlığı daha yüksek amiloidoz oluşum riski olan, daha şiddetli bir hastalık sürecine sebebiyet verir, (8,12,13).

Bu çalışmada, OMÜ Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Kliniğinde AAA tanısıyla izlenen hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, genetik mutasyonları, tedavileri ve prognozları karşılaştırılarak aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz ateşi, ateş ve seröz zarların iltihabı ile karakterize olan, ataklarla seyreden, ikincil amiloidoz gelişimine neden olabilen en sık görülen otoinflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık kendini sınırlayan ateş, artralji/artrit, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri döküntülerin eşlik ettiği klinik bir tablo ile karakterize, OR geçiş göstermekle birlikte nadiren OD (otozomal dominant) geçişi de olan genetik bir hastalıktır. Atakların ortaya çıkmasına neden olan bir patojen, otoantijen veya eksojen bir antijene spesifik T-hücre olmadığı için otoinflamatuvar hastalık (OIH) olarak tanımlanmaktadır (1-3,8).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalık özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşayan Sefardik Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türklerde artmış sıklıkta görülmektedir. Ülkemizde Akdeniz kıyılarından ziyade İç Anadolu, Karadeniz, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni bu bölgelerde akraba evliliği oranının daha yüksek olmasıdır. Ülkemiz için genel görülme sıklığı 1/1000 iken İç Anadolu bölgesinde 1/395 olarak belirlenmiştir (1-3,8).

2.1.3. Patogenez

OR geçişli genetik bir hastalık olduğundan Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastaların %40-50'sinde pozitif aile öyküsü bulunmaktadır. Hastalık geninin taşıyıcılık oranı Akdeniz kökenli Sefardik Yahudi'lerde 1/6, Türk'lerde 1/5-1/8, Ermeni'lerde ise 1/5 civarındadır. Taşıyıcılık oranı bu denli yüksek olan yerlerde bazı ailelerde OD modele uygun (psödo-dominant) geçişe de rastlanmaktadır. Ailesel Akdeniz ateşine yol açan gen MEFV genidir ve 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. AAA geni olarak da bilinen MEFV geni, 1997 yılında pozisyonel olarak klonlanmıştır. Bu gen 15 KB'lık bölgeyi kapsamakta, 10 ekzondan oluşmakta ve 781 aminoasitlik "pyrin" (ateş) adı verilen bir proteini kodlamaktadır. Periferik kan ve kemik iliği

lökosit ekspresyon analizi ile MEFV geninin AAA'da baskın inflamatuvar hücreler olan nötrofil, eozinofil ve monositlerde bulunurken, lenfositlerde bulunmadığı gösterilmiştir. MEFV geni dendritik hücrelerde ve sinovyal fibroblastlarda da bulunmaktadır. MEFV gen ekspresyonu monositlerde proinflamatuvar interferon-gama (IFN- γ), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve lipopolisakkaritler vasıtası ile artarken; sinovya, periton ve ciltte yer alan fibroblastlarda IL-1 β ve forbolmiristat asetat vasıtası ile artmakta ve bu bilgilerle AAA'da görülen serözal, sinovyal ve cilt inflamasyonu açıklanabilmektedir (3,8,14,15).

MEFV geninde 327 mutasyon tanımlanmış olup en sık görülen 5 mutasyondan 4'ü Ekson 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I) yer alırken, biri ise Ekson 2'de (E148Q) yer almaktadır. Bu mutasyonlar olguların yaklaşık %74'ünde saptanmakta olup görülme sıklıkları ülkeden ülkeye değişmektedir (3). Ülkemizde MEFV mutasyonlarının sıklığı sırasıyla M694V (Türk, Ermeni ve Yahudilerde en sık), M680I (Ermenilerde en sık), V726A (ılımlı fenotip ile ilişkili), M694I (Araplarda en sık) ve E148Q (Türk ve Avrupalı taşıyıcılarda en sık olan ve ılımlı fenotip ile ilişkili) olarak saptanmıştır (4,16).

Bu mutasyonlar ateşe ve beraberinde periton, plevra, eklem ve deride durdurulamayan inflamasyona neden olmaktadır. Homozigot M694V mutasyonunun daha ağır klinik seyir ve amiloidoz gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. AAA patogenezinde, MEFV gen mutasyonu sonucu oluşan defektif pyrinin fonksiyonundaki bozukluk rol oynamaktadır (3,14,15).

Farklı toplumlara ait MEFV mutasyonlarının dağılımı Tablo 1'de ayrıntılı görülmekte olup totalde dağılım M694V (%39.6), V726A (%13.9), M680I (%11.4), E148Q (%3.4) ve M694I (%2.9) olarak saptanmıştır (2,3,15).

Tablo 1. Farklı toplumlara ait MEFV mutasyon dağılımları

	N	M694V	V726A	M680I	M694I	E148Q	Diğer
Araplar	706	141	99	99	85	42	290
Ermeniler	6000	2586	1140	955	20	112	1187
Giritliler	142	39	7	0	10	20	66
Kıbrıslılar	68	12	17	0	2	5	32
Fransızlar	86	4	0	0	4	6	72
Yunanlılar	304	80	21	39	8	19	137
İtalyanlar	62	10	3	6	5	11	27
Yahudiler	1302	847	39	13	0	65	137
Ürdünlüler	110	27	15	10	2	5	51
Lübnanlılar	1116	194	124	47	82	53	616
İspanyollar	100	12	1	0	4	5	78
Suriyeliler	166	76	23	16	8	10	33
Tunuslular	278	29	5	34	14	19	177
Türkler	1390	626	153	181	97	28	305
Toplam	11830	4683	647	1350	341	400	3409

2.1.4. Klinik özellikler

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının %90'ında şikayetler 20 yaşından önce ortaya çıkar. Hastalığın tipik özelliği ateşe eşlik eden karın, göğüs ya da eklem ağrısı ataklarının görülmesidir. Hastalığın semptomatik olduğu dönemlere 'atak' adı verilmekte olup hastalar ataklar arası dönemlerde kendilerini tamamen iyi hissetmektedirler. Kontrol edilemeyen inflamasyonun neden olduğu ataklar çoğunlukla 24-72 saat sürmekte olup nadiren daha uzun ve daha kısa süren ataklar da görülebilmektedir. Yalnız ateş, yalnız karın ağrısı veya yalnız göğüs ağrısı atakları da görülebilmesine rağmen AAA'da en sık görülen atak biçimi ateş, karın ağrısı ve eklem bulgularının bir arada olmasıdır (1,2,8,9).

2.1.4.1. Ateş

Ateş AAA'da en sık görülen klinik bulgudur. Özellikle çocukluk çağında tek bulgu olabilmekle birlikte genellikle diğer klinik bulgular ile birlikte görülür. Ateş birkaç saatten 4 güne kadar görülebilir, fakat genellikle 24 saatte düşer (1,2,4).

2.1.4.2. Karın ağrısı

Karın ağrısı, AAA'da ateşten sonra en sık görülen ikinci semptomdur. Hastaların yarısında ilk semptom olarak ortaya çıkar. Aseptik serözit nedeniyle ortaya çıkar. Ağrı genellikle bir kadrandan başlayarak tüm karına yayılır. Hafif seyredebileceği gibi jeneralize peritonit tablosu ile şiddetli de olabilir. Peritoneal inflamasyonun barsak peristaltizmini yavaşlatması ile atak sırasında kabızlık görülebilir. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında kolşisin yan etkisi (%10-20 hastada ishal, karın ağrısı), gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve vaskülit gibi nedenler de karın ağrısına neden olabilir. Atak anındaki karın ağrısı genellikle 6-72 saatte düzelirken diğer nedenlere bağlı karın ağrıları daha uzun sürebilmektedir (1,2,8).

2.1.4.3. Göğüs ağrısı

Ailevi Akdeniz ateşinde göğüs ağrısı plörit veya perikardite bağlı oluşur. Ağrı genellikle tek taraflı ve göğüs alt dış yanına lokalizedir. Grafide nadiren plevral efüzyon ve/veya atelektazi görülebilir. Efüzyon eksuda tipinde olup hızla gerileyerek 48 saatte sekel bırakmadan kaybolur. Plevral tutulum M694V homozigot hastalarda daha sık görülür (2-4).

2.1.4.4. Artralji/Artrit

En sık görülen 3. klinik bulgu, eklem bulgusu olup hastaların yaklaşık %16'sında ilk semptom olarak karşımıza çıkar. Eklem tutulumu daha çok artralji, daha az sıklıkta artrit şeklinde görülür. En sık alt ekstremitenin büyük eklemleri diz, kalça ve ayak bileği tutulur. Genellikle gezici olmayan, destrüktif olmayan, sekel bırakmayan akut monoartrit şeklinde görülürken; oligoartrit ya da poliartrit de nadiren görülebilir. Artrit atakları genellikle 2-14 günde kendiliğinden geçerken, kalça eklemi tutulumunda kalıcı hasar olabilir. Ailevi Akdeniz ateşinin neden olduğu sakroileit

vakalarında HLA B27 genellikle negatiftir. Eklem bulguları özellikle artrit M694V homozigot hastalarda daha sık görülmektedir (7-9).

2.1.4.5. Cilt bulguları

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında en sık görülen cilt bulgusu erizipel benzeri eritem (ELE) olup sıklığı Türklerde %20,9 saptanmıştır. Genellikle tek taraflı, tibianın ekstensör yüzünde ve ayak sırtında eritemli, ısı artışı olan, deriden kabarık ve dokunmakla ağrılı 10-15 cm boyutlarında bir lezyon olup 2-3 günde geriler (1,2,8).

2.1.4.6. Perikardit

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında perikardit sıklığı %0,5-2,4 saptanmıştır. Perikardit ataklarında göğüs ağrısı, elektrokardiyografide ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardiyal efüzyon, teleradyogramda kalp gölgesinde geçici genişleme tespit edilebilir. Perikardit sıklıkla 24-72 saatte spontan kaybolurken; nadiren uzamış perikardit, perikardiyal tamponad ve konstriktif perikardit gelişebilir (4,8,9).

2.1.4.7. Skrotal tutulum

Skrotal inflamasyon erkek hastaların %5'inden azında görülür. Tunika vaginalis testisin inflamasyonu sonucunda; sıklıkla tek taraflı ısı artışı, hassasiyet, ödem ve kızarıklık oluşur. Ultrason ve/veya Doppler ultrason ile testis torsiyonu ve orşit gibi diğer patolojilerin ekarte edilmesi gerekir (4,5,8).

2.1.4.8. Vaskülit

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda en sık görülen vaskülit Henoch Schönlein purpurası (HSP)/IgA vaskülit (IGAV) (%2,7-7), ikinci sıklıkta ise poliarteritis nodosa (PAN) (%0,9-1)'dir (17-20).

IgAV genellikle AAA kliniğinden önce başlar. Ailevi Akdeniz ateşinde görülen IGAV'nin izole IGAV'ye göre daha erken yaşlarda başladığı ancak vaskülit seyrinde farklılık olmadığı bildirilmiştir. Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda görülen PAN'ın da başlangıç yaşının izole PAN'a göre daha erken olduğu, seyrinin ise daha iyi olduğu bildirilmiştir. Ailevi Akdeniz ateşi ile birlikte Behçet hastalığı görülme

sıklığı normal popülasyonda Behçet hastalığı görülme sıklığına göre 40 kat daha yüksek saptanmıştır (8,17-20).

2.1.4.9. Kas bulguları

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarının %20-30'unda efor sonrası özellikle baldır ve uyluk kısımlarında myalji görülebilir; ateş eşlik etmez. İstirahat ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) tedavide yeterli olmaktadır (8,18,19).

2.1.4.10. Nörolojik tutulum

En sık görülen nörolojik tutulum baş ağrısı olup ataklara eşlik edebilmektedir. Nadiren psödötümör serebri, optik nörit ve rekürren aseptik menenjit de görülebilir (8,20).

2.1.4.11. Hepatomegali, splenomegali

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda %30-40 oranında splenomegali, %3 oranında hepatomegali inflamasyona sekonder reaktif bir durum olarak ortaya çıkmaktadır. Amiloid birikimi de nadiren hepatosplenomegaliye neden olabilmektedir (8).

2.1.4.12. Diğer bulgular

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) görülme sıklığının Türklere %0,1 olduğu ve bu oranın genel popülasyondaki sıklığa göre (<%0,1) daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Eşlik eden İBH, intestinal amiloidoz veya kolşisin yan etkisine bağlı diyare ve malabsorbsiyon görülebilir. Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında %6 oranında lenfadenopati (LAP), nadiren tiroid bezi tutulumu görülebilir (8,20).

2.1.5. Laboratuvar bulguları

Ailevi Akdeniz ateşi için spesifik bir laboratuvar testi mevcut değildir. En önemli laboratuvar bulgusu; atak sırasında inflamasyon göstergesi olan AFR'de [CRP, ESH, fibrinojen, serum amiloid A (SAA), tam kan lökosit sayısı, seruloplazmin, haptogloblin, ferritin vb.] yükselme olmasıdır. Atak sonrasında AFR sıklıkla normale dönerken; ataklar arasında subklinik inflamasyonun devam ettiği vakalarda yüksek

seyretmeye devam edebilir. Ayrıca atak sırasında IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin yükseldiği; vasküler endotelden salgılanan nitrik oksit seviyesinin azaldığı; geçici proteinüri ve hematürinin görülebildiği bildirilmiştir. Amiloidoz gelişimi çoğunlukla AFR yüksek seyreden hastalarda olmakla beraber, devamlı proteinüri varlığında amiloidoz mutlaka akla gelmelidir (8,21).

2.1.6. Tanı

Spesifik bir tanı testi olmadığından; aile öyküsü, klinik bulgular, atakta ve ataksız dönemde AFR değerlendirilmesi, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının ekarte edilmesi ve kolşisin tedavisine alınan yanıt ile AAA tanısı konulur ve tanı MEFV gen mutasyon analizi ile desteklenir.

İlk kez 1967 yılında Sohar tarafından, daha sonra Tel Hashomer tarafından serözit ve ateş ataklarının varlığı, amiloidoz gelişimi ve kolşisin tedavisine alınan yanıt göz önüne alınarak tanı kriterleri geliştirilmiştir (11) (Tablo 2).

Tel Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısal yaklaşımda bazı eksikliklerinin olması nedeni ile Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından 2009 yılında çocuk hastalar için yeni Ankara tanı kriterleri oluşturulmuştur (10) (Tablo 3).

