



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÖMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) TANILI ÇOCUK
HASTALARIN ATAK ANINDA KAS-İSKELET SİSTEM
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra Çelik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL -2023



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÖMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) TANILI ÇOCUK
HASTALARIN ATAK ANINDA KAS-İSKELET SİSTEM
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra Çelik

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Betül Sözeri

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan, bana her zaman anlayış ile yaklaşan, her fırsatta bilgisini, deneyimlerini benim ile paylaşan, benim için örnek bir bilim insanı olan, örnek aldığım, sevgili tez hocam, aynı zamanda klinik idari şefimiz ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Betül Sözeri'ye teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çocuk Romatoloji Ünitesinde geçirdiğim süre boyunca ve tez çalışma aşamamda yardımlarını eksik etmeyen sevgili yan dal asistanı uzman abla ve abilerime;

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca bundan sonraki hekimlik hayatımda bana yol gösterici olacak gerek teorik gerek pratik bilgilerini bana aktaran başta tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma;

Her zaman birlikte yorulduğumuz, her türlü zorluğa göğüs gerdiğimiz birlikte bir ekip olarak mesleğimizin gerektirdiği sabır ve sonu gelmez fedakarlıklarımızla birlikte göğüs gerdiğimiz başta eş kıdemlerim olmak üzere diğer sevgili asistan arkadaşlarıma;

Bu zorlu eğitim süresince her zaman yanımda olan desteğini her zaman üzerimde hissettiğim, zorlu süreçleri birlikte aştığım, beni her zaman anlayışla dinleyen empati kuran değerli sevgili eşim Ahmet Çelik'e;

Eğitim ve öğretim hayatımda çok büyük payları ve fedakarlıkları olan ablama, babama ve benim çocukluğumdan beri doktor olmamı isteyen, her türlü özveriyle benimle ilgilenen, her zaman hayattaki duruşunu örnek aldığım, hep yanımda hissettiğim vefat eden sevgili annem Binnur Kaya'ya teşekkür ederim.

Dr. Büşra Çelik

İstanbul- 2023

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| TABLO LİSTESİ..... | iv |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | v |
| KISALTMALAR | vi |
| ÖZET..... | viii |
| ABSTRACT | x |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE TARİHÇE..... | 4 |
| 2.2. ETİYOPATOGENEZ | 5 |
| 2.3. GENETİK VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER | 6 |
| 2.4. KLİNİK BULGULAR | 8 |
| 2.4.1. Ateş | 8 |
| 2.4.2. Karın Ağrısı | 9 |
| 2.4.3. Göğüs Ağrısı | 9 |
| 2.4.4. Kas İskelet Sistem Bulguları..... | 9 |
| 2.4.5. Cilt Bulguları | 11 |
| 2.4.6. Skrotal Bulgular | 12 |
| 2.4.7. Vaskülit..... | 12 |
| 2.4.8. Nörolojik Bulgular | 12 |
| 2.4.9. Splenomegali ve Hepatomegali | 12 |
| 2.4.10. Amiloidoz | 13 |
| 2.5. LABORATUVAR BULGULARI | 14 |
| 2.6. TANI..... | 14 |
| 2.7. AYIRICI TANI..... | 17 |
| 2.8. TEDAVİ..... | 18 |
| 3. YÖNTEM VE GEREÇLER..... | 22 |
| 4. BULGULAR..... | 24 |
| 5. TARTIŞMA | 37 |
| 6. SONUÇ | 16 |

7. KAYNAKLAR 47



TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Farklı çalışma grupları tarafından tanımlanan AAA tanı ve sınıflandırma ölçütleri | 15 |
| Tablo 2: Hastaların Demografik Özellikleri ve Dağılımı..... | 25 |
| Tablo 3: Atakta KİS Tulumu Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri ve Dağılımları | 30 |
| Tablo 4: Atakta KİS Tutulumu Olan Hastaların Özellikleri | 32 |
| Tablo 5: Sakroiliiti Olan Hastaların Özellikleri | 34 |
| Tablo 6: Sakroiliiti Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri ve Dağılımı | 35 |
| Tablo 7: Kas-İskelet Sistem Tutulumunda MEFV Gen Mutasyon Dağılımı..... | 36 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1: 16. kromozom MEFV gen lokasyonu ve pyrin proteini domainleri | 6 |
| Şekil 2: Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı | 24 |
| Şekil 3: Ailede AAA Öyküsü Oranı | 25 |
| Şekil 4: Memleket Dağılımı..... | 26 |
| Şekil 5: Başvuru Anındaki Klinik Bulguların Sıklığı..... | 26 |
| Şekil 6: Kas- İskelet Sistem (KİS) Bulgusu | 27 |
| Şekil 7: Tutulan Eklem Sıklığı | 27 |
| Şekil 8: Kronik Artrit Tutulumunda Tutulan Eklem Sıklığı..... | 28 |
| Şekil 9: HLA-B27 Sıklığı | 28 |
| Şekil 10: Kolşisin Yanıtı..... | 29 |
| Şekil 11: Kolşisin Kullanım Dozu..... | 29 |
| Şekil 12: Kas-İskelet Sistem Tutulumuna Göre Klinik Bulguların Karşılaştırılması | 31 |
| Şekil 13: Eşlik Eden Ek Hastalıklar | 33 |
| Şekil 14: Sakroiliit Olan Hastalarda HLA-B27 Dağılımı..... | 34 |
| Şekil 15: MEFV Geni Sekans Sonuçlarının Mutasyonlara Göre Dağılımı | 36 |

KISALTMALAR

| | |
|----------------|---|
| AAA | : Ailevi Akdeniz ateşi |
| FMF | : Familial Mediterranean fever |
| PFMS | : Protracted febrile myalgia syndrome |
| MEVF | : MEditerranean FeVer Gene |
| IL-1 | : İnterlökin 1 |
| DH | : Dendritik hücre |
| ASC | : Apoptosis-associated speck like protein with a CARD |
| CARD | : Caspase recruitment domain |
| PSTPIP1 | : Proline serine threonine phosphatase interacting protein 1 |
| CD2BP1 | : CD2 binding protein 1 |
| PYD | : Pyrin Domain |
| NF-Kb | : Nükleer faktör Kb |
| RNA | : Ribo nükleik asit |
| JİA | : Juvenile idiopathic arthritis |
| EİA | : Entezit ilişkili artrit |
| HLA | : Human Leucocyte Antigen |
| TNF | : Tümör nekrozis faktör |
| HSP | : Henoch-Schönlein purpurası |
| PAN | : Poliarteritis Nodosa |
| EEG | : Elektroensefalografi |
| IL-6 | : İnterlökin 6 |
| IL-10 | : İnterlökin 10 |
| IL-2 | : İnterlökin 2 |
| SAA | : Serum amiloid A |
| CRP | : C-reaktif protein |
| ESH/ESR | : Eritrosit sedimentasyon hızı |
| PFAPA | : Periodic Fever aphthous stomatitis pharyngitis cervical adenitis syndrome |
| PRINTO | : Paediatric rheumatology international trials organisation |

| | |
|--------------|---|
| SLE | : Sistemik Lupus eritematozus |
| HIDS | : Hiperimmünglobunemi D sendromu |
| TRAPS | : Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome |
| CAPS | : Cryoprin ilişkili sendrom |
| FCAS | : Familial cold autoinflammatory syndrome |
| MKD | : Mevalonate kinase deficiency |
| MVK | : Mevalonat kinaz |
| NLRP3 | : Nod benzeri reseptör proteini 3 |
| CINCA | : Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome |
| OR | : Otozomal resesif |
| OD | : Otozomal dominant |
| MWS | : Muckle-Wells sendromu |
| NOMID | : Neonatal onset multisystem inflammatory disease |
| PAPA | : Piyojenik steril artrit-pyoderma gangrenosum ve akne sendromu |
| EULAR | : European League Against Rheumatism |
| ANA | : Anti-Nükleer Antikor |
| KİS | : Kas iskelet sistem |
| AID | : Autoinflammatory diseases |
| ELE | : Erysipelas like erythema |

ÖZET

Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan, kendi kendini sınırlayan ateş atakları, serozit ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.

Literatürde pediatrik AAA hastalarında kas-iskelet sistemi bulgularını değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Artralji ve artrit, AAA'nin en sık bildirilen kas-iskelet sistemi belirtileridir. Özellikle tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan artrit atakları AAA'yı düşündürmelidir. Yürüme veya ayakta durma gibi küçük bir travma veya uzun süreli çabalarla tetiklenebilir.

Bu çalışmada amaç, çocukluk döneminde tanı alan AAA hastaların atak anında klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, bu klinik özellikler içerisinde kas-iskelet sistem tutulumunun belirlenmesi ve hastaların genotipik özellikleri ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk romatoloji kliniğinde Haziran 2018-2022 tarihleri arasında yapılan laboratuvar tetkikleri, genetik kan tetkikleri, aile öyküsü gibi incelemelerde AAA tanısı almış çocuk hastalar içerisinde tanı kriterlerine uygun 1563 hasta çalışmaya dahil edildi. Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edildi, istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 795'i (%50,9) kız, 768'i (%49,1) erkek olmak üzere toplam 1563 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Atak anında kas- iskelet sistem tutulumu gruplarına göre hastaların tanı yaşı, atak başlangıç yaşı, izlem süresi, tanı gecikme süresi, atak başlangıç yaşı ile tanı konması arası geçen süre, takipte ilaçsız kalınan süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Klinik bulgular değerlendirildiğinde, hastalarda en sık görülen bulgu %89,3 oranında karın ağrısı, sonrasında ateş yüksekliği %87,3 oranındadır. 929 (%59,4) olguda artralji ve 317 (%20,3) olguda miyalji, 240 (%15,3) olguda artrit görüldü. En az saptanan bulgu ise sadece 4 (%0,25) olguda görülen amiloidoz olmuştur. Kas iskelet sistem bulgularından en sık 929 (%59,4) hastada eklem ağrısı, 443 (%28,3) hastada

bacak ağrısı-tutukluk, 328 (%21) hastada egzersiz sonrası miyalji saptandı. En az saptanan bulgu ise 15 (%1) hastada uzamış febril miyalji görülmüştür.

Atak anında görülen, kas iskelet sistem tutulumu olan hastaları gruplarına göre ayırıp MEFV gen mutasyon dağılımına baktığımızda 692 hastada M694V mutasyonu, 131 hastada V726A mutasyonu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Sonuç: Ataklarda en sık görülen klinik bulgu karın ağrısı ve ateş olurken kas-iskelet sistem bulguları unutulmamalıdır. Kas-iskelet sistem tutulumu çoğunlukla M694V mutasyonları ile ilişkili olup, önemli bir klinik bulgudur.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, Kas-iskelet sistem, Sakroiliit, Kolşisin, MEFV

ABSTRACT

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disease characterized by recurrent, self-limiting episodes of fever and serositis.

There are limited studies in the literature evaluating musculoskeletal findings in pediatric FMF patients. Arthralgia and arthritis are the most reported musculoskeletal manifestations of FMF. Especially recurrent and self-limiting arthritis attacks should suggest FMF. It can be triggered by a minor trauma or prolonged effort, such as walking or standing.

The aim of this study was to evaluate the clinical features of FMF patients diagnosed in childhood at the time of attack, to determine the musculoskeletal system involvement in these clinical features and to compare them with the genotypic features of the patients.

Materials and Methods: Among the pediatric patients who were diagnosed with FMF in the examinations such as laboratory tests, genetic blood tests and family history performed in the pediatric rheumatology clinic of the University of Health Sciences Umraniye Training and Research Hospital between June 2018 and 2022, 1563 patients who met the diagnostic criteria were included in the study. Data IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. It was analyzed using the 1989, 2010 software, and the statistical significance level was accepted as 0.05.

Results: A total of 1563 patients, 795 (50.9%) female and 768 (49.1%) male, were included in the study. According to the musculoskeletal involvement groups at the time of the attack, a statistically significant difference was found between the age of diagnosis, the age of onset of the attack, the duration of follow-up, the delay in diagnosis, the time between the age of onset of the attack and the diagnosis, and the duration of drug-free follow-up.

When clinical findings are evaluated, the most common finding in patients is abdominal pain in 89.3%, followed by fever in 87.3%. Arthralgia was observed in 929 (59.4%) cases, myalgia was observed in 317 (20.3%) cases, and arthritis was observed in 240 (15.3%) cases. The least detected finding was amyloidosis, which was seen in

only 4 (0.25%) cases. The most common musculoskeletal system findings were joint pain in 929 (59.4%) patients, leg pain-stiffness in 443 (28.3%) patients, and myalgia after exercise in 328 (21%) patients. The least common finding was prolonged febrile myalgia in 15 (1%) patients.

When we look at the MEFV gene mutation distribution by separating the patients with musculoskeletal involvement seen at the time of the attack according to their groups, M694V mutations were found in 692 patients and V726A mutations were found in 131 patients, and a statistically significant difference was found.

Conclusion: While the most common clinical findings in attacks are abdominal pain and fever, musculoskeletal findings should not be forgotten. Musculoskeletal involvement is mostly associated with M694V mutations and is an important clinical finding.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, Musculoskeletal system, Sacroiliitis, Colchicine, MEFV.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) en yaygın monogenik periyodik ateş sendromudur. Tekrarlayan kendi kendini sınırlayan ateş atakları, serozit, artrit, deri bulguları ve uzun süre sonra böbrek komplikasyonları ile karakterize bir hastalıktır [1]. AAA, Akdeniz havzasında ve Orta Doğu'da, özellikle Aşkenazi olmayan Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar arasında yaygın olarak görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır [2]. AAA hastalığı, genel olarak hastaların 2/3'sinde beş yaşından önce başlangıç göstermektedir [3].

Klinik bulgular genellikle ateşe eşlik eden serozit atakları, plöretik göğüs ağrısı, aseptik peritonit kaynaklı şiddetli karın ağrısı ve eklem tutulumudur. Ateşli atak sırasında farklı birçok cilt bulgusu görülür, kas ağrısı olabilir. Ateş sırasında tipik olarak nötrofil ve eritrosit sedimentasyon hızı artar [4]. Tekrarlayan ateşli dönemler arasında en az yedi gün bulunması ve altı aylık bir zaman dilimi içinde en az üç defa ateşli dönemin görülmesi önemlidir. Antibiyotik, antiinflamatuvar veya immünsüpresif ajan gereksinimi olmadan spontan olarak ateşin gerilemesi tipiktir. Hastalar ateş atağı sırasında çok düşük iken ataklar arasında kendini iyi hissederler. Göğüs ağrısı çoğunlukla tek taraflı görülürken, karın ağrısı diğer peritonitlerde olduğu gibi jeneralize veya tek bir kadrana lokalize olabilir [5]. Karın ağrısı sadece batın hassasiyetinden, ağır yaygın peritonite kadar geniş bir klinik tabloda görülebilir. Atağın başlangıcında ağrı ya da hassasiyet karının bir bölgesinde iken, atağın seyri sırasında tüm batına yayılarak tahta karın benzeri ağır bir kliniğe dönüşebilir. Karın ağrısına bazen bulantı ve kusma da eşlik eder. Ayrıca atak esnasında peristaltizm kaybı nedeni ile kabızlık görülen hastalarda atak bitiminde barsak hareketlerinin geri gelmesi ile kabızlık yerini ishale bırakır. Fizik muayenede defans, hassasiyet ve rebound saptanabilir, bu nedenle akut apandisit ile karıştırılarak yaklaşık %20 AAA tanılı yetişkin hasta da apendektomi yapılmıştır [6].

Kas-iskelet sistemi belirti ve semptomları nadir görülmemektedir, artrit ve miyalji olarak da görülebilir. Ağırlıklı olarak yalnız bir tek eklem etkilenir. Çoğunlukla ayak bileği veya diz eklemünde oligoartiküler ve eroziv olmayan özelliktedir. Etkilenmiş olan eklem üzerinde kırmızı renkli deri döküntüsü vardır.

Miyalji, kendiliğinden veya egzersize bağlı olabilir, genellikle 2-3 gün içinde kendiliğinden düzelerek daha çok alt ekstremiteleri etkiler. AAA' de nadir görülen ve şiddetli kas tutulumunun başka bir şekli olan Uzamış ateşli miyalji sendromu (UFM) da unutulmamalıdır. Uzamış ve açıklanamayan ateş, şiddetli miyalji ve yüksek akut faz reaktanları olan vakalarda uzamış ateşli miyalji sendromundan şüphelenilmelidir [7]. İlk defa Langevitz ve arkadaşları 14 AAA olan hastada bu sendromun klinik özelliklerini bildirmişlerdir. Bu sendromda periton irritasyonu olmadan karın ağrısı, ateş, miyalji, yüksek sedimentasyon oranı, lökositoz ve hiperglobülinemi görülür. 6-8 haftaya kadar süre uzayabilir. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlarla tedavi edilemez. Kolşisin tedavisine yanıtıdır. Kortikosteroid hızlı yanıt verir [8]. UFM' nin AAA hastalarında hastalığın ilk belirtisi olabileceği bildirilmiştir [9,10].

AAA' de standart tedavi kolşisin tedavisidir. Ömür boyu kolşisin kullanımı ile birlikte meydana gelen ataklar ve komplikasyonlar önlenir[11]. Özellikle de en ciddi komplikasyon olan terminal böbrek yetmezliğine yol açabilen amiloidozun ve febril atakların engellenmesinde etkindir. Kolşisin tedavisi başladıktan sonra hastalarda görülen amiloidoz görülme sıklığının azaldığı bildirilmiştir [12].

Subklinik inflamasyonu baskılama ve atakları kontrol altına almada etkin olan kolşisin tedavisi AAA ile ilişkili kronik artrit, uzamış febril miyalji ve vaskülit gibi klinik durumları kontrol altına almada yetersiz kalmaktadır [13]. Ayda bir ya da daha fazla atak geçiren ve subklinik inflamasyonun kontrol altına alınmadığı amiloidoz riski yüksek hastalarda kolşisin yanıtızlığından bahsedilir ve IL1 bloke edici ajanların tedaviye eklenmesi önerilmektedir [14]. Genetik yatkınlık ve çevresel etmenler kolşisin tedavisine yanıtta kişisel farklılıklara neden olmaktadır. Kolşisin tedavisinin etkinliği temel olarak şu nedenlere bağlı olmaktadır. Tedaviye başlanma anındaki böbrek hastalığının ciddiyeti, ilaç dozu ve tedaviye başlanılan zamandaki histopatolojik bulgulardır [15,16].

Kolşisin kullanılırken görülen en sık yan etkiler; ishal, bulantı, serum transaminaz düzeylerinde yükselmedir bu yan etkiler doz bağımlıdır. Bunların dışında kemik iliği değişikliklerinden; anemi, pansitopeni, trombositopeni ve nütropeni karşılaşılan diğer yan etkiler arasındadır [17]. Ayrıca emilim bozukluğuna bağlı vitamin B12 eksikliği de bildirilmiştir. Düşük dozlarda nadirde olsa miyopati,

nöropati, ürtiker, eritem, purpura, ödem, saç dökülmesi gibi bulgular çocukluk yaş grubunda da yan etkiler içerisinde yer almaktadır [18].

