



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KANUNİ SULTAN
SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI VE 5 YAŞINDAN ÖNCE BELİRTİ
VEREN ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE GENETİK
VERİLERİNİN 5 YAŞINDAN SONRA BELİRTİ VEREN AİLESEL
AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gökçen Erfidan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KANUNİ SULTAN
SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI VE 5 YAŞINDAN ÖNCE
BELİRTİ VEREN ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE
GENETİK VERİLERİNİN 5 YAŞINDAN SONRA BELİRTİ
VEREN AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gökçen Erfidan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nuray Aktay Ayaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca sevgi, anlayış ve mesleki tecrübelerini her zaman bizlere aktarmaya çalışan değerli tez hocam Doç. Dr. Nuray Aktay Ayaz'a;

Asistanlık eğitimim boyunca bize emek veren, bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen, iyi birer doktor olmamıza katkı sağlayan tüm hocalarıma;

Dört yıllık bu zorlu süreçte birlikte özveriyle çalıştığım, sevgi, hoşgörü, anlayış ve dostluklarıyla hayatımı kolaylaştıran değerli asistan arkadaşlarıma;

Tezimin istatistiksel değerlendirmesini yapmama olanak sağlayan değerli arkadaşım İbrahim Mert Erbaş'a

Ve son olarak yaşamımın her döneminde beni destekleyen, daima beni istediğim her şeyi başarabileceğim konusunda yüreklendiren canım ailem: annem Esin Kamış ve eşim Erkan Erfidan'a;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gökçen Erfidan

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ.....	2
2.1.a. Tanım.....	2
2.1.b. Tarihçe.....	2
2.1.c. Epidemiyoloji.....	2
2.1.d. Genetik.....	3
2.1.e. Patogenez.....	4
2.2. KLİNİK.....	5
2.2.a. Ateş.....	6
2.2.b. Peritonit.....	6
2.2.c. Plörit.....	6
2.2.d. Artrit.....	6
2.2.e. Perikardit.....	7
2.2.f. Cilt Lezyonları.....	7
2.2.g. Akut Skrotum.....	7
2.2.h. Myalji.....	7
2.2.i. Nörolojik Bulgular.....	8
2.2.j. Vaskülit.....	8

2.3. LABORATUVAR BULGULARI.	8
2.4. TANISAL YAKLAŞIM.....	8
2.4.a. Hastalığın Ciddiyetinin Belirlenmesi.....	11
2.5. AYIRICI TANI.....	11
2.6. TEDAVİ.....	14
2.7. AMİLOİDOZ.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR.....	52
8. ÖZGEÇMİŞ	58

KISALTMALAR

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

AFR: Akut Faz Reaktanları

ALT: Alanin aminotransferaz

ASC: Apoptosis-associated Speck like protein with a Caspase activation and Recruitment Domain

AST: Aspartat aminotransferaz

CARD: Caspase Activation and Recruitment Domain

CINCA: Chronic İnfantil Cutaneous Arthropathy- Kronik infantil kutanöz artropati

CRP: C-reaktif protein

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

FCAS: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (Ailesel soğuk otoinflamatuar sendrom)

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HIDS: Hiperimmünglobulin D Sendromu

HSP: Henoch-Schonlein purpurası

IFN- γ : İnterferon gamma

IL: İnterlökin

MWS: Muckle-Wells sendromu

NSAID: non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar

PAN: Poliarteritis Nodosa

PFAPA: Periodic Fevers with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis –
periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit

PyD: Pyrin Domain

SAA: Serum Amiloid A

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

TRAPS: Tümör nekrozis faktör Asosiyel Periyodik ateş Sendromu

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1	Tell Hashomer Tanı Kriterleri 9
Tablo 2	Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından önerilen Türk Pediatrik Ailesel Akdeniz Ateşi tanı kriterleri..... 9
Tablo 3	Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri 10
Tablo 4	Pras ve arkadaşlarının önerdiği hastalık ağırlığı skorlaması 11
Tablo 5	Periyodik ateş sendromları ve ayırıcı tanıları..... 13
Tablo 6	Kolşisinin muhtemel etki mekanizmaları..... 14
Tablo 7	Hastaların demografik verileri..... 20
Tablo 8	Hastaların tanı sürecindeki özellikleri..... 21
Tablo 9	Hastalarda ilk AAA atağı sırasında görülen semptomları 23
Tablo 10	Hastaların tüm atakları değerlendirildiğinde görülen semptomları..24
Tablo 11	Pediyatrik Pras Skorlaması Sonuçları..... 25
Tablo 12	MEFV gen analizi sonuçları..... 26
Tablo 13	MEFV gen mutasyonları Allel Frekansları..... 27
Tablo 14	Hasta gruplarının mutasyon sınıflamasına göre dağılımı..... 28
Tablo 15	Mutasyon sınıflarının Pras Skorlaması sonuçları 29
Tablo 16	Mutasyon sınıfları ile hasta grupları ve hastalık ağırlıkları arasındaki ilişki 29
Tablo 17	M694V mutasyonunun dağılımı..... 31
Tablo 18	M694V mutasyonu ile Pras skorlama sonuçlarının ilişkisi..... 31

Tablo 19	M694V mutasyonu tipine göre hasta grupları ve hastalık ağırlığı arasındaki ilişki.....	32
Tablo 20	Hastaların Atak dışı (A.D.) çalışılan laboratuvar tetkik sonuçları..	35
Tablo 21	Hastaların atakta (A.) çalışılan laboratuvar tetkik sonuçlar.....	36
Tablo 22	MEFV mutasyon sıklıkları sonuçlarımızın eski bir çalışma ile karşılaştırılması.....	42
Tablo 23	Çalışmamızın Allel frekans sonuçları ile diğer çalışma sonuçlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 24	Hastalarımızın atakta ve atakdışı dönemde bakılan laboratuvar değerlerinin diğer çalışma sonuçları ile karşılaştırılması.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1** MEFV geninin yapısı ve bazı mutasyonların gen üzerindeki dağılımı...3
- Şekil 2** Pyrin'in yapısı ve etkileşime girdiği proteinler..... 5
- Şekil 3** AAA tedavi algoritması 15



ÖZET

Amaç

Bu çalışmada 5 yaşından önce semptomları başlayan Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarının demografik, klinik, genetik verilerinin, 5 yaşından sonra başlayan hastalarla karşılaştırılması, atak başlangıç yaşının etkisinin belirlenmesi hedeflenmektedir.

Materyal ve Metod

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Romatoloji Kliniği'nde takipli, Tel Hashomer tanı kriterlerini karşılayan, 5 yaş altında ve 5 yaş üzerinde semptomları başlamış rastgele 100'er hasta alındı. Hastaların demografik, klinik, genetik verileri retrospektif dosya taraması yapılarak kaydedildi. İstatistiksel analizlerde SPSS 24.0 programı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare, Fisher Exact testi; verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında t testi ve varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Veriler %95 güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Olguların 103'ü (%51,5) kız olup Erkek/Kız oranı 0,94 idi. Hastaların yaş ortalaması $11,71 \pm 4,04$ idi. Semptomları erken başlayan grupta akraba evliliği oranı, atak sıklığı, önerilenden yüksek doz kolşisin kullanan hasta oranı, Pras skoru ortalamaları ve ağır hastalık oranı anlamlı yüksek bulundu. İlk ataklarda sadece ateş bulgusu erken başlangıçlı grupta, sadece artrit bulgusu veya göğüs ağrısı bulguları geç başlangıçlı grupta daha sık saptandı. Tüm AAA ataklarında en sık bulgular ateş (%98), karın ağrısı (%91), artraljiydi (%56). Semptomları erken başlayan grupta ateş; geç başlayan grupta artrit ve artralji daha sık bulundu.

Hastalarımızda görülen en sık 3 mutasyon M694V homozigot (%39,5), M694V heterozigot (%16,5), M694V/M680I (%8,5) idi. Allel frekanslarına göre en sık M694V (%59), M680I (%10), V726A (%7,2) görülmekteydi. Erken başlangıçlı grupta M694V homozigot mutasyonu daha sık görüldü. Ancak mutasyon çeşidinden bağımsız olarak erken başlangıçlı grupta orta-ağır hastalık oranı daha yüksekti.

Erken başlangıçlı grubun asemptomatik dönemde hemoglobin, hematokrit değerleri diğer gruba göre düşük, lökosit ve trombosit sayıları ise yüksek bulundu. Atak sırasında ise hemoglobin, hematokrit değerleri diğer gruba göre düşük, lökosit ve CRP düzeyleri yüksek saptandı.

Sonuç

Semptomları 5 yaş ve altında başlayan hastaların mutasyon çeşidinden bağımsız olarak daha sık atak geçirdiği, daha yüksek Pras skoruna sahip olduğu ve hastalığın daha ağır olduğu görüldü. Bu gruptaki hastaların daha yüksek kolşisin dozu gereksinimi olduğu gösterildi. Ayrıca bu grupta asemptomatik dönemde bakılan lökosit ve trombosit sayılarının yüksek olması; devam eden subklinik inflamasyonu gösteren bir bulgu olarak değerlendirildi.

ABSTRACT

Purpose:

We aimed to compare the demographic, clinical and genetic data of the patients who have the symptoms before age five and after age five to see the effect of the beginning age of attacks to the disease.

Materials and Methods

We chose early onset and late onset patients randomly in a number of 100 for each. The patients are diagnosed Familial Mediterranean Fever (FMF) according to Tel Hashomer criteria and being followed up by Pediatric Rheumatology Clinic at Kanuni Sultan Süleyman Teaching Hospital, in Istanbul. The demographic, clinical and genetic data of patients are recorded retrospectively from patients' file. For statistical analysis, SPSS 24.0 program is used. Pearson Chi-square and Fischer Exact tests are used for qualitative data. T test and ANOVA analysis are used to compare of groups. The statistical level of significance for all tests was considered to be 95% and p value of <0.05.

Results

Fifty one percent of the patients were female and male/female ratio was 0,94. Mean age of the patients was $11,71 \pm 4,04$. Consanguinity, attack frequency, higher dose of colchicine than recommended, mean Pras scores and severe disease ratios were higher in early onset group. Fever was seen more frequent as the symptoms of the earlier attacks in ealy onset group. Arthritis or chest pain were seen more frequent in earlier attacks of late onset group. When we consider all attacks of FMF, the most common symptoms were fever, abdominal pain, artralgia. Fever was seen more frequent in ealy onset group; arthritis, artralgia were more frequent in late onset group statistically.

The most common mutations were M694V homozygous (39,5%), M694V heterozygous (16,5%), M694V/M80I (8,5%). Also most common mutations according to allele frequencies were M694V (59%), M680I (10%), V726A (7,2%) respectively. M694V homozygous mutation was found higher in early onset group.

Also the patients of early onset group had more severe disease independent from genetic mutations.

The laboratory examinations during asymptomatic period show that hemoglobin and hematocrit levels were lower; but leukocyte and platelet counts were higher in early onset group than late onset group. During the attack, hemoglobin and hematocrit levels were lower; but leukocyte and CRP levels were higher in early onset group.

Conclusion

The patients who had attacks before age five were found to have more severe disease independent from genetic mutations. Also the higher levels of leukocyte and platelet counts during the asymptomatic period of the early onset patients might be a sign of subclinical inflammation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), serozal ve sinovial membranların tekrarlayan inflamatuvar ataklarına bağlı, ateşin eşlik ettiği, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrıları ile karakterize otozomal resesif geçişli bir otoinflammatuar hastalıktır. Özellikle Akdeniz çevresinde yer alan Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi topluluklarda sık görülmektedir (1).

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığından sorumlu olan MEFV geni 1997 yılında tanımlanmış ve günümüze kadar 335 çeşit mutasyon bildirilmiştir (2-4). En sık görülen mutasyonlar M694V, M680I, M694I, V726A ve E148Q mutasyonlarıdır (5).

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı, hastanın klinik bulgularının değerlendirildiği Tel Hashomer kriterlerine göre konulmaktadır (1,6). Bu kriterlerde tekrarlayan kısa süreli ateş epizodları, ateşe serözit bulgularının eşlik etmesi, erizipel benzeri eritem varlığı, AA tipi amiloidoz gelişimi ve kolşisin tedavisine alınan yanıt sorgulanmaktadır.