Tablo 2. Ailevi Akdeniz ateşinde Tel Hashomer tanı kriterleri

MAJÖR KRİTERLER
• Artrit ve/veya serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
• Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz
• Kolşisine iyi yanıt alınması
MİNÖR KRİTERLER
• Tekrarlayan ateş atakları
• Erizipel benzeri eritem varlığı
• Birinci derece akrabalarda AAA varlığı

Kesin tanı: 2 major veya 1 major + 2 minör kriter

Olası tanı: 1 major + 1 minör kriter

Tablo 3. Ailevi Akdeniz ateşinde Ankara tanı kriterleri

1) Ateş: Axiller >38°C, 6-72 saat, 3 atak
2) Karın ağrısı: 6-72 saat, 3 atak
3) Göğüs ağrısı: 6-72 saat, 3 atak
4) Artrit: 6-72 saat, 3 atak, oligoartrit
5) Ailede AAA öyküsü

5 kriterden 2 veya daha fazlasının olmasıyla tanı konur.

≥3 kriter: %55.3 duyarlılık, %99.3 özgüllük

≥4 kriter: %21.2 duyarlılık, %100 özgüllük

2.1.7. Hastalık ağırlık skorlaması

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda, hastalık şiddetini belirleyebilmek için Pras ve arkadaşları tarafından hastalık şiddet skorlaması geliştirilmiştir (22,23). Çocuklar için modifiye edilmiş PRAS hastalık şiddeti skorlaması Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Çocuklar için modifiye edilmiş PRAS hastalık şiddeti skorlaması

1. Başlangıç yaşı	4. Erizipel benzeri eritem
<6 yaş: 4 puan	Varsa: 2 puan
6-10 yaş arası: 3 puan	5. Amiloidoz
>10 yaş: 2 puan	Varsa: 3 puan
2. Atak sıklığı	6. Atakları kontrol eden kolşisin dozu
Ayda >2 atak: 3 puan	Uygun dozdan* düşük doz: 0 puan
Ayda 1-2 atak: 2 puan	Uygun doz: 1 puan
Ayda <1 atak: 1 puan	Uygun dozdan yüksek doz: 2 puan
3. Eklem tutulumu	
Uzamış artrit: 3 puan	
Akut eklem tutulumu: 2 puan	

Uygun doz*: <5 yaş için 0,5 mg/gün; 5-10 yaş için 1 mg/gün; >10 yaş için 1,5 mg/gün

Skorlama: Hafif hastalık: 3-5 puan; Orta şiddetli: 6-9 puan; Ağır hastalık: >9 puan

2.1.8. Ayırıcı tanı

Ailevi Akdeniz ateşi birçok sistemle ilgili bulgu verebileceğinden ayırıcı tanıda çok fazla hastalık düşünülmesi gerekir (Tablo 5) (20,24-27). Ancak ayırıcı tanıda en önemli hastalık grubu diğer periyodik ateş sendromlarıdır (20).

Tablo 5. AAA hastalarının ayırıcı tanısındaki hastalıklar

Ateş + karın ağrılı ataklar		Ateşsiz karın ağrılı ataklar
Piyelonefrit İdrar yolu infeksiyonları Kolesistit Pelvik inflamatuvar hastalık Pankreatit Behçet Hastalığı İnflamatuvar barsak hastalıkları Hiper IgD sendromu Kronik divertikülit/ apandisit		Nefrolitiazis Kolelitiazis Peptik ülser Ovulasyon/ menstruasyon Orak hücreli anemi Abdominal epilepsi Hereditör anjioödem Porfiri Abdominal anjina
Sadece ateşli ataklar		Göğüs ağrısı atakları
PFAPA HIDS Crohn hastalığı Alerjik reaksiyon Siklik nötropeni Lenfoma Malarya		İnfeksiyöz plöroperikardit Otoimmün plöroperikardit Rekürren benign perikardit Rekürren pulmoner emboli Plöropnömoni
Eklem atakları		Skrotal ataklar
Behçet hastalığı Reiter sendromu Spondiloartropati Sarkoidoz Juvenil idiyopatik artrit	Gut Menisküs yırtığı Septik artrit Romatizmal ateş	Testis torsiyonu Epididimit Orşit Behçet hastalığı

2.1.8.1. Periyodik Ateş Sendromları

2.1.8.1.1. Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromu

Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromu (TRAPS), tümör nekrozis faktör reseptör süper aile tip 1A'da (TNFRS1A) mutasyon sonucu oluşan, OD kalıtım gösteren bir hastalıktır. İlk olarak İrlandalı ailelerde tanımlanmış olsa da TNFRS1A mutasyonları birçok toplumda gösterilmiştir. TRAPS'da AAA ataklarına benzer ataklar görülür. Atak süresi daha uzun olup sıklıkla 1 hafta sürer, 3-4 haftaya kadar uzayabilir. Ateş, karın ağrısı, ciddi kas ağrıları ve migratuvar döküntüler TRAPS'da sık görülen bulgulardır. Göğüs ağrısı, artrit, konjunktivit ve periorbital ödem ataklara eşlik edebilir. Amiloidoz gelişme sıklığı yaklaşık %10'dur. Atak başlangıcında kortikosteroid verilmesi atak şiddetini azaltabilir. Asıl tedavide IL-1 ya da TNF- α antagonistleri kullanılır (25-28).

2.1.8.1.2. Hiperimmunglobulin D Sendromu/Mevalonat Kinaz (MVK) Eksikliği

Hiperimmunglobulin D Sendromu (HIDS)/Mevalonat kinaz eksikliği (MVK); OR geçiş gösteren bir OİH'dır. Serum IgD düzeyi genellikle 100 IU/ml üzerindedir. Mevalonat kinaz genindeki mutasyonlar sonucunda mevalonat kinaz enzim aktivitesi azalır. Ataklar AAA ataklarından daha uzun sürmekte, sıklıkla 1 hafta içinde sonlanmaktadır. Ataklarda ateş, peritonitin eşlik etmediği karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal sık görülür. Yaygın makülopapüler döküntü, simetrik oligoartrit ve servikal lenfadenopati görülebilir. Travma, stres ve enfeksiyonların atakları tetiklediği bildirilmiştir. HIDS/MVK atakları yaşla azalma gösterir; prognoz genellikle iyidir ve amiloidoz seyrek gelişir. Ataklar kolşisin tedavisine yanıt vermez; tedavide NSAİİ, kortikosteroidler, IL-1 antagonistleri kullanılabilir (20,24-28).

2.1.8.1.3. Kriopyrin İlişkili Periyodik Sendrom

Kriopyrin ilişkili periyodik sendrom (CAPS), kryopyrini kodlayan NLRP3/CIAS1 genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Klinik şiddeti hafiften ağıra doğru olan 3 farklı tabloda görülebilir: ailesel soğuk ürtiker tip 1 (FCAS1), Muckle-Wells sendromu (MWS) ve kronik infantil nörolojik kutanöz artropati sendromu (CINCA).

Tekrarlayan ürtikeryal döküntü ortak olarak gözlenir. FCAS1'de ürtikeryal cilt döküntüsü soğuğa maruziyetten birkaç saat sonra başlar ve atak 1 günden kısa sürer. MWS'de ateş ve ürtiker ataklarına artritis eşlik edebilir; renal amiloidoz ve sağırılık saptanabilir. CINCA'da bulgular yenidoğan döneminde başlar. Devamlı cilt döküntüsü, nörolojik bulgular ve artritis sıklıdır. Patella ve büyüme kıkırdaklarında hipertrofi karakteristik olup dismorfik yüz görünimleri mevcuttur. Hastalarda körlük, işitme kaybı ve renal amiloidoz sıklıdır (20,26-28).

2.1.8.1.4. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit Sendromu

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit (PFAPA) Sendromu, sıklıkla aylık aralıklarla, periyodik olarak tekrarlayan, 3-5 gün süren ateş atakları ile karakterizedir. Ateş ile birlikte özellikle tonsillerin üzerinde yerleşimli aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati görülebilir. Ağız içinde görülen oral aftlar belirgin ve ağrılıdır. Atak esnasında AFR'de belirgin artış olur. Tek doz 2 mg/kg prednizolon hastalık

bulgularının dramatik düzelmesini sağlamaktadır. Ateşli atak sırasında fizik muayenede tonsillerin üzerinde aftöz lezyonların görülmesi ve tek doz steroid uygulaması ile ateşin hızla düşmesi tanı koydurucudur (20,26,27).

2.1.9. Tedavi

Kolşisin, AAA tedavisinde oldukça etkilidir. İlk kez 1972 yılında ülkemizden Özkan E. ve takiben Goldfinger tarafından AAA tedavisinde raporlanmıştır. Kolşisin bitkisel kökenli bir fenantren derivesi olup mikrotübüler sistem üzerine olan etkisinin anlaşılması ile inflamatuvar atakların engellenmesinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Mikrotübüler sistem, inflamasyonun çok erken fazında (proinflamatuvar dönemde) görev almaktadır. Kolşisin mikrotübül sistemini metafazda inhibe ederek mitozu durdurur; polimorfonükleer lökositlerin sitokin üretimini inhibe eder; α -selektin ve e-selektin gibi ekstrasvazasyon ve inflamasyon alanına migrasyon için gerekli olan adhezyon moleküllerini değiştirir; böylece ekstrasellüler alana kollajen migrasyonunu ve lökosit kemotaksisini engelleyerek anti-inflamatuvar, anti-fibrotik etki gösterir (29).

Zemer ve arkadaşları (30), kolşisinin günlük kullanımının AAA atak sıklık ve şiddeti yanı sıra hastalığa ikincil amiloidoz gelişimini de engellediğini göstermişlerdir. Hatta amiloidoz nedeniyle gelişen proteinürinin tedavi ile düzeldiğini bildiren yayınlar mevcuttur. Kolşisinin esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmakta olup tek doz atlanması durumunda bile atak ortaya çıkabilmektedir. Kolşisinin önerilen dozları; 5 yaş altı çocuklarda $\leq 0,5$ mg/gün, 5-10 yaşlarındaki çocuklarda 1 mg/gün, 10 yaş üstü çocuklarda 1,5 mg/gün olup en fazla 2 mg/gün verilebilmektedir (31) Karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavinin izleminde dikkatli olmak gerekir. Ciddi böbrek yetmezliği (glomeruler filtrasyon hızı <10 ml/dk) olan hastalarda doz %50 oranında azaltılmalıdır (32).

Kolşisin çoğunlukla iyi tolere edilebilmekle beraber en sık görülen yan etkileri; diyare, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal şikayetlerdir. Kolşisin Na-K ATPaz pompasını inhibe ederek, ince ve kalın barsakta doğrudan mukozal hasar oluşturarak ishale neden olmaktadır (35). Kolşisinin gastrointestinal yan etkilerini en aza indirmek için dozu azaltmak, hastanın süt ve süt ürünleri alımını azaltmak, tedavi

rejimine antidiyareik ve spazmolitik ajanları eklemek önerilmektedir (31). Serum transaminaz düzeylerindeki artış bir diğer sık rastlanan yan etkidir. Crocenzi ve arkadaşları (36), hayvan çalışmaları ile kolşisinin mikrotübüllerin yapısını bozduğunu ve buna bağlı olarak safra tuzlarının hasarını önleyen koruyucu mekanizmaların çalışmaması nedeniyle karaciğerde hasara sebebiyet verebileceğini ve serum transaminaz düzeylerinde artışa yol açabileceğini göstermişlerdir. Literatürde nadir de olsa profilaktik dozlarda kolşisin kullanımına bağlı gelişen ürtiker, eritem, purpura, ödem, saç dökülmesi gibi dermatolojik problemler, miyopati, nöropati ve pansitopeni bildirilmiştir (32,37,38). Stefanidis ve ark. (39), 1 yıl boyunca kolşisin tedavisi kullanımını takiben kreatin kinaz yüksekliği ve kas güçsüzlüğü gelişen bir miyopati olgusu bildirmişlerdir.

Ataklar esnasında kolşisine ek olarak semptomatik tedavi yaklaşımları uygulanabilmektedir. Hafif ataklarda NSAİİ, ağır ataklarda opioidler kullanılabilirken steroidlerin tedavide yeri yoktur (31).

AAA'da kolşisin tedavisine yanıtızsızlık %5-10 oranında bildirilmiştir (47). Kolşisine yanıtızsız olup atakların kontrol altına alınamadığı bu vakalarda, IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) ve IL-1 β monoklonal antikoru (kanakinumab) gibi biyolojik ajanlar tedaviye eklenebilmektedir. Anakinranın her gün, kanakinumabın ise 4-8 haftada bir subkutan yolla uygulanması gerekmektedir. Bununla beraber kolşisin hala atakları ve amiloidoz gelişimini engelleyen, uzun süre kullanımı güvenli olan ve en uygun fiyatlı tedavi seçeneğidir (40). Ayrıca IL-6 ve TNF- α inhibe eden ajanlar kullanılabilir (41,42).

2.1.10. Komplikasyonlar

Amiloidoz AAA'nın en ciddi komplikasyonudur. İnflamasyonda artan SAA, monositlerden salgılanan matriks metalloproteinaz 1, 2 ve 3 gibi enzimler ile çözünemeyen fibriler proteinler olan amiloide dönüşür. Amiloid çeşitli organlarda, özellikle böbreklerde depolanır. Ailevi Akdeniz ateşine sekonder amiloidoz prevalansı toplumlarda farklılık göstermekte olup Türklerde %12,9 olarak oldukça yüksek bildirilmiştir. Genetik mutasyonlar da amiloidoz gelişme riski açısından farklılıklar gösterir. Özellikle M694V mutasyonu erken başlangıçlı ciddi hastalık, sık

tekrarlayan ataklar, atakların kontrol altına alınması için daha yüksek doz kolşisin ihtiyacıyla ve tedavi edilmeyen hastalarda yüksek amiloidoz gelişme sıklığı ile ilişkili iken; E148Q mutasyonu hafif düzeyde hastalık ve daha az sıklıkta amiloidoz gelişme riski ile ilişkilidir. Ancak AAA hastalarının fenotipik özelliklerini sadece MEFV mutasyonları belirlenmemektedir. Serum amiloid A1 geni için α/α genotip varlığı ve erkek cinsiyet amiloidoz gelişimi için diğer risk faktörleridir. Anne-baba akrabalığı olan veya ailede amiloidoz öyküsü olanlarda amiloidoz riski 6 kat fazla saptanmıştır (21,33).

Ailevi Akdeniz ateşinde amiloidoz varlığı, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'ne neden olan progresif nefropatiye yol açar. Böbrek dışında gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, kalp , adrenal bezler, akciğer ve tiroid bezinde de amiloid birikimi olmaktadır. Renal amiloidoz gelişince proteinüri devamlı hale gelir ve proteinüri başlangıcından 2-13 yıl sonra SDBY gelişebilir. Amiloidozda en erken bulgu proteinüri olduğundan AAA'lı hastalarda her kontrolde idrar tetkiki yapılmalı; devamlı proteinüri varlığında böbrek biyopsisi ile amiloid birikimi araştırılmalıdır (21,33).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Kliniğinde 2016 Haziran-2021 Ağustos tarihleri arasında AAA tanısı ile izlenen 863 çocuk hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) Tel Hashomer veya Yalçinkaya-Özen kriterlerine göre AAA tanısı alan,
- 2) Kliniğimizde en az 6 ay takip edilen,
- 3) En az bir alelde MEFV gen mutasyonu gösterilen,
- 4) Kolşisin ve/veya biyolojik ajan tedavisi alan çocuk hastalar çalışmaya alındı.