Bu çalışmada amaç, çocukluk döneminde tanı alan AAA hastalarını atak anında klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, bu klinik özellikler içerisinde kas-iskelet sistem tutulumunun belirlenmesi ve hastaların genotipik özellikleri ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE TARİHÇE

AAA, en sık görülen monogenik otoinflamatuvar hastalıklardan biri olup etnik dağılım göstermektedir. Bu etnik yapılardan özellikle en sık Yahudiler, Araplar, Türkler ve Ermeniler'de görülür [19]. Fakat günümüzde yaşanan yoğun kıtalar arası göçlere bağlı olarak tüm dünya çapında görülebilen bir hastalık haline gelmiş ve İtalya, Fransa, Japonya, Almanya, Avustralya, Polonya ve Brezilya'dan da tanı alan hastalar bildirilmiştir [20].

Hastalık ilk olarak 16 yaşında Yahudi asıllı bir kız hastada tekrarlayan ateş ve karın ağrısı şikâyetleri olan hastada 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından tanımlanmıştır ve "sıra dışı rekürren peritonit" olarak adlandırılmıştır [21]. 1945 yılında; Siegal "Benign Paroksizmal Peritonitis" başlığı altında 10 hastadan oluşan ilk seriyi bildirmiştir [22].

Türkiye'de ise ilk AAA hastası 'Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu' adı ile 1946 yılında Siegal'ın yayınından bir yıl sonra Dr. Abrevaya Marmaralı söz konusu yazıya atıf yaparak bir erişkinde tanımlanmıştır [23].

Tekrarlayan ateş ataklarıyla giden etnik özelliklerin ve genetik geçişin gösterilmesi ile birlikte bu kliniğe 1958 yılında Heller ve ark. tarafından "Ailesel Akdeniz Ateşi" adı verilmiştir [24]. 1900'lerin sonunda genetik mutasyonlar tanımlanmıştır. Uluslararası AAA komisyonu çalışma grupları, 1997 yılında hastalığa neden olan geni; 16. kromozomun kısa kolunda bulmuşlardır [25,26].

Mortal bir hastalık olan AAA; 1970'lere kadar hastaların yaklaşık üçte biri 40 yaşından önce amiloidoz nedeniyle kaybedilmekteydi.1972 yılında Özkan ve Goldfinger'in AAA' de "kolşisin" in tedavide etkinliğinin göstermesi ile kür sağlanabilen bir hastalık olarak yerini almıştır [27,28].

Taşıyıcı sıklığı; Türk, Yahudi ve Araplarda 1/5, Ermenilerde ise 1/7 olarak bildirilmiştir [29]. Hastalığın Türklere görülme sıklığı 1/1075 olarak bildirilmiş olup, daha çok İç Anadolu Bölgesi (Sivas, Ankara, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadeniz iç kesimleri (Gümüşhane, Giresun, Bayburt), Doğu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu'da (Malatya) görülmektedir [2].

Akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde otozomal resesif geçişli bir hastalık olması nedeni ile hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. Bu hastaların ebeveynlerinde akraba evliliği sıklığı %30-40 civarındadır [17].

2.2. ETİYOPATOGENEZ

AAA hastalığına neden olan MEFV (Mediterranean Fever Gene) geni mutasyonunun tanımlanmasıyla bu genin kodladığı 781 aminoasitten oluşan protein de pyrin/mare-nostrin [Pyrus=ateş (Yunanca), Mare Nostrum=Akdeniz (Latince)] adını almıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) da pirin proteini eksik olup bu proteinin bulunduğu ana hücreler ise nötrofil, monosit ve dendritik hücre (DH) gibi miyeloid hücrelerdir. Pirin proteini ile yapılan çalışmalar sağlıklı bireylerde hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkilerinin varlığını ortaya çıkarmıştır. Pyrin, güçlü proinflamatuvar etkisi ile bilinen interlökin-1 β (IL-1 β) nın aktif hale gelmesindeki basamakları düzenleyerek ve C5a yoluyla da nötrofil kemotaksisini inhibe etmekle görevlidir. IL-1 β , sitoplazmada inaktif hal olan pro-IL 1 β formunda bulunmaktadır.

Aktif formuna gelmesinde; nükleer faktör κ B (NF- κ B) adı verilen bir hücre içi sinyal yolağının önemli bir rolü olması ile hücre sitoplazmasında bulunan inflamazomlar tarafından da indüklenmesi gerekmektedir. Aynı zamanda sitoplazmada bulunan hücre iskelet proteinlerine bağlı olan pyrin, inflamazomun da yapısında bulunan ASC (apoptosis-associated speck like protein with a CARD), ve PSTPIP1 [proline serine threonine phosphatase interacting protein 1/CD2BP1 (CD2 binding protein 1)] ile etkileşim içindedir.

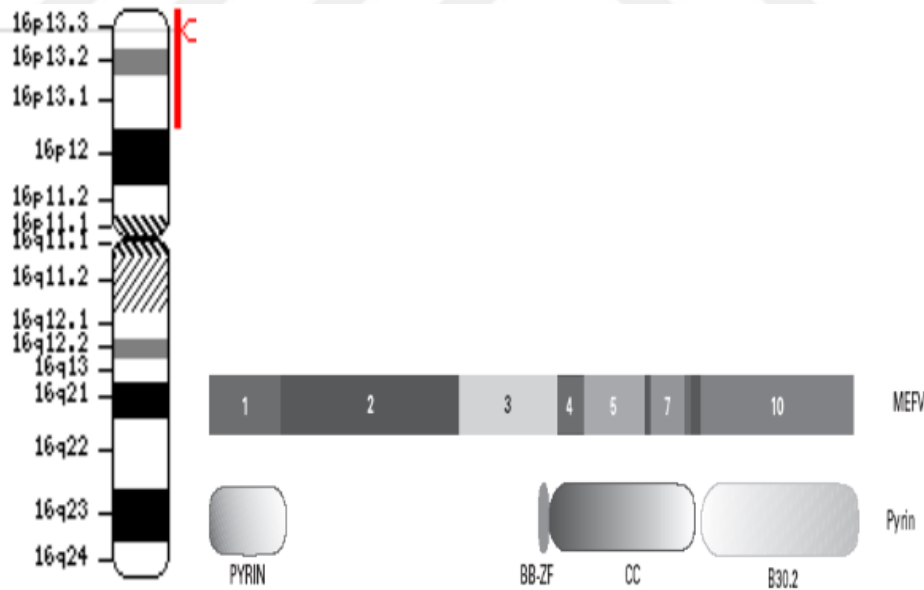
Patogenezin en önemli parçasının oluşturan ASC proteindir, 195 aminoasitten oluşup, iki ana parçası vardır: Pyrin Domain (pyD) parçasıyla pyrin ile etkileşime girer, Caspase Recruitment Domain (CARD) parçasıyla da kaspaz-1 in aktivasyonunu sağlayıp böylece IL-1 β inaktif formdan aktif forma geçer [30].

Pyrin proteininin diğer bir fonksiyonu da NF- κ B yolağını ASC ve kaspaz-8 proteinleri üzerinden bloke ederek anti-inflamatuvar ve pro-apoptotik etki gösterir. Fakat mutasyonlu pyrin, kompleman C5a inhibisyonunda defekte neden olup lökositlerin kemotaksisinin artışına ve inflamasyonun şiddetlenmesine neden olur.

AAA patogenezindeki hatalı pyrin yapımı, her üç inflamazom proteinin aktivitesinin kısıtlanmasındaki eksikliklere ve NF- κ B aktivasyonuna bağılı olarak kontrolsüz IL-1 β salınmasına neden olur. Artan IL-1 β salınımla hipotalamustaki termoregülasyon merkezi uyarılarak ateşe neden olurken, karaciğerden sentezlenen artmış akut faz reaktanlarının, endotel hücre ve makrofajların aktivasyonu ile lökosit adezyonunun artmasıyla serozal zarlarda inflamasyon meydana gelir. Bunların sonucunda da tipik AAA atakları görmüş oluruz [31]. Mikrotübül polimerizasyon inhibitörü olan kolşisin AAA hastalığının tedavisinde önemli ilk ajandır. Ancak tedaviye tam yanıt vermeyen ya da yanıtı az olan az sayıdaki hastalarda ise anti-IL-1 tedavisinin etkinliği oldukça yüksektir [26,32].

2.3. GENETİK VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER

AAA ile ilişkilendirilmiş MEFV geni, 10 ekzondan oluşup 16p13.3 bölgesindedir. Özellikle de nötrofil, eozinofil, monosit, dendritik hücrelerde yer alan MEFV geni, 781 amino asitlik pyrin/marenostrin proteinini kodlamaktadır.



Şekil 1: 16. kromozom MEFV gen lokasyonu ve pyrin proteini domainleri (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

MEFV gen mutasyonları, sitokin sentezinde, NF- κ B aktivasyonunda artışa ve apoptoz inhibisyonuna sebep olmaktadır. Bu inflamatuvar mekanizmalardaki

değişiklikler AAA patogenezinin yol açmaktadır. AAA otozomal resesif genetik geçiş göstermesine karşın, otozomal dominant, birleşik heterozigot geçiş gösteren veya hiç mutasyon taşımayan olgular bildirilmiştir. AAA ile uyumlu MEFV geni üzerinde 171 varyasyon tespit edilmiştir.

AAA'ne neden olan varyasyonların %70'ini özellikle 2. 3. ve 10. ekzonlarda yer alan mutasyonlar; M694V, M680I, V726A, M694I ve E148Q varyasyonları yer almaktadır [33].

AAA hastalığının en şiddetli komplikasyonu olan AA amiloidozun yol açtığı hasarın önlenmesi açısından genetik test uygulaması, çok önemlidir. M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda şiddetli hastalık kliniğinin olduğu yapılan çalışmalara gösterilmiştir.

M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda hastalığın daha erken yaşlarda belirti verdiği, artit ve artralji gibi semptomların daha sık görüldüğü; ancak ateş, karın ağrısı gibi diğer semptomların görülme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Başka bir çalışmada da M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda artrit, plevrit ve amiloidozun görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda M694V homozigotluğunun amiloidoz açısından önemli bir risk faktörü olduğu düşünülse de Türk AAA çalışma grubunun verilerinde M694V homozigotluğu ile amiloidoz arasında korelasyon saptanmamıştır [34,35].

2022 yılında Öztürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu 8 merkezin katıldığı 3454 hastanın yer aldığı büyük bir kohort çalışmasında sadece 11 hastada (%0.3) amiloidoz olup bu hastaların dokuzunda M694V homozigot mutasyonu görülmüştür. 10. eksonda mutasyonu olan hastalar, özellikle M694V homozigot mutasyonu olanlarda daha küçük yaşlarda hastalığın başladığı, yıllık atak sayısı fazlalığı ve daha sık kolşisine dirençli olgular olduğu bildirilmiştir [36].

AAA seyrinde; beslenme, enfeksiyonlar, fiziksel, psikolojik stres, adet dönemleri, gebelik gibi hormonal değişiklikler ve mikrobiyal çevre vb. genetik dışı etmenlerin rolü çok büyüktür. Özen ve arkadaşlarının çalışmasında, Almanya ve Türkiye'de yaşayan AAA olan Türk hastalar karşılaştırılmış olup, Türkiye'deki hastaların daha yüksek hastalık ciddiyet skoru vermiş olduğu ve beslenme, yaşam koşulları ve mikrobiyal çevre gibi etmenlerin bu sonuca neden olabileceği yorumunu yapmışlardır [37].

2.4. KLİNİK BULGULAR

AAA kliniğinde, yaklaşık 12-72 saat boyunca devam eden ateşli ataklar olur ve kendi kendini sınırlar. Ateşe eşlik eden serozit atakları ya da sadece periton, plevra ve sinoviyumun tutulumu da görülebilir. Ateşi tetikleyen nedenler çoğu hastada tam bilinmemekte olup psikolojik ve fiziksel stres, menstrüasyon dönemleri, dengesiz sağlıksız beslenme gibi nedenlerin tetiklediğine dair bildiriler mevcuttur. Bu hastalarda yapılan anket çalışmalarına göre, yüzde ellisine yakınında atak öncesi 4-6 saat içerisinde anksiyete, halsizlik, iştahsızlık, artralji, miyalji gibi prodromal bulgular görülmüştür [38].

Ataklar arası periyodlar düzensizdir ve birkaç hafta ile yıllar arasında değişebilir. Ataklar hastaların %75 inde yaşamın ilk 10 yılında başlarken, %90'ından fazlasında 20 yaşın öncesinde başlar [39].

Ateş atakları kısa sürelidir (1-3 gün) ve daha çok (vakaların %89-96'sında) peritonit kaynaklı karın ağrısı eşlik eder. %33-53 hastada plevra tutulumuna bağlı göğüs ağrısı olur. Eklem tutulumu da sık olup, asimetrik, oligoartrit ya da monoartiküler görülüp en sık ayak bileği, diz ve kalça eklemi etkilenir. Bacakların alt kısmında görülen erizipel benzeri eritem sık görülmesi de varlığı yüksek olasılıkla AAA 'i düşündürür. Splenomegali farklı toplumlarda değişik sıklıkta görülür. Çocuklarda nörolojik bulgular sık değildir [40].

2.4.1. Ateş

Klinik bulgulardan en tipik olanı ve hastalığa da adını veren ateş atakları, genellikle küçük yaşlarda klinik bulgu veren olgularda tek semptom olarak görülebilir. Ani başlayan ve hızla 38,5°C'nin üzerine çıkan ateş sürekli devam ederek, antipiretiklere geçici yanıt verir ve 12-72 saat içerisinde kendiliğinden düşer. Ateşe eşlik eden diğer bulgular ataklar sırasında sonradan da görülebilir. Kolşisin tedavisi alan hastalarda genellikle ateşsiz ya da düşük derecelerde ateşli ataklar görülmektedir. Tekrarlayan ateş, AAA ataklarının tek bulgusu olduğunda aileler tarafından kabullenilmeyip, önemsenmeyebilir. Bu nedenle AAA'nden şüphelenilen olgularda dikkatli öykü alınması gerekmektedir [6].

2.4.2. Karın Ağrısı

Ataklar içerisinde en sık görülen yakınmalardan biri olan abdominal şikâyetlerdir. Bu şikâyetler abdominal distansiyondan, ağır yaygın peritonite kadar görülebilir. Ağrı ya da hassasiyet atağın başlangıcında karının bir bölgesinde olabilirken, atağın seyri sırasında tüm batına yayılıp tahta karın benzeri kliniğine de sebep olabilir.

Bazen karın ağrısına bulantı ve kusma da eşlik eder. Atağın sonuna kadar, bağırsak peristaltizm kaybı sebebiyle kabızlık görülürken, atağın bitiminde barsak hareketlerinin geri gelmesi ile ishal görülür. Fizik muayenede defans, rebound ve hassasiyet saptanabilir, bu nedenle akut apendisit ile karıştırılarak apendektomi yapılma öyküsü AAA tanılı yetişkin hastaların yaklaşık %20 'sinde görülür. Atak döneminde laparotomi yapılırsa periton zarında hiperemi, parlaklık kaybı ve bulanık görünümlü (nötrofilden zengin) eksudanın hâkim olduğu periton sıvısı görülür. Tekrarlayan periton inflamasyonları ağır olgularda periton yapışıklıklara ve brid ileuslara neden olabilir [41].

2.4.3. Göğüs Ağrısı

AAA olgularının ¼ ünden fazlasında göğüs ağrısı görülebilmekte olup bu bulgu plevra veya perikardın ataklar halinde tutulumuna bağlıdır.

Plevral ataklar genellikle göğüs kafesinin bir yarısında olup nefes almakla batar tarzda ağrı eşlik eder. Kalıcı olmayan bir plörezinin eşlik ettiği tutulum bölgesinin fizik muayenesinde solunum seslerinin azaldığı görülür. Radyolojik değerlendirmede tutulum tarafında kostofrenik açıda minimal efüzyon gözlemlenebilir. Genelde sekel bırakmadan 24- 48 saat içinde kendiliğinden geriler. Ailesel Akdeniz ateşi zemininde gelişen perikardiyal inflamasyon genelde iyi bir klinik izleyerek 1-4 gün içinde kendiliğinden geriler [35] .

2.4.4. Kas- İskelet Sistem Bulguları

AAA seyri sırasında görülen kas-iskelet sistemi şikâyetleri; artrit, artralji, miyalji veya egzersizle artan bacak ağrısı gibi bulgular görülür. Bu bulgu ve semptomlar AAA'in en sık klinik prezantasyonlarından olup, nadir de olsa tek başına

görülebilmektedir. Bu bulgular yapılan çalışmalarda M694V mutasyonu ile yakından ilişkili bulunmuştur [42].

AAA'da 3 tip artrit görülmektedir; Asimetrik, non-destruktif artrit (%75), sakroiliit de dahil olmak üzere kronik destruktif artrit (%2-5), akut romatizmal ateşe benzer migratuar (gezici) artrit görülmektedir [43]. En sık karşılaşılan tipi asimetrik, destruktif olmayan artrit, çoğunlukla alt ekstremitelerde bir veya iki eklemi tutan, sekel bırakmayan, gezici olmayan, hasara yol açmayan akut bir monoartrit şeklindedir.

Akut steril artrit atakları sıklıkla sinovyal tutulum şeklinde görülür, atağın ilk 24 saatinde ateşin eşlik ettiği, aşırı hassasiyet, ısı artışı ve kızarıklık görülür. 3-4 gün içinde kendini sınırlayarak sekel bırakmadan iyileşir.

Genellikle diz, ayak bileği ve kalça gibi alt ekstremitelerden büyük eklemler etkilenir. Bazı olgularda artrit atakları 1-4 hafta, bazen de aylarca süren kronik artrit kliniğinde seyredebilir. Eklem tutulumu genelde monoartikülerdir, fakat çoklu eklem tutulumlarını bildiren çalışmalar da vardır. Akut AAA artrit genelde sekel bırakmadan iyileşse de kronik kalça eklemi tutulumlarında proteze kadar gidebilen ciddi eklem harabiyeti görülebilir [44].

Artrit insidansı ve klinik paterni oldukça sık olup heterojendir ve %30-75 oranında görüldüğü bildirilmiştir. AAA hastalarının %5'i kronik artrit ile başvurur ve bazıları tipik bir juvenil idiyopatik artrit (JIA), özellikle entezit ile ilişkili artrit JIA'nın bir alt tipi olan (EIA) olarak görülmektedir [45].

Bu hastalarda genellikle ikinci bir eklemde de sinovit vardır ve eklem çevresi kaslarda belirgin atrofi ile radyolojik olarak da osteoporoz, litik erozyonlar veya osteonekroz görülür. Pek çok hastada artrit, sekel bırakmadan iyileşmektedir ancak özellikle kalçasında kronik artrit olan hastalarda fonksiyon kaybı gelişebilir [46].

Artriti olan hastalarda steril, nötrofillerin yoğunlukla görüldüğü sinovyal sıvı artışı vardır. Ancak eklemde şişme veya ısı artışı olmayabilir. Akut atak esnasında direkt grafilerde kemik yapılarında herhangi bir değişiklik olmaz. Tipik olarak akut artrit atağı birkaç günde geriler fakat eklem yakınmalarının bir aya kadar uzadığı da görülebilir [3].