Günümüzde AAA hastalığı ciddiyetinin değerlendirilmesinde en sık Pras ve arkadaşları tarafından önerilen skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu skorlama sisteminde hastalığın başlangıç yaşı, aylık atak sayısı, akut veya uzamış artrit durumu, erizipel benzeri eritemin varlığı, amiloidoz gelişimi ve kullanılan kolşisin dozuna göre puanlanarak değerlendirilmektedir (7-9). Çalışmamızın amacı, bu skorlama sisteminde önemli bir parametre olarak belirtilen semptomların başlangıç yaşının hastalığın ağırlığına olan etkisini araştırmaktır. Bunun için 5 yaşından önce semptomların başladığı hastalar ile 5 yaşından sonra semptomların başladığı hastaların karşılaştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA), genellikle ateşin ve ağrının eşlik ettiği, 6-96 saat süren ve tekrarlayan ataklar halinde seyreden, periton, plevra ya da sinoviyal membranların inflamasyonu ile karakterize otozomal resesif geçişli otoinflatuar bir hastalıktır. Özellikle Akdeniz çevresinde Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi topluluklarda sık görülmektedir (1).

2.1.a. Tarihçe

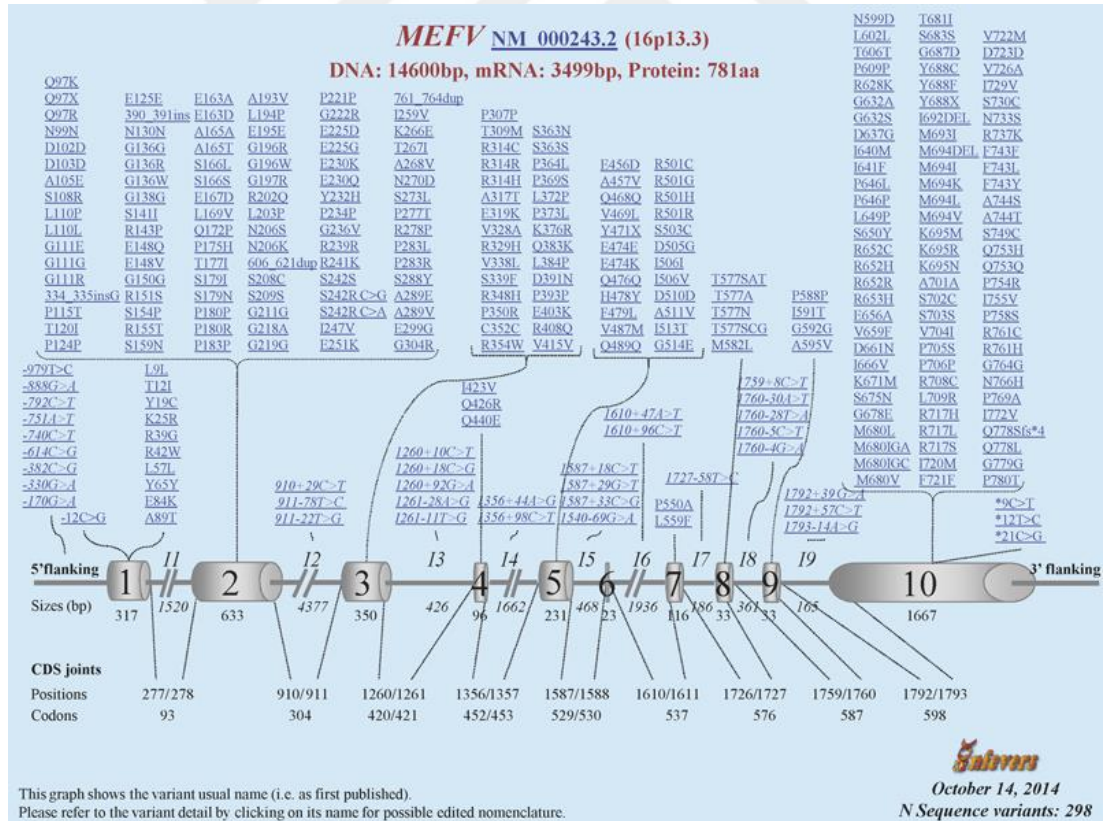
Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığının bilinen ilk tanımlaması, 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından yapılmıştır (10). 1945'te Siegal kendisinde ve 10 Yahudi hastasında benzer bulguların olduğunu fark ederek Benign Paroksizmal Peritonit adını vererek olgu sunumu yapmıştır (11). 1955-1958 yıllarında Sohar ve Heller tarafından AAA ismi verilerek hastalığın ayrıntılı tanımlaması yapılmıştır. 1961 yılında aynı grup, AAA'nın otozomal resesif kalıtım ile aktarıldığını bildirmiştir (10,12,13). 1972 yılında Kolşisin'in kullanımına başlanması ile birlikte AAA ölümcül bir hastalık olmaktan çıkmıştır (14). 1997'de ise AAA'dan sorumlu MEFV geninin tanımlanmasının ardından genetik tanı mümkün hale gelmiştir. (2,3).

2.1.b. Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz Ateşi, Akdeniz etrafında yaşayan topluluklarda; özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeni'ler ve Araplar gibi topluluklarda sık görülmektedir (1). Türkiye'de yapılan çalışmalarda farklı prevelanslarda bildirilmekle birlikte, 1/400-1/1073 prevelansı ile en sık Türklerde görülmektedir (15-19). Türkiye'de 100,000'in üzerinde AAA hastası bulunduğu düşünülmektedir ve taşıyıcılık oranı 1/5 olarak bildirilmiştir (20). İkinci sıklıkla etkilenen topluluk ise 1/500 prevelans ile Ermenilerdir ve taşıyıcılık oranı 1/7 olarak saptanmıştır (20,21). Yahudilerde ise 1/1000 prevalans ile görülmekte ve dünya üzerinde 10,000 kadar AAA hastası Yahudi olduğu tahmin edilmektedir. AAA; Yunanistan, Kıbrıs, İtalya, Almanya, Brezilya, Avustralya ve Japonya gibi ülkelerde de tanımlanmıştır (20,22).

2.1.c. Genetik

Ailesel Akdeniz Ateşi, monogenik kalıtım ile otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. 16. Kromozomun kısa kolu üzerinde (16p13.3) lokalize olan MEFV geni 3505 nükleotid ve 10 ekzondan oluşmaktadır (2,3). Günümüze dek MEFV geninde 335 çeşit mutasyon gösterilmiştir (4). Genellikle nokta mutasyonları şeklinde görülür ve mutasyonların büyük bir kısmı 2, 3, 5 ve özellikle 10. ekzonlarda bulunmaktadır (Şekil 1). En sık görülen mutasyonlar M694V, M680I, M694I, V726A ve E148Q mutasyonlarıdır (5). M694V, V726A gibi mutasyonların kesin patolojik olduğu saptanmış olup, E148Q gibi bazı mutasyonların ise AAA ile ilişkili olmakla birlikte kesin etken olmayabileceği düşünülmektedir (23). R202Q gibi varyantların ise hastalığı tetikleyici etkileri olmadığı, ancak hastalık üzerinde fenotipik değişiklikler yapabileceği düşünülmektedir.



Şekil 1: MEFV geninin yapısı ve bazı mutasyonların gen üzerindeki dağılımı (4)
(Infefers: an online database for autoinflammatory mutations. Copyright. Available at <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infefers/> Accessed (03/2018))

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında etnik ve çevresel etmenlerin etkisi nedeni ile genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirilmesi güçtür. Ancak çalışmalarda, M694V homozigot olan hastaların daha sık atak geçirdikleri ve renal amiloidoz gelişme riskinin daha yüksek olduğunu görülmüştür (24-26). Yine hem M694V homozigot olan ve hem de birleşik heterozigot olan hastaların, M694V mutasyonu olmayan hastalara ve tek mutant alleli olan hastalara göre hastalığın şiddeti açısından daha yüksek risk taşıdıkları bildirilmiştir (27,28). V726A mutasyonu için ise amiloidoz sıklığı daha düşük bulunmuş, bu mutasyonun amiloidoza karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (29). Mustafa Tekin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise AAA'ya sekonder amiloidozu olan 18 hastanın hiçbirinde M694V homozigot saptanmamış, 11 tanesinde V726A heterozigot mutasyonu görülmüştür (30). Günümüzde AAA üzerine yapılan araştırmaların ışığında tüm AAA hastalarının genetik mutasyonuna bakılmaksızın amiloidoz gelişmesi açısından risk altında olduğu kabul edilerek takip ve tedavisinin yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (6).

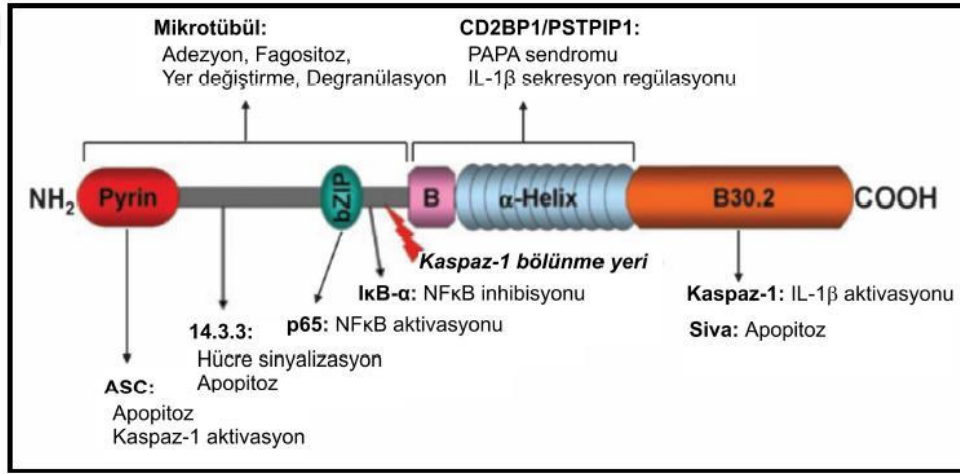
2.1.d. Patogenez

MEFV geni; Uluslararası AAA konsorsiyumu tarafından "Pyrin", Fransız AAA konsorsiyumu tarafından "Marenostin" adı verilen 781 aminoasitlik bir proteini kodlamaktadır. Bu protein nötrofil, monosit, dendritik hücreler ve serozal-sinoviyal fibroblastlar gibi doğal immünite elemanları tarafından sentezlenmektedir. Monositlerden Pyrin sentezi, proinflamatuvar sitokinler interferon gamma (IFN- γ) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) tarafından düzenlenmektedir (31).

Pyrin proteinin yapısal olarak 5 fonksiyonel bölge içermektedir (Şekil 2). Bunlar; (i) *Pyrin* (PyD, PAAD veya DAPIN), (ii) *bZIP*, (iii) *B-box zinc finger*, (iv) alfa heliks, (v) B30.2 bölgeleridir. Her bölge farklı protein etkileşimlerinden sorumludur. PyD bölgesi ASC (*apoptosis-associated speck like protein with a CARD- caspase activation and recruitment domain*) proteini ile etkileşerek interlökin (IL)-1 β aktivasyonunu baskılar (32). *bZIP* bölgesi ise nükleer faktör kappa betayı aktive eder (33). Birçok AAA mutasyonunun ilişkili olduğu B30.2 bölgesi doğrudan kaspaz-1'i inhibe ederek IL-1 β üretimini baskılamaktadır. Ayrıca Pro-IL1 β ile etkileşime girerek IL-1 β sekresyonunu azalttığı düşünülmektedir (34). Alfa heliks bölgesinin ise viral enfeksiyonlara karşı koruyucu etkisi olan TRIM ailesinden proteinler ile etkileşime girdiği

saptanmıştır (35). Sonuç olarak mutant pyrin proteininin varlığı ile konak savunmasında, inflamasyon ve ateş patogeneğinde anahtar rolü oynayan IL-1 β üretimi artmakta ve kontrolsüz IL-1 β salgısı AAA ataklarına neden olmaktadır.

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde bulguların ataklar halinde görülmesi, stres sırasında mutant pyrin proteininin işlevini yerine getirememesi sonucu dengenin inflamasyon lehine bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Barakat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada semptomimetik bir ajan ile katekolamin deşarjı sağlandığında ortaya çıkan bulguların AAA ataklarına benzemesi ve kolşisin tedavisinden fayda görmesi bu teoriyi desteklemektedir (36).