Çalışma, OMÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu komisyonunca 26.08.2021 tarihli etik kurulda incelenmiş, etik kurul yönergelerine uygun olduğu sonucuna varılarak 2021000390-1 no'lu etik onayı almıştır.

Hastaların hastane kayıtları gözden geçirilerek; cinsiyeti; çalışmaya alınma, semptomların başlama ve tanı yaşları; memleketleri; ebeveynler arası akrabalık; ailede AAA, diğer otoinflamatuvar hastalık, eşlik eden ilişkili bir hastalık öyküsü olup olmadığı kaydedildi. Hastaların atakla başvurularında mevcut olan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji, döküntü, büyüme geriliği, splenomegali, hepatomegali gibi klinik semptom ve bulguları; tam kan sayımı, ESH, CRP düzeyleri, tam idrar tetkiki gibi laboratuvar bulguları ve MEFV gen mutasyonları kaydedildi. İki alelde aynı mutasyonu taşıyan hastalar homozigot, tek alelde mutasyon bulunan hastalar heterozigot, iki alelde farklı mutasyon taşıyan hastalar birleşik heterozigot, ikiden fazla alelde farklı mutasyonlar taşıyan hastalar kompleks mutasyon olarak tanımlandı. Hastaların aldıkları tedaviler, tedavi öncesi ve sonrası atakların sıklığı ve ciddiyeti, tedaviye cevapları ve prognozları kaydedildi.

Tam remisyon uygun doz tedavi alırken atakların yokluğu ve AFR'nin normal olması olarak tanımlanırken; *kısmi remisyon* uygun doz tedavi ile atak sıklığı ve şiddetinde azalma ve/veya AFR'de kısmi iyileşme olarak tanımlandı. *Tedaviye yanıtızsızlık ya da kolşisin direnci* ise maksimum tolere edilebilir kolşisin dozu (0.06 mg/kg/gün, çocuklarda 2 mg/gün) alan bir hastada, başka nedenlerle açıklanamayan tekrarlayan

atakların (üç ay boyunca ayda ≥ 1 atak) ya da ataklar arasında AFR'nin yüksek olması olarak tanımlandı. *Kolşisin intoleransı*; kolşisin kullanımı sonrası hastada karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal semptomların gelişmesi ve/veya hepatik enzimlerin yükselmesi, nadiren lökopeni gibi tam kan sayımında anormalliklerin oluşması olarak tanımlandı.

Veriler IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 versiyonu paket programına aktarıldı. Niceliksel parametreler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (min-max), niteliksel parametreler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmada niceliksel veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

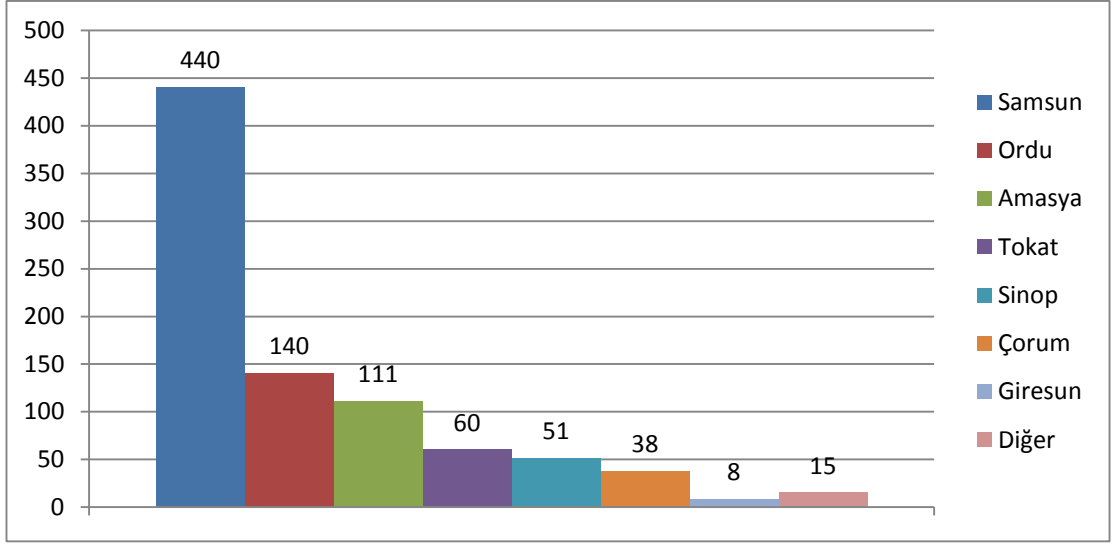
01.06.2016 – 01.08.2021 tarihleri arasında, OMÜ Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Kliniğinde AAA ön tanısı ile 1723 hasta incelendi. Bu 1723 hastadan, Tel Hashomer veya Yalçinkaya - Özen kriterlerine göre AAA tanısı alan, MEFV geninde en az bir alelde anlamlı mutasyon saptanan ve en az 6 ay süre ile medikal tedavi alarak izlenen 863 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların 445'i (%52) kız, 418'i (%48) erkek olup ortalama (ort.) takip süreleri $3,4 \pm 1,2$ (1-6) yıl idi. Hastaların çalışmaya alınmaya yaşları ort. $12,4 \pm 4,3$ (3-20) yıl, semptom başlama yaşları ort. $5,7 \pm 3,7$ (1-17) yıl ve tanı yaşları ort. $6,5 \pm 3,8$ (1-17) yıl olarak hesaplandı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri

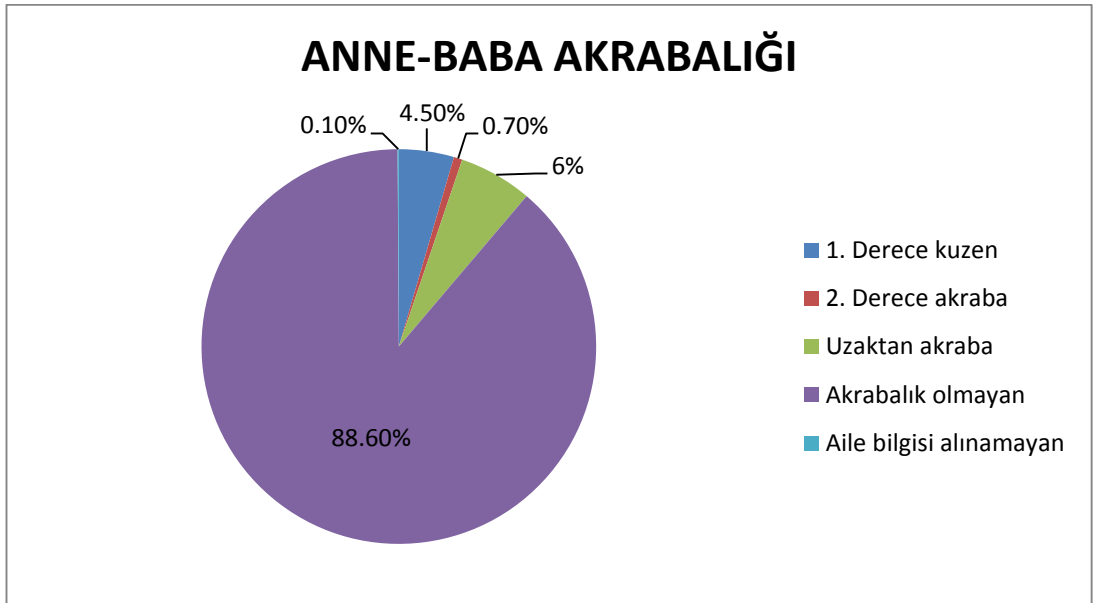
	n (%)	Ortalama $\pm$ standart sapma Ortanca (min-max)
Cinsiyet		
Kız	445 (%52)	
Erkek	418 (%48)	
Çalışmaya alınma yaşları (yıl)		$12,4 \pm 4,3$ 12,0 (3-20)
Semptom başlama yaşları (yıl)		$5,7 \pm 3,7$ 5,0 (1-17)
Tanı yaşları (yıl)		$6,5 \pm 3,8$ 6,0 (1-17)
Takip süreleri (yıl)		$3,4 \pm 1,2$ 3,0 (6 ay-6 yıl)

863 hastadan; 440'ı (%51) Samsun, 140'ı (%16,2) Ordu, 111'i (%12,9) Amasya, 60'ı (%7) Tokat, 51'i (%5,9) Sinop, 38'i (%4,5) Çorum, 8'i (%0,9) Giresun, 3'ü (%0,4) İstanbul, 2'si (%0,2) Bursa, 2'si (%0,2) Kocaeli, 1'i (%0,1) Karabük, 1'i (%0,1) Sivas, 1'i (%0,1) Diyarbakır, 1'i (%0,1) Zonguldak, 1'i (%0,1) Çankırı, 1'i (%0,1) Düzce, 1'i (%0,1) Kastamonu ve 1'i (%0,1) Rize'den gelmekteydi (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların ikamet ettikleri şehirler

Ebeveyn akrabalığı sorgulandığında; anne-baba 1. derece kuzen olan hasta sayısı 39 (%4,5), 2. dereceden akrabalık olan hasta sayısı 6 (%0,7), uzaktan akrabalık olan ya da aynı köyden olan hasta sayısı 52 (%6) ve akrabalık öyküsü olmayan hasta sayısı 765 (%88,6) idi. Bir hastanın kurum çocuğu olması nedeniyle aile bilgisi alınamadı (Şekil 2).

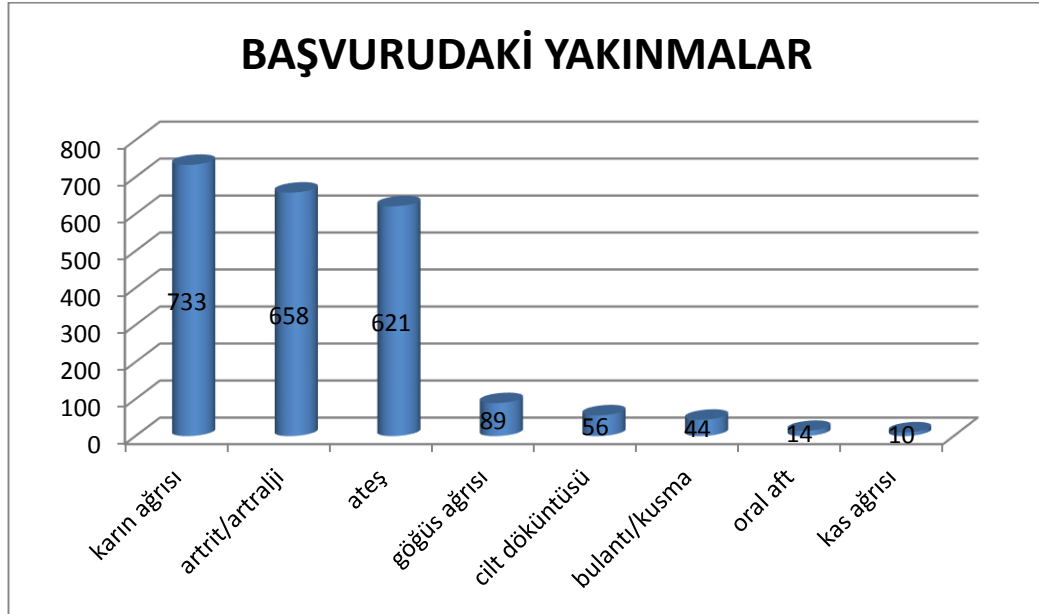


Şekil 2. Hastaların anne-baba akrabalık ilişkileri

Hastaların ailesinde AAA hikayesi sorgulandığında; 346 (%40,1) hastanın 1 ve/veya 2. derece akrabalarında AAA hikayesi alındı. İki hastanın babasında AAA'ya sekonder renal amiloidoz ile SDBY geliştiği, diyalize girdikleri, birine böbrek nakli yapıldığı, ikisinin de eks olduğu öğrenildi. Bir hastanın dayısında ve iki hastanın anneannelerinde SDBY geliştiği, diyalize girdikleri ve eks oldukları öğrenildi; ancak zeminde AAA olup olmadığı öğrenilemedi.

Hastaların 1. derece akrabalarında AAA ile sık görüldüğü bilinen kollajen doku hastalıklarının varlığı sorgulandığında; 9 hastanın 1. derece akrabalarında Behçet hastalığı, 8 hastanın 1. derece akrabalarında romatoid artrit (RA), 4 hastanın 1. derece akrabalarında ankilozan spondilit (AS), 2 hastanın 1. derece akrabalarında psöriazis, 1 hastanın 1. derece akrabasında psöriatik artrit, 1 hastanın 1. derece akrabasında Sjögren sendromu, 1 hastanın 1. derece akrabasında sistemik lupus eritematozus (SLE) ve 1 hastanın kardeşinde juvenil idiopatik artrit (JİA) mevcuttu.

Hastalarımızın atakla başvurularında, en sık 3 yakınma olan karın ağrısı 733 (%84,9), artrit/artralji 658 (%76,2) ve ateş 621 (%72) hastada mevcuttu. Ayrıca göğüs ağrısı 89 (%10,3), cilt döküntüsü 56 (%6,5), bulantı/kusma 44 (%5,1), oral aft 14 (%1,6), kas ağrısı 10 (%1,2) hastada mevcuttu (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların başvuruındaki yakınmaları

Hastaların fizik muayenesinde; 9 (%1) hastada hepatomegali, 7 (%0,8) hastada splenomegali ve 10 (%1,2) hastada boy kısalığı (yaşa göre boy <3p) saptandı.

Ateş ve göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastaların ekokardiyografik incelemelerinde; 4 hastada perikardiyal efüzyon, 1 hastada plevral efüzyon saptandı.