AAA'nin hedef eklemlerinden biri olan sakroiliak eklemlerdir. Çocuk hastaların %2,6'sında sakroiliit görüldüğü bildirilmektedir [47]. Bu hastaların çoğunda HLA B27 alleli negatif saptanmakla birlikte spondiloartropatilerden ayrımı zor olmakla

birlikte her iki hastalık gruplarında eklem bulguları benzerlik gösterir. Sakroiliak eklem tutulumu genellikle kolşisin dirençli olup anti-TNF ajan tedavisi gerekebilir [48].

AAA hastaları için tipik bir bulgu olan egzersizle tetiklenen alt ekstemite ağrıları yaklaşık üçte bir oranında bildirilmektedir [49]. Sıklıkla ayaklar, ayak bilekleri ve topuklarda görülür. Tenosinovit, entezopati ve sakroiliit gibi durumlarla ilişkilendirilen bu klinik bulgular, genellikle ciddi klinik seyirli ve M694V mutasyonu olan olgularda görülmektedir.

AAA hastalarında miyalji görülebilen bir diğer kas iskelet sistem tutulumudur. Ağrı çok şiddetli olmayıp, uzun süre ayakta kalınca ve egzersiz sonrası genelde ortaya çıkmaktadır. Birkaç saat ile birkaç gün sürebilmektedir. Dinlenmekle veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ile düzelme gözlenir [50].

Miyalji; spontan miyalji (%8), egzersiz ile tetiklenen miyalji (%81) ve uzamış febril miyalji (UFM) (%11) olarak farklı 3 formda gözlenebilir [51].

Şiddetli miyalji, uzamış ateş, karın ağrısı, ishal ve geçici purpurik döküntülerle tanımlanan uzamış febril miyalji sendromu ilk defa 14 AAA'li olguda Langevitz ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [50]. Bu sendrom da periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı, 38 °C geçen yüksek ateş, ağır miyalji, yüksek sedimentasyon oranı, lökositoz ve hiperglobülinemi görülür. Bu klinik bulgular 6-8 haftaya kadar devam edebilir. Kas enzimleri, elektromiyografi ve kas biyopsisi normaldir. Tedavide antiinflamatuvar ilaçlar ve kolşisinin etkin olmayıp, prednizolon kullanılarak semptomlar baskılanır ve bulgular hızla düzelir [52]. Sıklıkla M694V homozigot hastalarda saptanmaktadır. Buna karşın egzersizle tetiklenen miyalji hastalarında ateş eşlik etmez, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı ön planda görülmektedir.

2.4.5. Cilt Bulguları

AAA'nin en patognomonik ve iyi bilinen cilt lezyonu erizipel benzeri eritemdir. Olgularının %3-46'sında bildirilmekle birlikte, M694V mutasyonu olan olgularda sıklığı artmaktadır. Lezyonlar fiziksel aktivite ile indüklenip sınırları belirgin, hassas ve eritematöz plaklar şeklindedir. En sık ayakların dorsal yüzlerinde, malleol çevresinde veya bacakların alt kısımlarında lokalize görülür. 24-48 saat içinde kendiliğinden kaybolması enfeksiyöz erizipellden ayırt etmede önemlidir.

Tedavisinde ise yatak istirahati, ekstremit eleyasyonu ve nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar önerilir [6] .

2.4.6. SKROTAL TUTULUM

Akut skrotal tutulum, hastaların %5'inden daha az sıklıkla özellikle çocuk ve genç erişkinlerde görülen bulgudur. Tunica vajinalisin inflamasyonu ile oluşan genellikle tek taraflı ağrı ve kızarıklıkla seyreden akut skrotum tablosu izlenmektedir. İlk 12 saatte ağrı, ateş, skrotal şişme ve ödem giderek artar. Takibinde testis torsiyonu bile görülebilir. Nadir de olsa tekrarlayan akut skrotal ataklar ile hidrosel, adezyon ve kan damarlarında strangülyasyon ile nekroz meydana gelip orşiektomiye giden olgular bildirilmiştir [53] .

2.4.7. Vaskülit

Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) ve Poliarteritis Nodosa (PAN), AAA tanılı hastalar da %7 ve %1 oranında, genel popülyasyondan daha sık görülmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında PAN daha küçük yaşlarda görülerek, daha şiddetli seyrederek perirenal hematoma ile komplike olabilmektedir. Bu olgularda ani başlayan karın ağrısı, batında ele gelen kitle, hemoglobun değeri düşme, hipotansiyon gibi bulgularda perirenal hematoma düşünölmelidir [54].

2.4.8. Nörolojik Bulgular

Hastalıkta atak anında sık olmasa da baş ağrısı şikâyeti görölebilmektedir. Baş ağrısından sonra en sık görölen kranial tutulum şekilleri; serebrovasköler hastalıklar ve demiyelinizan lezyonlardır. Hastalığın seyri sırasında aseptik menenjit, konvulziyon ve elektroensefalografi (EEG) anormallikleri de görölebilmektedir. Kolşisin tedavisine dirençli olmayan psödötümör serebri ve kranial sinir tutulumu olan vakalar da rapor edilmiştir [55,56].

2.4.9. Splenomegali Ve Hepatomegali

Çocuk hasta grubuyla yapılan çalışmada splenomegali %34, hepatomegali %3 bulunmuş olup, farklı yayınlarda farklı oranlar verilmektedir [57]. Birçok olguda

inflamasyona bağlı splenomegali gelişmekte iken bazı olgularda ise amiloid birikimine bağlı grlebilmektedir [58].

2.4.10. Amiloidoz

Amiloidoz, AAA hastalarında anormal şekilde katlanan serum amiloid A (SAA) proteinlerinin vücudun birçok organ ve dokularında ekstraselüler alanda fibriler şekilde birikmesi ile meydana gelen kronik bir komplikasyondur [59]. Amiloid yavaş yavaş farklı organ ve dokularda birikerek organ disfonksiyonuna neden olurken en göze çarpanı böbreklerde oluşan amiloid birikimidir [29]. Amiloidozun kesin tanısı, dokularda amiloid birikiminin histopatolojik olarak görülmesidir. AAA'da oluşan sekonder amiloidoz tipi AA olup klinik olarak proteinüri görülür. Renal amiloidozun AAA hastalarında mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir. Türk AAA alışma grubu [35] tarafından bildirilen serilerde AAA'ya sekonder amiloidozlu hastaların klinik özellikleri şöyleydi: %32 proteinüri, %40 nefrotik sendrom ve %28 kronik böbrek yetmezliğiydi. Farklı etnik gruplarda M694V mutasyonun varlığı amiloidoz gelişimi için güçlü risk faktörü olarak gösterilmiştir. AA amiloidozda tedavinin amacı, enflamasyonun mümkün olduğu kadar tam baskılanmasıdır. Artmış SAA üretiminden sorumlu süreçte kolşisin yeterli olmayıp anti IL-1 tedavi seçenekleri devreye girer [60].

Bilginer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada şiddetli AAA ve Behçet hastalığı olan, orta derecede proteinürisi olan bir hastada böbrek biyopsisinde sekonder amiloidoz görülmüş olup anakinra, kolşisin tedavisi ile birlikte 18 aylık bir süreç sonrası hastanın klinik ve laboratuvar değerlerinin normale dönmüş olduğu gösterilmiştir [61].

zcakar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada, 12 aylık anakinra tedavisi ile nefrotik sendromlu hastada kısmi remisyon meydana geldiği ve yaşam kalitesinin iyileşiği gösterilmiştir [62]. Amiloidozun hastalarda görülen atak sayısı, atağın tipi ve şiddeti ile birlikteliği yoktur. Yapılan genetik çalışmalarda ise amiloidozun en sık homozigot M694V mutasyonu olan hastalarda saptandığı grlmştir [2,63–65].

2.5. LABORATUVAR BULGULARI

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için spesifik bir belirteç olmamakla birlikte; atak esnasında lökosit, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), SAA ve fibrinojen değerlerinde artış görülebilir. Atak sırasında artmış olan bu değerlerin, atak bittikten sonra normale dönmesi tanı koyma aşamasında anlamlı kabul edilmektedir. Ataklar sırasında idrar tetkikinde mikroskopik hematüri ve geçici proteinüri görülebilir, ancak amiloidozu olmayan hastalarda bu tetkikler normal saptanır [66]. Atak döneminde, IL-10, IL-6, soluble IL-2 reseptörü, TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımının arttığı gösterilmiştir [67]. Hastaların atak dışı dönemlerde inflamatuvar belirteçlerin özellikle SAA düzeyinin yüksek seyretmesi durumu subklinik inflamasyon olarak adlandırılır [68].

Hastalığa ait spesifik bir radyolojik görüntüleme bulgusu yoktur; fakat atak sırasında görülen peritonitte hava sıvı seviyesi; artritte sinoviyal efüzyon ve plevritte plevral efüzyon bulgularına rastlanılabilir. Uzamış artritte sekonder olarak eklem harabiyeti olan hastalarda osteoporoz, eklem aralıklarında daralma, skleroz, erozyon ve kalça eklemine aseptik nekroz tabloları görülebilmektedir [46].

2.6. TANI

Ailevi Akdeniz ateşi karakteristik klinik özellikleri ile tanısı konulan bir hastalıktır. Aile öyküsü, genetik değerlendirme, kolşisin tedavisine yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının ekarte edilmesi tanıda yardımcı olur. Ayrıca atak sırasında görülen laboratuvar değerlendirmesinde artmış inflamatuvar yanıtın gösterilmesi de tanıyı destekleyen bulgulardandır [19]. Genetik tanı, özellikle klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda destekleyicidir. MEFV gen mutasyonlarının varlığı tanıyı destekler, ancak tanı koydurucu bir kriter değildir. Şüpheli klinik bulguların varlığında ise genetik incelemede her iki allelede mutasyon (+/+) saptanırsa tanı kesinleşir ve tedaviye başlanır. Klinik tanı kesinse genetik tanı ne olursa olsun tanı değişmemekte ve tedaviye devam edilmektedir [69,70].

AAA tanısı için farklı tanı kriterleri oluşturulmuştur. İlk tanı kriterleri 1967 yılında Sohar ve arkadaşları tarafından, 1995 yılında Tel Hashomer kriterleri ve 1997 yılında ise Livneh ve arkadaşları tarafından yeni tanı kriterleri bildirilmiştir [49,71]. Bu kriterler erişkin hastalar için geniş ve kapsamlı olmakla birlikte çocuklarda

sensitivite ve spesifitesi düşüktür bu nedenle 2009 yılında ülkemizde Türk Pediatrik AAA kriterleri geliştirilmiştir [72].

Benzer bulgularla ortaya çıkan otoinflamatuvar hastalıklar içinde “Periodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal adenit (PFAPA)” sendromu oldukça sık görülen bir tablodur.

Ailesel Akdeniz ateşi ve PFAPA sendromunun ayırımında kolaylık sağlaması için 2019 yılında Eurofever/PRINTO (Paediatric Rheumatology international Trials Organisation) tarafından yayınlanan çok uluslu bir çalışmada MEFV gen mutasyonu değerlendirmenin önemi vurgulanmış olup mutasyon saptanmayan olgularda iki adet ölçütün karşılama zorunluluğu gerekli görülmüştür (Tablo 1) [73].

Tablo 1: Farklı çalışma grupları tarafından tanımlanan AAA tanı ve sınıflandırma ölçütleri

| Tel-Hashomer Tanı Ölçütleri | Sadeleştirilmiş Livneh Tanı Ölçütleri | Yalçınkaya-Özen Tanı Ölçütleri | Eurofever/PRINTO Destekleyici Ölçütler |
|--|--|---|---|
| Major Ölçütler | Major Ölçütler | | |
| 1.Poliserosit ile eşlik eden tekrarlayan ateş atakları 2. Başka bir nedene bağlanmayan AA amiloidoz olması 3.Sürekli kolşisin tedavisine olumlu yanıt | 1-4. tipik ataklar 1. Yaygın peritonit 2. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 3. Ateş 4. Tek taraflı plevrit / perikardit 5.İnkomplet abdominal ataklar | 1. 38 C üzerinde 6-72 saat süren, ≥ 3 atak 2. 6-72 saat süren karın ağrısı, ≥ 3 atak 3. 6-72 saat süren göğüs ağrısı, ≥ 3 atak 4. 6-72 saat süren oligoartrit, ≥ 3 atak 5. Ailede AAA öyküsü | 1. 1-3 gün süren ateş 2.Artrit 3.Göğüs ağrısı 4.Karın ağrısı |
| Minör ölçütler | Minör ölçütler | | |
| 1.Yineleyen ateş atakları 2.Erizipel benzeri döküntü | 1-2. inkomplet ataklar (aşağıdakilerden en az birini karşılayan) 1. İnkomplet göğüs atakları 2. İnkomplet eklem atakları | Kesin tanı: 5 kriterden 2’sinin varlığı hastalara AAA tanısını koydurmaktadır. | MEFV gen mutasyonu ile desteklendiğinde 1 tanı ölçütü varlığı |

| | | | |
|--|---|--|--|
| <p>3.Birinci derece akrabalarda AAA olması</p> | <p>3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı 4. Kolşisine olumlu yanıt</p> | <p>Sensitivite: % 86 Spesifisite: % 93</p> | <p>- Desteklenmediğinde ise 2 tanı ölçütü varlığının tanı koyduruculuğu</p> <p>Sensitivite: % 94 Spesifite: % 95</p> |
| <p>Kesin tanı: 2 major ya da 1 major+2 minör</p> | <p>Destekleyici Kriterler: 1.Ailesinde AAA bulunması 2.Etnik köken 3.Atakların 20 yaşından önce başlaması 4.Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi 5.Atakların kendiliğinden geçmesi 6.Ataklar arası semptom olmaması 7.Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA yüksekliği) 8.Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri 9.Gereksiz laparotomi veya apendektomi hikayesi 10.Akraba evliliği</p> | | |
| <p>Olası tanı: 1 major+1 minör</p> | <p>Kesin tanı: -Bir veya daha fazla majör kriter -2 veya daha fazla minör kriter -Bir minör ve 5 destekleyici kriter -Bir minör kritere ek destekleyici ilk 5 kriterden en az dört kriterin varlığı</p> | | |
| <p>Şüpheli tanı: 1 major</p> | | | |

2.7. AYIRICI TANI

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında birçok sistem tutulumu olup bu tutulumların semptom ve klinik bulgularına göre ayırıcı tanıya gidilmesi gerekmektedir. Özellikle atak sırasında görülen en sık semptomlardan tekrarlayıcı ateş, karın ağrısı, artralji/artrit etiyojileri açısından değerlendirilmelidir.

Atak esnasında görülen karın ağrısının ayırıcı tanısında akut apandisit bulunmaktadır ve birçok hastaya yanlış tanı nedeniyle apandektomi yapılmaktadır. Ayrıca mezenterik lenfadenit, pankreatit ve abdominal migren gibi karın ağrısı nedenleri AAA ataklarındaki karın ağrısı ile karışabileceğinden unutulmamalıdır. Tekrarlayan karın ağrılarında Porfria ve herediter anjiödem atakları da ayırıcı tanıda değerlendirmek gerekmektedir. Fabry hastalarında da tekrarlayan müphem karın ağrıları ve eklem şikâyetleri nedeniyle yanlışlıkla AAA tanısı alabilmektedir.

Bakteriyel ve mikobakteriyel plevral enfeksiyonlar, SLE (sistemik lupus eritematozus) ve tekrarlayan pulmoner emboliler gibi göğüs ağrısı etiyojileri AAA plevritinde ayırıcı tanılarda yer almalıdır.

Septik artrit ve ARA (akut romatizmal ateş) gibi ağrı ve hassasiyetin eşlik ettiği ateşli eklem bulguları olup ayrıca, JIA (juvenil idiyopatik artrit) SLE ve vaskülitler gibi romatolojik hastalıklar, hemartroz, pigmente villonoduler sinovit gibi yapısal patolojiler de AAA artrit ile benzer klinik tablolarla ortaya çıkabildiği için ayırıcı tanı içinde değerlendirilmelidir.

Tekrarlayan ateş, aftöz stomatit ve farenjit bulgularıyla seyreden PFAPA sendromu, özellikle MEFV gen mutasyonunun sık görüldüğü coğrafyalarda sıklıkla görülmesi nedeniyle AAA'in ayırıcı tanısında mutlaka olmalıdır. Erken başlangıç yaşı, üst solunum yoluna spesifik şikâyetlerin varlığı, atak aralarının düzenli oluşu ve ataklar sırasında belirgin steroid yanıtı, PFAPA sendromunun başlıca özellikleridir. Ayrıca diğer otoinflamatuvar hastalıklardan HIDS (Hiper İmmünglobulin-D sendromu=Mevalonat Kinaz eksikliği), CAPS (Cryoprin ilişkili sendrom) ve TRAPS (TNF-reseptörü ilişkili sendrom) da tekrarlayan ateş ve benzer klinik bulguların eşlik etmesi herediter geçişli monogenik otoinflamatuvar hastalıklardan tekrarlayan klinikleri nedeniyle benzerlik gösterirler ve ayırıcı tanılar arasında yer alırlar [6].

2.8. TEDAVİ

Ailesel Akdeniz Ateşi tedavisinde bilinen en etkin ve en eski ilaç, colchicum autumnale (güz çiğdemi) bitkisinin kökünden elde edilen kolşisinidir. 1972'den beri kolşisin, AAA ataklarında ve ilişkili amiloidoza karşı profilaksi de tercih edilen ilaç haline gelmiştir [74].

Bir alkaloid nötr olan kolşisin, jejunum ve ileumda emilir. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olur. Kararlı durum plazma konsantrasyonu 0,5-3 ng/ml iken, toksisite 3 ng/ml'de oluşmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü oral alımı takiben 9-20 saattir [75].

Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, mikrotübül polimerizasyonunu inhibe edip, nötrofil kemotaksisini engelleyerek inflamasyonu kontrol ettiği düşünülmektedir. EULAR tarafından 2015'te yayınlanan AAA tedavi önerilerinde tanı sonrasında mümkün olan en kısa sürede kolşisin başlanması önerilmiştir [76]. Başlanan kolşisin dozu 5 yaş altı çocuklar da $\leq 0,5$ mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklar da 0,5-1 mg/gün ve 10 yaşın üzerinde çocuklar ve yetişkinler de ise önerilen günlük dozun 1,0-1,5 mg/gün olması önerilmiştir. Tedavi tek ya da bölünmüş dozlarda verilebilirken, çocuklarda maksimum 2 mg/gün dozuna kadar çıkılabilmektedir [6].