Şekil 2: Pyrin'in yapısı ve etkileşime girdiği proteinler (33)

2.2. KLİNİK

Ailesel Akdeniz Ateşi genellikle çocukluk çağında semptomların başladığı bir hastalıktır. Hastaların %90'ında 20 yaşından önce; %75'inde 10 yaşından önce ilk semptomları görülmeye başlar (12). Türkiye'de AAA tanılı geniş bir hasta popülasyonu ile yapılan bir çalışmada, belirtilerin ortalama 9,6 yaşında başladığı, hastaların ortalama 16,4 yaşında tanı aldıkları görülmüştür (37).

Ailesel Akdeniz Ateşi atağının karakteristik özellikleri; vücudun bir veya birkaç bölgesinde başlayan inflamasyona bağlı ağrı olması, ateşin eşlik etmesi, atakların 1-4 gün kadar sürerek tedavi edilmeden de iyileşmesi ve ataklar arasında hastanın tamamen normal olmasıdır. Atak sıklığı haftada bir ile 3-4 ayda bir olacak şekilde değişebilmektedir (9).

2.2.a. Ateş

12-72 saat kadar süren ateşli ataklar AAA'nın temel bulgusudur. Erken çocukluk döneminde, özellikle 2 yaşından önce AAA ataklarında tek başına ateş klinik bulgu olarak görülüp, hastalığın diğer karakteristik semptomları eşlik etmeyebilir. Bu nedenle enfeksiyona bağlı ateşten ayırıcı tanısını yapmak güç olabilir (38).

2.2.b. Peritonit

Karın ağrısı AAA ataklarının en sık bulgularındandır. Hafif bir şişkinlik hissinden akut batın tablosuna kadar geniş bir yelpazede görülebilir. Genellikle peritonit gelişmesine bağlı ağrı hızlıca tüm batına ve bazen göğse yayılır. Lokalize karın ağrısı gelişmesi durumunda ise akut apandisit, akut kolesistit gibi tanılarla karışarak AAA tanısının gecikmesine ve gereksiz operasyonlara neden olabilir (39). Peristaltik hareketlerin baskılamasına bağlı olarak kabızlık eşlik edebilir (40). Tekrarlayan peritonitler sonucu nötrofillerden zengin ekzudanın organize olması ile batın içinde fibröz adezyonlar gelişebilir (41).

2.2.c. Plörit

Göğüs ağrısı çocukluk çağında AAA atağının sık bulgularından biridir. Çoğu hastada tek taraflı azalmış solunum sesleri duyulur. Çekilen akciğer grafilerinde plevral efüzyon görülebilir (42).

2.2.d. Artrit

Ailesel Akdeniz Ateşi atağının çocuklardaki en sık 3. bulgusu eklem ağrısıdır. Çoğunlukla alt ekstremitelerde tek bir büyük eklemi tutan eroziv olmayan bir artrit görülür. Bazı vakalarda üst ekstremitelerde de etkilenebilir. Ayrıca çocukluk çağında birden çok eklemde simetrik veya asimetrik tutulumu da rastlanabilen bir durumdur (43). Artrit semptomları genellikle atak sonrası düzelir, ancak kronik artrit olguları da bildirilmiştir (44). Kronik artritte sıklıkla kalça ve diz eklemi etkilenir. Haftalar ve aylar sürebilir. Akut artritden farkı ise destrüksiyona sebep olmasıdır (45).

Spondiloartropati, AAA'nın kronik artritinin özel bir formudur. HLA-B27 ile ilişkisiz olan bu durum tek veya çift taraflı sakroileit, tekrarlayan entezit şeklinde görülebilir. Kolşisine iyi yanıt vermez. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlardan

(NSAID) fayda görülebilir. Çoğunlukla erişkin hastalarda görülmesine karşın çocukluk çağında da görülebilir (46).

2.2.e. Perikardit

Perikardit nadir görülen bir atak bulgusudur. Çalışmalarda AAA hastalarının perikardit prevalansının, genel popülasyondan yüksek olduğu saptanmıştır (47). Çocukluk çağında AAA atağı sırasında subklinik perikarditin çok daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir (48).

2.2.f. Cilt Lezyonları

Çocukluk çağında AAA atağı sırasında purpurik döküntüler, anjionörotik ödem, avuçiçi ve ayak tabanında diffüz eritem, cit soyulmaları, Raynaud fenomeni ve subkütan nodüller görülebilir (49). Erizipel benzeri cilt lezyonu AAA'nın spesifik bir bulgusu sayılmaktadır. Sıklıkla kırmızı yama şeklinde, ağrılı, sıcak, ayak sırtında veya tibia önyüzünde lokalize bir lezyon olup artrite eşlik edebilir. Erizipel benzeri döküntü gelişen hastalarda, hastalığın daha ağır seyredebileceği, amiloidoz gelişebileceği ve M694V mutasyon varlığı düşünülebilir (8,50-52).

2.2.g. Akut Skrotum

Çocuklarda akut skrotum bulgusu tunica vaginalis inflamasyonuna bağlı, tek taraflı, giderek artan bir şişlik ve ağrı ile karakterizedir. Nadiren bilateral tutulum olabilir. Akut skrotum, AAA atağının ilk bulgusu olarak görülebilir (53). Testiküler torsiyondan ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Bunun için testis ağrısı olan her hastaya ultrason çekilmelidir (54).

2.2.h. Myalji

Ataklar sırasında genellikle kendiliğinden veya egzersizle başlayan, ağırlıkla alt ekstremitenin etkilendiği myaljiler görülebilir. NSAID'den fayda görür. Ancak karın ağrısı, artrit veya ishalin eşlik ettiği uzun süreli febril myaljiler M694V mutasyonu varlığında görülebilir. Steroidlere gereksinim duyulabilir (55).

2.2.1. Nörolojik Bulgular

Kohort çalışmalarda erişkinlerde AAA ile multipl skleroz, serebrovasküler olaylar ve posterior reversibl lökoensefalopati sendromu ilişkili bulunmuştur (56,57). Çocuk hastalarda ise ataklar sırasında baş ağrısı, konvülziyon ve aseptik menenjit görülebilmektedir (58).

2.2.j. Vaskülit

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında yapılan çalışmalarda Henoch Schonlein purpurası (HSP) ve Poliarteritis nodosa (PAN) prevalansının arttığı saptanmıştır (59). AAA hastalarında HSP'nin daha küçük yaşlarda ortaya çıktığı, daha fazla ödem eşlik ettiği, inflamasyon belirteçlerini daha fazla yükselttiği görülmüştür (60). AAA'nin eşlik ettiği PAN hastalarının ise daha iyi seyirli olduğu gözlenmiştir (61).

2.3. LABORATUVAR BULGULARI

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi henüz yoktur. Ataklar sırasında çalışılan tetkiklerde lökositoz, periferik yaymada sola kayma; eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, beta-2 mikroglobulin, haptoglobulin, C3 ve C4 artışı görülebilir. Geçici albüminüri ve hematürilere rastlanabilir (62). Ancak trombositoz ve ferritin düzey artışı ataklarda beklenen bir bulgu değildir. AAA'nın asemptomatik döneminde dahi subklinik inflamasyona bağlı akut faz reaktanlarında yükseklik saptanabilir (63,64). Subklinik inflamasyonu gösteren en iyi laboratuvar bulgusunun SAA olduğu düşünülmektedir (65). Son çalışmalarda atak sırasında solubl IL-2 Reseptör düzeyinde saptanan artışın AAA'nın aktivite kriterlerinden biri olabileceği bildirilmiştir (66).

2.4. TANISAL YAKLAŞIM

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı klinik bulgular ışığında konulur ve genetik mutasyon sonuçları ile desteklenir. Hastaların büyük bir kısmında bulgular çocukluk çağında başlamasına rağmen, yetişkinler için geliştirilen tanı kriterleri kullanılmaktadır (67). Tanıda en sık Tel Hashomer kriterleri (Tablo 1) kullanılıp, çocuklarda

amiloidoz ve erizipel benzeri eritem oranı düşük olduğundan klinikte uygulanabilirliği güçtür (1,6). Çocukluk çağında atak bulguları ve seyri erişkinlere göre farklı olduğundan Livneh ve arkadaşları belirlenen kriterlerin (Tablo 3) kullanılmasında da zorluklar yaşanmaktadır (6). 2009 yılında Türk AAA grubu tarafından çocuklar için yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2) (68). Türk hastalarda bu kriterlerden iki tanesinin varlığı ile sensitivitesi %88,8, spesifisitesi %92,2 saptanmıştır. Fransa’da yapılan bir çalışmada ise Tel Hashomer kriterleri ile karşılaştırılmış, sensitivitesi %99, spesifisitesi %45 saptanmıştır. Bu kriterlerden üçünün varlığı ile sensitivite %77’ye düşmüş, ancak spesifisite %95’e yükselmiştir (69).

Tablo 1. Tel Hashomer Tanı Kriterleri (1,6)

Major Kriterler	Minör Kriterler
1. Serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları	1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Yatıklaştırıcı bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz varlığı	2. Erizipel benzeri eritem varlığı
3. Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt alınması	3. Birinci derece akrabalarında AAA varlığı
Kesin tanı: 2 major kriter veya 1 major + 2 minör kriter	
Olası tanı: 1 major + 1 minör kriter	

Tablo 2. Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından önerilen Türk Pediatrik Ailevi Akdeniz Ateşi tanı kriterleri (68)

Kriter	Açıklama
1. Ateş	Aksiller vücut ısısı > 38°C, 6-72 saat süren, ≥3 atak
2. Karın ağrısı	6-72 saat süren, ≥3 atak
3. Göğüs ağrısı	6-72 saat süren, ≥3 atak
4. Artrit	6-72 saat süren, ≥3 atak, oligoartrit
5. Aile öyküsü	
Kesin tanı için en az 2 kriter bulunmalıdır.	

Tablo 3. Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri (6)

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1-4'teki tipik ataklar	
1. Peritonit (generalize)	1. İnkomples göğüs atakları
2. Plevrit (tek taraflı) veya perikardit	2. İnkomples artrit atakları
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	3. Egzersizle bacak ağrısı
4. Tek başına ateş	4. Kolşisine iyi yanıt
5. İnkomples abdominal ataklar	
DESTEKLEYİCİ ÖLÇÜTLER	
1. Ailede AAA öyküsü	8. Lökosit, ESR, SAA, fibrinojen
2. Uygun etnik köken	düzeylelerinden bir veya daha fazlasında
3. 20 yaşından önce başlaması	patolojik sonuçlar ile seyreden geçici
4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak	inflamatuvar yanıt
5. Kendiliğinden geçmesi	9. Aralıklı proteinüri, hematüri
6. Ataklar arası bulgusuz dönem	10. Appendektomi veya tanısal
7. Ailede akraba evliliği öyküsü	laparatomisi
TİPİK ATAKLAR	İNKOMPLES ATAKLAR
1. Tekrarlayıcı (aynı yerde 3'ten çok),	Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi
2. Ateşli (rektal, 38 derece veya daha	veya ikisi bakımından tipik ataklardan
yüksek)	farklı, ağırlı ve tekrarlayıcı ataklardır
3. Kısa süreli (12 saat-3 gün)	1. Normal veya 38 °C'den düşük ateş
nöbetlerdir.	2. Klasik nöbetlerden daha uzun veya
	daha kısa nöbetler
	3. Abdominal ataklar esnasında
	peritonit bulgularının olmaması
	4. Lokalize abdominal ataklar
	5. Spesifik yerlerden başka yerleri
	tutan artrit
Kesin tanı için;	
1 veya daha fazla majör ölçüt veya	
2 veya daha fazla minör ölçüt veya	
1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici ölçüt veya	
1 minör ölçüt ile birlikte destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesinin varlığı gerekmektedir.	

2.4.a. Hastalık Ciddiyetinin Belirlenmesi

Günümüzde AAA ciddiyetinin değerlendirilmesinde en sık Pras ve arkadaşlarının yaptığı skorlama sistemi kullanılmaktadır (Tablo 4) (7-9). Bu skorlama sistemi pediatrik hastalar için tekrar düzenlenmiş, kolşisin dozunun yaşa göre uygunluğu kriter alınarak puanlama yapılması önerilmiştir (78,100).