Hastaların hemoglobin değerleri ort. $11,9 \pm 1,3$ (6,7-16) g/dl, atak sırasında bakılan CRP değerleri ort. $53,6 \pm 66,1$ (2-470) mg/L ve ESH değerleri ort. $45,1 \pm 23,1$ (5-130) mm/saat saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların hemoglobin ve atak sırasında bakılan akut faz reaktanları değerleri

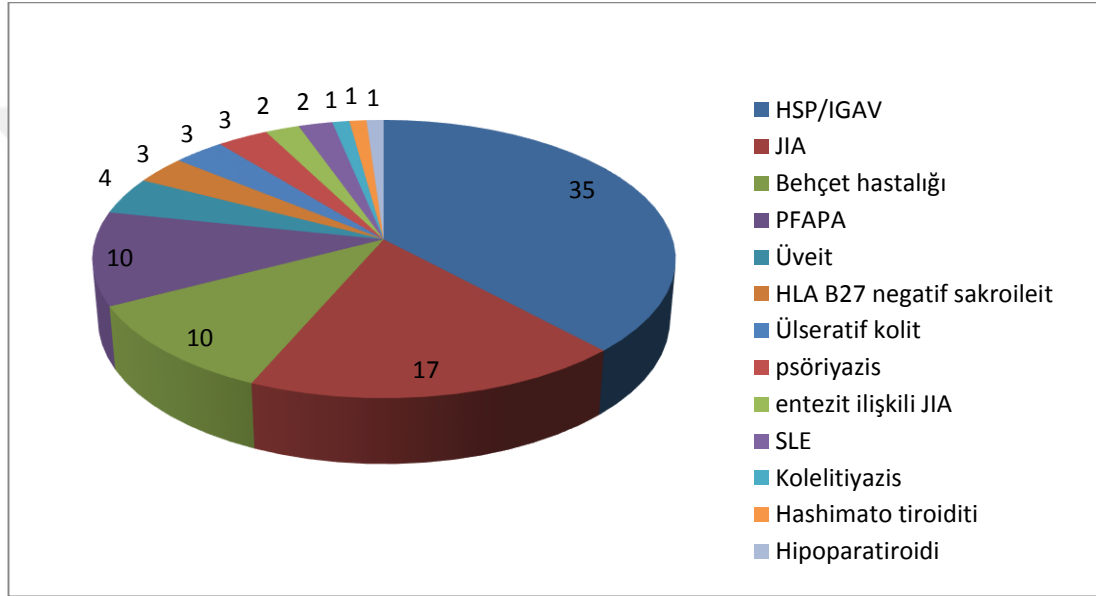
	Ortalama $\pm$ standart sapma Ortanca (min-max)
Hemoglobin değerleri (gr/dl)	$11,9 \pm 1,3$ 12,0 (6,7-16)
Atak anındaki CRP değerleri (mg/L)	$53,6 \pm 66,1$ 27,2 (2-470)
Atak anındaki ESH değerleri (mm/saat)	$45,1 \pm 23,1$ 42,0 (5-130)

Hastaların genetik mutasyon dağılımları incelendiğinde; 281 (%32,6) hastada homozigot mutasyon, 404 (%46,8) hastada birleşik heterozigot mutasyon, 173 (%20,1) hastada heterozigot mutasyon, 5 (%0,6) hastada kompleks mutasyon saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. AAA tanılı hastaların mutasyon dağılımları

	TAŞINAN MUTASYON	HASTA SAYISI n (%)
Homozigot Mutasyon	M694V/M694V M680I/M680I V726A/V726A E148Q/E148Q P369S/P369S R202Q/R202Q A744S/A744S	230 (%26,7) 31 (%3,6) 8 (%0,9) 6 (%0,7) 3 (%0,4) 2 (%0,2) 1 (%0,1)
Birleşik Heterozigot Mutasyon	M694V/M680I M694V/R202Q M694V/E148Q M680I/V726A M694V/V726A M680I/E148Q M694V/K695R V726A/E148Q M680I/R202Q P369S/R202Q P369S/E148Q M694V/R761H M694V/P369S P369S/R408Q M694V/F479L V726A/F479L A744S/ E148Q V726A/R202Q M694V/A744S V726A/P369S M369S/E148Q K695R/R202Q M680I/K695R P335H/E148Q T267I/R202Q K695R/E148Q M680I/R761H M680I/P369S M694V/P761H A744S/R202Q E148Q/P369S E167D/F479L	94 (%10,9) 91 (%10,6) 44 (%5,1) 31 (%3,6) 27 (%3,1) 21 (%2,4) 18 (%2,1) 15 (%1,7) 15 (%1,7) 7 (%0,8) 6 (%0,7) 5 (%0,6) 3 (%0,4) 3 (%0,4) 2 (%0,2) 2 (%0,2) 2 (%0,2) 2 (%0,2) 2 (%0,2) 2 (%0,2) 1 (%0,1) 1 (%0,1) 1 (%0,1) 1 (%0,1) 1 (%0,1) 1 (%0,1) 1 (%0,1) 1 (%0,1) 1 (%0,1) 1 (%0,1) 1 (%0,1) 1 (%0,1) 1 (%0,1)
Heterozigot Mutasyon	M694V/- M680I/- V726A/- E148Q/- P369S/- A744S/- R761H/-	61 (%7,1) 56 (%6,5) 25 (%2,9) 17 (%2,0) 7 (%0,8) 6 (%0,7) 1 (%0,1)
Kompleks Mutasyon	M680I/P369S/R408Q M694V/P369S/E148Q M680I/P369S/P501R/R408Q	3 (%0,4) 1 (%0,1) 1 (%0,1)

AAA tanılı hastalarımızın başvurusunda ya da izleminde saptanan eşlik eden (komorbid) otoinflamatuvar hastalıklar ve kollajen doku hastalıkları; 35 (%4,1) hastada HSP/IGAV (birinde renal tutulum mevcut), 17 (%2) hastada JİA, 10 (%1,2) hastada PFAPA, 10 (%1,2) hastada Behçet hastalığı, 4 (%0,5) hastada üveit, 3 (%0,4) hastada HLA B27 negatif sakroileit, 3 (%0,4) hastada İBH, 3 (%0,4) hastada psöriyazis, 2 (%0,2) hastada entezit ilişkili juvenil idiyopatik artrit (JIA), 2 (%0,2) hastada SLE (ikisinde de renal tutulum mevcut), 1 (%0,1) hastada kolelitiazis, 1 hastada Hashimoto tiroiditi ve 1 hastada hipoparatiroidi saptandı.



Şekil 4. AAA'ya eşlik eden otoinflamatuvar hastalıklar ve kollajen doku hastalıkları

Hastaların idrar tetkiklerinde; 2 hastada ataklar sırasında olan transient mikroskopik hematüri ve 16 hastada transient hafif proteinüri saptanırken; 10 hastada persistan proteinüri saptandı. Persistan proteinürisi olan 10 hastanın 3'ü ortostatik proteinüri tanısı alırken; renal biyopsi ile 4 hasta amiloid nefropatisi, 2 hasta SLE nefriti ve 1 hasta HSP/IgAV renal tutulumu tanısını aldı.

Hastalarımızın 788'i (%91,3) tekli kolşisin tedavisi alırken, kolşisin direnci ya da intoleransı olan 75 (%8,7) hastanın tedavisine IL-1 blokajı eklendi. IL-1 blokajı başlanan 75 hastadan 68'inde kolşisin direnci, 7'sinde ise kolşisin intoleransı mevcut olup, IL-1 blokajı başlanmadan önce hepsine yurt dışı kolşisin preparatları denendi. Ancak hastalarda olumlu cevap alınamadığından, kolşisin direnci olan hastaların

alabilecekleri maksimum dozdaki kolşisin tedavilerine IL-1 blokajı eklenirken; intoleransı olan hastaların kolşisin dozları tolere edebildikleri doza indirilerek IL-1 blokajı tedaviye eklendi. Bu 75 hastanın 7'sine başlangıçta IL-1 reseptör antagonisti anakinra başlandı; ancak hastalar remisyona girmelerine rağmen günlük enjeksiyon uygulamasını reddettiklerinden izlemde bu hastalarda da aylık kanakunimab tedavisine geçildi.

Kanakunimab alan 75 hastamızda tedavi genel olarak iyi tolere edildi. Hastaların 72'sinde (%96) yan etki görülmezken, bir hasta ciddi servikal lenfadenit nedeniyle hospitalize edilerek antibiyotik tedavisi aldı. İki hastanın ilk cilt altı uygulamalarında enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon gelişirken sonraki enjeksiyonlarda reaksiyon tekrarlamadı. Hiçbir hastada kanakinumab tedavisinin kesilmesini gerektiren ciddi yan etki gözlenmedi.

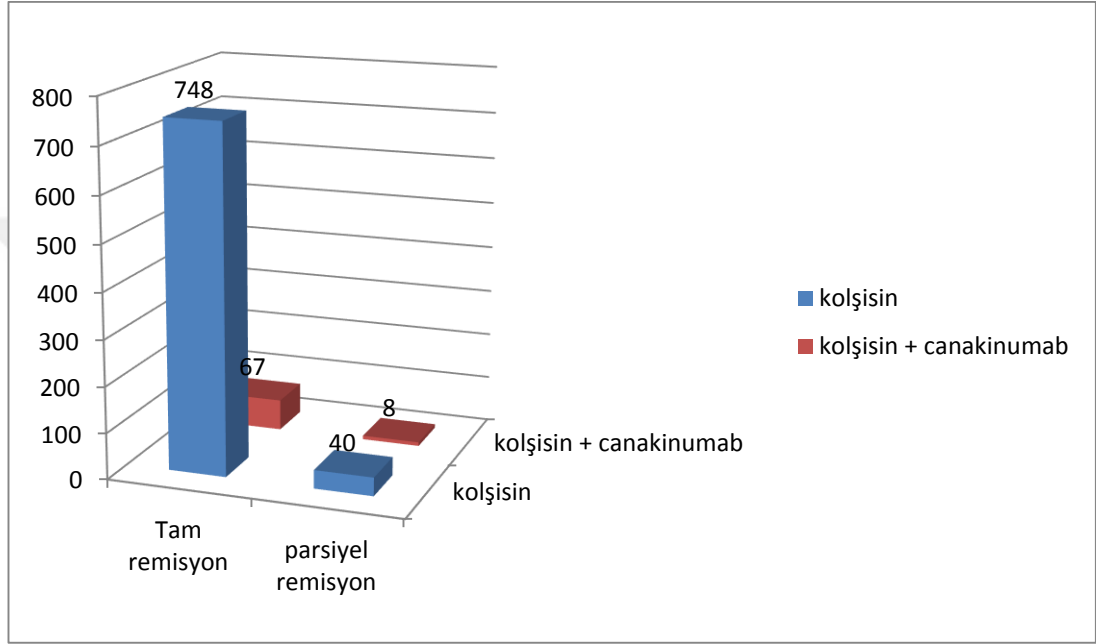
Tedavi öncesi atak sıklığı 138 (%16) hastada haftada bir, 172 (%19,9) hastada 2 haftada bir, 312 (%36,2) hastada ayda bir, 140 (%16,2) hastada 2 ayda bir, 101 (%11,7) hastada 3 ayda bir idi. Son vizitlerinde ise 815 (%94,4) hasta hiç atak geçirmezken; 9 (%1) hasta 2 ayda bir, 11 (%1,3) hasta 3 ayda bir, 11 (%1,3) hasta 6 ayda bir ve 17 (%2) hasta yılda bir atak geçirmeye devam ediyordu. Tedavi öncesi dönemde 1 kişi ayda ort. 1,5 kez atak geçirmekteyken, tedavi sonrası dönemde 1 kişi 10 yılda ort. 1,6 kez atak geçirmekteydi.

Tedavi ile 815 (%94,4) hastada tam remisyon sağlanırken, 48 (%5,6) hastada parsiyel remisyon sağlanabildi; izlemde eks olan hasta olmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların tedaviye yanıtları

Tedaviye yanıt	n (%)
Tam remisyon	815 (%94,4)
Parsiyel remisyon	48 (%5,6)
Eks olan hasta	0 (%0)

Parsiyel remisyon sağlanan 48 hastadan 40'ı (%83,3) tek kolşisin, 8'i (%16,7) kolşisin ve kanakinumab kombinasyonu kullanmaktaydı. Parsiyel remisyon sağlanan ve sadece kolşisin tedavisi kullanan 40 hasta ve ailesi ataklar eskisi kadar sık ve ağır olmadığından ve uzun sürmediğinden IL-1 blokajı kullanmak istemediler. Kolşisin ve kanakinumab kombinasyon tedavisi alan 75 hastadan 67'sinde (%89,3) tam remisyon sağlanırken, 8'inde (%10,7) parsiyel remisyon sağlandı (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların aldıkları tedaviler ve tedaviye yanıtları

Renal biyopside amiloid nefropatisi saptanan 4 hastamız mevcut olup, hepsi M694V homozigot mutasyona sahipti. Hastalarımızın 3'ünde daha ilk başvuru anında amiloid nefropatisi mevcutken, tedaviye uyumsuz olan ve kontrollerine gelmeyen bir hastamız ilk tanıdan 7 sene sonra renal amiloidoz geliştirmiş olarak tekrar başvurdu. Renal amiloidoz tanısı alan hastalara kolşisin ve kanakinumab kombinasyon tedavisi başlandı. Birinci hasta; 16 yaşında tekrarlayan karın ağrıları ile ilk başvurduğunda, nefrotik düzeyde proteinürisi mevcuttu. AAA sekonder renal amiloidoz tanısı ile 3 senedir kolşisin ve kanakinumab tedavisi alan hastanın proteinürisinde parsiyel azalma (>%50) olmasına rağmen nefrotik düzeyde proteinürisi devam etmektedir. İkinci hasta; 5 yaşında AAA tanısı ile kolşisin tedavisi başlanan, ancak tedaviye uyumsuz olan ve kontrollerine gelmeyen hasta 12 yaşında memleketinde saptanan proteinüri ile tekrar tarafımıza başvurduğunda renal amiloidoz tanısı aldı. Üç senedir

kolşisin ve kanakinumab tedavisi alan hastanın proteinürisinde parsiyel azalma (>%50) olmasına rağmen nefrotik düzeyde proteinürisi devam etmektedir. Bu 2 hastanın nefrotik düzeyde proteinürileri devam etmesine rağmen, izlemlerinde böbrek fonksiyonlarında bozulma, kan albümin düzeylerinde düşme olmamıştır.

Üçüncü hasta 9 yaşında orta dereceli proteinüri ile başvurduğunda AAA sekonder renal amiloidoz tanısı aldı. Kolşisin ve kanakinumab tedavisi ile birinci yılın sonunda proteinürisi tamamen düzeldi ve hasta 3 yıldır tam remisyonda izlenmektedir. Dördüncü hasta; 4 yaşında tekrarlayan ateş ve karın ağrısı ile başvurduğunda orta dereceli proteinürisi mevcut olup AAA sekonder renal amiloidoz tanısı aldı. Hasta kolşisin ve kanakinumab tedavisi ile 2 yıldır tam remisyonda izlenmektedir. AAA sekonder renal amiloidoz tanılı 4 hastanın laboratuvar değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. AAA sekonder renal amiloidozlu 4 hastanın renal parametreleri

Hasta no	Albumin (g/dl)		Kreatinin (mg/dl)		Spot idrarda protein/kreatin (mg/mg)		24 saatlik idrarda protein atılımı (gr/m ² /gün)		Amiloidoz tanısı üzerinden geçen süre (yıl)/AAA tanısı üzerinden geçen süre (yıl)	Tedavi süresi
	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS		
1	2,8	3,5	0,54	0,43	6	1,4	4	2,2	3/3	3 yıldır kolşisin ve kanakinumab
2	1,6	4,3	0,7	0,91	3	1,5	5	3,5	3/10	10 yıl kolşisin, 3 yıldır kolşisin ve kanakinumab
3	4,4	5,1	0,57	0,72	3	0,1	1	0,1	3/3	3 yıldır kolşisin ve kanakinumab
4	3,8	3,8	0,20	0,30	2,2	0,2	0,4	0,2	2/2	2 yıldır kolşisin ve kanakinumab

TÖ: Tedaviden önce, TS: Tedaviden sonra

Başvuruda orta dereceli proteinürisi olan 2 hastada proteinüri tedavi ile tamamen düzelirken, masif proteinüri ile başvuran 2 hastada proteinüride anlamlı (>%50) azalma olmasına rağmen masif düzeyde proteinüri halen devam etmekteydi. Renal amiloidoz gelişen 4 hastamızın kanakinumab tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik idrar protein atılım değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı (p: 0.068). Tedavi ile hastaların kan albümin seviyelerinin normale döndüğü, amiloid birikimine rağmen böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadığı ve eğer hastalar uygun tedavi ile yakın kontrollerle takip edilirse SDBY geliştirmedikleri gözlemlendi.