Kolşisin uygun doğru dozlarda kullanıldığında güvenli bir tedavi ajanıdır ancak terapötik penceresi dardır. En sık yan etkileri arasında gastrointestinal sisteme ait şikâyetlerdir ve normal doz aralığında bile ishal, bulantı, kusma, hazımsızlık ve kramp tarzı karın ağrılarına neden olabilir. Diyet değişikliği (yani, süt ürünlerinin geçici olarak azaltılması), bölünmüş dozlar, doz azaltma ve ishal önleyici ve spazmolitik maddeler önerilebilir. Semptomlar ortadan kalktıktan sonra, düzenli profilaktik dozajın kademeli olarak yeniden uygulanması gerekir. Bu sorunların üstesinden gelmek için, kolşisin tedavisine genellikle subterapötik doz olan 0.5mg ile başlanabilir [77]. Nadiren kemik iliği baskılanması ve B12 vitamini emiliminin etkilenmesi nedeniyle lökopeni ve trombositopeni gözlenebilir [18].

Kolşisin tedavisi subklinik inflamasyonu baskılayıp, atakları kontrol altına alan etkin bir tedavidir ancak AAA ile ilişkili kronik artrit, uzamış febril miyalji ve vaskülit tablolarında tedavide yetersiz kalmaktadır. Özellikle M694V homozigot mutasyonu olan hastaların kolşisin tedavisindeki cevabı %5'inde tam yanıtızsız, %30'unda ise kısmi yanıt olduğu gösterilmiştir. Ayda bir ya da daha fazla atak geçiren ve subklinik

inflamasyonun kontrol altına alınamadığı amiloidoz riski yüksek olan hastalarda kolşisin yanıtınlığından bahsedilir ve IL1 bloke edici ajanların tedaviye eklenmesi önerilmektedir [13,78,79].

2011 yılında ilk defa kolşisine dirençli bir AAA hastasının anti-IL-1 β monoklonal antikoru olan canakinumab ile tedavi edilmesi bildirilmiştir [80].

EULAR kolşisin direncini, kolşisin tedavisini düzenli alan ve en az 6 ay süreyle maksimum kolşisin dozunu tolere eden hastaların ayda 1 veya daha fazla atak geçirmesi olarak tanımlamaktadır. Ayrıca AAA ve AA amiloidozu olan hastaların maksimum tolere edilebilir kolşisin dozuna ek olarak biyolojik ilaçlarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kolşisin tedavisine dirençli küçük hasta grubunda Anakinra'nın etkinliği üzerinde yapılan bir çalışmada, Anakinra kullanımının inflamasyonu baskıladığı ve atak sayısını azalttığı gösterilmiştir [77,81]. 2018 yılında Akar ve arkadaşlarının Türkiye'deki 21 farklı merkezde 172 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada 151 hasta Anakinra tedavisi ile 21 hasta Kanakinumab tedavisi almış olup hastaların %84'üne kolşisin dirençli AAA, %12'sine amiloidozis nedeniyle IL-1 antagonist tedavi başlanmış. Ortalama 20 aylık tedavi süresince atak sayıları ve akut faz reaktanlarında belirgin düşüş gözlenmiş ve 24 saatlik idrar protein atılımının belirgin azaldığı gösterilmiştir [82].

AAA ataklarını önlemek için kullanılan kolşisin tedavisi, düzenli kullanımla amiloidoz gelişimini önlese de kronik uzun süreli artrit tedavisinde her zaman etkili değildir. Bu nedenle, bazı hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARDs) ve anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF) tedavileri kullanılmıştır [83,84].

Anti-TNF ajanlarının kronik artrit ve / veya sakroiliitli kolşisine dirençli AAA hastalarının klinik bulguları üzerindeki etkisinde ortalama atak sıklığının azaldığı, bazı hastalarda hiç atak olmadığı, amiloidozu olan hastalarda idrarda protein atılımı, serum kreatinin düzeylerinde herhangi bir artış olmadan azalmıştır [85].

2021 yılında Kehribar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; anti-IL-1 tedavisi, kolşisine dirençli kronik AAA artrit tedavisinde etkili ve güvenli gösterilmiştir. Kolşisin tedavi dozu anti-IL-1 tedavisi ile azaltılmıştır. Artrit semptomlarındaki

iyileşmeye ek olarak, anti-IL-1 tedavisi ile AAA 'nin diğer klinik bulgularında remisyona sağlandığı gösterilmiştir [86].

AA amiloidoz aile öyküsü olan hastalarda IL-1 bloker rilonacept'in kolşisine dirençli AAA'lı hastalarda yapılan küçük bir randomize kontrollü çalışmada atak sayısında önemli bir azalma bildirilmiştir [87]. Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri, özellikle eklem tutulumu olan kolşisine dirençli hastalarda da kullanılmış ve gözlemsel çalışmalarda iyi yanıtlar bildirilmiştir [85,88].

Fiziksel veya duygusal stres dönemleri AAA ataklarını tetikleyebilir ve geçici olarak kolşisin dozunu artırmaya sebep olabilir. Bireysel hasta bazlı atakları tetikleyen faktörleri belirlemeye yönelik çabalar, onları önlemeye veya azaltmaya yardımcı olabilir. Bilinen tetikleyici faktörler arasında fiziksel veya duygusal stres, adet görme, fiziksel travma, soğuğa maruz kalma, enfeksiyonlar, yüksek yağ alımı, açlık, uykusuzluk ve yorgunluk yer alır [89]. Bu tetikleyici olayları önlemek için kolşisin dozunun artırılmasını bildiren çalışmalar vardır [90,91].

Uzamış febril miyaljide glukokortikoidler semptomların gerilemesini sağlayabileceği gibi NSAID ve IL-1 blokajı da bir tedavi seçeneği olabilir. Efor ile tetiklenen bacak ağrısı tedavi için NSAID'ler önerilmektedir. Uzamış febril miyalji de steroid tedavisi hızlı iyileşme sağlar. NSAID de faydalı olabileceği gibi IL-1 blokajının uygulandığı vakalar bildirilmiştir [92,93].

Atakların sıklığını, karakterini değerlendirmek ve ayrıca ataklar arasında AFR yanıtını izlemek için hastaları 6 aylık aralıklarla takip önerilmektedir. İlk yıl boyunca, tedavinin tolere edilebilirliğinin yanı sıra potansiyel yan etkiler ve uyumun değerlendirilmesi için hastaların daha sık izlenmesi gerekebilir. AFR yanıtı tekrar tekrar yükseliyorsa, hastalık stabil değilse, doz ayarlanırken herhangi bir zamanda veya şüpheli toksisite gelişirse hastaların daha sık değerlendirmeye ihtiyacı olabilir. Aksine, hastalar stabil olduğunda takip aralıkları yıllık olarak düzenlenebilir. Günlük düzenli olarak alınan kolşisin ile uyum, klinik atakların sıklığını, şiddetini azaltma ve çoğu hastada AA amiloidozu, böbrek yetmezliği ve erken ölümü önlemede tedavi yönetiminin temel taşıdır. Hastaların günlük olarak kolşisini almamak için öne sürdükleri nedenler arasında, ilacın potansiyel olarak yaşam boyu kullanımına ilişkin spesifik olmayan kaygılar, şişkinlik ve ishal gibi yan etkilere ilişkin kaygılar, doğurganlık ve cinsel işlevle ilgili kaygılar ve doğmamış çocuklara zarar verilmesine

ilişkin kaygılar yer almaktadır. Adolesan hastalar arasında, reçete edilen dozdan sapma kasıtlı olarak manipülatif davranışın bir özelliği olabilir, ancak daha yaygın olarak rahatsızlık, yan etki korkusu, utanç ve tembellik ile ilişkilidir. Ne yazık ki, kandaki kolşisin konsantrasyonunu belirlemek için erişilebilir bir test yoktur ve kolşisinin atakları veya amiloidoz gelişimini önlemede etkisiz görüldüğü tüm AAA'li hastalarda uyum eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır [77].



3. YÖNTEM VE GEREÇLER

2018-2022 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk romatoloji kliniğinde izlenen AAA tanılı hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 28.01.2022 Tarihli ve E-48865165-302.14.01--99766 sayılı onayı (Ek-1) alınmıştır.

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk romatoloji kliniğinde Haziran 2018 yılından sonra yapılan laboratuvar tetkikleri, genetik kan tetkikleri, aile öyküsü gibi incelemelerde AAA tanısı almış çocuk hastalar içerisinde tanı kriterlerine uygun 1563 hasta dahil edildi. Hastaların klinik bulgu değerlendirilmesinde bakılmış olan laboratuvar bulguları değerlendirildi. Hastaların izlem dosyalarından hastalıklarına yönelik klinik bulgular, soy geçmiş, genetik mutasyon sonuçları, eşlik eden hastalıkların varlığı, atak anındaki kas-iskelet sistem tutulum varlığı ve dağılımı, sakroiliit varlığı, kullanılan kolşisin dozları incelenmiştir. Poliklinik kontrolünde değerlendirilen laboratuvar verileri; HLA-B27, ANA, manyetik rezonans görüntülemesinde sakroiliit varlığı, MEFV mutasyonu sonuçları retrospektif olarak taranmıştır.

Hastalığın başlangıç yaşı, tanı yaşı, son muayene yaşı, tanı gecikme süresi, atak başlangıcı ile tanı alma arası geçen süre, izlem süresi, cinsiyet dağılımı, başvuru anındaki klinik bulguların dağılımı, genetik tetkik sonucu, soy geçmiş özellikleri (akraba evliliği oranı, anne baba memleket dağılımı, ailede Ailevi Akdeniz Ateşi varlığı, ailede amiloidoz varlığı), tedavi özellikleri (kolşisin kullanım dozu), kolşisin tedavisine dirençli Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastaların dağılımı hasta dosyalarından taranmıştır.

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) değerleri ile sunulmuştur. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı için bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U

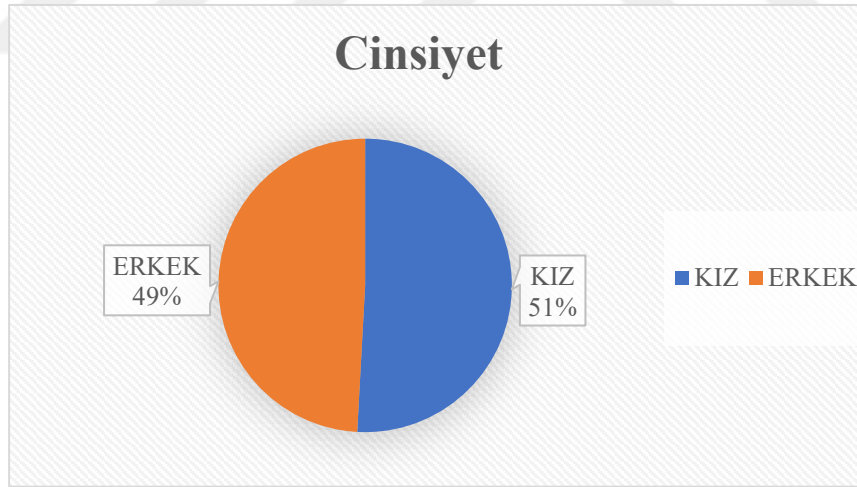
testi, bağımlı iki grup ortalama karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks test kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki kare ve gerekli durumlarda Yates düzeltmesi, Fisher Freeman Halton Exact test ve post hoc Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



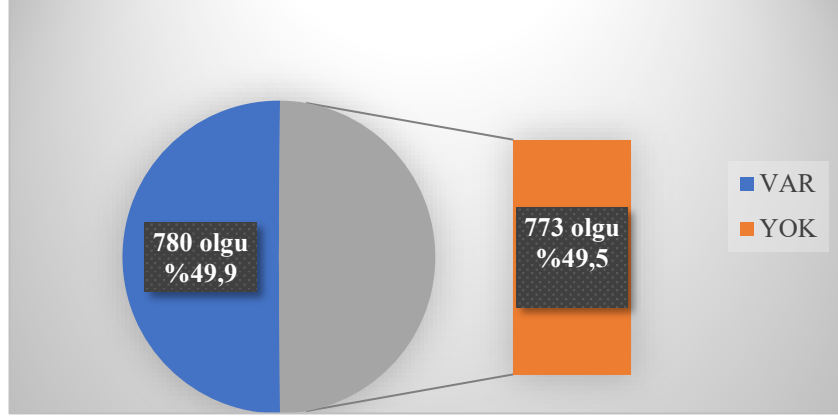
4. BULGULAR

Çalışmamıza 1563 hasta dahil edildi. Bu hastaların 795 (%50,9)'i kız, 768(%49,1)'i erkek saptandı (Şekil 2). Kız/erkek cinsiyet oranı 1,03 olarak bulundu. Hastaların 332 (%21,2) 'sinde anne baba arasında akraba evliliği saptandı. Hastaların 76 (%4,9) sında ailede amiloidoz öyküsü olup ailesinde AAA öyküsü bulunan 780 (%49,9) hasta görüldü (Şekil 3).

Hastaların tanı yaşı ortalaması $6,6 \pm 3,8$ (Min:0,1-Max:18) yıl olarak bulundu. Atak başlangıç yaşı ortalama $4,9 \pm 3,7$ (Min:0,1-Max:17,6) yıl olarak bulundu. Hastaların izlem süresi ortalama $38,7 \pm 17,5$ (Min:4-Max: 75) ay olarak bulundu. Son muayene yaşı ortalama $11,32 \pm 4,36$ (Min:1-Max:22) yıl olarak bulundu. Takip edilen hastaların ortalama tanı almasındaki geçen süre $20,2 \pm 23,4$ (Min:0-Max:168) ay olarak bulundu. Atak başlangıç yaşı ile tanı alma yaşı arasında ortalama geçen süre $20,2 \pm 23,4$ (Min:0-Max:168) ay olarak bulundu. Hastaların ilaçsız takip edilen süre ortalaması $23,2 \pm 27,5$ (Min:0-Max:228) ay olarak bulundu (Tablo 2).



Şekil 2: Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

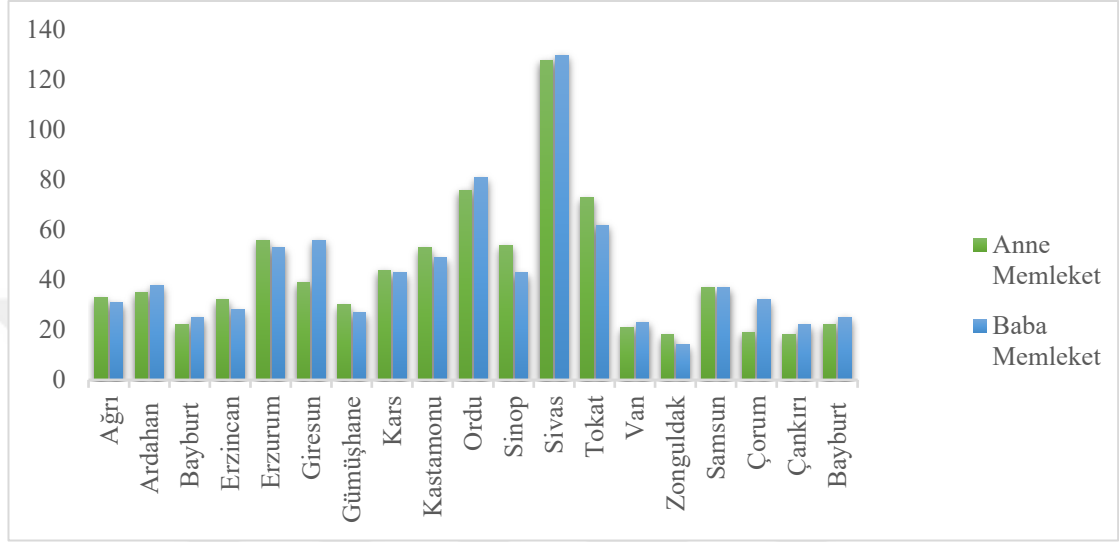


Şekil 3: Ailede AAA Öyküsü Oranı

Tablo 2: Hastaların Demografik Özellikleri ve Dağılımı

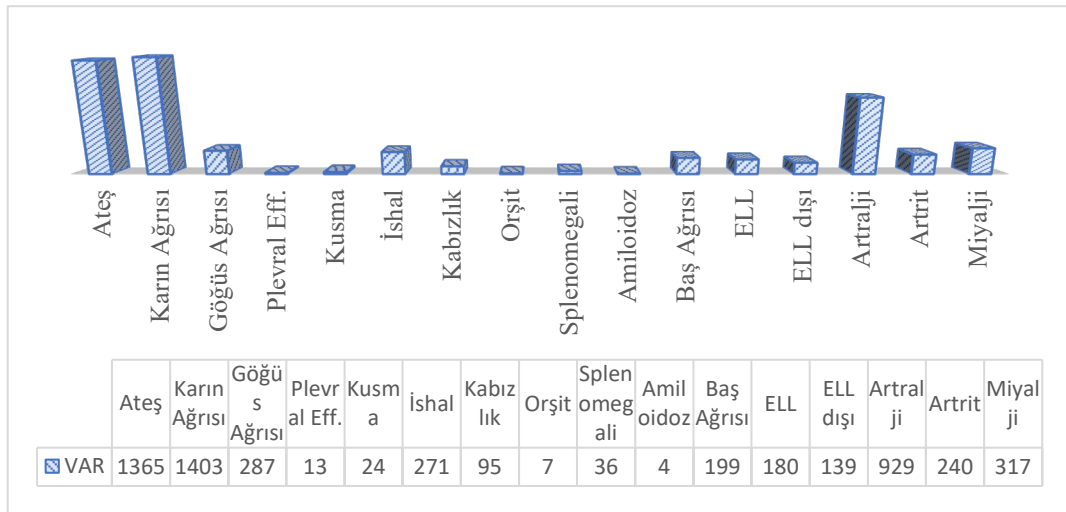
| | |
|---|-------------------------|
| TANI YAŞI (YIL) | |
| Ortalama ±Standart Sapma | 6,6 ± 3,8 |
| Ortanca (Minimum-Maksimum) | 6 (0,1-18 yıl) |
| ATAK BAŞLANGIÇ YAŞI(YIL) | |
| Ortalama ±Standart Sapma | 4,9 ±3,7 |
| Ortanca (Minimum-Maksimum) | 4 (0,1-17,6 yıl) |
| İZLEM SÜRESİ (AY) | |
| Ortalama ±Standart Sapma | 38,7 ± 17,5 |
| Ortanca (Minimum-Maksimum) | 41 (4-75 ay) |
| SON MUAYENE YAŞI (YIL) | |
| Ortalama ±Standart Sapma | 11,32 ± 4,36 |
| Ortanca (Minimum-Maksimum) | 11 (1-22 yıl) |
| TANI GECİKMESİ (AY) | |
| Ortalama ±Standart Sapma | 20,2±23,4 |
| Ortanca (Minimum-Maksimum) | 12 (0-168 ay) |
| ATAK BAŞLANGICI-TANI ARASI SÜRE (AY) | |
| Ortalama ±Standart Sapma | 20,2±23,4 |
| Ortanca (Minimum-Maksimum) | 12 (0-168 ay) |
| İLAÇSIZ KALINAN SÜRE (AY) | |
| Ortalama ±Standart Sapma | 23,2 ±27,5 |
| Ortanca (Minimum-Maksimum) | 12 (0-228 ay) |

Hastaların ebeveynlerinin memleket dağılımına baktığımızda en çok İç Anadolu Bölgesinde olan Sivas, Tokat şehirleri sonrasında Karadeniz Bölgesinde olan Ordu, Sinop şehirleri görülmüştür (Şekil 4).