Tablo 4. Pras ve arkadaşlarının önerdiği hastalık ağırlığı skorlaması (7-9)

PARAMETRE	ÖZELLİK	PUAN	
Başlangıç yaşı (yıl)	>31	0	
	21-31	1	
	11-20	2	
	6-10	3	
	<6	4	
Aylık atak sayısı	<1	1	
	1-2	2	
	>2	3	
Artritin özelliği	Akut	2	
	Uzamış	3	
Erizipel benzeri eritem varlığı		2	
Amiloidoz varlığı		3	
Kolşisin dozu (mg/gün)	1	1	Pediatrik hasta için kolşisin dozu: Yaşa göre*; Düşük 0 puan Uygun 1 puan Yüksek 2 puan
	1,5	2	
	2	3	
	>2	4	
Toplam puan hesaplanır; 3-5 puan Hafif, 6-8 puan Orta, 9 puan ve üzeri Ciddi Hastalık olarak sınıflandırılır.			
*Yaşa göre uygun dozlar: 5 yaş altı için 0.5 mg/gün, 5-10 yaş için 1 mg/gün, 10 yaş üzeri için 1,5mg/gün olarak değerlendirilecektir.			

2.5. AYIRICI TANI

Ailesel Akdeniz Ateşi ataklarında birçok sistemi ilgilendiren belirti ve bulgular olması nedeniyle tanı konulmadan önce dışlanması gereken hastalıklar vardır. Ayırıcı tanıda akut batın kliniği yapan cerrahi hastalıklar, pyelonefrit, idrar yolu enfeksiyonları, pelvik inflamatuvar hastalıklar, pankreatit, Behçet hastalığı, siklik nötropeni, inflamatuvar barsak hastalıkları, abdominal angina düşünülmelidir. Hasta-

nın tekrarlayan göğüs ağrısı atakları varsa enfeksiyöz plöroperikardit, otoimmün plöroperikardit, rekürren benign perikardit, rekürren pulmoner emboli ile ayırıcı tanısı gerekebilir. Skrotal atakları olan bir hastada ise testis torsiyonu, epididimit, orşit, Behçet hastalığı akılda tutulmalıdır (70).

Periyodik ateş tablolarıyla seyreden diğer herediter febril sendromlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bunlar Hiperimmünglobulin D Sendromu (HIDS), Tümör nekrozis faktör asosiyel periyodik ateş sendromu (TRAPS), Muckle-Wells Sendromu (MWS), Ailesel soğuk otoinflamatuar sendrom (FCAS), Kronik infantil kutanöz artropati (CINCA) ve Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenit'tir (PFAPA) (Tablo 5).

HIDS otozomal resesif kalıtmı, ateş, karın ağrısı, artrit ve deri lezyonları ile ataklar halinde seyreden bir hastalıktır. Mevalonik asit kinaz enzimini kodlayan gen mutasyonları ile ilişkilidir. Aşılama, enfeksiyonlar, travma, fiziksel ve psikolojik stresin atakları tetiklediği bildirilmiştir. Bu nedenle ilk atak genellikle süt çocukluğu döneminde başlar. AAA'dan ayırt edilebilecek özellikleri atakların daha uzun sürmesi, peritonit tablosu gözlenmemesi, servikal lenfadenopati varlığı, simetrik oligoartrit, jeneralize makülopapüler cilt lezyonları ve yüksek IgD bulunması sayılabilir (71,72).

TRAPS, TNF Reseptör geninin otozomal dominant mutasyonları sonucu oluşmaktadır. Genellikle 1 haftadan uzun süren ateş, karın ağrısı ve ciddi kas ağrıları atakları ile karakterizedir. Gezici erizipel benzeri döküntüler, ağrılı konjonktivit, periorbital ödem, uzun atak süresi ile AAA'dan ayrılabilir (73).

FCAS'ta genellikle süt çocukluğu döneminde başlayan soğukun indüklediği ateş, döküntü ve artralji atakları görülür. Otozomal dominant geçişlidir (73).

MWS'de tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artrit ve ürtikeryal döküntü atakları görülür ve otozomal dominant geçişlidir. İki taraflı sensorinöral işitme kaybı, konjonktivit, üveit eşlik edebilmektedir (73).

CINCA merkezi sinir sisteminin kalıcı etkilendiği, ürtikeryal döküntü ile başlayıp yerine kaşıntısız maküler bir lezyona bırakan, sekel bırakan artropati bulguları eşlik eden bir sendromdur. Kronik aseptik menenjit, mental retardasyon, konvulziyon ve spastisite görülebilmektedir (73, 74).

PFAPA 20 yaşından küçük hastalarda, ayda bir tekrarlayan ateş atakları ve eş zamanlı aftöz stomatit, faranjit, hipertrofik tonsiller, servikal lenfadenopati ile karakterizedir. Ataklar 24-48 saat kadar sürer. Hastaya prednizolon uygulaması sonrası 2-4 saat içinde hızlıca gerilemesi PFAPA için tanısaldır (73).

Tablo 5: Periyodik ateş sendromları ve ayırıcı tanıları (73)

	AAA	HIDS	TRAPS	FCAS	MWS	CINCA
Kalıtım	OR	OR	OD	OD	OD	OD
Kromozom lokasyonu	16p13	12q24	12p13	1q44	1q44	1q44
Gen	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS1 (NLRP3)	CIAS1 (NLRP3)	CIAS1 (NLRP3)
Mutant Protein	Pyrin	Mevalonat kinaz	TNFR tip1	Kriyopyrin	Kriyopyrin	Kriyopyrin
Yaş	<20	<1	<20	<1	<20	<1
Atak süresi	1-3gün	4-6 gün	>7 gün	<2 gün	1-2gün	?
Batın tutulumu	Peritonit	Spleno-megali	Peritonit			Hepatosplenomegali
Cilt tutulumu	Erizipel benzeri döküntü	Makülo-papüler döküntü	Gezici döküntü	Soğukla ilişkili ürtiker	Ürtiker benzeri döküntü	Ürtiker benzeri döküntü
Eklem tutulumu	Mono-artrit	Artralji, bazen oligoartrit	Oligoartralji	Artralji		Epifizyel kemik formasyonu, kronik artrit, artropati
Ayrt edici özellik	Erizipel benzeri eritem	Servikal LAP	Gezici döküntü, şiddetli myalji, periorbital ödem, konjonktivit	Soğukla ilişkili ürtiker	Sensörinöral işitme kaybı, konjonktivit	Kronik aseptik menenjit, SNIK, artropati
Laboratuvar			IgD yüksekliği, mevalonik asidüri			
Amiloidoz	Sık	Nadir	Sık	Nadir	Sık	Nadir
Hiperimmünglobulin D sendromu (HIDS), Tümör nekrozis faktör asosiyeye periyodik ateş sendromu (TRAPS), Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom (FCAS), Kronik infantil kutanöz artropati (CINCA), Muckle-Wells sendromu (MWS)						

Behçet Hastalığı da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hatalıklardandır. Ateşli ataklara artrit, karın ağrısı, epididimit eşlik edebilir. Tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit, eritema nodosum varlığı Behçet Hastalığını düşündürür.

2.6. TEDAVİ

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin tedavisinde amaç inflamasyonu baskılayarak atakları engellemek ve sekonder amiloidoz gelişimini önlemektir. 1972'de kolşisinin düzenli kullanımının AAA ataklarını engellemekte olduğunu bildirilmesinin ardından yapılan çalışmalarda da amiloidoz gelişimini önlemekte etkili olduğu gösterilmiştir (14,75,76).

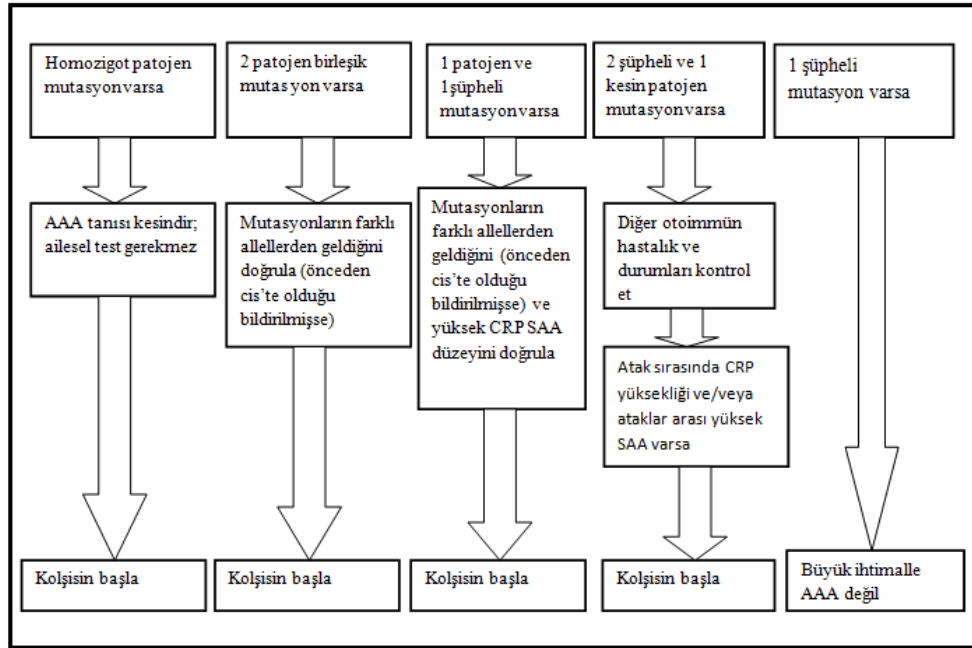
Kolşisin yağda çözünürlüğü yüksek bir ilaç olduğundan vücuda alındıktan sonra hızla dokulara geçer. Oral alım sonrası 2 saat içinde plazma konsantrasyonu pik yapar. Serum yarılanma zamanı yaklaşık 20 saat sürer. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir (77). Kolşisinin etki mekanizması konusunda çeşitli teoriler mevcuttur (Tablo 6).

Tablo 6: Kolşisinin muhtemel etki mekanizmaları (Familial Mediterranean Fever © Springer International Publishing Switzerland 2015)

Anti-inflamatuar etki	Mekanizma
Kemotaksin azalması	Mikrotübüllerin stabilizasyonu ve inhibisyonu, lökositlerden kemotaksik faktörlerin salınımının engellenmesi
Fagositozun baskılanması	Mikrotübüllerin depolimerizasyonu ve stabilizasyonu
Kapiller damar duvarından geçişin azalması	Nötrofillerde ve endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin üretiminin azalması
Nötrofillerin proinflamatuvar fonksiyonlarının baskılanması	Polimorfonükleer lökositlerde lizozomal degranülasyonun azalması, lökotrien T4 salınımının azalması, hücrel AMP'nin artması, Progtoglandin E2 üretiminin artması, tirozin fosforilasyonunun inhibisyonu, vasküler hücrelerde nitrik asit sentetazın inhibisyonu
Mutant pyrin proteini ile muhtemel etkileşim	Polimorfonükleer lökositlerde kolşisin yüksek konsantrasyonu
Apoptosisin indüklenmesi	Onkogenlerin fosforilasyonunun indüklenmesi
Hücrel immünitenin baskılanması	IL-1 üretiminin, Ig sekresyonunun, histamin salgısının ve HLA-DR ekspresyonunun baskılanması

Çocuklarda kolşisin dozu ayarlaması vücut ağırlığına ve hastanın yaşına göre yapılmaktadır. İlacın 0,07 mg/kg/gün dozunda verilmesi önerilmekte olup; basitçe 5 yaşından küçük çocuklarda 0,5 mg/gün; 5-10 yaş arası çocuklarda 1 mg/gün; 10 yaşından büyük çocuklarda 1,5 mg/gün ile tedavi başlanabilir. Cevap vermeyen hastalarda, tercihen 0,25 mg/gün dozunda artışlarla en fazla 2 mg/güne kadar yükseltiler (78). 1,5 mg/günden yüksek tedavi kullanan hastalarda tedavinin iki doza bölünmesi önerilmektedir (18). Kolşisin sadece atak sırasında kullanıldığında etkili değildir. Esas etkisi düzenli kullanıldığında görülmektedir. Tek bir dozun bile atlanması atağa sebep olabilmektedir. Bu nedenle yaşam boyu kullanılması ve tedavi şemasına sıkı sıkıya uyulması gerekmektedir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise tedavi izleminde dikkatli olunmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği olan (Glomerüler filtrasyon hızı; GFR<10ml/dk) hastalarda doz %50 azaltılmalıdır (78).