5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA); otozomal resesif (OR) geçiş gösteren, toplumda en sık görülen, tekrarlayan ateş atakları ile karakterize olan otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ateşe eşlik eden karın, eklem ve göğüs ağrısı gibi semptomlarla seyreder. Ana mekanizma seröz membranların inflamasyonudur. Ailevi Akdeniz ateşi özellikle Yahudi, Türk, Arap ve Ermenilerde yüksek sıklıkta (1/200-1/1000) görülmekte olup ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bildirilmiştir (1-4).

MEFV mutasyonlarının sıklığı ve sebep oldukları klinik semptomlar, farklı etnik gruplarda büyük farklılıklar gösterir. AAA prevalansı, Türkiye'de 150 kişide 1 vaka kadar yüksek olabilirken, Doğu Avrupa'da 1 milyonda 2 vaka gibi düşük olabilmektedir (1,2). Japonya'dan yüzlerce AAA vakası rapor edilirken, Çin'de son derece nadirdir ve ilk AAA vakası 2018 yılında bildirilmiştir (43,44,54). Etnik farklılıklardan ötürü, Akdeniz bölgesi dışındaki hastalara mevcut tanı kriterleri ve tedavi kılavuzları optimal uygulanamayabilir (45).

AAA semptomlarının başlama yaşıyla ilgili olarak literatürde farklı bilgiler yer almaktadır. Sohar ve arkadaşlarının (46) yaptıkları çalışmada, klinik bulguların başlama zamanı hastaların %65'inde 10 yaşından, %90'ında 20 yaşından önce olarak bildirilmiştir. Ben-Chetrit ve arkadaşları (50) ise AAA'da şikayetlerin başlama yaşını, vakaların yaklaşık %50'sinde ilk 10 yaşta, sadece %2 kadarında 30 yaşından sonra olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizdeki çalışmalarda ise Çağlar ve arkadaşları (52) ort. semptom başlangıç yaşını 7 yıl, Abuhandan ve arkadaşları (55) ise 8,5 yıl olarak bildirmişlerdir. Klinik bulgular çoğu vakada 5 yaş civarında görülmeye başlasa da literatürde Keskindemirci ve arkadaşlarının (53) 1 yaşından önce AAA teşhisi koydukları bir vaka bildirilmiştir. Kolşisin tedavisi başlanan bu 3 aylık kız hasta, literatürde en erken kolşisin tedavisi başlanan hasta olarak kayıtlara geçmiştir.

Türkiye'de 2005 yılında yapılan çok merkezli çalışmada (1), 2838 AAA tanılı hasta incelenmiş; ort. hastalık başlangıç yaşı 9,5 yıl, tanı yaşı 16,5 yıl ve ort. tanıda gecikme süresi 7 yıl olarak hesaplanmıştır. Özdemir ve arkadaşları (23), 2020 yılında yaşları 6 ay ile 18 yıl arasında değişen, en az 6 ay kolşisin veya kolşisin + IL-1 inhibitör tedavisi alan 160 hastayı değerlendirmişler; hastaların ort. yaşı, semptom

başlangıç yaşı ve tanı yaşı sırasıyla $12.01 \pm 4,3$ yıl, $4,9 \pm 3,7$ yıl ve $7,5 \pm 4$ yıl ve tanıda gecikme süresi $2,6 \pm 0,3$ yıl olarak kaydedilmiş. Demirkaya ve arkadaşları (22) ise yaptıkları çalışmada, ort. hastalık başlangıç yaşını 3,4 yıl ve tanı yaşını 5,4 yıl ve ort. tanı gecikmesini 2 yıl olarak bildirmişler. Alyzoud ve arkadaşları (56) Ocak 2014-Haziran 2017 yılları arasında Çocuk Romatoloji Polikliniğinde, Yalçinkaya tanı kriterlerine göre AAA tanısı alan ve en az 6 ay takip edilen 14 yaş altındaki Ürdün'lü Arap etnik kökenli 196 çocuk hastayı retrospektif olarak incelemişler. Hastaların 106'sı (%54) kadın, 90'ı (%46) erkek; çalışma anındaki ort. yaş 7.8 ± 3.1 yıl, ort. semptom başlama yaşı 4.9 ± 2.3 yıl, ort. tanı yaşı 6.6 ± 3.0 yıl ve ort. tanı gecikmesi 1.7 yıl olarak saptanmış. En erken tanı alan hasta 6 aylık ve en geç tanı alan hasta 14 yaşındaymış.

Çin'de Li ve ark. (58) tarafından yapılan bir çalışmada, Haziran 2013-Haziran 2018 yılları arasında Pekin Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri polikliniğinde, tekrarlayan ateş ve inflamatuvar ataklarla seyreden hastalar enfeksiyon, malignite ve immünolojik hastalıklar açısından taranmış, genetik olarak MEFV mutasyonu saptanan ve AAA klinik semptomları olan 7'si erkek, 4'ü kız 11 Çinli pediatrik AAA hastası retrospektif olarak incelenmiş; hastaların ebevyenleri de genetik teste tabi tutulmuş. Bu çalışma, Çin'den bildirilen en geniş çocukluk çağı AAA çalışması olarak literatüre geçmiştir. Ortalama hastalık başlangıç yaşı 7,1 (3-12) yıl, tanı yaşı 10,9 (6-15) yıl ve tanı gecikmesi 2,1 (6 ay-6,7) yıl olarak saptandı. Bizim çalışmamızda hastaların çalışmaya alınmaya yaşı ort. $12,4 \pm 4,3$ (3-20) yıl, semptom başlama yaşı ort. $5,7 \pm 3,7$ (1-17) yıl, tanı yaşı ort. $6,5 \pm 3,8$ (1-17) yıl ve takip süresi ort. $3,4 \pm 1,2$ (1-6) yıl olup; hastalarımızın ort. semptom başlama yaşı ve tanı yaşı, Yalçinkaya ve ark.nın (10) çalışmasına göre daha erken, Demirkaya ve ark.nın (22) çalışmasına göre ise daha geçti. Çalışmamızda tanıda gecikme süresi ort. $0,8 \pm 0,1$ yıl olup bu değer Yalçinkaya (10), Demirkaya (22), Özdemir (23) ve Alyzoud'un (56) yaptığı çalışmalar da dahil literatürdeki çalışmalara göre oldukça düşük olarak saptandı. Li ve arkadaşlarının (58) yaptığı çalışmaya göre de hastalarımızın hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme yaşı belirgin düşüktü. Bunun sebebinin, yöremizde AAA hastalığının sık olması ve hastalık farkındalığının yüksek olması olduğu düşünüldü.

Demirkaya ve arkadaşlarının (22) çalışmasında, hastaların 72'si (%44,5) kadın, 90'ı (%55,5) erkek, kadın/erkek oranı 0.8; Özdemir ve arkadaşlarının (23) çalışmasında hastaların 88'i (%55) kadın, 72'si (%45) erkek, kadın/erkek oranı 1.22; Alyzoud arkadaşlarının (56) çalışmasında 196 çocuk hastanın 106'sı (%54) kadın, 90'ı (%46) erkek, kadın/erkek oranı 1.2; Li ve arkadaşlarının (58) Çin'deki çalışmasında ise 7'si (%64) erkek, 4'ü (%36) kadın, kadın/erkek oranı 0,6 olarak bildirilmiş. Literatürde genel olarak her iki cinsin tutulumunun benzer olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda erkek egemenliği bildirilmektedir (62,63). Bu durum Shotat ve arkadaşları (64) tarafından kız çocuklarında inkomplet penetransın daha sık görülmesine bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların 445'i (%52) kız, 418'i (%48) erkek olup kadın/erkek oranı 1.06 bulunmuştur; AAA OR kalıtılan bir hastalık olduğundan kadın ve erkek sayılarında belirgin bir farklılık yoktur.

Hastalıktan sorumlu MEFV geni tarafından kodlanan pyrin proteini, aktif IL-1 β üretimini sağlayan inflamatuvar kompleksin bir parçasıdır (14,15). Başlıca 5 mutasyon (M694V, M694I, M680I, V726A, E148Q), AAA'lı olguların yaklaşık %74'ünden sorumludur (3). Günümüze kadar tanımlanmış olan 327 MEFV mutasyonundan ülkemizde sırasıyla en sık görülenler M694V, M680I, V726A, M694I ve E148Q olarak saptanmıştır (3,4,16).

Ülkemizde FMF çalışma grubu (1) tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada, en sık saptanan mutasyonlar M694V, M680I ve V726A olarak raporlanmış. Özdemir ve arkadaşlarının (23) çalışmasında, en sık saptanan mutasyonlar sırası ile M694V, E148Q, R202Q, P369S, V726A ve M680I olarak saptanmış olup heterozigot ve homozigot M694V mutasyonları tüm mutasyonların %54,3'ünü oluşturuyormuş. Ülkemizden Etem ve arkadaşlarının (70) yaptığı çalışmada ise mutasyon sıklığı M694V için %31, E148Q için %27, M680I için %14 ve V726A için %14 olarak tespit edilmiş. Alyzoud ve arkadaşlarının (56) çalışmasında, Ürdün'de Arap etnik kökenli 196 çocuk hastada MEFV mutasyonlarının sıklığı sırası ile M694V (%50), V726A (%21,4), E148Q (%19,4), M680I (%15,8) ve M694I (%9,7) olarak raporlanmış.

Li ve arkadaşlarının (58) Çin'de yaptıkları çalışmada ise hastaların 6'sında E148Q homozigot, 1'inde E148Q/F636Y birleşik heterozigot ve 1'inde L110P homozigot

mutasyon saptanmış olup; E148Q mutasyonu Çinli çocuklarda en sık görülen mutasyon (%64) olarak literatüre geçmiştir. E148Q/F636Y birleşik heterozigot mutasyonu olan hastanın anne ve babasının genetik incelemesi yapılmış, annede E148Q mutasyonu saptanırken babada herhangi bir mutasyon saptanmamış ve hastadaki F636Y mutasyonunun de novo olarak ortaya çıktığı kabul edilmiş. F636Y mutasyonu, ilk kez Çinli bir hastada görülen, ekzon 10'da lokalize olan bir MEFV mutasyonu olarak literatüre geçse de klinik semptomların yüksek ihtimalle E148Q geninden gelmekte olduğu düşünülmekte ve F636Y mutasyonunun patojenitesi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Çinli hastalarda saptanan diğer mutasyonlar, patojeniteleri tartışmalı olan birleşik heterozigot mutasyonlar (L110P, E148Q, E230K, G304R, P369S ve R408Q) imiş. Akdeniz bölgesinde sık saptanan mutasyonlar (E148Q hariç) M694V, M680I ve V726A Çinli çocuk hastalarda yaygın değildir (58).

Bizim çalışmamızda M694V mutasyonu %33,8 oranla en sık saptanan mutasyon olup bunu sırası ile M680I (%10,1), V726A (%3,8), E148Q (%2,7), P369S (%1,2), A744S (%0,8) ve R202Q (%0,2) mutasyonları izlemekteydi. Çalışmamızdaki mutasyonların sıklığı, Akdeniz ülkelerinden bildirilen çalışmalarla benzerken, Li ve arkadaşlarının (58) Çin'de yaptıkları çalışma ile uyumlu değildi. Bunun sebebi etnik kökenin farklı olması, çalışmadaki vaka sayısının az olması olabilir.

Otozomal resesif kalıtılan AAA'da, akraba evliliği sıklığı yaklaşık %30- 40 civarındadır (60,66). Erdağ ve arkadaşlarının (68) çalışmasında, AAA tanılı hastaların ebeveynlerinde %35 oranında akrabalık olduğu bildirilmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu 2016 verilerine göre Türkiye'de akraba evliliği oranı %23 olup bu değer önceki senelere göre daha düşüktür (69). Diğer ülkelerde AAA'lı hastalarda yapılan çalışmalar incelendiğinde; Fransa merkezli çok uluslu bir çalışmada, Suriye ve Doğu Akdeniz'de yapılan çeşitli çalışmalarda etnik gruplarda akrabalık oranı %20-60 arasında değişmektedir (61,67). Alyzoud ve arkadaşlarının (56) çalışmasında, Ürdün'de yaşayan Arap kökenli 196 çocuk hastadan 57'sinin (%29,1) ailesinde AAA öyküsü saptanırken; bizim çalışmamızda %40,1 saptanmıştır. Çalışmamızdan ve genel literatür verilerinden farklı olarak, Çin'de Li ve arkadaşlarının (58) çalışmasında, AAA tanılı hiçbir hastada anne baba akrabalığı ve

ailede pozitif AAA öyküsü saptanmamış. Bu durum Çin’de akraba evliliği oranının (2000’li yıllarda %7 civarında) ülkemize göre belirgin düşük olması (59) ve çalışmadaki vaka sayısının çok az olmasına bağlı olabilir.

Türkiye’de belli bölgelerde AAA sıklığı daha fazladır: İç Anadolu Bölgesinde Sivas, Ankara, Kayseri, Tokat; Karadeniz Bölgesinde Sinop, Kastamonu, Gümüşhane, Bayburt, Giresun; Doğu Anadolu Bölgesinde Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı illeri (60). Türk AAA çalışma grubunun (1) ülkemizin her yöresinden toplam 2838 hastayı içeren kapsamlı araştırmasında, hastalığın bölgesel sıklık dağılımı: İç Anadolu’da %36, Karadeniz’de %23, Doğu Anadolu’da %11, Akdeniz’de %9, Ege’de %8, Güneydoğu Anadolu’da %6 ve Marmara’da %4 olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %88,8’i Karadeniz Bölgesi’nden gelmekte olup %51’i Samsun’dan, %37,8’i Karadeniz Bölgesi’nin diğer illerinden gelmekteydi. Çalışmamızda Batı, Orta ve Doğu Karadenizin birçok ilinden gelen hastalar mevcut olduğundan, Karadeniz Bölgesinin AAA verilerini etkili bir şekilde yansıttığını düşünmekteyiz.