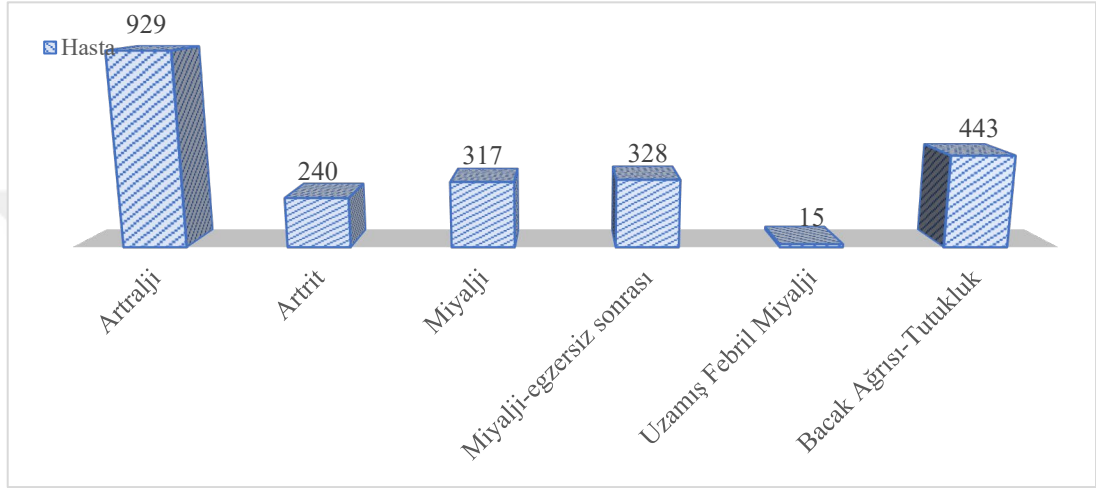
Şekil 4: Memleket Dağılımı

Hastalarımızın başvuru anındaki görülen en sık klinik bulguları arasında 1403 (%89,3) olguda karın ağrısı iken bunu sıklık sırasına göre 1365 (%87,3) olguda ateş yüksekliği, 929 (%59,4) olguda artralji ve 317 (%20,3) olguda miyalji izledi. En az saptanan bulgu ise sadece 4 (%0,25) olguda görülen amiloidoz olarak görüldü (Şekil 5).



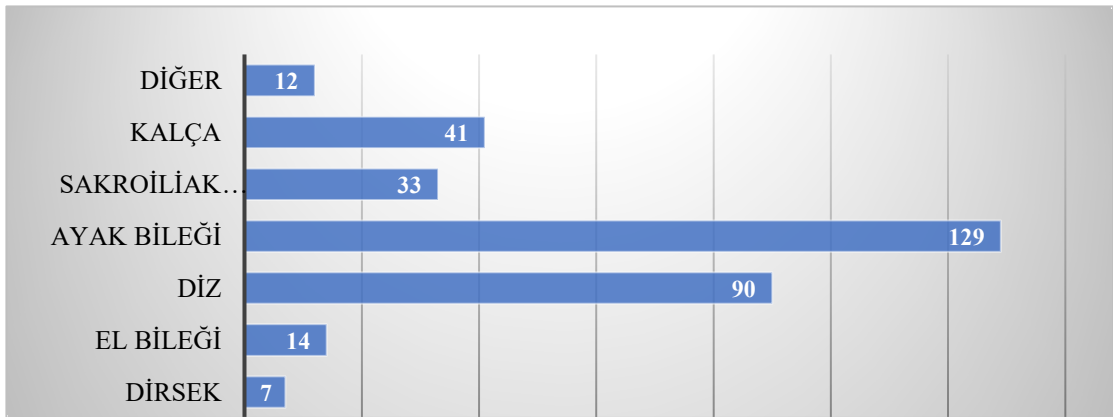
Şekil 5: Başvuru Anındaki Klinik Bulguların Sıklığı

Hastalarımızın atak anında görülen kas-iskelet sistem bulgusu 1056 (%67,6) olguda pozitif saptandı. Kas iskelet sistem bulgularından en sık 929 (%59,4) hastada eklem ağrısı, 443 (%28,3) hastada bacak ağrısı-tutukluk, 328 (%21) hastada egzersiz sonrası miyalji saptandı. En az saptanan bulgu ise 15 (%1) hastada uzamış febril miyalji görüldü (Şekil 6).



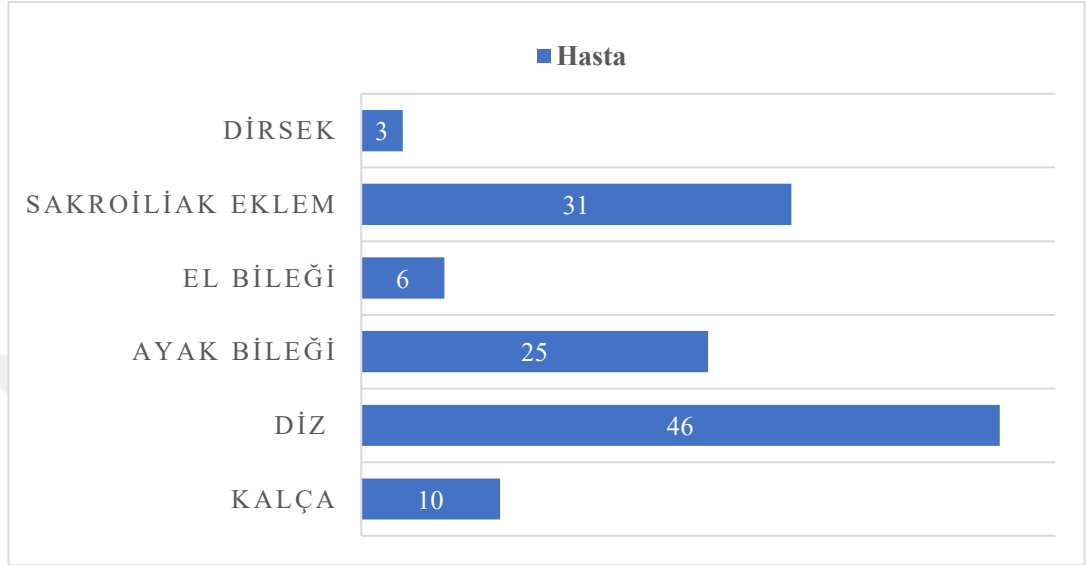
Şekil 6: Kas-İskelet Sistem (KİS) Bulgusu

Atak anında tutulan eklem sıklığına bakıldığında en sık 129 (%39,5) hasta da ayak bileği tutulumu, 90 (%27,6) hastada diz tutulumu izlenmektedir. En az tutulan eklem ise 7 (%2,1) hasta da dirsek tutulumu olmuştur (Şekil 7). Entezit sıklığı 31 hasta (%2), sakroiliit sıklığı 65 hasta (%4) olarak saptandı.



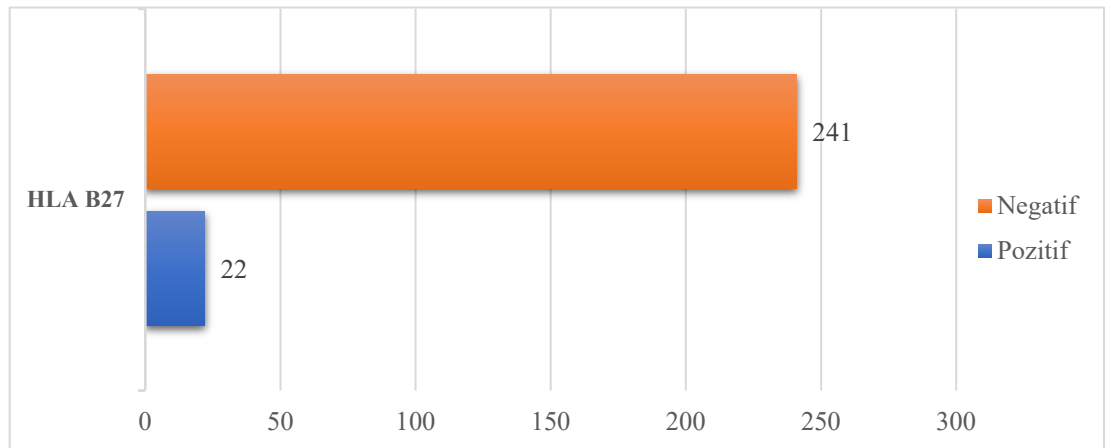
Şekil 7: Tutulan Eklem Sıklığı

121 (%7,7) hastada kronik artrit tutulumu görülmüştür, 46 (%57,5) hastada en sık diz tutulumu, takiben 31 (%38,7) hastada sakroiliak eklem tutulumu izlenmiştir (Şekil 8).



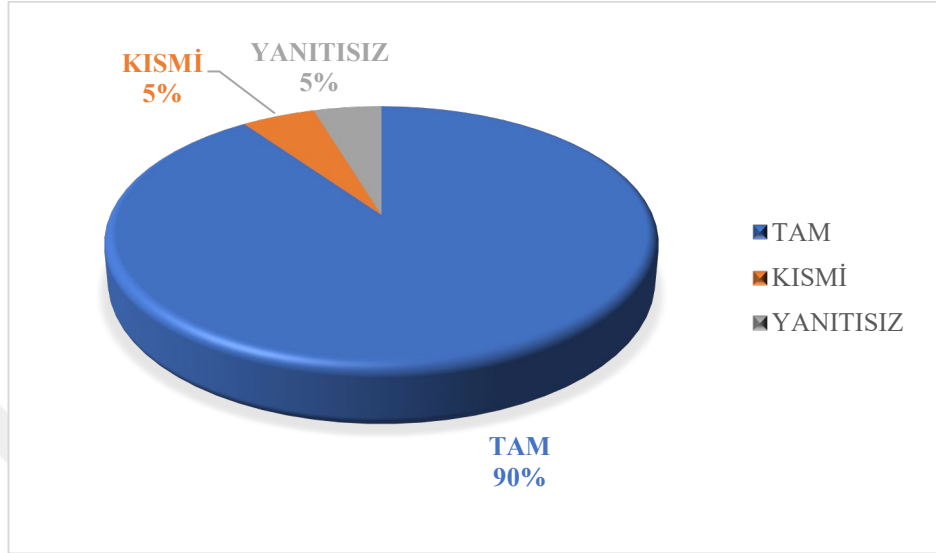
Şekil 8: Kronik Artrit Tutulumunda Tutulan Eklem Sıklığı

1563 olgumuzda 263 olguda HLA-B27 antijeni çalışılmış olup 22 (%8,3) hastada HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır (Şekil 9). 9 hastada HLA-B27 pozitifliğiyle birlikte sakroiliit eşlik ettiği görülmüştür.

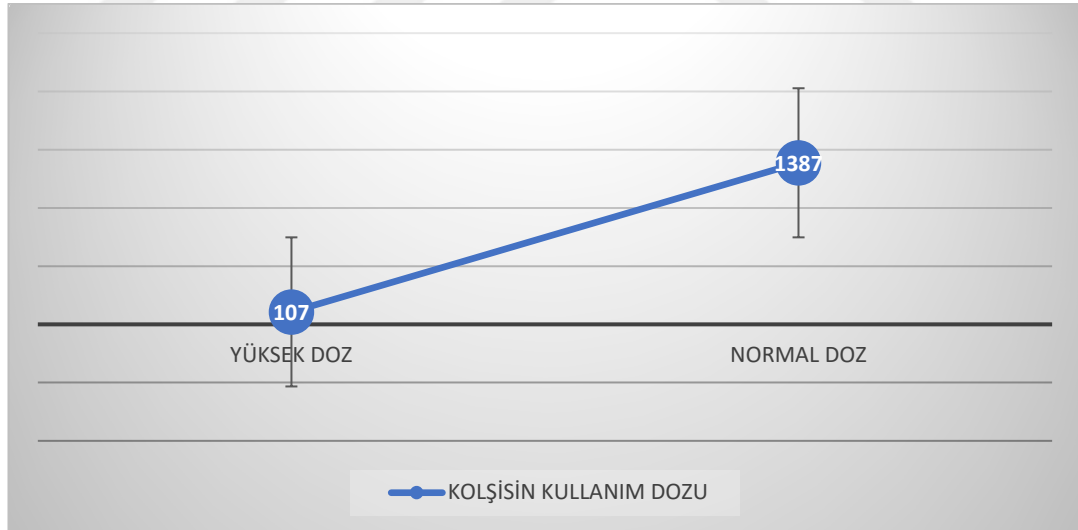


Şekil 9: HLA-B27 Sıklığı

1563 hastadan, 112 hasta (%7,2) Kolşisin dirençli ailesel Akdeniz ateşi (KDAAA) idi. 1411 (%90) hasta kolşisine tam yanıt verip atakları kontrol altında iken 73 (%5) hastada kolşisin yanıtı olarak görülmüştür (Şekil 10).



Şekil 10: Kolşisin Yanıtı



Şekil 11: Kolşisin Kullanım Dozu

Olgularımızdan 1387 (%88,7) hasta normal doz kolşisin kullanmıştır (Şekil 11). Kolşisin kullanan 94 (%6) hastada yan etki görülmüştür. Biyolojik ajan kullanan 157 (%10) hasta olarak görülmüştür. Hastaların allel sayılarına bakıldığında 793 (%50,7) hastada çift allel, 770 (%49,3) hastada tel allel görülmüştür.

Atak anında gördüğümüz, kas-iskelet sistem tutulumu olan hastaların 540 (%51,1)'i kız, 516 (%48,8) hasta erkek olarak bulundu. Ortalama tanı yaşı $6,9 \pm 4,08$ (Min:0-Max:18)yıl, atak başlangıç yaşı ortalama $5,1 \pm 3,6$ (Min:0-Max:17,5)yıl, takip edilen izlem süresi ortalama $40,6 \pm 17,2$ (Min:5-Max:75) ay, tanı gecikme süresi ortalama $21,6 \pm 25,4$ (Min:0-Max:168) ay, atak başlangıç yaşı ile tanı konması arası geçen süre ortalaması $21,6 \pm 25,3$ (Min:0-Max:168) ay, takipte ilaçsız kalınan süre ortalama $25,1 \pm 29,3$ (Min:0-Max:228) ay olarak bulundu.

Kas-iskelet sistem tutulumu olan hastaların 233 (%22,1)'ünde akraba evliliği var olarak bulundu. Ailede AAA öyküsü olan 526 (%50) hasta bulunmuştur.

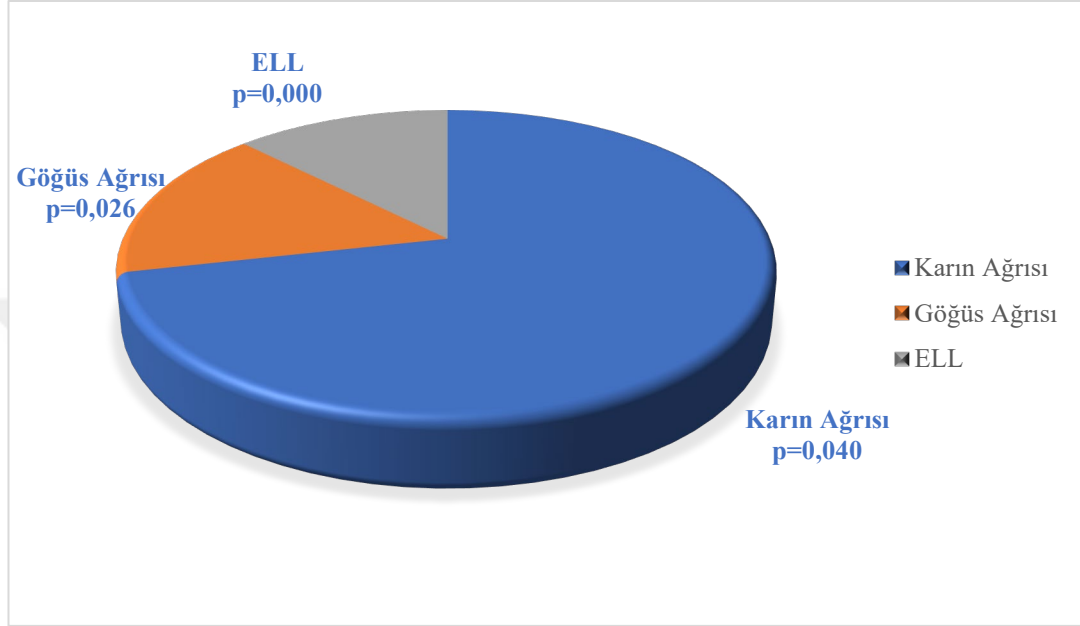
Kas-iskelet sistem tutulumu gruplarına göre hastaların tanı yaşı, atak başlangıç yaşı, izlem süresi, tanı gecikme süresi, atak başlangıç yaşı ile tanı konması arası geçen süre, takipte ilaçsız kalınan süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$). Kas-iskelet sistem tutulumu gruplarına göre hastaların cinsiyet dağılımında, akraba evliliğinde, ailedeki AAA öyküsü varlığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Atakta KİS Tulumu Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri ve Dağılımları

| | Tanı Yaş (Yıl) | Atak Başlangıç Yaş (Yıl) | İzlem Süresi (Ay) | Tanı Gecikme Süresi (Ay) | Atak-Tanı Arası Süre (Ay) | İlaçsız Kalınan Süre (Ay) | Cinsiyet | Akraba Evliliği | Aile AAA Öykü |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------|---------------|
| Atakta KİS VAR | $6,9 \pm 4,8$ 6(0-18) | $5,1 \pm 3,6$ 4,5 (0-17,5) | $40,6 \pm 17,2$ 43(5-75) | $21,6 \pm 25,4$ 12(0-168) | $21,6 \pm 25,3$ 12(0-168) | $25,1 \pm 29,3$ 12(0-228) | 540(%51,1) Kız 516(%48,8) Erkek | 233(%22,1) | 526(%50) |
| Atakta KİS YOK | $6,1 \pm 3,8$ 5(0-18) | $4,6 \pm 3,78$ 3,5 (0-17,6) | $34,8 \pm 17,6$ 37(4-73) | $17,2 \pm 18,4$ 12(0-126) | $17,3 \pm 18,3$ 12(0-126) | $19,2 \pm 22,8$ 12(0-183) | 255(%50,2) Kız 252(%49,7) Erkek | 99(%19,7) | 254(%50) |
| p | 0,000 | 0,021 | 0,000 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,787 | 0,290 | 0,871 |

(KİS: Kas-İskelet Sistem, AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi)

Kas-iskelet sistem tutulumu gruplarına göre klinik bulgular değerlendirildiğinde, 936 (%88,6) hastada karın ağrısı, 210 (%19,8) hastada göğüs ağrısı, 163 (%15,4) hastada erizipel benzeri eritem saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Şekil 12).