MEFV genetik analizi sonucu görülen bir hastalara kolşisin başlanma kararı alınırken Şekil-3'teki algoritmaya uygun hareket edilmesi önerilmektedir. (79).



Şekil 3: AAA tedavi algoritması (79)

Kolşisinin en sık görülen yan etkisi yumuşak gayta, ishal, karın ağrısı ve karında rahatsızlık hissidir. İshalin ortaya çıktığı durumlarda doz azaltılıp, ishal geçtikten sonra tekrar artırılabilir. Transaminaz yüksekliği, laktoz intoleransı,

myopati, nöropati, pansitopeni ve nadiren döküntü de görülebilir. Özellikle GFR'si düşük olan olgularda ciddi myopatiye yol açabilir (37). Kolşisinin büyüme üzerine herhangi bir olumsuz etkisi bildirilmemiştir (80,81). Ayrıca ilaç kullanımı ile fertilizasyonda azalma, düşük, ölü doğum riskinde artış saptanmamıştır (18,82).

Kolşisinin toksik etkileri serum düzeyi 5 ng/ml üzerine çıkması ile görülmeye başlar. Ateş, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ile başlayan hipovolemik şok, akut oligürik böbrek yetmezliği, myokardial yetmezlik, asendan paralizi, akut respiratuar distres sendromu, kemik iliği baskılanması, multiorgan yetmezliği, konvulziyon, deliryum tablolarına uzanan bir spektrumda görülebilir. Kolşisin intoksikasyonuna bağlı ölümlerin 7 mg/gün dozundan sonra görüldüğü bildirilmiştir. Bilinen bir antidotu yoktur, diyaliz, exchange transfüzyon ve plazma exchange yöntemleri yararsızdır (78,83).

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının kolşisine cevabı değerlendirildiğinde, hastaların %60-70'inde tam remisyon, %15-30'unda kısmi remisyon (atakların süresi ve ağırlığı azalır) ve %5-10'unda ise cevapsız olarak saptanmıştır (78). Tedavi etkinliğinde gözlenen kişisel farklılıkların; genetik yatkınlık ve çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir ve temel olarak 3 faktöre bağlanmaktadır. Bu faktörler; (i)tedaviye başlangıç anında böbrek tutulumunun düzeyi, (ii)kullanılan ilaç dozu ve (iii)tedaviye başlandığı andaki histopatolojik bulgulardır. Atakları önlemek için daha küçük dozlar yeterli olabilmesine karşın amiloidozu önlemek için en az 1mg/gün kullanılması gerekmektedir (84).

Kolşisin dirençli olguları tanımlayabilmek için tedavi yanıtını gösteren FMF50 kriterleri belirlenmiştir (85). Bu kriterler; "(i)tedavi ile atak sıklığında değişim yüzdesi, (ii) tedavi ile atak süresindeki değişim yüzdesi, (iii) hastanın global hastalık değerlendirme ölçeği, (iv) Hekimin global hastalık değerlendirme ölçeği, (v) tedavi ile artrit ataklarındaki değişim yüzdesi, (vi) tedavi ile birlikte CRP, ESR veya SAA seviyelerindeki değişim yüzdesi" olarak sıralanabilir. Tedaviye yanıt alındığı söylenebilmesi için son 3-6 ay içinde kötüleşme olmaksızın 6 kriterin 5'inde %50 düzelme olmalıdır (85).

Kolşisin dirençli vakalar için çeşitli immün supresif ajanlar önerilmektedir. İlk tercih edilecek ilaç; IL-1 reseptör antagonisti Anakinra'dır ve birçok yayında hastalık

kontrolünde etkili olabildiği bildirilmiştir (86,87). Önerilen başlangıç dozu 1-2 mg/kg/gündür ve subkütan enjeksiyon ile günlük kullanılması gerekir. Monoklonal anti-IL1 β antikoru Kanakinumab, kolşisin dirençli hastalarda tercih edilebilecek diğer bir ajandır. 2-4 mg/kg dozunda aylık enjeksiyonlar şeklinde kullanılır (88). Riloncept ise haftalık 2.2mg/kg dozunda kullanılır ve yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada atak sıklığını azalttığı, ciddi bir yan etki görülmezsizin yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (89).

Ailesel Akdeniz Ateşi atakları sırasında semptomatik tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Hafif ataklarda nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Steroidlerin tedavide yeri yoktur. Ataklar sırasında kolşisin dozunu arttırılmasının şikayetleri azaltıcı bir etkisi izlenmemiştir (78).

Renal amiloidoza bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalar, diğer böbrek yetmezlikleri gibi tedavi edilmelidir. İdame kolşisin tedavisi alan AAA hastalarında canlı donörden transplantla uzun dönem bulgular genel transplant popülasyonu ile benzerdir (90).

2.7. AMİLOİDOZ

Amiloidoz, çeşitli organlarda AA tipi fibriler proteinlerin depolanması ile karakterize olup AAA'nin prognozu belirleyen en önemli komplikasyonudur. Böbrek en sık tutulan organ olmakla birlikte gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, adrenal bez, kalp, akciğer ve tiroid bezi de etkilenebilir. Kolşisinin kullanımından önce renal amiloidoz genellikle 40 yaşından önce görülmekte olup ve bildirilen en genç vaka 3 yaşındaki bir AAA hastası idi (12). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise kolşisin öncesi amiloidoz gelişimi %60'larda iken, kolşisin sonrası %13'lere kadar indiği saptanmıştır (37,75). Buna rağmen AAA'da mortalitenin en önemli sebebi olarak amiloidoz karşımıza çıkmaktadır (91,92). AAA'da kronik inflamasyona bağlı doku hasarı sonucu SAA seviyelerinin artışı ve monositlerden salgılanan matriks metalloproteinaz enzimlerinin etkisi ile amiloid depolandığı düşünülmektedir (93,94). SAA1 gen izotipinin önemli bir etken olduğu öngörülmektedir (51,95).

AAA'da renal amiloidoz gelişmesi sonucu önce intermittant, sonra devamlı proteinüri görülür. Progresif seyirli nefropati sonucunda proteinüri başlangıcından

yaklaşık 2-13 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (40). Bu nedenle AAA tanılı hastaların idrarda protein düzeyleri düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

AAA'ya ikincil görülen amiloidozda klinik tablo iki farklı şekilde ortaya çıkmaktadır. Tipik ataklardan sonra görülen amiloidoz Fenotip 1, ailesinde AAA öyküsü olan bireylerde tipik ataklar olmadan gelişen amiloidoz Fenotip 2 olarak adlandırılır. Fenotip 2 hastalarının varlığı nedeniyle atakların sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsız olarak amiloidozun geliştiği düşünülmektedir (96).

Amiloidozun tanı yöntemi biyopsidir (97). En yüksek doğruluk oranı böbrek biyopsisi ile sağlanırken rektal submukozal biyopsi ise %70-80 doğruluk oranı ile şüpheli vakalarda kullanılabilen bir yöntemdir (70). Amiloidozu göstermek için persistan proteinüri saptanan AAA hastalarına böbrek biyopsisi yapılması önerilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniği tarafından takip edilen Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı almış hastalardan 5 yaş ve altında ilk semptomları başlayan rastgele 100 hasta ile 5 yaş üzerinde semptomları başlayan rastgele 100 hasta seçilerek çalışmaya alınmıştır. Hastalar 0-18 yaş grubunda seçilmiştir. Retrospektif olarak dosya taraması yapılmıştır. Hastaların düzenli takibine devam etmemesi, takibi sırasında rutin çalışılan ve/veya atak sırasında çalışılan tetkiklerinde eksik parametre olması durumunda ve genetik mutasyonu normal olan veya normalin varyantı kabul edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışma için İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar sayısı: 2018/03)

Hasta dosyalarından hastanın kimlik bilgileri, yaşı, doğum tarihi, akraba evliliği durumu, tanıya kadar geçen süre, ilk semptom yaşı, ilk semptomu, atak sıklığı, atak süresi, kullandığı kolşisin dozu, kolşisin kullanım süresi, aile öyküsü bilgileri alındı. Hastanın atakları sırasında ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artralji, artrit, myalji,

erizipel benzeri eritem, oral aft bulgularının eşlik edip etmediği not alındı. Hastanın MEFV gen mutasyon analizi, rutin takipleri sırasında asemptomatik dönemde bakılan ve atak sırasında bakılan hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit düzeyi; lökosit, nötrofil, trombosit sayıları, CRP, ESR, SAA, İdrarda protein ve kreatinin miktarı, idrarda protein/kreatinin oranı kullanıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 24.0 istatistik paket programı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında t testi ve varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

AAA tanısı almış olup, ilk semptomları 5 yaş ve altında başlayan hastalar “Grup-1”, 5 yaşın üzerinde başlayan hastalar ise “Grup-2” olarak adlandırılmıştır.

Hastalar demografik bulguları açısından değerlendirildiğinde; tüm olguların %48,5’i erkek (n=97), %51,5’i kız (n=103) idi. Erkek/kız cinsiyet oranı 0,94 saptandı. Grup-1’deki olguların 57’si kız, Grup-2’deki olguların 46’sı kız idi. Cinsiyet açısından her iki grubun benzer olduğu görüldü ($X^2=2.422$; $p=0.120>0.05$) (Tablo 7). Hastaların yaş ortalaması Grup-1’de $9,65\pm 3,83$ iken, Grup-2’de $13,78\pm 3,09$ idi. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması $11,71\pm 4,04$ idi (Tablo 7).

Tüm hastaların anne babaları arasındaki akraba evliliği oranı %28 idi. Grup-1’de akraba evliliği hastaların 35’inde var iken, Grup-2’de hastaların 21’inde vardı. Grup-1’de akraba evliliği görülme oranı daha sık saptandı ($X^2=4.861$; $p=0.027<0.05$) (Tablo 7).

Ailede AAA öyküsü Grup-1’de hastaların 26’sında (8’i birinci derece akrabalarda, 18’i ikinci derece akrabalarda) mevcutken, Grup-2’deki hastaların 30’unda (5’i birinci derece, 25’i ikinci derece akrabalarda) vardı. Aile öyküsü açısından her iki grup arasında fark saptanmadı ($X^2=0.397$; $p=0.529>0.05$) (Tablo 7).

Kardeşlerinde AAA öyküsü Grup-1'deki olguların 16'sında var iken Grup-2'deki olguların 14'ünde vardı. Kardeşlerinde AAA öyküsü her iki grupta benzer oranlarda bulundu ($X^2=0.157$; $p=0.692>0.05$). (Tablo 7)

Tablo 7: Hastaların demografik verileri

Özellik		Tüm hastalar	Grup-1	Grup-2	
Yaş ortalaması (yıl)		11,71 ± 4,04	9,65 ± 3,83	13,78 ± 3,09	
	En küçük	3,1	3,1	6,5	
	En büyük	18	17,9	18	
	Ortanca	11,7	8,5	14,6	
Özellik		n=200 (n / %)	n=100 (n / %)	n=100 (n / %)	p*
Cinsiyet	Erkek	97 %48,5	43	54	$X^2=2.422$ $p=0.120$
	Kız	103 %51,5	57	46	
Akraba evliliği	Var	56 %28	35	21	$X^2=4.861$ $p=0.027$
	Yok	144 %72	65	79	
Aile öyküsü	Var	56 %28	26	30	$X^2=0.397$ $p=0.529$
	Yok	144 %72	74	70	
Kardeş öyküsü	Var	30 %15	16	14	$X^2=0.157$ $p=0.692$
	Yok	170 %75	84	86	
t: t testi, $p<0.05$, X^2 : ki kare testi Grup-1: 5 yaş ve altında ilk semptomları başlayan hastalar Grup-2: 5 yaşından sonra ilk semptomları başlayan hastalar *Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Grup-1 ve Grup-2'nin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.					

Hastaların klinik bulgularının başladığı ortalama yaş; Grup-1'de $2,37\pm 1,19$, grup-2'de $8\pm 2,39$ saptandı. Tüm hastaların ilk semptomlarının görüldüğü yaş ortalaması ise $5,18\pm 3,39$ idi. Hastalar içinde ilk semptomları en erken 1 aylıktan başlamış bir hasta mevcut olup 1 yaş ve altında semptomları başlayan toplam 24 hasta vardı. (Tablo 8)

Hastaların semptomları başladıktan sonra tanıları koyulana kadar geçen süre ortalama $2,19\pm 1,99$ yıl saptandı. Grup-1 olgularında $2,42\pm 2,41$ yıl (min:0,25 maks:12),

Grup-2 olgularında 1,95±1,43 yıl (min:0,25 maks:7) olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.093>0.05) (Tablo 8).