Ailevi Akdeniz ateşinde görülen klasik klinik tablo; yüksek ateş, ağrı atakları ile eşlik eden AFR yüksekliğidir (7,8). Çalışmamızda hastalarımızın atak anında bakılan ort. CRP $53,6 \pm 66,1$ (2-470) mg/L ve ESH $45,1 \pm 23,1$ (5-130) mm/saat değerleri beklendiği gibi yüksek saptandı.

AAA hastalarında en sık görülen semptomlar ateş, karın ağrısı, artralji/artrit olup göğüs ağrısı ve ELE şeklindeki cilt lezyonları diğer yakınmalardır (1-3). Karın ağrısı Akdeniz kökenlilerde akut batın düşündürebilecek kadar şiddetli olabilmektedir (62,71). Alyzoud ve arkadaşlarının (56) Ürdün’de Arap etnik kökenli 196 AAA tanılı çocuk hastada 2014-2017 yılları arasında yaptıkları çalışmada, en sık görülen klinik bulgular sırası ile karın ağrısı, ateş ve kas ağrısı olup karın ağrısı ateşden daha sık saptanmıştır. Li ve arkadaşlarının (58) çalışmasında ise ateş (%100) en sık görülen semptom olup ardından eklem tutulumu (%63,6), cilt döküntüsü (%54,5), karın ağrısı (%36,4) ve oral ülserler (%18,2) gelmekteydi. Karın ağrısı hastaların çoğunda hafif olup plörit ve göğüs ağrısı gözlenmemiş; 1 (%9,1) hastada splenomegali, 1 (%9,1) hastada gelişme geriliği mevcutmuş. Hastaların CRP (%81,8) ve ESH (%90,9) düzeyleri atak anında çoğunlukta yüksek bulunmuş.

Hastalarımızın başvurularında en sık saptanan 3 yakınma karın ağrısı (%84,9), artrit/artralji (%76,2) ve ateş (%72) olup ayrıca göğüs ağrısı (%10,3), cilt döküntüsü (%6,5), bulantı/kusma (%5,1), oral aft (%1,6) ve kas ağrısı (%0,5) da mevcuttu. Oranlar Alyzoud ve arkadaşlarının (56) çalışması ile benzer olsa da ateş sıklığı literatürün çoğundan farklı olarak çalışmamızda 3. sırada idi. Bunun nedeni ateş ölçümünün sıklıkla yapılmaması ile subfebril ateşlerin saptanamaması, ağrı nedeni ile parasetamol ve NSAİİ kullanımının toplumumuzda çok yaygın olması nedeniyle ateş yükselmesinin önlenmesi olabilir. Çalışmamızda ağrı şikayetlerinin sıklığı incelendiğinde; en sık karın ağrısının, 2. sıklıkta eklem ağrısının görülmesi, Akdeniz yöresinde yapılan literatür çalışmaları ile uyumlu iken Li ve arkadaşlarının (58) çalışması ile uyumsuz bulundu. Li ve arkadaşlarının (58) çalışmasında, Çin’li AAA tanılı çocukların tamamında ateş saptanırken, %36,4’ünde gastrointestinal semptomlar saptandı; bu oran Akdeniz’dekinden (%90-98) düşük, Japonya’dakine (%40-55) benzerdi (43,44). Bu sonuçlar AAA’da semptomların bölgesel farklılıklar gösterdiğini desteklemektedir.

Ailevi Akdeniz ateşi diğer otoimmün hastalıklarla beraber görülebilmektedir (8,17). Ailevi Akdeniz ateşi tanılı Türk hastalarda İBH görülme sıklığı %0,1 iken genel popülasyonda bu oran %0,1’den daha azdır (20). Cattani ve arkadaşları (72) AAA tanılı 300 hastanın 3’ünde (%1), İsrail’de yapılan bir çalışmada Fidler ve arkadaşları (73) 4978 AAA tanılı hastanın 7’sinde (%0,1) İBH saptamışlar. Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında %6 oranında lenfadenopati, nadiren tiroid bezi tutulumu görülebilir (5,17,20).

Ülkemizde genel popülasyonda PAN sıklığı 100.000 kişide 4-6 iken, AAA hastalarında PAN sıklığı yaklaşık %1 olarak bildirilmiştir. Toplumda HSP/IGAV sıklığı genel olarak %0.05-0.8 iken AAA hastalarında sıklık %2,6-7 arasında değişmektedir. Son yıllarda AAA’ya bağlı herhangi bir semptomu olmayan PAN ve HSP/IGAV hastalarında MEFV mutasyonlarının prevalansı araştırılmış ve MEFV genindeki varyantların bu iki vaskülitin gelişimi için önemli duyarlılık faktörleri olduğu bildirilmiştir. Behçet hastalığı sıklığının da MEFV mutasyonlarına bağlı olarak arttığı bildirilse de AAA ve Behçet hastalığı arasındaki birliktelik PAN ve HSP/IGAV ile olan birliktelik kadar net değildir (18-20,57).

Alyzoud ve arkadaşlarının (56) Ürdün’de Arap kökenli AAA tanılı 196 çocukta yaptığı çalışmada, hastaların %10,3’ünde otoimmün hastalık ile birliktelik varmış; 6 (%3,1) hastada JIA, 6 (%3,1) hastada HSP/IGAV, 5 (%2,6) hastada tekrarlayan aftöz stomatit, 2 (%1,0) hastada Crohn hastalığı ve 1 (%0,5) hastada sistemik lökositoklastik vaskülit mevcutmuş.

Özçakar ve arkadaşlarının (20) çalışmasında, 600 AAA hastasının 77’sinde (%12,8) eşlik eden başka bir hastalık mevcutmuş. Hastaların 20’si (%26) önce AAA tanısı alırken, 31’i (%40,2) AAA tanısını eşlik eden hastalıktan sonra, 26’sı (%33,8) ise AAA ve eşlik eden hastalık tanısını eş zamanlı olarak almışlar. 77 hastadan 68’inde (%88) klasik AAA semptomları mevcutken; 9 hastada tipik AAA semptomları mevcut değilmiş. Hastaların 30’unda (%5) vaskülit (19 hasta HSP/IGAV, 9 hasta PAN, 2 hastada sınıflandırılmayan vaskülit), 21’inde (%3,5) JIA (8’inde oligoartiküler, 4’ünde romatoid faktör negatif poliaritiküler, 7’sinde entezit ilişkili ve 2’sinde psöriatik JIA), 7’sinde (%1,16) İBH (5’inde Crohn hastalığı, 2’sinde ülseratif kolit) ve 19’unda (%24,7) diğer hastalıklar varmış. Bir HSP, 1 PAN, 1 ülseratif kolit, 4 entezit ilişkili JIA, 1 psöriatik JIA hastasına sakroileit eşlik etmekteymiş. Bir AAA ve PAN hastası ile 1 AAA ve Crohn hastasında renal amiloidoz; 4 AAA ve JIA hastasında üveit tespit edilmiş.

Bizim çalışmamızda, AAA tanılı hastalarımızın 92’sinin (%10,7) başvurusunda ya da izleminde eşlik eden otoimmün hastalıklar saptanmış olup dağılım; 35 (%4,1) hastada HSP/IGAV (birinde renal tutulum mevcut), 17 (%2) hastada JIA, 10 (%1,2) hastada PFAPA, 10 (%1,2) hastada Behçet hastalığı, 4 (%0,5) hastada üveit, 3 (%0,4) hastada HLA B27 negatif sakroileit ve 3 (%0,4) hastada İBH şeklinde idi. Çalışmamızda elde edilen eşlik eden OİH oranları; Özçakar (20) ve Fidler’in (73) çalışmalarındaki oranlardan daha yüksek, Cattani’nin (72) çalışmasındaki oranlardan daha düşük, Alyzoud’un (56) çalışmasındaki oranlarla ise benzerdi. Bu farklılıkların sebebinin etnik köken farklılığına bağlı olabileceği düşünüldü.

Yakın zamanda Ben-Chetrit ve arkadaşları (51) vaskülit ve spondiloartritlerin AAA ile birlikte seyreden ayrı hastalıklar olduğu düşüncesi yerine, AAA’nın atipik bir klinik yansıması olarak düşünülmesi gerektiğini öne sürdüler ve bunları MEFV veya

pyrin ile ilişkili hastalıklar olarak yeniden adlandırdılar. Ancak bu yaklaşımı destekleyecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ailevi Akdeniz ateşinin en önemli komplikasyonu; proteinüri, nefrotik sendrom hatta kronik böbrek yetmezliği tablosunda gelebilen sekonder amiloidozdur. M694V homozigot olan hastalarda, hastalığın daha ağır seyrettiği ve amiloidoz gelişim riskinin daha fazla olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (21). Alyzoud ve arkadaşlarının (56) 2014-2017 yılları arasında 196 çocuk AAA hastasında yaptığı çalışmada, 3 (%1,5) hastada nefrotik düzeyde proteinüri gelişmiş; 1'inde minimal değişiklik nefrotik sendrom, 1'inde fokal segmental glomerüloskleroz ve 1'inde renal amiloidoz etiolojide saptanmış. Renal amiloidoz gelişen hasta homozigot M694V mutasyonuna sahip olup araya giren sepsis nedeniyle kaybedilmiş; ölüm oranı %0,5 imiş.

Bizim çalışmamızda 31 (%3,6) hastamızda renal bulgular saptandı. Bunlar 2 hastada ataklar sırasında olan transient mikroskopik hematüri, 16 hastada ataklar sırasında olan transient proteinüri, 3 hastada ortostatik proteinüri ve 10 hastada persistan proteinüri şeklinde olup Alyzoud ve arkadaşlarının (56) çalışmasıyla benzerdi. Persistan proteinürisi olan hastalardan 1'inde HSP/IGAV'nin renal tutulumu, 2'sinde SLE nefriti ve 4'ünde amiloid nefropatisi renal biyopsi ile gösterildi. Amiloid nefropatisi saptanan 4 hastamızın hepsinde M694V homozigot mutasyon mevcut olup Alyzoud (56) ve Mimouni'nin (21) çalışmaları ile benzerdi. Renal amiloidoz gelişen hastalarımız da dahil hiçbir hastamız eks olmadı. Ancak literatürde Alyzoud'un (56) çalışmasında olduğu gibi renal amiloidoza bağlı eks vakaları bildirilmiştir.

Literatürden farklı olarak Li'nin (58) çalışmasında, Çin'de AAA tanılı çocuklarda amiloidoz gelişimi gözlenmemiş olup bu bulgu Japonya'da yapılan bir çalışma (49) ile benzermiş ve AAA'nın hafif seyirli olmasına bağlı olduğu düşünülmüş.

Kolşisin AAA tedavisinde oldukça etkili bir tedavidir. Kolşisin atakları ve amiloidoz gelişimini engelleyen, uzun süre kullanımı güvenli olan ve en uygun fiyatlı bir tedavi seçeneğidir. İlk kez Özkan (66) ve takiben Goldfinger tarafından (48) 1972'de AAA tedavisinde kullanılmıştır. Zemer ve arkadaşları (30), kolşisinin günlük kullanımının

AAA atak sıklık ve şiddeti yanı sıra hastalığa ikincil amiloidoz gelişimini de engellediğini göstermiştir. Literatürde amiloidoz nedeniyle gelişen proteinürinin kolşisin tedavisiyle düzeldiğini bildiren yayınlar mevcuttur (74). Kolşisinin esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmakta olup tek doz atlanması durumunda bile atak ortaya çıkabilir.

Alyzoud ve arkadaşları (56) Ürdün’de Arap etnik kökenli 196 hastanın tümüne tanı anından itibaren kolşisin başlamış; en uygun doz ve etkili klinik cevabın alınabilmesi için hastalar 6 ay boyunca aylık, daha sonra 6 ayda bir kontrol edilmiş. Tedaviyle AFR yanıtlarının tamamen normale döndüğü, atakların sıklık ve şiddetinin %50’den fazla oranda azaldığı gözlenmiş. Hastaların 165’i (%84,2) kolşisin tedavisini düzenli kullanırken, 31’i (%15,8) tedaviye uyumsuzmuş. Hiçbir hastada kolşisin intoleransı veya direnci saptanmamış.

Hastaların kolşisin tedavisine dirençli olması, diyare, bulantı, kusma, döküntü, hepatotoksisite ve pansitopeni gibi intolerans ve toksik bulguların oluşması durumunda alternatif tedavi düşünülmelidir (31,32). Gül ve arkadaşlarının (81) 2014 yılında yaptığı çalışmada, hastaların %10’unda kolşisine bağlı yan etkiler gözlenirken, Alyzoud ve arkadaşlarının (56) çalışmasında en sık görülen yan etki %16,3 oranla ishal olarak bildirilmiştir.

Ataklar esnasında kolşisine ek olarak semptomatik tedavi yaklaşımları uygulanabilmektedir. Hafif ataklarda NSAİİ, ağır ataklarda opioidler kullanılabilir. Steroidlerin ise tedavide yeri yoktur (31). Alyzoud ve arkadaşları (56) AAA artritinde NSAİİ ile iyi sonuçlar elde etmiştir.

AAA’da kolşisin tedavisine yanıtızsızlık %5-10 oranında bildirilmektedir (47). Kolşisine yanıtızsız vakalarda, yüksek IL-1 seviyesi inflamatuvar aktivite ile ilişkili olduğundan, IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) ve IL-1 β monoklonal antikoru (kanakinumab) gibi biyolojik ajanlar tedaviye eklenebilir. AAA’da IL-1 reseptörlerinin bloke edilmesinin etkinliği, ilk kez Chae ve ark. (75) tarafından, AAA ve renal amiloidozu olan bir hastada AFR’nin baskılandığı şeklinde bildirilmiştir. Kısa süre sonra anakinranın M694V homozigot mutasyonu olan kolşisin dirençli

AAA hastası 68 yaşındaki bir kadın (76) ve 15 yaşındaki bir kızın (77) tedavisinde etkinliği bildirilmiştir.

Özen ve arkadaşlarının (47) 2014 yılında yaptığı çalışmada, kolşisin tedavisi alan hastaların %75'inde tam remisyon, %15-20'sinde parsiyel remisyon, %5-10'unda direnç görülmüş. Bizim çalışmamızda, kolşisin tedavisi ile 863 hastanın 748'inde (%86,7) tam remisyon, 40'ında (%4,6) parsiyel remisyon, 68'inde (%8,7) kolşisin direnci ve 7'sinde (%0,8) kolşisin intoleransı saptandı.