Şekil 12: Kas-İskelet Sistem Tutulumuna Göre Klinik Bulguların Karşılaştırılması

Atak anında gördüğümüz, kas iskelet sistem tutulumu olan hastaları gruplarına göre ayırıp hastaların kolşisin kullanım dozuna bakıldığında normal dozunda kullanan 924 (%87,5) hasta, yüksek doz kullanan 85 (%8,04) hasta bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Bakılan allel sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). M694V mutasyonu homozigot 252 (%23,8) hasta, heterozigot 433 (%41) hasta saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Kolşisin dirençli AAA dağılımına baktığımızda 94 (%8,9) hastada kas iskelet sistem tutulumu olmuş olup, 18 (%3,5) hastada tutulum saptanmamıştır, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

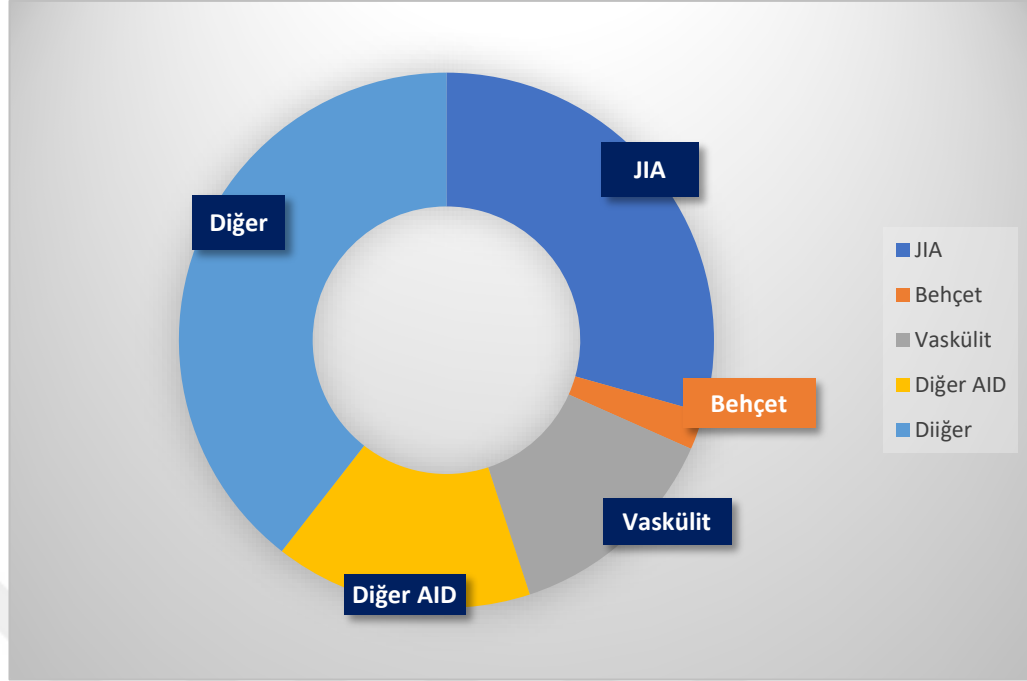
Kolşisin yanıtı değerlendirildiğinde 937 (88,7) hasta kolşisin tedavisine tam yanıtı olup, 61 (%5,7) hastada kolşisin tedavisine yanıtı bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Atakta KİS Tutulumu Olan Hastaların Özellikleri

| ATAK KİS | VAR | VAR | YOK | YOK | |
|-----------------------------|------|-------|------|-------|--------------|
| Kolşisin Kullanım Dozu | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | p |
| Yüksek Doz | 85 | 8,04 | 22 | 4,3 | 0,024 |
| Normal Doz | 924 | 87,5 | 463 | 91,3 | 0,018 |
| Kesilen /Kullanmayan | 47 | 4,4 | 22 | 4,3 | 0,047 |
| Allel Sayısı | | | | | 1,000 |
| Tek | 520 | 49,2 | 250 | 49,3 | |
| Çift | 536 | 50,7 | 257 | 50,6 | |
| M694V | | | | | 0,013 |
| Homozigot | 252 | 23,8 | 85 | 16,7 | |
| Heterozigot | 433 | 41 | 218 | 42,9 | |
| KDAAA | | | | | 0,000 |
| Var | 94 | 8,9 | 18 | 3,5 | |
| Yok | 962 | 91 | 489 | 96,4 | |
| Kolşisin Yanıtı | | | | | 0,005 |
| Tam Yanıt | 937 | 88,7 | 474 | 93,4 | |
| Kısmi Yanıt | 58 | 5,4 | 21 | 4,1 | |
| Yanıtsız | 61 | 5,7 | 12 | 2,3 | |

(KİS: Kas-İskelet Sistem, KDAAA: Kolşisin Dirençli Ailevi Akdeniz Ateşi)

Hastalarımızda eşlik eden ek hastalıklar değerlendirildiğinde 218 hastada (%13,9) ek hastalık görülmüş olup 64 hasta (%4,09) JIA tanısı, 34 hasta (%2,1) diğer otoinflamatuvar hastalıklar, 29 hastada (%1,8) vaskülit tanısı, 5 hastada (%0,3) Behçet hastalığı eşlik ettiği görülmüştür (Şekil 13).



Şekil 13: Eşlik Eden Ek Hastalıklar

1563 olgumuzda 65 olguda sakroiliit görülmüştür, hastalar gruplara göre incelendiğinde, ailesinde AAA öyküsü olan 42 (%65,6) hasta, 22 (%34,3) hastanın ailesinde AAA öyküsü görülmemiştir, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Bu hastaların 33'ü kız, 32'si erkek olarak bulundu ($p=1,00$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır).

Akraba evliliği değerlendirildiğinde, sakroiliiti olan hastaların 12 (%18,7)'sinde akraba evliliği saptandı ($p=0,755$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır).

Kolşisin kullanım dozuna bakıldığında sakroiliiti olan hastalardan 52 (%80) hasta normal dozunda kolşisin kullanmış olup, 9 (%13,8) hasta yüksek doz kolşisin kullanmış olarak saptandı ($p=0,052$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Mutasyon dağılımında 23 (%35,3) hastada homozigot, 23 (%35,3) hastada heterozigot M694V saptanan hastaların dağılımı ($p=0,051$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bakılan allel sayısında, 33 (%50,7) hastada tek allel, 32 (%49,2) hastada çift allel saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

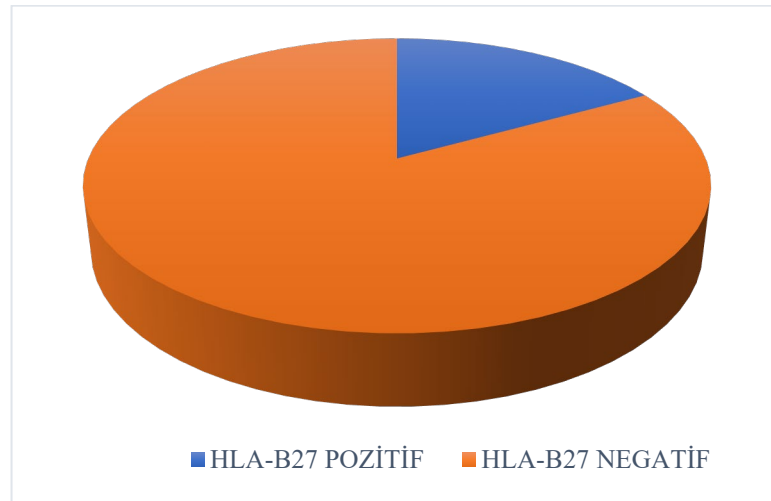
Kolşisin dirençli AAA dağılımına baktığımızda 40 (%61,5) hastada sakroiliit olup, 25 (%38,4) hastada sakroiliit saptanmamıştır, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Sakroiliiti Olan Hastaların Özellikleri

| SAKROİLİT | VAR | VAR | YOK | YOK | |
|-------------------------------|------|-------|------|-------|--------------|
| Ailede AAA öyküsü | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | p |
| Var | 42 | 65,6 | 738 | 49,5 | 0,015 |
| Yok | 22 | 34,3 | 751 | 50,4 | |
| Kolşisin Kullanım Dozu | | | | | 0,052 |
| Yüksek Doz | 9 | 13,8 | 98 | 6,5 | |
| Normal Doz | 52 | 80 | 1355 | 89,1 | |
| M694V | | | | | 0,051 |
| Homozigot | 23 | 35,3 | 628 | 41,9 | |
| Heterozigot | 23 | 35,3 | 314 | 20,9 | |
| KDAAA | | | | | 0,000 |
| Var | 40 | 61,5 | 1411 | 94,1 | |
| Yok | 25 | 38,4 | 87 | 5,8 | |

(KDAAA: Kolşisin Dirençli Ailevi Akdeniz Ateşi)

1563 olgumuzda 65 olguda sakroiliit olup 9 (%13,8) hastada HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır (Şekil 14).



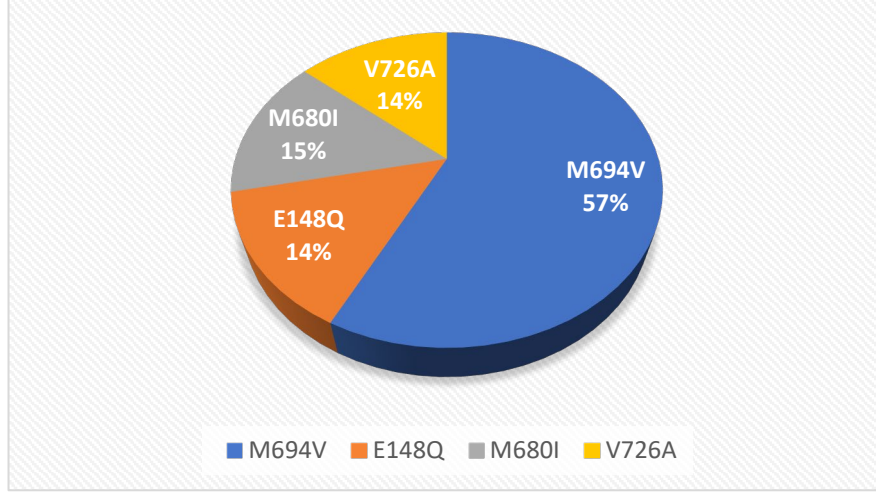
Şekil 14: Sakroiliit Olan Hastalarda HLA-B27 Dağılımı

Sakroiliiti olan hasta grubuna baktığımızda ortalama tanı yaşı $7,7\pm3,8$ (Min:0-Max:17) yıl, ortalama atak başlangıç yaşı $5,9\pm3,6$ (Min:0-Max:16) yıl ve ortalama izlem süresi $46,8\pm16,4$ (Min:8- Max:75) ay olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ortalama tanı gecikme süresi $19,3\pm24,8$ (Min:0- Mx:168) ay, atak başlangıç yaşı ile tanı alma arası geçen süre ortalaması $19,3\pm24,8$ (Min:0-Max:144) ay ve ilaç kullanmadığı süre ortalaması ise $25,2\pm32,0$ (Min:0-Max:150) ay olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Sakroiliiti Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri ve Dağılımı

| | Tanı Yaş (Yıl) | Atak Başlangıç Yaş (Yıl) | İzlem Süresi (Ay) | Tanı Gecikmesi (Ay) | Atak-Tanı Arası Süre (Ay) | İlaçsız Kalınan Süre (Ay) |
|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Sakroiliit VAR | $7,7\pm3,8$ 8(0-17) | $5,9\pm3,6$ 6 (0-16) | $46,8\pm16,4$ 49 (8-75) | $19,3\pm24,8$ 12 (0-168) | $19,3\pm24,8$ 12 (0-144) | $25,2\pm32,0$ 12 (0-150) |
| Sakroiliit YOK | $6,6\pm4,07$ 6 (0-17) | $4,8\pm3,7$ 4 (0-17,6) | $38,4\pm17,5$ 41 (4-74) | $19,7\pm23,3$ 12 (0-126) | $19,7\pm23,2$ 12 (0-168) | $22,6\pm30,1$ 12 (0-228) |
| p | 0,032 | 0,016 | 0,000 | 0,887 | 0,912 | 0,505 |

Olgularımızın MEFV gen mutasyon dağılımına baktığımızda 994 (%57) hastada M694V mutasyonu, 253 (%15) hastada M680I mutasyonu görülmüş olup bunları izleyen diğer sık görülen mutasyonlar V726A, E148Q olmuştur. M694V mutasyonu olan 337 (%21,6) hasta da homozigot, 651 (%41,6) hasta da heterozigot mutasyon saptanmıştır (Şekil 15).



Şekil 15: MEFV Geni Sekans Sonuçlarının Mutasyonlara Göre Dağılımı

Atak anında görülen, kas-iskelet sistem tutulumu olan hastaları gruplarına göre ayırıp MEFV gen mutasyon dağılımına baktığımızda 692 hastada M694V mutasyonu, 131 hastada V726A mutasyonu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$). 163 hastada M680I mutasyonu, 173 hastada E148Q mutasyonu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Kas İskelet Sistem Tutulumunda MEFV Gen Mutasyon Dağılımı

| Atak KİS Tutulumu Var | Sayı-Yüzde | p |
|-----------------------|------------|--------------|
| M694V | 692-65,5 | 0,025 |
| V726A | 131-12,4 | 0,000 |
| M680I | 163-15,4 | 0,271 |
| E148Q | 173-16,3 | 0,298 |

(KİS: Kas-İskelet Sistem)

5. TARTIŞMA

Otoinflamatuvar hastalıklar içinde en sık görülen hastalık Ailevi Akdeniz Ateşi olup tekrarlayan ateş, artrit ve serozit atakları ile seyreden otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır [94]. Son zamanlarda dünyanın her yerinden olgu bildirimleri görölse de en sık Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Araplarda görölmektedir. Dünya üzerinde 100.000'den fazla insanı etkilediği düşünölmektedir. Klinik seyri ataklar şeklinde olduğu için ciddi morbidite ve mortaliteye neden olduğundan tanı ve tedavisi oldukça önemlidir [94,95].

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk romatoloji kliniğinde 2018-2022 yılları arasında takip edilen 1563 hasta retrospektif olarak tarandı. Çalışmamızda 795 (%50,9)'i kız, 768 (%49,1)'i erkek saptandı. Kız/erkek cinsiyet oranı 1,03 olarak bulundu. Bu oran ölkemizde 2005 yılında 2838 hasta ile yapılan çok merkezli büyük bir kohort çalışmasında 1:1,2 olarak bulunmuştu ve çalışmamızla benzerdi [96].

Ölkemizde yapılan çalışmalarda akraba evliliği oranı %24 ile %33 arasında belirtilmiştir [96,97]. 2020 yılında Demir ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da ebeveynler arasında akrabalık oranı %32 olarak görölmüştür [98]. 2022 yılında Avar-Aydın ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada akraba evliliği oranı %24,4 olarak gösterilmiştir [99]. Bizim çalışmamızda %21,2 oranında akraba evliliği saptanmıştır.

2022 yılında Öztürk ve arkadaşlarının yapmış oldukları 3454 olgunun yer aldığı bir çalışmada hastaların %8'inde ailede amiloidoz öyküsü varken, hastaların %0,03'ünde amiloidoz varlığı görölmüştür [36]. Bizim çalışmamızda ailede amiloidoz oranı %4,9 iken hastaların %0,25'inde amiloidoz saptanmıştır. Amiloidoz oranlarının düşük saptanması erken yaşta tedavinin başlanması, farkındalığın artması, hastaların yakın takip edilmesi ve tedaviye uyumun iyi olmasına bağlanmıştır.

Ailede AAA pozitiflik öyküsü %20 ile %60 arasında değişen oranlar belirtilmiştir [97,99,100].

Bizim çalışmamızda ailesinde AAA öyküsü bulunan 780 (%49,9) hasta olarak bulunarak literatür ile benzer göröldü.

Çalışmamızda hastaların tanı yaşı ortalaması $6,6 \pm 3,8$ (Min:0,1-Max:18) yıl, atak başlangıç yaşı ortalama $4,9 \pm 3,7$ (Min:0,1-Max:17,6) yıl, izlem süresi ortalama $38,7 \pm 17,5$ (Min:4-Max: 75) ay, atak başlangıç yaşı ile tanı alma yaşı arasında ortalama geçen süre $20,2 \pm 23,4$ (Min:0-Max:168) ay idi. Ülkemizde 2000 yılında Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tanı yaşı $11,9 \pm 9,61$ yıl, tanıda gecikme süresi $5,67 \pm 2,7$ yıl olarak bildirilmiştir. 2008 yılında Düşünsel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise tanı yaşı $9,7 \pm 3,7$ yıl tanıda gecikme süresi ise 2 yıl olarak saptanmış [101,97] olup hastalarımızın tanı yaşı ortalamasının daha erken olduğu ve tanıda gecikme süresinin daha az olduğu görüldü. Bu farkın kliniğimizde çok hasta takip ettiğimiz için ve günümüzde genetik analiz yöntemlerinin kullanımının ve ulaşılabilirliğinin yaygınlaşmasına bağlı olduğu düşünüldü. 2022 yılında Öztürk ve arkadaşlarının 3454 serilik bir çalışmasında da semptom başlangıcındaki yaşın ve tanı yaşının ortalama \pm standart sapması sırasıyla 5.1 ± 3.8 ve 7.3 ± 4.0 yıl olup [36] 2022 yılında Avar-Aydın ve arkadaşlarının 541 hasta serisinde yapmış oldukları çalışmada tanı yaşı $6,9 \pm 4,1$ yıl olarak gösterilerek [99] bizim çalışmamız ile sonuçlar uyumlu görülmüştür

Ailesel Akdeniz Ateşinin klinik bulguları arasında; ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, artralji ve erizipel benzeri eritem görülmektedir. Çalışmamızdaki hastalarda en sık görülen bulgu %89,3 oranında saptanan karın ağrısı idi. Literatürdeki çalışmalara baktığımızda 2005 yılında Türk AAA çalışma grubunun 2838 hastada yapmış olduğu çalışmada %93,7 hastada karın ağrısının en sık bulgu olduğu gösterilmiştir. 2019 yılında ise Ekinci ve arkadaşlarının 714 hasta ile yapmış olduğu çalışmada %92 oranında en sık görülen bulgu karın ağrısı gösterilmiştir [102]. 2015 yılında Özlü ve arkadaşlarının 192 hastada yapmış olduğu çalışmada en sık görülen bulgu karın ağrısı %96.87 olarak bildirilmiştir [103]. 2015 yılında Coşkun ve arkadaşlarının 383 hastada yapmış olduğu çalışmada da yine karın ağrısı %86.2'lik oranla en sık klinik bulgu olarak görülmüştür [104] . 2022 yılında Öztürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 3454 hastanın %88,2'sinde karın ağrısı bildirilmiştir [36]. 2020 yılında Demir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 634 hastanın %87,3'ünde karın ağrısı olduğu bildirilmiştir [98]. Çalışmamızdaki oranlar yapılan bu çalışmalardaki oranlarla benzer saptanmıştır.

Çalışmamızdaki ikinci en sık klinik bulgu olan ateş yüksekliği %87,3 oranında bulunmuştur. Türk AAA çalışma grubu da ateşi %92.5'lik oranında, Özlü ve arkadaşları ateşi %80.72 oranında, Coşkun ve arkadaşları %80.7 oranında ve Öztürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ateşi % 86.7 oranında her dört grup da 2.en sık klinik bulguyu ateş olarak bildirmişlerdir [36,96,103,104]. Demir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise ateşi %99 oranında, Avar-Aydın ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise %92,6 oranında ateş en sık klinik bulgu olarak bildirilmiştir [98,99].