Çalışmadaki hastaların AAA atağı özellikleri değerlendirildiğinde; hastaların 4,10±1,70 hafta aralıklarla; 2,28±0,71 gün süre ile atak geçirdikleri saptandı. Grup-1 olgularda 3,47±1,60 hafta aralıklarla 2,23±0,72 gün; Grup-2 olgularda 4,74±1,57 hafta aralıklarla 2,34±0,70 gün sürmekte idi. Atak sıklığı Grup-1’de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,000<0.05), atak süresi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,256>0.05). (Tablo 8)

Tablo 8: Hastaların tanı sürecindeki özellikleri

		Tüm hastalar (n=200)	Grup-1 (n=100)	Grup-2 (n=100)	t**	p**
		Ort± Ss	Ort± Ss	Ort± Ss		
İlk semptom yaşı (yıl)		5,18±3,39	2,37±1,19	8±2,39	-21.056	0.000
Tanıya kadar geçen süre (yıl)		2,19±1,99	2,42±2,41	1,95±1,43	1.687	0.093
Atak sıklığı (hafta)		4,10±1,70	3,47±1,60	4,74±1,57	-5.645	0.000
Atak süresi (gün)		2,28±0,71	2,23±0,72	2,34±0,70	-1.138	0.256
Kolşisin dozu (mg/gün)		1,15±0,36	1,06±0,37	1,24±0,33	-3.591	0.000
Kolşisin kullanım süresi (yıl)		3,87±2,56	4,33±2,9	3,41±2,08	2.240	0.011
		n=200 (n / %)	n=100 (n / %)	n=100 (n / %)	p**	
Yaşa göre kolşisin dozu*	Düşük	52 (%26)	23	29	X²=9.965 p=0.007	
	Uygun	132 (%66)	63	69		
	Fazla	16 (%8)	14	2		
t: t testi, p<0.05, Ort: ortalama değer, Ss: standart sapma, X ² : ki kare testi Grup-1: 5 yaş ve altında ilk semptomları başlayan hastalar Grup-2: 5 yaşından sonra ilk semptomları başlayan hastalar *0-5 yaş için 0,5 mg/gün ; 5-10 yaş için 1 mg/gün ; 10 yaş üzeri için 1,5 mg/gün uygun doz olarak kabul edilmiştir. **Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Grup-1 ve Grup-2’nin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.						

Hastaların çalışmaya dahil edildikleri sırada kullanmakta oldukları kolşisin dozları tüm hastalar için $1,15 \pm 0,36$ mg/gün iken; Grup-1 olgularında $1,06 \pm 0,37$ mg/gün, Grup-2 olgularında $1,24 \pm 0,33$ mg/gün olduğu görüldü. Grup-2'deki olguların kullanmakta olduğu günlük kolşisin dozu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 8). Her hastanın kullanmakta oldukları günlük kolşisin dozları kendi yaş grubuna önerilen uygun doz ile karşılaştırıldı (78). Grup-1'de olguların %14'ünün, Grup-2'deki ise %2'sinin alması gerekenden daha yüksek dozda kolşisin aldığı görüldü. Yaşına göre düşük ve uygun doz kolşisin alan olguların oranları benzer iken, yüksek doz kullanan olgular Grup-1'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($X^2=9.965$; $p=0.007 < 0.05$) (Tablo 8).

Kolşisin kullanım süresi Grup-1'deki hastalarda $4,33 \pm 2,9$ yıl olup, Grup-2'deki hastalarda $3,41 \pm 2,08$ yıl idi. Grup-1'deki hastaların kolşisin kullanım süresi anlamlı daha uzun saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 8).

Çalışmadaki hastaların ilk AAA atağı sırasında görülen semptomları değerlendirildi (Tablo 9). Hastalarımızda en sık görülen başlangıç semptomu %64 oranla ($n=128$) ateş ve karın ağrısı idi. Sıklık sırasına göre diğer bulgular; ateş ve eklem tutulumu (%12/ $n=24$), tek başına ateş (%9,5/ $n=19$), artrit (%5,5/ $n=11$), karın ağrısı (%4,5/ $n=9$), ateş ve göğüs ağrısı (%4/ $n=8$), ateş-karın ağrısı-artrit (%2,5/ $n=5$) idi. En nadir bulgu olarak %0,5 ($n=1$) oranında ateş ve erizipel benzeri döküntü görüldü. Sadece ateş bulgusu görülen 19 hastanın en büyüğü 3 yaşında idi ve Grup-1'de ateş anlamlı olarak daha sık saptandı ($X^2=20.994$ $p=0.000 < 0,05$). Tek başına artrit bulgusu ile atakları başlayan hastaların en küçüğü 6 yaşında idi ve Grup-2'de artrit anlamlı olarak daha sık saptandı ($X^2=11,640$ $p=0.001$). Grup-1'de ateş ve göğüs ağrısı olan 1 hasta, Grup-2'de 7 hasta vardı. Grup-2'de ateş ve göğüs ağrısı semptomu anlamlı olarak daha sık görüldü ($X^2=4.688$ $p=0.030$). Diğer semptomlara bakıldığında Grup-1 ve 2 arasında ateş ve eklem tutulumu, karın ağrısı, erizipel benzeri döküntü bulgularında anlamlı fark saptanmadı ($p < 0.05$).

Tablo 9: Hastaların ilk Ailesel Akdeniz Ateşi atağı sırasında görülen semptomları

	Tüm hastalar (n=200) n (%)	Grup-1 (n=100) n / %	Grup-2 (n=100) n / %	p*
Ateş ve karın ağrısı	128 (%64)	67	61	$X^2=0.781$ $p=0.377$
Ateş	19 (%9,5)	19	0	$X^2=20.994$ $p=0.000$
Ateş ve eklem tutulumu	24 (%12)	9	15	$X^2=1.705$ $p=0.192$
[Ateş ve Artralji]	[11 (%5,5)]	[7]	[4]	
[Ateş ve Artrit]	[13 (%6,5)]	[2]	[11]	
Artrit	11 (%5,5)	0	11	$X^2=11,640$ $p=0.001$
Karın ağrısı	9 (%4,5)	4	5	$X^2=0.116$ $p=0.733$
Ateş ve Göğüs ağrısı	8 (%4)	1	7	$X^2=4.688$ $p=0.030$
Ateş ve Erizipel benzeri döküntü	1 (%0,5)	0	1	-

X^2 : ki kare testi, $p<0,05$
Grup-1: 5 yaş ve altında ilk semptomları başlayan hastalar
Grup-2: 5 yaşından sonra ilk semptomları başlayan hastalar
*Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Grup-1 ve Grup-2'nin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

Hastaların şimdiye kadar geçirdikleri tüm AAA ataklarının verileri değerlendirildi (Tablo 10). En sık semptom olarak %98 oranında görülen ateş karşımıza çıkmaktadır. Sonrasında sırayla %91 karın ağrısı, %56 artralji, %29 artrit, %26 göğüs ağrısı, %16,5 myalji, %8,5 oral aft, %6,5 ise erizipel benzeri döküntü bulguları görüldü. Ateş Grup-1'deki olguların tamamında var iken, Grup-2'deki olguların 96'sında mevcuttu. Grup-1'de ataklarda ateş bulgusu daha sık saptandı ($X^2=4.082$; $p=0.043<0.05$). Artralji şikayeti Grup-1'de olguların 48'inde, Grup-2'de olguların

64'ünde mevcuttu. Grup-2'deki hastalarda artralji görülme oranı daha sık saptandı ($X^2=5.195$; $p=0.023<0.05$). Artrit Grup-1'de olguların 21'inde saptanırken, Grup-2'de 37'sinde vardı. Grup-2'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($x^2=6.127$ $p=0.013<0.05$). Karın ağrısı, göğüs ağrısı, myalji, erizipel benzeri döküntü ve oral aft bulgularında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların tüm atakları değerlendirildiğinde görülen semptomları

	Tüm Hastalar (n=200)	Grup-1 (n=100)	Grup-2 (n=100)	p*
	n / %	n / %	n / %	
Ateş	196 %98	100	96	$X^2=4.082$ $p=0.043$
Karın ağrısı	182 %91	94	88	$X^2=2.198$ $p=0.138$
Artralji	112 %56	48	64	$X^2=5.195$ $p=0.023$
Artrit	58 %29	21	37	$X^2=6.217$ $p=0.013$
Göğüs ağrısı	52 %26	27	25	$X^2=0.104$ $p=0.747$
Miyalji	33 %16,5	15	18	$X^2=0.327$ $p=0.568$
Oral aft	17 % 8,5	8	9	$X^2=0.064$ $p=0.800$
Erizipel	13 % 6,5	5	8	$X^2=0.740$ $p=0.390$
x^2 : ki kare testi, $p<0.05$ Grup-1: 5 yaş ve altında ilk semptomları başlayan hastalar Grup-2: 5 yaşından sonra ilk semptomları başlayan hastalar *Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Grup-1 ve Grup-2'nin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.				

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığının ağırlığını belirlemek amacıyla Pediatrik hastalara uyarlanmış Pras Skorlama sistemi kullanılarak her hasta için puanlama yapıldı (100). Tüm hastaların Pras skoru ortalaması $6,74\pm1,54$ puan idi. Grup-1 olgularında ortalama $7,35\pm1,24$ iken, Grup-2 'de $6,14\pm1,55$ bulundu. Grup-1'deki hastaların Pras Skorları anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,000<0,05$) (Tablo 11). Hastalar Pras skoruna göre 3-5 puan hafif, 6-9 puan orta, 10 puan ve üzeri ağır hastalık olarak sınıflandırıldığında hastalarımızın %24'ünün ($n=48$) hafif, %72'sinin ($n=144$) orta ve %4'ünün ($n=8$) ağır hastalık sınıfına girdiği görüldü. Ağır hastalığı olan 8 hasta, orta hastalık grubuna dahil edilerek istatistiksel analiz yapıldı. Grup-1'deki

hastaların 95'i orta-ağır, 5'i hafif olarak sınıflandırıldı. Grup-2'dekilerin ise 57'si orta-ağır, 43'ü hafif idi. Grup-1'de orta-ağır hastalık oranı, Grup-2'de hafif hastalık oranı anlamlı yüksek bulundu ($X^2=40.111$; $p=0.000<0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Pediatrik Pras Skorlaması Sonuçları

		Tüm Hastalar	Grup-1	Grup-2	t**	p**
		Ort± Ss	Ort± Ss	Ort± Ss		
Pras skoru		6,74±1,54	7,35±1,24	6,14±1,55	6.014	0.000
		Tüm Hastalar (n=200)	Grup-1 (n=100)	Grup-2 (n=100)	p**	
Hastalık ağırlığı*	Hafif	48 (%24)	5	43	X²=39.583 p=0.000	
	Orta- Ağır	152 (%76)	95	57		
t: t testi, $p<0.05$, Ort: ortalama değer, Ss: standart sapma, X^2 : ki kare testi Grup-1: 5 yaş ve altında ilk semptomları başlayan hastalar Grup-2: 5 yaşından sonra ilk semptomları başlayan hastalar *Pras Skoru 3-5puan ise Hafif, 6-9 puan ise Orta, 10 puan ve üzerinde ise Ağır olarak gruplandı. **Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Grup-1 ve Grup-2'nin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.						