Özen ve arkadaşları (34) 2020 yılında yaptıkları çalışmada, kanakinumab tedavisi alan 60 hastayı 72 hafta boyunca izlemişler, tedavi ile atak sıklığının azaldığı, ortalama ESH ve CRP değerlerinin normale geldiğini bildirmişler. Çalışmanın sonucunda, kanakinumab tedavisinin kolşisin dirençli vakalarda uzun süre kullanılabilen uygun bir seçenek olduğu belirtilmiştir. Van der Hilst ve ark. (78) 2016 yılında, kolşisin direnci veya intoleransı olan 100'den fazla AAA hastasını içeren 27 yayının meta-analizini yapmışlar ve anti-IL1 tedavisiyle hastalarda yüksek güvenli ve etkin tedavi elde edildiğini raporlamışlar. Özdemir ve ark. (23) çalışmasında, 160 hastadan 5'inde (%3) kolşisin tedavisi yetersiz kaldığı için IL-1 kullanılmış ve tüm hastalarda klinik iyileşme sağlanmış. Uğurlu ve arkadaşları (79), AAA'ya sekonder amiloidoz tanısı nedeni ile IL-1 antagonisti başlanan 40 yetişkin hastayı değerlendirdikleri çalışmada, tedavi başlangıcında diyalizde olmayan 35 hastanın %79,4'ünde böbrek fonksiyonlarının korunduğunu veya düzeldiğini, %20,6'sında ise böbrek fonksiyonlarının giderek bozulduğunu saptamışlar.

Özçakar ve ark. (80) AAA'ya sekonder renal amiloidozu olan 6 çocuk hastayı 1 yıl boyunca anakinra tedavisi altında incelemişler ve atakların tamamen kaybolduğunu ya da atak sıklığının azaldığını saptamışlar. Altı hastadan 3'üne anakinra tedavisi öncesi SDBY nedeniyle böbrek nakli yapılmış. Nakil sonrası anakinra tedavisi başlanan hastaların takibinde böbrek fonksiyonlarında bozulma olmamış. Nakil yapılmayan diğer 3 hastada da anakinra tedavisi ile idrarda protein atılımının azaldığı, böbrek fonksiyonlarının düzeldiği ve kısmi remisyon meydana geldiği gözlenmiş. Sözeri ve arkadaşları (82), AAA ilişkili renal amiloidozu ve nefrotik düzeyde proteinürisi olan 26 aylık bir hastada kanakinumab tedavisi ile AFR düzeylerinde düzelmeye, proteinüride azalma olduğunu bildirmiştir. Yıldırım ve

arkadaşlarının (65) 2021 yılında yaptıkları çalışmada, 12'si normal, 6'sı bozuk böbrek fonksiyonları olan AAA sekonder renal amiloidozlu 18 hastayı kanakinumab tedavisi altında 12 ay boyunca izlemişler. Böbrek fonksiyonları normal olan hastaların tümünde proteinüride %50'den fazla azalma olurken, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda proteinüride %50'den fazla azalma olmamış ve kanakinumabın böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda etkili olmadığı sonucuna varılmış.

AAA'nın sık görüldüğü ülkelerden biri olmayan Çin'de Li ve arkadaşları (58), AAA tanılı 11 çocuk hastadan 6'sına kolşisin tedavisi vermiş. Hastaların tümünde atakların sıklık ve şiddetinin azaldığı, klinik düzelmenin olduğu saptanmış. Ancak AFR 3 hastada normale dönerken, 3 hastada yüksek olarak devam etmiş. Beş AAA'lı hastaya ise ailelerinin çeşitli nedenlere bağlı olarak kolşisin tedavisi başlanmasını istemedikleri için, literatürde yeri olmamasına rağmen, steroid, klorokin ve metotreksat gibi anti-inflamatuvar ajanlar verilmiş. Hastalardan 2'sinin (%40) semptomları tamamen gerilerken, 2'sinin (%40) nadiren ateşi, 1'inin (%20) cilt döküntüsü devam etmiş; 3 hastada AFR normale dönerken, 2'sinde yüksek devam etmiş. Hastalığın şiddetli olduğu vakalarının olmaması nedeniyle IL-1 blokajı yapan biyolojik ajanlar tedavide kullanılmamış. Bu sonuçlar, Çin gibi Uzak Doğu ülkelerinde hastalığın çok nadir olduğunu ve hafif seyrettiğini göstermektedir.

Hastalarımızın 788'i (%91,3) tek kolşisin tedavisi alırken, kolşisin direnci ya da intoleransı olan 75 (%8,7) hastaya kolşisin ve IL-1 blokajı kombinasyonu verildi. 75 hastayı kapsayan bu çalışmamızın, literatürde kolşisin direnci veya intoleransı nedeniyle IL-1 blokajı kullanılan en geniş pediatrik hasta grubunu oluşturması nedeniyle önemli olduğunu düşünmekteyiz. Hastaların 68'inde (%7,9) kolşisin direnci, 7'sinde (%0,8) kolşisin intoleransı mevcuttu. Hastalarımızda kolşisine bağlı gelişen yan etki oranının, Gül ve arkadaşlarının (81) 2014 yılında yaptığı çalışmaya göre daha az olduğu gözlemlendi. Hastalarımızda saptanan kolşisin direnci, Özen ve arkadaşlarının (47) çalışmasıyla benzerken, Özdemir ve arkadaşlarının (23) çalışmasından daha yüksekti.

Bizim çalışmamızda IL-1 blokajı eklenen 75 hastanın 7'sine başlangıçta anakinra verildi. Hastalar remisyona girmesine rağmen günlük injeksiyon uygulamasını istemedikleri için aylık kanakinumab tedavisine geçildi ve tedavi genel olarak iyi

tolere edildi. Hastaların sadece 3'ünde (%0,4) yan etki görüldü. Bir hasta ciddi servikal lenfadenit nedeniyle hastanede yatırılarak antibiyotik tedavisi aldı. İki hastanın ilk cilt altı uygulamalarında enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon gelişirken, sonraki enjeksiyonlarda reaksiyon olmadı. Hiçbir hastada kanakinumab tedavisinin kesilmesini gerektiren ciddi yan etki gözlenmedi. Kolşisin ve kolşisin/kanakinumab kombinasyonu uygulanan hastalarımızda, Özçakar ve ark. (80) ve literatürdeki diğer çalışmalarla (47,58) benzer şekilde tedavi öncesi döneme göre atak sıklığında belirgin azalma gözlemlendi.

Bizim çalışmamızda ise renal amiloidoz gelişen 4 hastamızın kanakinumab öncesi ve sonrası 24 saatlik idrar protein atılımları karşılaştırıldığında, 2 hastamızda proteinüri tamamen düzelirken, diğer 2 hastamızda proteinüride %50'den fazla azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p: 0.068). IL-1 blokajı ile 4 hastanın hepsinde serum albümin seviyeleri normale döndü ve böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadı. Literatürde çocuklarda AAA sekonder amiloidoz ilişkili veriler yetersiz olmasına rağmen, mevcut veriler incelendiğinde, hastalarımızın renal bulgularındaki düzelmelerin literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Sonuç olarak, akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde AAA insidansı yüksek olup tekrarlayan ateş, karın ve eklem ağrıları gibi semptomlarla gelen hastalarda AAA'dan şüphelenmek gerekir. AAA kronik bir hastalık olup sürekli ve uygun dozda kolşisin kullanımını gerektirir. Hastalar düzenli takip edilmeli, hastalık aktivitesi ve tedavi yan etkileri açısından dikkat edilmelidir. Maksimum ve düzenli kolşisin tedavisine rağmen yanıt alınamayan hastaların tedavisinde biyolojik ajanlar düşünülmelidir. Çalışmamızda kolşisin ve gerektiğinde IL-1 blokajı ile düzenli tedavinin AAA ilişkili amiloidoz oluşumunu engellediği ve AAA ilişkili amiloidoz gelişmiş hastalarda böbrek fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile tedavi almayan ya da yetersiz tedavi alan ve uygun takip edilemeyen hastalarda SDBY gibi hayati komplikasyonlar gelişebilirken; AAA'da erken tanı, uygun takip ve tedavi ile sekelsiz ve asemptomatik bir seyir elde etmenin mümkün olduğu vurgulanmak istendi. Çalışmamızda vaka sayısının yeterli olması ve farklı şekillerde başvuran ve farklı tedavileri alan hastaları içermesi nedeni ile de literatüre önemli katkılar sağlayacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Tel Hashomer veya Yalçinkaya - Özen kriterlerine göre AAA tanısı alan, MEFV geninde en az bir alelde anlamlı mutasyon saptanan ve en az 6 ay süre ile medikal tedavi alarak izlenen 863 hasta çalışmaya alındı.

2. Hastaların 445'i (%52) kız, 418'i (%48) erkek olup ortalama (ort.) takip süreleri $3,4 \pm 1,2$ (6 ay - 6 yıl) yıl idi. Hastaların çalışmaya alınmaya yaşları ort. $12,4 \pm 4,3$ (3-20) yıl, semptom başlama yaşları ort. $5,7 \pm 3,7$ (1-17) yıl ve tanı yaşları ort. $6,5 \pm 3,8$ (1-17) yıl olarak hesaplandı.

3. Çalışmamızdaki 863 hastadan; 440'ı (%51) Samsun, 140'ı (%16,2) Ordu, 111'i (%12,9) Amasya, 60'ı (%7) Tokat, 51'i (%5,9) Sinop, 38'i (%4,5) Çorum, 8'i (%0,9) Giresun, 3'ü (%0,4) İstanbul, 2'si (%0,2) Bursa, 2'si (%0,2) Kocaeli, 1'i (%0,1) Karabük, 1'i (%0,1) Sivas, 1'i (%0,1) Diyarbakır, 1'i (%0,1) Zonguldak, 1'i (%0,1) Çankırı, 1'i (%0,1) Düzce, 1'i (%0,1) Kastamonu ve 1'i (%0,1) Rize'den gelmekteydi.

4. Ebeveyn akrabalığı sorgulandığında; anne-baba 1. derece kuzen olan hasta sayısı 39 (%4,5), 2. dereceden akrabalık olan hasta sayısı 6 (%0,7), uzaktan akrabalık olan ya da aynı köyden olan hasta sayısı 52 (%6) ve akrabalık öyküsü olmayan hasta sayısı 765 (%88,6) idi. Bir hastanın kurum çocuğu olması nedeniyle aile bilgisi alınamadı.

5. Hastaların ailesinde AAA hikayesi sorgulandığında; 346 (%40,1) hastanın 1 ve/veya 2. derece akrabalarında AAA hikayesi alındı. İki hastanın babasında AAA'ya sekonder renal amiloidoz ile SDBY geliştiği, diyalize girdikleri, birine böbrek nakli yapıldığı, ikisinin de eks olduğu öğrenildi. Bir hastanın dayısında ve iki hastanın anneannelerinde SDBY geliştiği, diyalize girdikleri ve eks oldukları öğrenildi; ancak zeminde AAA olup olmadığı kesin öğrenilemedi.

6. Hastaların 1. derece akrabalarında AAA ile sık görüldüğü bilinen kollajen doku hastalıklarının varlığı sorgulandığında; 9 hastanın 1. derece akrabalarında Behçet hastalığı, 8 hastanın 1. derece akrabalarında romatoid artrit (RA), 4 hastanın 1. derece akrabalarında ankilozan spondilit (AS), 2 hastanın 1. derece akrabalarında

psöriazis, 1 hastanın 1. derece akrabasında psöriatik artrit, 1 hastanın 1. derece akrabasında Sjögren sendromu, 1 hastanın 1. derece akrabasında sistemik lupus eritematozus (SLE) ve 1 hastanın kardeşinde juvenil idiyopatik artrit (JİA) mevcuttu.

7. Hastalarımızın atakla başvurularındaki en sık 3 yakınmaları; karın ağrısı 733 (%84,9), artrit/artralji 658 (%76,2) ve ateş 621 (%72) hastada mevcuttu. Ayrıca göğüs ağrısı 89 (%10,3), cilt döküntüsü 56 (%6,5), bulantı/kusma 44 (%5,1), oral aft 14 (%1,6) ve kas ağrısı 10 (%1,2) hastada mevcuttu.

8. Hastalarımızın fizik incelemesinde; 9 (%1) hastada hepatomegali, 7 (%0,8) hastada splenomegali ve 10 (%1,2) hastada boy kısalığı saptandı.

9. Ateş ve göğüs ağrısı olan hastaların ekokardiyografik incelemelerinde; 4 hastada perikardiyal efüzyon, 1 hastada plevral efüzyon saptandı.

10. Hastaların hemoglobin değerleri ort. $11,9 \pm 1,3$ (6,7-16) g/dl, atak sırasında bakılan CRP değerleri ort. $53,6 \pm 66,1$ (2-470) mg/L ve ESH değerleri ort. $45,1 \pm 23,1$ (5-130) mm/saat saptandı.

11. Hastaların genetik mutasyon dağılımları incelendiğinde; 281 (%32,6) hastada homozigot, 404 (%46,8) hastada birleşik heterozigot, 173 (%20,1) hastada heterozigot mutasyon ve 5 (%0,6) hastada kompleks mutasyon saptandı.

12. En sık görülen 3 homozigot mutasyon M694V/M694V 230 (%26,7), M680I/M680I 31 (%3,6), V726A/V726A 8 (%0,9) hastada; heterozigot mutasyonlar M694V/- 61 (%7,1), M680I/- 56 (%6,5) ve V726A/- 25 (%2,9) hastada; birleşik heterozigot mutasyonlar M694V/M680I 94 (%10,9), M694V/R202Q 91 (%10,6) ve M694V/E148Q 44 (%5,1) hastada saptandı.

13. AAA tanılı hastalarımızın başvurusunda ya da izleminde saptanan eşlik eden (komorbid) otoinflamatuar ve kollajen doku hastalıkları; 35 (%4,1) hastada HSP/IGAV (birinde renal tutulum mevcut), 17 (%2) hastada JİA, 10 (%1,2) hastada PFAPA, 10 (%1,2) hastada Behçet hastalığı, 4 (%0,5) hastada üveit, 3 (%0,4) hastada HLA B27 negatif sakroileit, 3 (%0,4) hastada İBH, 3 (%0,4) hastada psöriyazis, 2 (%0,2) hastada entezit ilişkili juvenil idiyopatik artrit (JIA), 2 (%0,2)

hastada SLE (ikisinde de renal tutulum mevcut), 1 (%0,1) hastada kolelitiazis, 1 hastada Hashimoto tiroiditi ve 1 hastada hipoparatiroidi saptandı.

14. Hastaların idrar tetkiklerinde; 2 hastada ataklar sırasında olan transient mikroskopik hematüri ve 16 hastada transient hafif proteinüri saptanırken; 10 hastada persistan proteinüri saptandı. Persistan proteinürisi olan 10 hastanın 3'ü ortostatik proteinüri tanısı alırken; renal biyopsi ile 4 hasta amiloid nefropatisi, 2 hasta SLE nefriti ve 1 hasta HSP/IgAV renal tutulumu tanısını aldı.