Literatürde ateş ve karın ağrısı AAA hastalığının en sık görülen iki klinik bulgusu olarak bildirilmiştir ve çalışmamızda bu veriler literatürle uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamızda 929 (%59,4) olguda artralji ve 317 (%20,3) olguda miyalji, 240 (%15,3) olguda artrit görüldü. En az saptanan bulgu ise sadece 4 (%0,25) olguda görülen amiloidoz idi.

2000 yılında Kone Paut ve arkadaşlarının 91 hastada artrit sıklığını %34, artralji %46 ve miyalji % 27 oranında göstermişlerdir [105] . Türk AAA çalışma grubu artrit sıklığını %47.4, artraljiyi %49.7 ve miyaljiyi ise % 39.6 oranında göstermişlerdir [96]. 2014 yılında Salah ve arkadaşlarının 55 hastada yapmış olduğu bir çalışmada ise artrit %50, artralji %77.8 ve miyalji ise %55.0 olarak gösterilmiştir [106] . Çalışmamızdaki artrit sıklığı bu çalışmalara göre daha az saptanmıştır.

2022 yılında Avar-Aydın ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada %25,7 hastada artrit gösterilmiştir [99]. Demir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise en yaygın kas-iskelet sistemi belirtisi artralji %32,6 oranında gösterilmiş olup diğer kas-iskelet sistemi belirtilerinden artrit %23,7 oranında, % 20.5 oranında miyalji saptanmıştır. Öztürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise % 27.7 oranında artrit, %23 oranında miyalji saptanmıştır [36,98]. Çalışmamızdaki miyalji ve artrit sıklığı bu çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda kas iskelet sistem bulgularından en sık 929 (%59,4) hastada eklem ağrısı, 443 (%28,3) hastada bacak ağrısı-tutukluk, 328 (%21) hastada egzersiz sonrası miyalji saptandı. En az saptanan bulgu ise 15(%1) hastada uzamış febril miyalji görüldü.

Tutulan eklem sıklığına bakıldığında en sık 129 (%39,5) hasta da ayak bileği tutulumu, 90 (%27,6) hastada diz tutulumu izlenmektedir. En az tutulan eklem ise 7 (%2,1) hasta da dirsek tutulumu olmuştur. Entezit sıklığı 31 hasta (%2), sakroiliit sıklığı 65 hasta (%4) olarak saptandı.

Aydın ve arkadaşlarının 2019 yılında 650 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %77'sinde artralji, %71'inde bacak ağrısı, %59'unda artrit, %41'inde topuk ağrısı, %29'unda entezit ve %2,6'sında sakroiliit görüldüğü bildirilmiştir [107].

Barut ve arkadaşlarının 2018 yılında 708 hasta ile yapmış oldukları çalışmada **artrit bulgusunun** en sık ayak bileklerinde, takibinde sırası ile diz, dirsek ve kalça eklemlerinde görüldüğünü, bacak ağrısı %66 hastada görüldüğü bildirmiştir [108]. Tutulan eklem sıralaması çalışmamızla benzer görülmüştür.

Yalçınkaya ve arkadaşlarının 2009 yılında 170 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %52,4'ünde bacak ağrısı olduğunu gösterilmiştir [109] .

Bacak ağrısı oranı diğer 3 çalışmaya göre bizim çalışmamızda daha az görülmüştür.

Demir ve arkadaşlarının 2020 yılında 634 hasta ile yapmış oldukları çalışmada hastaların %14 oranında egzersiz sonrası miyalji, bacak ağrısı oranı %6,5 olarak gösterilmiştir [98]. Egzersiz sonrası miyalji oranı bizim çalışmamız ile benzer oranlarda görülmüştür.

Miyalji, Türk AAA çalışma grubunun çalışmasında hastaların %39,6'unda görülürken; Barut ve arkadaşlarının çalışmasında %4.1 sıklıkta bulunmuştur [96,108]. Demir ve arkadaşlarının çalışmasında ise %20,5 oranında bulunmuş olup bizim çalışmamız da miyalji oranı %20,3 olarak bulunmuştur.

Uzamış febril miyalji bulgusu da 2005 yılında 2838 hasta ile yapılan Türk AAA çalışmasında hastaların %2,3'ünde izlenirken, Demir ve arkadaşlarının 2020 yılında 634 hasta ile yapmış oldukları çalışmada hastaların %1'inde, 2022 yılında Avar-Aydın ve arkadaşlarının 541 hasta serisinde yapmış oldukları çalışmada %2 oranında uzamış febril miyalji bildirmiş olup çalışmamızda bu oran %1 olarak bulundu [2,98,99].

Erizipel benzeri eritem AAA 'de gözlenebilen karakteristik bir cilt lezyonudur. Çalışmamızda erizipel benzer eritem sıklığı % 15,4 olarak saptanmıştır. Özlü ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bu oran %15.62 olarak, Bonyadi ve arkadaşları tarafından İran Azeri Türklerinde yapılan bir çalışmada da oran %14.96

olarak, Öztürk ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada % 13,1 oranında erizipel benzeri eritem bildirilmiştir. Çalışmamızdaki oranlar literatür ile benzer sonuçlanmıştır [36,103,110].

Sen ve arkadaşları 2021 yılında 238 hasta ile yaptıkları çalışmada %22,6 oranında **entezit** [111], Tezcan ve arkadaşlarının 2022 yılında 218 hasta ile yaptıkları çalışmada %22,5 oranında [112], Kasman ve arkadaşlarının 2022 yılında 283 hasta ile yaptıkları çalışmada %21,6 oranında entezit gösterilmiştir [113]. Bizim çalışmamızda entezit sıklığı %2 olarak bulunmuştur.

Göğüs ağrısı sıklığı çalışmamızda %19,8 olarak saptanmıştır. Türk Çalışma Grubu %31.2 oranında [96], Bonyadi ve arkadaşları %53.49 [110], Avar-Aydın ve arkadaşları %24,6 [99], Gedalia ve arkadaşları ise %23 [3] oranında, Öztürk ve arkadaşları %20,2 oranında göğüs ağrısı saptamışlardır (36). Son üç çalışmadaki oranlar bizim çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur.

Kronik artrit tutulumu %7,7 oranında görülmüştür, %57,5 oranında en sık diz tutulumu, takiben %38,7 oranında sakroiliak eklem tutulumu izlenmiştir.

263 olguda HLA-B27 antijeni çalışılmış olup 22 (%8,3) olguda HLA-B27 antijeni pozitifliği saptanmış olup, 1563 olgumuzda 65 olguda (%4) sakroiliit olup 9 (%13,8) hastada HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır.

Kaşıfoğlu ve arkadaşları 2008 yılında 256 hastada yapmış oldukları çalışmada, %32,7 oranında sakroiliit saptamış, sakroiliit saptanan hastalarda HLA-B27 antijeni pozitifliği %47, tüm AAA hastalarında sakroiliit oranı %7 olarak çalışmamızla uyumlu olarak görülmüştür [114].

Younes ve arkadaşları Fransa'dan 2002 yılında yapmış oldukları çalışmada kronik eklem tutulumunun %5 den daha az olduğu, en çok etkilenen eklemler ise kalça ve diz gösterilmiştir. Kalça ağrısı olan hastalarda HLA-B27 antijeni pozitif görülmüştür [44].

Aydın ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış oldukları 650 hasta arasında 17(%2,6) olguda sakroiliit saptanmış bu hastaların %29'unda HLA-B27 antijeni pozitif bulunmuştur, %35 oranında M694V mutasyonu homozigot saptanmış olup bizim çalışmamızda da sakroiliiti olan hasta grubunda M694V mutasyonu homozigot oranı %35,3 olarak saptanarak benzer sonuçlar görüldü [115].

Langevitz ve arkadaşlarının yapmış olduğu 3000 hastanın yer aldığı bir seride HLA-B27 antijeni pozitif sakroiliiti olan AAA hastalarının radyoloji indeks skorları HLA-B27 antijeni negatif olan AAA hastalarına göre anlamlı pozitif bulunmuş olup HLA-B27 antijenin pozitifliği ile eşlik eden sakroiliit bulgusu desteklenmiştir [84].

İnce ve arkadaşlarının yapmış olduğu 124 hastada artrit klinik bulguları araştırılmış olup bu hastalarda en fazla tutulum alt ekstremitelerde olup takiben üst ekstremiteler görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer tutulum oranları görülmüştür. M694V mutasyonu %53 heterozigot saptanmış olup bizim kas iskelet sistem tutulumu olan hastaların M694V mutasyon analizi %41 heterozigot görüldü. Kolşisin tedavisi almayan %14 oranında görülmüş olup, bizim çalışmamızda bu oran %4,4 olarak görülmüştür [116].

Sakroiliit ile takip edilen hastaların %90'ında M694V mutasyonunun görüldüğünü bildirmiştir [107]. Bizim çalışmamızda kas-iskelet sistem tutulumu olan hastaların M694V mutasyonu %66,5 olarak saptanmıştır. Demir ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış oldukları 634 hastanın yer aldığı çalışmada sakroiliit oranı %4 olarak gösterilerek çalışmamızla benzer sonuçlar bulunmuştur. Kas-iskelet sistem tutulumu olan hastaların %72'sinin en az bir allelinde M694V mutasyonu saptanırken %26'sında M694V homozigot,%36,3'ünde heterozigot mutasyon gösterilmiştir [98]. Bizim çalışmamızda kas-iskelet sistemi tutulumu olan hastaların %64,8'inde M694V mutasyonu saptanmış olup %23,8'inde homozigot, %41'inde ise heterozigot mutasyon saptanmış olup benzer sonuçlar saptanmıştır. 2021 yılında Kaçmaz ve arkadaşlarının 1687 hastada yapmış oldukları çalışmada %3,7 hastada sakroiliit saptanmış olup bu hastaların %34,9'unda homozigot M694V mutasyonu gösterilmiştir [117]. 2019 yılında Aydın ve arkadaşlarının Ankara da yapmış oldukları 650 hasta serisinde; %2,6'sında sakroiliit, %90'ında M694V mutasyonu tespit edilmiştir [47]. 2022 yılında Avar-Aydın ve arkadaşlarının son 5 yılda 541 hasta serisinde yapmış oldukları çalışmada %3,5 oranında sakroiliit, %29,9'unda M694V mutasyonu homozigot saptanmıştır [99].

AAA'da prognozu etkileyen en önemli neden amiloidoz varlığıdır. Tedavi edilmemiş AAA hastalarında 40 yaşına kadar amiloidoz gelişmesi yaklaşık %90 oranındadır [118]. 1968 yılında Gafni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada amiloidoz görülme oranı %10-20, 2000 yılında Yalçınkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

ise bu oran %7 ile %13 arasında bulunmuştur [101,119]. 2022 yılında Bas ve arkadaşlarının çalışmasında %1,5 oranında amiloidoz [120], 2022 yılında Avar-Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında %0,9 [99], 2022 yılında Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında %0,3 [36] amiloidoz gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise %0,25 oranında amiloidoz görülmüştür. Yıllar içerisindeki oranların düşüşü tedavinin erken yaşta başlanması ve tedaviye uyumun amiloidoz üzerindeki etkisini azalttığını düşündürmüştür.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında ataklar arasında devam eden subklinik inflamasyonun başka inflamatuvar hastalıkların ortaya çıkışına zemin hazırladığı düşünülmektedir. Bu zemin hazırlayan hastalıklara çalışmamızda baktığımızda 218 hastada (**%13,9**) ek hastalık görülmüş olup 64 hasta (**%4,09**) JIA tanısı, 34 hasta (**%2,1**) diğer otoinflamatuvar hastalıklar, 29 hastada (**%1,8**) vaskülit tanısı, 5 hastada (**%0,3**) Behçet hastalığı, yalnızca 4 hastada PAN eşlik ettiği görülmüştür.

Balcı ve arkadaşlarının 2020 yılında 2000 hastada yapmış olduğu çalışmada ise **%1,5 oranında JIA, %1,2 oranında vaskülit**, 3 hastada Behçet, 7 hastada ise PAN görülmüştür [96]. Özçakar ve arkadaşlarının 2017 yılında 600 hastada yapmış olduğu çalışmada ise 77'sinde eşlik eden bir hastalık (**%12,8**) olduğu bulunmuştur. **%3,5 oranında JIA, %3,1 oranında vaskülit**, 1 hastada Behçet, 9 hastada ise PAN görülmüştür [97].

Çalışmamızdaki ek hastalık oranı ile en sık görülen hastalık grubu olan JIA birlikteliği ve oranı literatür ile uyumlu görüldü. AAA ile eşlik eden hastalıkların farkındalığının olması ve bu tür hastaları değerlendirirken unutulmamalıdır.

Çalışmamızda saptanan MEFV mutasyonlarını diğer çalışmaların MEFV mutasyonları ile karşılaştırıldığımızda en sık saptanan mutasyon M694V heterozigot mutasyonu olmuştur. Ayaz ve arkadaşlarının, Öztürk ve arkadaşlarının çalışmalarında ise en sık M694V homozigot mutasyonu saptanarak bizim çalışmamızdan farklı bulunmuştur [123,124].

Çalışmamızı allel sıklığı açısından diğer çalışmalar ile karşılaştırdığımızda en sık görülen allel M694V mutasyonu olup, ikinci sırada M680I mutasyonu, takibinde V726A ve E148Q izlemektedir. Literatür ile uyumlu görülmüştür [125,96,123,126,99].

2021 yılında Kehribar ve arkadaşlarının yapmış olduğu 837 hasta serisinin %36'sında kas-iskelet sistem bulgusu olan artrit görülmüş olup bunların M694V mutasyon pozitifliği %74 olarak gösterilmiştir. %2,1 hasta kolşisin tedavisine dirençli biyolojik ajan kullandığı %88,8 inde tam remisyon olduğu gösterilmiştir [86]. 2022 yılında Avar-Aydın ve arkadaşlarının 541 hasta serisinde %23,6'sında kas-iskelet sistem bulgusu olan artrit görülmüş, %84,4 hastada en az bir M694V mutasyonu, hastaların kullanmış olduğu kolşisin dozu yüksek doz olmayıp, biyolojik ajan tedavisi alan kolşisin dirençli AAA hastaların oranı %10,2 gösterilmiştir [99]. Bizim çalışmamızda kas-iskelet sistem bulgusu olan artrit %15,3 oranında, M694V mutasyon pozitifliği %64,8, kolşisin tedavisine dirençli hasta oranı %8,9, kolşisin kullanım dozu normal olan hasta sayısı %87,5 olarak saptanarak literatür ile uyumludur.

2022 yılında Avar-Aydın ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada sakroiliiti olan hastalar %3,5 oranına olup, ortalama tanı yaşı $8,4 \pm 4,47$ yıl, atak başlangıç yaşı $3,38 \pm 2,82$ yıl olarak gösterilmiştir. %82,2'sinde en az bir allelinde M694V mutasyonu olup %36,8'inde homozigot mutasyon saptanmıştır. Bu hastaların daha yüksek dozlarda kolşisin ihtiyacı olup biyolojik ajan kullanmaları gerekmiştir [99]. Bizim çalışmamızda ise sakroiliiti olan hastalar %4 oranında ortalama tanı yaşı $7,7 \pm 3,8$ yıl, ortalama atak başlangıç yaşı $5,9 \pm 3,6$ yıl olarak benzer yaşlardır. %70,6'sında en az bir allelinde M694V mutasyonu olup %35,3'inde homozigot mutasyon saptanmıştır. Kolşisin dirençli AAA hasta oranı ise %61,5 olup yüksek doz kolşisin ve ek tedavilere ihtiyaç duyulduğu gösterilerek literatür ile uyumlu sonuçlar saptanmıştır.

Ailesel Akdeniz Ateşi, ataklar halinde seyreden bir hastalıktır. Kolşisin tedavisinin tekrarlayan atakları önlediği, uygun dozlarda kullanıldığında güvenli ve tedavide etkin olduğu gösterilmiştir. Kolşisin kullanımı ile hastaların yaklaşık %60'ında tam yanıt alınırken; %20- 30'unda kısmi yanıt, %5-10'unda tedaviye yanıtızsızlık gösterilmiştir [127].

AAA hastalarının % 5 ile % 10'u kolşisine karşı dirençli veya duyarsızdır. Kolşisine dirençli hastalar biyolojik tedaviler alabilir. Anti-interlökin-1 ilaçları biyolojik tedavilerin en önemli ajanlarıdır [128]. Bizim çalışmamızda da %90 oranında kolşisine tam yanıt verip atakları kontrol altında olan hasta var iken %5 hastada kolşisin yanıtızsız olarak görülerek literatür ile uyumlu saptanmıştır.

AAA' da tedavi başarısızlıklarında tedaviye uyumu unutulmamalıdır. Etkin kolşisin dozu alan hastalarda hastalığın kontrol altına alınmadığı %5'e yakın hasta olduğu düşünüldüğünde, hastaların 'kolşisine dirençli' tanımını almadan önce tedaviye uyumu olup olmadığı detaylıca sorgulanmalıdır. Aynı zamanda tedavide uyum, hastalık progresyon takibinde, sekonder komplikasyonları önlemede ve direnç tanımında üst basamak olarak kullanılacak biyolojik ajanların planlanmasında yeri oldukça büyüktür [129].