Çalışmaya katılan tüm hastaların MEFV gen analizi sonuçları Tablo 12'de listelenmiştir. Mutasyon görülme sıklığı sırasıyla M694V homozigot (%39,5), M694V heterozigot(%16,5), M694V/M680I (%8,5), M694V/V726A (%8), E148Q heterozigot (%6), M694V/E148Q (%3), V726A heterozigot (%3), M680I heterozigot (%2,5), M680I/V726A (%2,5), M680I homozigot (%2) idi. Sık görülen bazı mutasyonlar için istatistiksel analiz yapıldı. M694V homozigot mutasyonu 5 yaş ve altında olan grupta, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görüldü ($X^2=6.047$ $p=0,014<0,05$). M694V/ M680I birleşik heterozigot mutasyonu erken başlangıçlı grupta daha yüksek oranda görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($X^2=0.579$ $p=0,447>0,05$). Çalışmamızda M694V heterozigot, M694V/E148Q birleşik heterozigot, M694V/V726A birleşik heterozigot mutasyonları ise 5 yaş üzeri olan grupta daha sık görüldü, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 12: Hastaların MEFV gen analizi sonuçları

	Toplam (n=200) n / %	Grup-1 (n=100) n / %	Grup-2 (n=100) n / %	p*
Homozigot:				
M694V / M694V	79 (%39,5)	48	31	X²=6.047 p=0.014
M680I / M680I	4 (% 2)	1	3	-
V726A / V726A	1 (% 0,5)	0	1	-
E520V / E520V	1 (% 0,5)	1	0	-
Birleşik Heterozigot				
M694V / M680I	17 (% 8,5)	10	7	X ² =0.579 p=0.447
M694V / V726A	16 (% 8)	6	10	X ² =1.087 p=0.297
M694V / E148Q	6 (% 3)	1	5	X ² =2.749 p=0.097
M680I / V726A	5 (% 2,5)	3	2	-
M680I / E148Q	3 (% 1,5)	2	1	-
M694V / R761H	3 (%1,5)	1	2	-
M694V / M694I	2 (% 1)	0	2	-
M680I / R761H	2 (% 1)	0	2	-
M694V / A744S	1 (% 0,5)	0	1	-
E148Q / P369S	1 (% 0,5)	0	1	-
Heterozigot				
M694V / N	33 (%16,5)	14	19	X ² =0.907 p=0.341
E148Q / N	12 (% 6)	5	7	-
V726A / N	6 (% 3)	4	2	-
M680I / N	5 (% 2,5)	3	2	-
R761H / N	2 (% 1)	0	2	-
A744S / N	1 (% 0,5)	1	0	-

Tablo 13'te ise MEFV gen mutasyonları allel frekansları listelenmiştir. Buna göre en sık görülen allel %59 oranda M694V mutasyonu idi. Sonrasında sırayla %10'u M680I, %7,2'si V726A, %5,5'i E148Q, %1,7'si R761H iken M694I, E520V, A744S, P369S mutasyonlarının her biri allellerin %1'inden az oranda görüldü.

Tablo 13: MEFV gen mutasyonları Allel Frekansları

Mutasyon	Tüm Hastalar		Grup-1		Grup-2	
	Allel Sayısı (n=400)	Allel Yüzdesi (%)	Allel Sayısı (n=200)	Allel Yüzdesi (%)	Allel Sayısı (n=200)	Allel Yüzdesi (%)
M694V	236	% 59	128	% 64	108	% 54
M680I	40	% 10	20	% 10	20	% 10
V726A	29	% 7,25	13	% 6,5	16	% 8
E148Q	22	% 5,5	8	% 4	14	% 7
R761H	7	% 1,75	1	% 0,5	6	% 3
M694I	2	% 0,5	0	% 0	2	% 1
E520V	2	% 0,5	2	% 1	0	% 0
A744S	2	% 0,5	1	% 0,5	1	% 0,5
P369S	1	% 0,25	0	% 0	1	% 0,5
Normal	59	% 14,7	27	% 13,5	32	% 16

Mutasyon türlerinin hastalık ağırlığına olan etkisini değerlendirmek amacıyla tüm mutasyonlar 3 ana grup altında toplandı. Bu sınıflamada; (i) Hastalığın ağır seyrinden sorumlu olduğu bilinen M694V homozigot mutasyonu; (ii) tüm birleşik heterozigot mutasyonlar, (iii) basit heterozigot mutasyonlar bir araya toplandı. M694V dışındaki homozigot mutasyon taşıyan 6 kişi bu sınıflamaya dahil edilmedi. Bu sınıflamaya göre tüm hastalarımızın %40,7'si M694V homozigot; %28,8'i birleşik heterozigot; %30,4'ü ise basit heterozigot mutasyona sahip idi. Grup-1'deki hastaların 48'i M694V homozigot, 23'ü birleşik heterozigot, 27'si heterozigot mutasyon taşımaktaydı. Grup-2'deki hastaların ise 31'i M694V homozigot, 33'ü birleşik heterozigot, 32 tanesi heterozigot mutasyona sahipti. Daha önce belirtildiği gibi, Grup-

1’de M694V mutasyonu anlamlı yüksek görüldü ($X^2=6.047$ $p=0,014>0,05$). Tüm birleşik heterozigot ve basit heterozigot mutasyonların dağılımında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Hasta gruplarının mutasyon sınıflamasına göre dağılımı

	Tüm hastalar (n=194)		Grup-1 (n=98)		Grup-2 (n=96)		p*
	n	%	n	%	n	%	
M694V Homozigot	79	40,7	48	48,9	31	32,3	$X^2=6.047$ $p=0.014$
Birleşik heterozigot	56	28,8	23	23,4	33	34,3	$X^2=2.480$ $p=0.115$
Basit Heterozigot	59	30,4	27	27,5	32	33,3	$X^2=0.601$ $p=0.438$

X²: ki kare testi, t: t testi, p<0.05
 Grup-1: 5 yaş ve altında ilk semptomları başlayan hastalar
 Grup-2: 5 yaşından sonra ilk semptomları başlayan hastalar
 *Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Grup-1 ve Grup-2’nin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

Mutasyon sınıflamasının Pras skora sonuçlarına olan etkisi değerlendirildi. M694V homozigot olan 79 hastanın ortalama Pras skoru değeri $7,27\pm 1,48$, birleşik heterozigotlu 56 hastanın $6,29\pm 1,42$, heterozigot olan 59 hastanın ise $6,54\pm 1,59$ bulundu. M694V homozigot mutasyonu olanların ortalama Pras skoru anlamlı olarak yüksekti ($p=0.000<0.005$) (Tablo 15). Mutasyon sınıflamasına göre hastalık ciddiyeti karşılaştırılırken orta ve ağır ciddiyetteki hastalar aynı grup olarak analiz edildi. M694V homozigot taşıyan 79 hastanın 67’si (%84,8) orta-ağır gruptaydı. Birleşik heterozigot mutasyon saptanan 56 hastanın 17’si (%30,4) hafif, 39’u orta-ağır olarak sınıflandırılmıştı. Basit Heterozigot mutasyonu olan 59 hastanın ise 42’si (%71,2) orta-ağır hastalık grubundaydı. M694V homozigot mutasyonu olan olgularda orta-ağır hastalık görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek idi ($X^2=5.557$ $p=0.018<0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Mutasyon sınıflarının Pras Skorlaması sonuçları

	Pras Skoru	Hafif * n (%)	Orta-Ağır * n (%)	p**
	Ort±Ss (p=0.000)			
M694V Homozigot (n=79)	7,27±1,48	12 (%15,2)	67 (%84,8)	X²=5.557 p=0.018
Birleşik Heterozigot (n=56)	6,29±1,42	17 (%30,4)	39 (%69,6)	X ² =1.723 p=0.189
Heterozigot (n=59)	6,54±1,59	17 (%28,8)	42 (%71,2)	X ² =1.063 p=0.303

t: t testi, p<0.05, Ort: ortalama değer, Ss: standart sapma, X²: ki kare testi
*Pras Skoru 3-5puan ise Hafif, 6-9 puan ise Orta, 10 puan ve üzerinde ise Ağır olarak gruplandı.
**Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Hafif ve Orta-Ağır sütunlarının karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

Tablo 16: Mutasyon sınıfları ile hasta grupları ve hastalık ağırlıkları arasındaki ilişki

	Hastalık ağırlığı*	Tüm hastalar (n=194)		Grup-1 (n=98)		Grup-2 (n=96)		p**
		n	%	n	%	n	%	
M694V Homozigot	Hafif	12	6,1	2	2,04	10	10,4	X²=13,291 p=0,001
	Orta-Ağır	67	34,5	46	46,9	21	21,8	
Birleşik Heterozigot	Hafif	17	8,7	1	1,02	16	16,6	X²=13,295 p=0,001
	Orta-Ağır	39	20,1	22	22,4	17	17,7	
Heterozigot	Hafif	17	8,7	2	2,04	15	15,6	X²=12,014 p=0,002
	Orta-Ağır	42	21,6	25	25,5	17	17,7	

X²: ki kare testi, p<0.05
Grup-1: 5 yaş ve altında ilk semptomları başlayan hastalar
Grup-2: 5 yaşından sonra ilk semptomları başlayan hastalar
*Pras Skoru 3-5puan ise Hafif, 6-9 puan ise Orta, 10 puan ve üzerinde ise Ağır olarak gruplandı.
**Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Grup-1 ve Grup-2'nin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

Grup 1 ve 2'deki hastalar; mutasyon çeşitlerine göre hastalık ağırlığı açısından değerlendirildi (Tablo 16). Grup-1'de M694V homozigot olan hastaların 46'sı orta-ağır, 2'si hafif iken Grup-2'de 21'i orta-ağır,10'u hafif idi. Grup-1'de birleşik heterozigot olan hastaların 22'si orta-ağır, 1'i hafif iken, Grup-2'de 17'si orta-ağır,16'sı hafif idi. Grup-1'de basit heterozigot olan hastaların 25'i orta-ağır, 2'si hafif iken; Grup-2'de 17'si orta-ağır, 15'i hafif idi İstatistiksel analize göre Grup-1'de tüm mutasyon gruplarında orta-ağır hastalık, Grup-2'de ise hafif hastalık görülme oranı anlamlı yüksek idi (M694V homozigot için $X^2=13,291$ $p=0,001<0.005$, birleşik heterozigotlar için $X^2=13,295$ $p=0.001<0.005$, basit heterozigotlar için $X^2=12,014$ $p=0.002<0.005$).

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı ile ilişkisi en iyi bilinen ve en çok çalışılan M694V mutasyonunun hastalığa olan etkisini değerlendirilmek için M694V alleleline sahip olan 156 hasta kendi içinde analiz edildi (Tablo 17). Buna göre Grup-1'deki hastaların 48'i M694V homozigot, 18'i M694V birleşik heterozigot, 14'ü M694V heterozigot mutasyona sahip idi. Grup-2'deki hastaların ise 31'i M694V homozigot, 27'si M694V birleşik heterozigot, 18'i M694V heterozigot mutasyonlu idi. Daha önce belirtildiği gibi Grup-1'de M694V homozigot olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($X^2=6.047$ $p=0.014<0.05$). Diğer mutasyonlar için gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 17).

Hastaların Pras skoru ortalamaları karşılaştırıldığında M694V homozigot olanların $7,27\pm 1,48$ puan, M694V birleşik heterozigot olanların $6,44\pm 1,50$ puan ve M694V heterozigot olanların $6,41\pm 1,34$ puan idi. M694V homozigot olan hastaların Pras skorları, M694V'yi tek allel taşıyan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,002<0,05$) (Tablo 18). M694V homozigot hastaların 67'si orta-ağır, 12'si hafif iken, M694V birleşik heterozigotların 34'ü orta-ağır, 11'i hafif ve M694V heterozigotların 24'ü orta-ağır, 8'i hafif idi. İstatistiksel olarak M694V homozigot hastalarda orta-ağır hastalık daha sık görülmekte iken, M694V birleşik heterozigot ve M694V heterozigot ve mutasyonlu hastalarda hastalık ağırlıkları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,000<0,05$) (Tablo 18).