15. Hastalarımızın 788'i (%91,3) tekli kolşisin tedavisi alırken, kolşisin direnci ya da intoleransı olan 75 (%8,7) hastanın tedavisine IL-1 blokajı eklendi. IL-1 blokajı başlanan 75 hastadan 68'inde kolşisin direnci, 7'sinde kolşisin intoleransı mevcut olup, IL-1 blokajı başlanmadan önce hepsine yurt dışı kolşisin preparatları denendi. Olumlu cevap alınamayan hastaların kolşisin tedavilerine IL-1 blokajı eklendi.

16. Kanakunimab alan 75 hastamızda tedavi iyi tolere edildi. Hastaların 72'sinde (%96) yan etki görülmezken, hiçbir hastada tedavinin kesilmesini gerektiren ciddi yan etki gözlenmedi.

17. Tedavi öncesi dönemde 1 kişi ort. ayda 1,5 kez atak geçirmektedirken, tedavi sonrası dönemde 1 kişi ort. 10 yılda 1,6 kez atak geçirmektedir.

18. Tedavi ile 815 (%94,4) hastada tam remisyon sağlanırken, 48 (%5,6) hastada parsiyel remisyon sağlanabildi; izlemde eks olan hasta olmadı. Parsiyel remisyon sağlanan 48 hastadan 40'ı (%83,3) tek kolşisin, 8'i (%16,7) kolşisin ve kanakinumab kullanmaktaydı.

19. Kolşisin ve kanakinumab tedavisi alan 75 hastadan 67'sinde (%89,3) tam remisyon sağlanırken, 8'inde (%10,7) parsiyel remisyon sağlandı.

20. Renal biyopside amiloid nefropatisi saptanan 4 hasta M694V homozigot mutasyona sahipti.

21. Başvuruda orta dereceli proteinürisi olan 2 hastada proteinüri tedavi ile tamamen düzelirken, masif proteinüri ile başvuran 2 hastada proteinüride anlamlı (>%50) azalma olmasına rağmen masif düzeyde proteinüri devam etmekteydi. Tedavi öncesi

ve sonrası günlük idrar protein atılım değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0.068). Tedavi ile kan albümin seviyelerinin normale döndüğü, amiloid birikimine rağmen böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadığı ve eğer hastalar uygun tedavi ve yakın kontrollerle takip edilirse SDBY geliştirmedikleri gözlendi.



7. KAYNAKLAR

1. Tunca M, Akar S, Önen F, Özdoğan H, Kasapcopur Ö, Yalçinkaya F. Familial Mediterranean Fever in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84:1–11.
2. Sarı I, Birlik M, Kaşifoğlu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. *Eur J Rheumatol*. 2014; 1:21–33. doi: 10.5152/eurjrheum.2014.006.
3. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*. 2001; 9:473–483.
4. Petrushkin H, Stanford M, Fortune F, Jawad AS. Clinical Review: Familial Mediterranean Fever; an Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment Clinical Review: Familial Mediterranean Fever; Ocul Immunol Inflamm. 2016 Aug; 24(4):422–30.
5. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:635–41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206844.
6. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*. 2007; 65:318–24.
7. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapcopur Ö, Yazıcı H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61:79–81. doi: 10.1136/ard.61.1.79.
8. Amanda K, Ombrello and Kastner DL. Hereditary Periodic Fever Syndromes and Other Systemic Autoinflammatory Diseases. *Nelson Textbook of Pediatrics* 20th edition. 2016; 163, 1193–1204.
9. Önen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int*. 2006; 26:489–496.
10. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48:395–8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509.
11. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1879–85. doi: 10.1002/art.1780401023.

12. Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean Fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28:523–9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000315.
13. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of Familial Mediterranean Fever. *Autoimmun Rev*. 2014; 13:388–90. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.045.
14. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, et al. Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity*. 2011; 34(5):755-768. doi: 10.1016/j.immuni.2011.02.020.
15. Touitou I, Lesage S, Mc Dermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C et al. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat*. 2004; 24:194–198.
16. Beheshtian M, Izadi N, Kriegshauser G, Kahrizi K, Mehr EP, Rostami M et al. Prevalence of common MEFV mutations and carrier frequencies in a large cohort of Iranian populations. *J Genet*. 2016; 95:667–674.
17. Cattani D. MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean Fever: proved and non-proved associations; putative biological advantage. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005; 4:105-12.
18. Yalçinkaya F, Özçakar ZB, Kasapçopur Ö, Öztürk A, Akar N, Bakkaloğlu A, et al. Prevalence of MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. *J Pediatr*. 2007; 151:675-8.
19. Özçakar ZB, Yalçinkaya F, Çakar N, Acar B, Kasapçopur Ö, Ugutun D et al. MEFV Mutations Modify the Clinical Presentation of Henoch-Schonlein Purpura. *J Rheumatol*. 2008; 35:2427-9.
20. Özçakar ZB, Çakar N, Uncu N, Çelikel BA, Yalçinkaya F. Familial Mediterranean Fever Associated Diseases in Children. *QJM Advance Access*. December 30, 2016.
21. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian A, Krasnov M et al. Familial Mediterranean Fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*. 2000; 105(5), E70. doi: 10.1542/peds.105.5.e70.

22. Demirkaya E, Açikel C, Hashkes P, Gattorno M, Gül A, Özdoğan H et al. FMF arthritis vasculitis and orphan disease research in pediatric rheumatology (FAVOR). Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6):1051–1056.
23. Özdemir FMA, Gülez N, Makay B. Evaluation of the international severity score for FMF (ISSF) scores in Turkish children diagnosed with FMF: a single-center experience. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug; 40(8):3219-3225.
24. Özen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:936-41.
25. Dajani AS, Ayoub EM, Bierman FZ, Bisno AL, Denny FW, Durack DT et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 updated. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA*. 1992; 268:2069-73.
26. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's Disease. *Lancet*. 1990; 335:1070-80.
27. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271-7.
28. Petty RE, Soutwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31:390-2.
29. Wu B, Xu T, Li Y, Yin X. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10:CD010893. doi: 10.1002/14651858.CD010893.pub3.
30. Zemer D, Livneh A, Pras M, Sohar E. The kidney in familial Mediterranean fever. *Contrib Nephrol*. 1993; 102:187-97. doi: 10.1159/000421924.

31. Özen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G et al. EULAR recommendations for the management of Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:644–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
32. Erdoğan C, Demirsoy C et al. Colchicine Related Pancytopenia and Polyneuropathy. COLCRYSTM (colchicine) Prescribing Information. Rev 01; July 2009. *Kocaeli Medical J.* 2017; 6; 3: 77-80.
33. Topaloğlu R, Batu ED, Orhan D, Özen S and Beşbaş N. Anti-interleukin 1 treatment in secondary amyloidosis associated with autoinflammatory diseases. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(4), 633-640. doi: 10.1007/s00467-015-3249-5.
34. Özen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, Amarilyo G, Özdoğan H, Vanderschueren S et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(10), 1362-1369. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217419.
35. Ratnaike RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhoea in the elderly. *Drugs & Aging.* 1998 Sep;13(3):245-53. doi: 10.2165/00002512-199813030-00007.
36. Crocenzi FA, Sisti A, Pellegrino JM, Roma MG. Role of bile salts in colchicine-induced hepatotoxicity. Implications for hepatocellular integrity and function. *Toxicology.* 1997; 121:127-142.
37. Tilmann K, Dieter H, Tim N, Kristina H, Elke L, Ulrich N et al. Colchicine use in children and adolescents with familial mediterranean fever: Literature Review and Consensus Statement *Pediatrics.* 2007; 119:474-483.
38. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a Safe Drug in Children with Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr.* 161:1142-1146.
39. Stefanidis I, Bohm R, Hagel J, Maurin N. Toxic myopathy with kidney failure as a colchicine side effect in familial Mediterranean fever. *Dtsch Med Wochenschr.* 1992; 117:1237-1240.
40. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med.* 2018; 378:1908–19. doi: 10.1056/NEJMoa 1706314.

41. Bilgen SA, Kılıç L, Akdoğan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol*. 2011; 17(7), 358-362. doi: 10.1097/RHU.0b013e31823682f5.
42. Koga T, Hagimori N, Sato S, Morimoto S, Hosogaya N, Fukushima C et al. An open-label continuation trial of tocilizumab for familial Mediterranean fever with colchicine ineffective or intolerance: Study protocol for investigator-initiated, multicenter, open-label trial. *Medicine*. 2020; 99(1), e18328. doi: 10.1097/md.00000000000018328.
43. Migita K, Agematsu K, Yazaki M, Nonaka F, Nakamura A, Toma T et al. Familial Mediterranean Fever: genotype-phenotype correlations in Japanese patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93:158–64. doi: 10.1097/MD.0000000000000029.
44. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K et al. Familial Mediterranean Fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18:175. doi: 10.1186/s13075-016-1071-5.
45. Kondi A, Hentgen V, Píram M, Letierce A, Guillaume-Czitrom S, Kone-Paut I. Validation of the new pediatric 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. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49:2200–3. doi: 10.1093/rheumatology/keq252.
46. Sohar E, Gafni J, Pras M et al. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967; 43: 227-253.
47. Özen S, Demirkaya E, Düzova A, Erdoğan Ö, Erken E, Gül A et al. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(5), 897-901. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204719.
48. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972; 287(25):1302.

49. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Yamazaki K, Agematsu K, Matsuda M et al. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol*. 2009; 36:1671–6. doi: 10.3899/jrheum.081278.
50. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998; 351: 659-664.
51. Ben-Chetrit E, Yazıcı H. Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever comorbidity with Henoch-Schonlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55:1153-8.
52. Çağlar A, Özçelik G, Akıncı N. Ailevi Akdeniz Ateşi olan çocuklarda genotip fenotip ilişkisi. *Izmir Dr. Behcet Uz Çocuk Hast. Dergisi*. 2018; 8:144-150.
53. Keskindemirci G, Aktay Ayaz N, Aldemir E, Aydoğmuş C, Aydoğan G and Kavuncuoğlu S. Familial Mediterranean Fever: Diagnosing as Early as 3 Months of Age. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Pediatrics*. 2014.
54. Wu D, Shen M, Zeng X. Familial Mediterranean Fever in Chinese adult patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57:2140–4. doi: 10.1093/rheumatology/key218.
55. Abuhandan M, Kaya C, Güzelçicek A. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Dicle Tip Dergisi*. 2015; 42(1):61-65.
56. Alzyoud R, Alsweiti M, Maïttah H, Zreqat E, Alwahadneh A, Abu-Shukair M, Hababbeh L, Mutereen M. Familial Mediterranean Fever in Jordanian Children: single centre experience. *Mediterranean Journal of Rheumatology*. 2018 Dec 18;29(4):211-216.
57. Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quéllec AL, Picco P et al. MEFV mutation in Behcet's disease. *Hum Mutat*. 2000; 16:271-2.
58. Li J, Wang W, Zhong L, Pan J, Yu Z, Jian S, Wang C, Ma M, Tang X, Wang L, Quan M, Zhang Y, Xiao J and Song H. Familial Mediterranean Fever in Chinese Children: A Case Series. *Front Pediatr*. 2019; 7:483. doi: 10.3389/fped.2019.00483.

59. Wang W, Qian C and Bittles AH. Consanguineous marriage in PR China: a study in rural Man (Manchu) communities. *Annals of Human Biology*. 2002; 29(6):685–690. doi:10.1080/03014460120157439.
60. Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Atesi. I. U. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi 58 Etkinlikleri. Romatolojik hastalıklar. 2003; 34:63-66.
61. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C et al. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *QJM*. 2000; 93:223-229.
62. Atagündüz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21:35-37.
63. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean Fever: current perspectives. *J Inflamm Res*. 2016; 9:13.
64. Rogers DB, Shohat M, Petersen CM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, Rotter JJ. Familial Mediterranean Fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet*. 1989; 34:168-172.
65. Yıldırım T, Yılmaz R, Sağlam A, Uzerk-Kibar M, Jabrayilov J, Erdem Y. Baseline renal functions predict the effect of canakinumab on regression of proteinuria in patients with familial Mediterranean fever. *Nefrologia*. 2021; ISSN 0211-6995.
66. Özkan E, Okur O, Ekmekci A et al. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972; 5:44- 49.
67. Jarjour RA. Familial Mediterranean Fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep*. 2010; 37:1- 5.
68. Erdag GC, Akın Y, Ağzıkuru T, Yaver R, Sadıkoğlu S, Vitrinel A. Ailesel Akdeniz Atesi Tanılı Olgularımız. 2008; XIX:131-137.
69. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Aile. 10 Mayıs 2017.
70. Etem EO, Deveci SD, Erol D, Familial Mediterranean Fever: a retrospective clinical and molecular study in the East of Anatolia region of Turkey. *Open Rheumatol J*. 2010; 4:1-6.

71. Sönmezgöz E, Özer S, Gül A, Yılmaz R, Kasap T, Takcı S et al. Clinical and demographic evaluation according to MEFV genes in patients with familial Mediterranean fever. *Biochem Genet.* 2019; 57:289–300. doi: 10.1007/s10528-018-9889-y.
72. Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non- Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet.* 2000; 355:378-9.
73. Fidder HH, Chowers Y, Lidar M, Sternberg M, Langevitz P, Livney A. Crohn disease in patients with familial Mediterranean fever. *Medicine.* 2002; 81:411-6.
74. Stojanovic KS, Delmas Y, Torres PU, Peltier J, Pelle G, Jeru I et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(5):1898-1901.
75. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103(26):9982–9987.
76. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med.* 2007; 146(11):825–826.
77. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr.* 2008; 167(6):695–696.
78. Van der Hilst J, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR and Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics.* 2016; 10, 75-80. doi: 10.2147/btt.s102954.
79. Uğurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O and Özdoğan H. Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA

amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(12), 3892-3899. doi:10.1093/rheumatology/keaa211.

80. Özçakar ZB, Özdel S, Yılmaz S, Kurt-Sükür ED, Ekim M and Yalçınkaya F. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol*. 2016; 35(2), 441-446. doi: 10.1007/s10067-014-2772-2.
81. Gül A. Treatment of familial Mediterranean fever: colchicine and beyond. *Isr Med Assoc J*. 2014; 16(5), 281-284.
82. Sözeri B, Gulez N, Ergin M and Serdaroğlu E. The experience of canakinumab in renal amyloidosis secondary to Familial Mediterranean fever. *Mol Cell Pediatr*. 2016; 3(1), 33. doi: 10.1186/s40348-016-0058-2.

tezz

ORIGINALITY REPORT

11%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikerisim.baskent.edu.tr Internet	299 words — 2%
2	acikbilim.yok.gov.tr Internet	236 words — 2%
3	openaccess.firat.edu.tr Internet	216 words — 2%
4	www.cocugasiddetionluyoruz.net Internet	72 words — 1%
5	acikerisim.dicle.edu.tr Internet	51 words — < 1%
6	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	46 words — < 1%
7	www.selcukmedj.org Internet	42 words — < 1%
8	dergipark.org.tr Internet	37 words — < 1%
9	dspace.gazi.edu.tr Internet	36 words — < 1%
10	acikerisim.erbakan.edu.tr Internet	