6. SONUÇLAR

- 1- AAA hastalarının ataklarında en sık görülen klinik bulgu karın ağrısı ve ateş olurken kas-iskelet sistem bulguları unutulmamalıdır.
- 2- Kas iskelet sistem bulgularından en sık 929 (%59,4) hastada eklem ağrısı, 443 (%28,3) hastada bacak ağrısı-tutukluk, 328 (%21) hastada egzersiz sonrası miyalji saptandı. En az saptanan bulgu ise 15(%1) hastada uzamış febril miyalji olmuştur.
- 3- Kronik artrit tutulumu %7,7 oranında görülmüştür. Sakroiliit %4 oranında; %13,8 hastada HLA-B27 antijen pozitifliği birliktelik göstermiştir.
- 4- Kas-iskelet sistem tutulumu çoğunlukla M694V mutasyonları ile ilişkili olup, önemli bir klinik bulgudur.
- 5- En sık görülen allel M694V mutasyonu olup, ikinci sırada M680I mutasyonu, takibinde V726A ve E148Q görülmüştür.
- 6- Kas-iskelet sistem bulgusu olan hasta grubu kolşisin tedavisine dirençli, ek tedavilere ihtiyaç duymaktadır.
- 7- Ailesel Akdeniz Ateşi, ataklar halinde seyreden bir hastalıktır. Kolşisin tedavisinin tekrarlayan atakları önlediği, uygun dozlarda kullanıldığında güvenli ve tedavide etkin olduğu unutulmamalıdır.
- 8- Tedavinin erken yaşta başlanması ve tedaviye uyum amiloidoz oranlarını azaltmaktadır.
- 9- AAA ile eşlik eden hastalıkların farkındalığının olması ve bu tür hastaları değerlendirirken akılda tutulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Mansour A. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2007; 36:1707-1713. - Google'da Ara [İnternet]. [a.yer 14 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://www.google.com/search?q=Mansour+A.+Familial+Mediterranean+fever%2C+review+of+the+literature.+Clin+Rheumatol.+2007%3B+36%3A1707-1713.&aq=chrome..69i57.1214j0j1&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
2. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine (Baltimore).* Ocak 2005;84(1):1-11.
3. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol Suppl.* Ekim 1992;35:1-9.
4. Polat A, Kara S, Akça H, Çatal F. Periyodik ateş sendromları. *Yeni Tıp Derg.* 2011;28(1):7-12.
5. Armangué T, Dalmau JO. 616.4 Autoimmune Encephalitis. (Chapter 188):1292.
6. Türkuçar S, Dündar HA, Makay B. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Türkiye Klin Çocuk Romatolojisi - Özel Konular.* 2020;1(1):21-30.
7. Cakan M, Karadag SG, Ayaz NA. Corticosteroid-resistant anakinra-responsive protracted febrile myalgia syndrome as the first manifestation of familial Mediterranean fever. *North Clin Istanbul.* 2020;7(1):78-80.
8. P L, D Z, A L, J S, M P. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol [Internet].* Eylül 1994 [a.yer 19 Aralık 2022];21(9). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7799354/>
9. Sidi G, Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Pras M, Pras E. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. Mutation analysis and clinical correlations. *Scand J Rheumatol.* 2000; 29(3):174-6.
10. Cabral M, Conde M, Brito MJ, Almeida H, Melo Gomes JA. [Protracted Febrile Myalgia Syndrome with Henoch-Schönlein Purpura: an atypical presentation of Familial Mediterranean Fever]. *Acta Reumatol Port.* 2011;36(1):69-74.
11. Leclercq P, Hermesse A, Malaise MG. FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE. *Rev Med Liege.* :6.
12. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet Lond Engl.* 28 Şubat 1998;351(9103):659-64.
13. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum.* Ağustos 2017;47(1):115-20.
14. Gülez N, Makay B, Sözeri B. Long-term effectiveness and safety of canakinumab in pediatric familial Mediterranean fever patients. *Mod Rheumatol.* Ocak 2020;30(1):166-71.

15. Saatçi U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, vd. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr*. Ağustos 1997;156(8):619-23.
16. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum*. Aralık 1994;37(12):1804-11.
17. Kasapçopur Ö, Arisoy N. Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Türk Pediatri Arsivi [Internet]*. 2006 [a.yer 14 Kasım 2022];41(1). Erişim adresi: <https://avesis.iuc.edu.tr/yayin/63549461-737d-46b9-86d6-9e24d55bc731/familial-mediterranean-fever-and-other-hereditary-auto-inflammatory-diseases-ailesel-akdeniz-atesi-ve-diger-otoenflamatuar-hastaliklar>
18. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, vd. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. Şubat 2007;119(2):e474-483.
19. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. Nisan 2006;26(6):489-96.
20. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 15 Ekim 2009;61(10):1447-53.
21. Janeway TC. AN UNUSUAL PAROXYSMAL SYNDROME, PROBABLY ALLIED TO RECURRENT VOMITING,,: WITH A STUDY OF THE NITROGEN METABOLISM. *Arch Intern Med*. 01 Ekim 1908;II(3):214.
22. BENIGN PAROXYSMAL PERITONITIS. *Ann Intern Med*. 01 Temmuz 1945;23(1):1.
23. Marmaralı A. Garip bir karın sendromu. *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*. 1946;12:436-43.
24. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med*. Temmuz 1958;102(1):50-71.
25. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 22 Ağustos 1997;90(4):797-807.
26. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. Eylül 1997;17(1):25-31.
27. Ozkan e. a new approach to the treatment of peri-odic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972;5:44-9.
28. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 21 Aralık 1972;287(25):1302.
29. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*. Ekim 2007;65(9):318-24.
30. Chae JJ, Aksentjevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*. Eylül 2009;146(5):467-78.
31. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, Eisenberg S, Bar-Gil-Shitrit A, Stepensky P, vd. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood*. 15 Temmuz 2000;96(2):727-31.

32. Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin 1 β in inflammatory disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol*. Ocak 2008;4(1):34-42.
33. Turkcapar N, Tuncali T, Kutlay S, Burhan BY, Kinikli G, Erturk S, vd. The contribution of genotypes at the MICA gene triplet repeat polymorphisms and MEFV mutations to amyloidosis and course of the disease in the patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. Nisan 2007;27(6):545-51.
34. Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N, vd. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet*. 2006;49(6):481-6.
35. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapçopur Ö, Yalcinkaya F, vd. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2005 [a.yer 11 Aralık 2022];84(1). Erişim adresi: <https://avesis.gazi.edu.tr/publication/details/992e64b5-77c6-4959-a4d3-7d1510a99ab2/oai>
36. Öztürk K, Coşkuner T, Baglan E, Sönmez HE, Yener GO, Çakmak F, vd. Real-Life Data From the Largest Pediatric Familial Mediterranean Fever Cohort. *Front Pediatr*. 2021;9:805919.
37. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis*. Şubat 2009;68(2):246-8.
38. Babaoglu H, Atas N, Varan O, Satis H, Bilici Salman R, Guler A, vd. Frequency, characteristics, and clinical determinants of “prodrome” in familial Mediterranean fever patients. *Scand J Rheumatol*. Mart 2020;49(2):154-8.
39. Yalçinkaya F, Group TFS. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. 01 Ocak 2005 [a.yer 04 Aralık 2022]; Erişim adresi: <https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12575/70755>
40. Siegal S. Familial paroxysmal polyserositis: Analysis of fifty cases. *Am J Med*. 01 Haziran 1964;36(6):893-918.
41. Lidar M, Doron A, Kedem R, Yosepovich A, Langevitz P, Livneh A. Appendectomy in familial Mediterranean fever: Clinical genetic and pathological findings. *Clin Exp Rheumatol*. 01 Temmuz 2008;26:568-73.
42. Ra J, R D. Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. *Mol Biol Rep* [Internet]. Mart 2011 [a.yer 11 Aralık 2022];38(3). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20845072/>
43. Bhat A, Naguwa SM, Gershwin ME. Genetics and new treatment modalities for familial Mediterranean fever. *Ann N Y Acad Sci*. Eylül 2007;1110:201-8.
44. Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone Spine*. Aralık 2002;69(6):560-5.
45. Özdel S, Bağlan E, Çakıcı EK, Yazılıtaş F, Gür G, Çelikkaya E, vd. Similarities between pediatric FMF patients with sacroiliitis and pediatric juvenile spondyloarthritis patients with sacroiliitis: a preliminary study. *Acta Clin Belg*. 04 Temmuz 2021;76(4):294-9.

46. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shahin N, Gafni J. PROTRACTED ARTHRITIS IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER. *Rheumatology*. 1977;16(2):102-6.
47. Aydin F, Özçakar ZB, Çakar N, Çelikel E, Uncu N, Çelikel Acar B, vd. Sacroiliitis in Children With Familial Mediterranean Fever: *JCR J Clin Rheumatol*. Mart 2019;25(2):69-73.
48. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol*. Aralık 2011;21(6):684-90.
49. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, vd. Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. Ekim 1997;40(10):1879-85.
50. P L, D Z, A L, J S, M P. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* [Internet]. Eylül 1994 [a.yer 11 Aralık 2022];21(9). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7799354/>
51. Orbach H, Ben-Chetrit E. Familial mediterranean fever - a review and update. *Minerva Med*. Aralık 2001;92(6):421-30.
52. P L, A L, S P, N Z, Y S, D Z, vd. Familial Mediterranean fever: new aspects and prospects at the end of the millenium. *Isr Med Assoc J IMAJ* [Internet]. Eylül 1999 [a.yer 19 Aralık 2022];1(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11370119/>
53. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg*. 07 Aralık 2005;81(6):894-6.
54. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Calişkan S, Tuzuner N, vd. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. Şubat 1997;24(2):323-7.
55. Kalyoncu U, Eker A, Oguz KK, Kurne A, Kalan I, Topcuoglu AM, vd. Familial Mediterranean Fever and Central Nervous System Involvement: A Case Series. *Medicine (Baltimore)*. Mart 2010;89(2):75-84.
56. İncecik F. Pseudotumor Cerebri in a Child With Familial Mediterranean Fever. *Arch Rheumatol*. 31 Ağustos 2015;30(3):256-8.
57. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, vd. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet*. Aralık 2004;5(1):4.
58. Majeed HA. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM*. 01 Haziran 1999;92(6):309-18.
59. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillières Clin Rheumatol*. Ağustos 1994;8(3):627-34.
60. Sozeri B, Gulez N, Ergin M, Serdaroglu E. The experience of canakinumab in renal amyloidosis secondary to Familial Mediterranean fever. *Mol Cell Pediatr*. Aralık 2016;3(1):33.
61. Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. Şubat 2010;29(2):209-10.
62. Özçakar ZB, Özdel S, Yılmaz S, Kurt-Şükür ED, Ekim M, Yalçınkaya F. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol*. Şubat 2016;35(2):441-6.

63. M T, E BC. Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. Clin Exp Rheumatol [Internet]. Ağustos 2003 [a.yer 19 Aralık 2022];21(4 Suppl 30). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14727461/>
64. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment: Curr Opin Rheumatol. Eylül 2005;17(5):586-99.
65. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, Grandemange S, Hoffman HM, Manna R, vd. Autoinflammatory syndromes. Clin Exp Rheumatol. 01 Ocak 2006;24(1 Suppl 40):S79-85.
66. Ibrahim GH, Khalil FA, Mostafa F, Fawzy MS, Said M, Omar AE, vd. Analysis of common *MEFV* mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever: molecular characterisation of the disease. Br J Biomed Sci. Ocak 2010;67(4):202-7.
67. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI, Taslipinar A, Akinci SB, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- γ level in familial Mediterranean fever patients. Clin Rheumatol. 01 Mayıs 2003;22(2):99-101.
68. Erken E, Gunesacar R, Ozbek S, Konca K. Serum soluble interleukin-2 receptor levels in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 01 Kasım 1996;55(11):852-5.
69. E P, A L, Je B, E P, DI K, M P, vd. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. Am J Med Genet [Internet]. 13 Ocak 1998 [a.yer 23 Aralık 2022];75(2). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9450890/>
70. M D, T S, A BU, M S. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. Am J Med Genet [Internet]. 30 Ocak 1995 [a.yer 23 Aralık 2022];55(3). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7726228/>
71. M D, T S, A BU, M S. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. Am J Med Genet [Internet]. 30 Ocak 1995 [a.yer 24 Aralık 2022];55(3). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7726228/>
72. F Y, S O, Zb O, N A, N C, A D, vd. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatol Oxf Engl [Internet]. Nisan 2009 [a.yer 24 Aralık 2022];48(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19193696/>
73. M G, M H, S F, F V, F B, I A, vd. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis [Internet]. Ağustos 2019 [a.yer 24 Aralık 2022];78(8). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31018962/>
74. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, vd. A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197410312911803>. Massachusetts Medical Society; 2010 [a.yer 29 Mart 2023]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM197410312911803>
75. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. Şubat 2005;4(1):117-24.

76. S O, E D, B E, A L, E BC, G G, vd. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* [Internet]. Nisan 2016 [a.yer 03 Şubat 2023];75(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802180/>
77. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, vd. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. Nisan 2016;75(4):644-51.
78. Gülez N, Makay B, Sözeri B. Long-term effectiveness and safety of canakinumab in pediatric familial Mediterranean fever patients. *Mod Rheumatol*. Ocak 2020;30(1):166-71.
79. Eren Akarcan S, Dogantan S, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Successful management of colchicine resistant familial Mediterranean fever patients with a standardized canakinumab treatment protocol: a case series and literature review. *Rheumatol Int*. Ocak 2020;40(1):161-8.
80. Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A, Tzioufas AG, Ritis K. The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and longstanding destructive arthritis. *Ann Rheum Dis*. Temmuz 2011;70(7):1347-8.
81. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol*. Mart 2011;38(3):516-8.
82. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cınar M, vd. Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res*. Temmuz 2018;70(7):1090-4.
83. Sakallioğlu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(4):435-7.
84. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthritis in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. Ekim 1997;27(2):67-72.
85. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, vd. 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 Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. Ekim 2011;17(7):358-62.
86. Kehribar DY, Özgen M. Efficacy of anti-interleukin-1 treatment in colchicine-resistant arthritis in patients with familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol*. Ocak 2021;8(1):16-9.
87. S O, E D, B E, A L, E BC, G G, vd. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* [Internet]. Nisan 2016 [a.yer 03 Şubat 2023];75(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802180/>
88. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5 Suppl 42):S99-103.
89. Yenokyan G, Armenian HK. Triggers for attacks in familial Mediterranean fever: application of the case-crossover design. *Am J Epidemiol*. 15 Mayıs 2012;175(10):1054-61.
90. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*. Ekim 2003;62(10):916-9.

91. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Nisan 2001;108(4):403-7.
92. Mercan R, Turan A, Bitik B, Tufan A, Haznedaroglu S, Goker B. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: Report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):458-9.
93. Kaplan E, Mukamel M, Barash J, Brik R, Padeh S, Berkun Y, vd. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4 Suppl 45):S114-117.
94. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 05 Temmuz 2011;7(8):469-78.
95. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet EJHG*. Temmuz 2001;9(7):473-83.
96. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. Ocak 2005;84(1):1-11.
97. Duşunsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dundar M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. Nisan 2008;50(2):208-12.
98. Demir F, Bolac GL, Merter T, Canbek S, Dogan OA, Demirkol YK, vd. The musculoskeletal system manifestations in children with familial Mediterranean fever. *North Clin Istanbul*. 04 Eylül 2020;7(5):438-42.
99. Avar-Aydın PO, Ozcakar ZB, Aydın F, Karakas HD, Cakar N, Yalcinkaya F. The expanded spectrum of arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. Mayıs 2022;41(5):1535-41.
100. Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, Ozkaya O, Kasapcopur O, Baskin E, vd. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):S152-155.
101. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, vd. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatol Oxf Engl*. Ocak 2000;39(1):67-72.
102. Kislak Ekin RM, Balci S, Dogruel D, Altintas DU, Yilmaz M. Twenty-Year Experience of a Single Referral Center on Pediatric Familial Mediterranean Fever: What Has Changed Over the Last Decade? *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 01 Ocak 2021;27(1):18-24.
103. Özlü SG, Ergüven M, Yılmaz Hamzah Ö. Genotype and Phenotype Correlations in Children with Familial Mediterranean Fever. *Turk J Pediatr Dis [Internet]*. 22 Haziran 2015 [a.yer 07 Mart 2023]; Erişim adresi: <http://tchdergisi.org/index.php/tchd/article/view/613>
104. Coşkun S, Kurtgöz S, Keskin E, Sönmez F, Bozkurt G. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet*. Aralık 2015;94(4):629-35.

105. Koné Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatol Oxf Engl*. Kasım 2000;39(11):1275-9.
106. Salah S, Hegazy R, Ammar R, Sheba H, Abdelrahman L. MEFV gene mutations and cardiac phenotype in children with familial Mediterranean fever: a cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 16 Ocak 2014;12:5.
107. Aydın F, Özçakar ZB, Çakar N, Çelikel E, Uncu N, Çelikel Acar B, vd. Sacroiliitis in Children With Familial Mediterranean Fever. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. Mart 2019;25(2):69-73.
108. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G, vd. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int*. Ocak 2018;38(1):67-74.
109. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, vd. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatol Oxf Engl*. Nisan 2009;48(4):395-8.
110. Bonyadi MJ, Somi MH, Khoshknab MMP, Eslami F, Montazam M, Gerami SMN. FMF Genotype-phenotype correlation in Iranian Azeri Turks: Association between M694V/R761H mutation and amyloidosis. *Iran J Basic Med Sci*. Temmuz 2015;18(7):659-63.
111. Sen N, Yılmaz M, Mercan R, Volkan O, Yılmaz-Oner S, Tukul E, vd. Enthesitis may be one of the signs of severe disease in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. Nisan 2021;40(4):1479-85.
112. Tezcan ME, Volkan O, Mercan R, Sen N, Yılmaz-Oner S. Familial mediterranean fever patients may have unmet needs for the treatments of exertional leg pain and enthesitis. *Reumatol Clin*. Nisan 2022;18(4):227-30.
113. Acer Kasman S, Duruöz MT. Spondyloarthritis in familial Mediterranean fever: a cohort study. *Rheumatol Int*. Ekim 2022;42(10):1729-39.
114. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu DÜ, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 01 Ocak 2009;28(1):41-6.
115. Aydın F, Özçakar ZB, Çakar N, Çelikel E, Uncu N, Çelikel Acar B, vd. Sacroiliitis in Children With Familial Mediterranean Fever: *JCR J Clin Rheumatol*. Mart 2019;25(2):69-73.
116. İnce E, Çakar N, Tekin M, Kendirli T, Özkaya N, Akar N, vd. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. Nisan 2002;21(6):213-7.
117. Kaçmaz H, Aldemir E, Tanatar A, Karadağ ŞG, Çakan M, Sönmez HE, vd. Sacroiliitis in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Adv Rheumatol Lond Engl*. 05 Haziran 2021;61(1):29.
118. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *Johns Hopkins Med J*. Ocak 1982;150(1):22-6.

119. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci.* 1968;4(5):995-9.
120. B B, H S, Z Y, M D, N A, M S. Investigation of the relationship between disease severity and development of amyloidosis and genetic mutation in FMF disease. *Ir J Med Sci [Internet].* 16 Ağustos 2022 [a.yer 30 Mart 2023]; Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35972675/>
121. Balcı-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıcı ZS, Avcı E, Akkaya-Ulum ZY, Karadağ Ö, vd. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatol Oxf Engl.* 01 Haziran 2020;59(6):1372-80.
122. Özçakar ZB, Çakar N, Uncu N, Çelikel BA, Yalçinkaya F. Familial Mediterranean fever-associated diseases in children. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 01 Mayıs 2017;110(5):287-90.
123. Ayaz NA, Tanatar A, Karadağ ŞG, Çakan M, Keskindemirci G, Sönmez HE. Comorbidities and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* Ocak 2021;41(1):113-20.
124. Ozturk C, Halicioglu O, Coker I, Gulez N, Sutcuoglu S, Karaca N, vd. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol.* Mart 2012;31(3):493-501.
125. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, Kelekçi S, Yolbaş İ, Güneş A, vd. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int.* Şubat 2014;34(2):207-12.
126. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M, vd. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 13 Ocak 1998;75(2):216-9.
127. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet Lond Engl.* 28 Şubat 1998;351(9103):659-64.
128. B S, O K. Biological agents in familial Mediterranean fever focusing on colchicine resistance and amyloidosis. *Curr Med Chem [Internet].* 2015 [a.yer 30 Mart 2023];22(16). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25760087/>
129. Melikoglu MA, Senel K. Non-response to colchicine in familial Mediterranean fever should be identified accurately. *Int J Rheum Dis.* Aralık 2017;20(12):2118-21.