Tablo 17: M694V Mutasyonunun Dağılımı

	Tüm hastalar (n=156)		Grup-1 (n=80)		Grup-2 (n=76)		p*
	n	%	n	%	n	%	
M694V Homozigot	79	50,6	48	60	31	40,7	X²=6.047 p=0.014
M694V Birleşik heterozigot	45	28,8	18	22,5	27	35,5	X ² =2.323 p=0.128
M694V Basit Heterozigot	32	20,5	14	17,5	18	23,6	X ² =0.595 p=0.440

X²: ki kare testi, p<0.05
Grup-1: 5 yaş ve altında ilk semptomları başlayan hastalar
Grup-2: 5 yaşından sonra ilk semptomları başlayan hastalar
*Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Grup-1 ve Grup-2'nin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

Tablo 18: M694V mutasyonu ile Pras skorumla sonuçlarının ilişkisi

	Pras Skoru Ort±Ss	Hafif*	Orta-Ağır*	p**
	(p=0.002)	n (%)	n (%)	
M694V Homozigot (n=79)	7,27±1,48	12 (%15,2)	67 (%84,8)	X²=5.557 p=0.018
M694V Birleşik Heterozigot (n=45)	6,44±1,50	11 (%24,4)	34 (%75,6)	X ² =0.006 p=0,937
M694V Heterozigot (n=32)	6,41±1,34	8 (%25)	24 (%75)	X ² =0.021 p=0.885

p<0.05, Ort: ortalama değer, Ss: standart sapma, X²: ki kare testi
*Pras Skoru 3-5 puan ise Hafif, 6-9 puan ise Orta, 10 puan ve üzerinde ise Ağır olarak gruplandı.
**Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Hafif ve Orta-Ağır gruplarının karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

Grup 1 ve 2'deki hastalardan M694V mutasyonu taşıyanlar, mutasyon tiplerine göre hastalık ağırlığı açısından değerlendirildi (Tablo 19). Buna göre daha önce belirtildiği gibi Grup-1'de M694V homozigot olan hastalarda orta-ağır hastalık

istatistiksel olarak daha sık görüldü ($X^2=13,291$ $p=0,001<0,05$). Grup-1’de M694V birleşik heterozigot olan 18 hastanın hepsi orta-ağır hastalık idi. Grup-2’de ise 16’sı orta-ağır, 11’i hafif hastalığa sahip idi. Grup-1’de M694V heterozigot olan hastaların 13’ü orta-ağır, 1’i hafif iken Grup-2’de hastaların 11’i orta-ağır, 7’si hafif hastalığa sahip idi. İstatistiksel analize göre Grup-1’de tüm M694V mutasyon çeşitlerinde orta-ağır hastalık daha sık görüldü (M694V birleşik heterozigot için $X^2=10,657$ $p=0,005<0,05$, M694V heterozigot için $X^2=4,233$ $p=0,04<0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19: M694V mutasyonlarına göre hasta grupları ve hastalık ağırlığı arasındaki ilişki

	Hastalık Ağırlığı*	M694V aleli taşıyan tüm hastalar (n=156)		Grup-1 (n=80)		Grup-2 (n=76)		p**
		n	%	n	%	n	%	
M694V Homozigot	Hafif	12	7,6	2	2,04	10	10,4	$X^2=13,291$ $p=0,001$
	Orta-Ağır	67	40,3	46	42,8	21	21,8	
M694V Birleşik Heterozigot	Hafif	11	7	0	1,02	11	16,6	$X^2=10,657$ $p=0,005$
	Orta-Ağır	34	21,1	18	21,4	16	17,7	
M694V Heterozigot	Hafif	8	5,1	1	2,04	7	15,6	$X^2=4,233$ $p=0,040$
	Orta-Ağır	24	15,3	13	24,4	11	15,6	

X²: ki kare testi t: t testi, p<0.05
Grup-1: 5 yaş ve altında ilk semptomları başlayan hastalar
Grup-2: 5 yaşından sonra ilk semptomları başlayan hastalar
*Pras Skoru 3-5 puan ise Hafif, 6-9 puan ise Orta, 10 puan ve üzerinde ise Ağır olarak gruplandı.
** Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Grup-1 ve Grup-2’nin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

Hastaların atak dışı oldukları dönemde bakılan laboratuvar sonuçları aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır. (Tablo 20).

1. Tüm hastaların atak dışı dönemde bakılmış lökosit sayısı ortalama $8,01 \pm 2,16 \times 10^3/uL$; nötrofil sayısı $3,98 \pm 1,56 \times 10^3/uL$ idi. Atak dışı dönemde lökosit sayısı Grup-1’de olgularda $8,42 \pm 2,31 \times 10^3/uL$ iken Grup-2’de olgularda $7,61 \pm 1,93 \times 10^3/uL$ olup, istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0,05$). Atak dışı dönemde nötrofil sayısı

Grup-1’de hastalarda $3,96 \pm 1,62 \times 10^3/uL$; Grup-2’de $4,00 \pm 1,52 \times 10^3/uL$ idi, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

2. Tüm hastaların atak dışı dönemde bakılan hemoglobin konsantrasyonu $12,3 \pm 1,71$ g/dL, hematokrit değeri $\%38,1 \pm 4,17$ saptandı. Grup-1’de hastaların hemoglobin konsantrasyonu $11,83 \pm 1,87$ g/dL, Grup-2’de $12,65 \pm 1,87$ g/dL idi. Grup-1’de hemoglobin konsantrasyonu istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$). Atak dışı hematokrit değeri de Grup-1 olgularda $\%36,92 \pm 4,21$ ile Grup-2 olgularda $\%39,01 \pm 5,42$ değerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$).

3. Atak dışı döneme ait tüm hastaların trombosit sayıları ortalaması $313,2 \pm 65,44 \times 10^3/uL$ idi. Grup-1 olgularda bu değer $326,12 \pm 81,82 \times 10^3/uL$, Grup-2 olgularda $300,37 \pm 87,44 \times 10^3/uL$ olup Grup-1’de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$), ancak her iki grubun ortalama trombosit sayısı normal sınırlar içerisinde idi.

4. Atak dışı CRP düzeyi tüm hastalarda, Grup-1 ve Grup-2’deki hastalarda sırasıyla $1,53 \pm 1,66$ mg/dL, $1,71 \pm 1,85$ mg/dL, $1,35 \pm 1,44$ mg/dL idi. Grup1 ve 2 arasında anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$).

5. Atak dışı ESR düzeyi tüm hastalarda $10,12 \pm 8,3$ mm/h olup; Grup-1 hastalarda $11,05 \pm 9,10$ mm/h, Grup-2’dekilerde $9,19 \pm 7,34$ mm/h bulundu. Grup 1 ve 2’deki olguların atak dışı ESR düzeyleri benzer saptandı ($p > 0,05$).

6. Atak dışı SAA düzeyi tüm hastalarda $3,55 \pm 1,19$ mg/L iken, Grup-1 hastalarda $3,56 \pm 1,45$ mg/L, Grup-2’dekilerde $3,54 \pm 0,87$ mg/L idi. Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

7. Atak dışı dönemde bakılan tüm hastaların spot idrar protein/kreatinin oranı $0,14 \pm 0,13$ mg/gr olup; Grup-1 hastalarda $0,16 \pm 0,15$ mg/gr, Grup-2’de $0,12 \pm 0,11$ mg/gr bulundu. Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). İdrar tetkikinde, spot idrar protein/kreatinin oranının $0,2$ 'nin üzerinde olması proteinüri olarak kabul edildi. Buna göre Grup-1’de asemptomatik dönemde proteinürisi olan 13 hasta var iken, Grup-2’de 8 hasta vardı. Her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($X^2=1.330$ $p=0.249$).

Hastaların atak sırasında bakılan laboratuvar tetkikleri aşağıda maddeler halinde sıralandı (Tablo 21).

1. Atak sırasında tüm hastalarda lökosit sayısı $9,28 \pm 3,18 \times 10^3/uL$, nötrofil sayısı $5,5 \pm 2,80 \times 10^3/uL$ idi. Grup-1 olgularda atak sırasında lökosit sayısı $9,80 \pm 3,27 \times 10^3/uL$

iken Grup-2 olgularda $8,76 \pm 3,04 \times 10^3/\text{uL}$ bulundu. Grup-1'de lökosit sayısı anlamlı olarak yüksek idi ($p=0,049 < 0,05$). Atakta nötrofil sayısı Grup-1 hastalarda $5,73 \pm 3,16 \times 10^3/\text{uL}$; Grup-2'dekilerde $5,267 \pm 2,37 \times 10^3/\text{uL}$ idi. Atakta nötrofil sayıları her iki grupta benzer bulundu ($p > 0,05$).

2. Tüm hastalarda atak sırasında bakılan hemoglobin konsantrasyonu ortalama $11,9 \pm 1,81 \text{ g/dL}$, hematokrit değeri ortalama $\%37,78 \pm 4,37$ saptandı. Atakta hemoglobin konsantrasyonu Grup-1'de olgularda $11,52 \pm 2,04 \text{ g/dL}$ iken Grup-2'de olgularda $12,33 \pm 1,45 \text{ g/dL}$ olup, istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$). Atakta hematokrit değeri de Grup-1 olgularda $\%37,08 \pm 3,40$ ile Grup-2 olgularda $\%38,48 \pm 5,07$ değerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$).

3. Atakta trombosit sayısı tüm hastalar için ortalama $316,8 \pm 94,8 \times 10^3/\text{uL}$ iken, Grup-1 olgularda $327,25 \pm 101,37 \times 10^3/\text{uL}$ iken Grup-2 olgularda $306,47 \pm 87,02 \times 10^3/\text{uL}$ idi. Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

4. Atakta CRP düzeyi tüm hastalar için ortalama $36 \pm 42,66 \text{ mg/dL}$, Grup-1 hastalarda $42,26 \pm 48,98 \text{ mg/dL}$, Grup-2'dekilerde ise $29,87 \pm 34,38 \text{ mg/dL}$ bulundu. Grup-1 olgularda atakta CRP düzeyi anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0,05$).

5. Atakta ESR düzeyi tüm hastalarda $25,49 \pm 17,1 \text{ mm/h}$ idi. Grup-1 hastalarda $27,25 \pm 17,82 \text{ mm/h}$, Grup-2'dekilerde $23,74 \pm 16,24 \text{ mm/h}$ olup iki grubun ESR düzeyleri benzer saptandı ($p > 0,05$).

6. Atakta SAA düzeyi tüm hastalarda ortalama $250,7 \pm 383,4 \text{ mg/L}$ iken, Grup-1 hastalarda $290,07 \pm 447,39 \text{ mg/L}$, Grup-2'dekilerde $211,32 \pm 303,71 \text{ mg/L}$ bulundu. Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

7. Atakta tüm hastaların spot idrarda protein/kreatinin oranı $0,16 \pm 0,21 \text{ mg/gr}$ idi. Grup-1 hastalarda bu oran $0,19 \pm 0,27 \text{ mg/gr}$ iken, Grup-2'dekilerde $0,14 \pm 0,10 \text{ mg/gr}$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Spot idrar protein/kreatinin oranının $0,2$ 'nin üzerinde olan hastalar proteinüri var olarak kabul edildi. Grup-1'de atak sırasında 22 hastada proteinüri varken, Grup-2'de 14 hastada proteinüri saptandı. Her iki grup arasında atakta proteinüri açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi. ($X^2=2,168 \text{ p}=0,141 > 0,005$) (Tablo 20).

Tablo 20: Hastaların Atak dışı (A.D.) çalışılan laboratuvar tetkik sonuçları

	Tüm hastalar	Grup-1	Grup-2	t**	p**
	Ort (Ss)	Ort (Ss)	Ort (Ss)		
A.D. Lökosit ($10^3/uL$)	8,01 (2,16)	8,42 (2,31)	7,61 (1,93)	2.677	0.008
A.D. Nötrofil ($10^3/uL$)	3,98 (1,56)	3,96 (1,62)	4,00 (1,52)	-0.180	0.858
A.D. Hemoglobin konsantrasyonu (g/dL)	12,30 (1,71)	11,83 (1,87)	12,65 (1,87)	-3.077	0.002
A.D. Hematokrit (%)	38,1 (4,17)	36,92 (4,21)	39,01 (5,42)	-3.032	0.003
A.D. Trombosit sayısı ($10^3/uL$)	313,2 (85,44)	326,12 (81,82)	300,37 (87,44)	2.150	0.033
A.D. C-reaktif protein (mg/dL)	1,53 (1,66)	1,71 (1,85)	1,35 (1,44)	1.552	0.122
A.D. Eritrosit Sedimentasyon hızı (mm/h)	10,12 (8,3)	11,05 (9,10)	9,19 (7,34)	1.584	0.115
A.D. Serum amiloid A (mg/L)	3,55 (1,19)	3,56 (1,45)	3,54 (0,87)	0.077	0.939
A.D. Spot idrarda protein/kreatinin (mg/gr)	0,14 (0,13)	0,16 (0,15)	0,12 (0,11)	1.938	0.054
	(n=200) n (%)	(n=100) n/%	(n=100) n/%	p**	
A.D. Proteinüri*	21 (%10,5)	13	8	$X^2=1.330$ p=0.249	
t: t testi, p<0.05, Ort: ortalama değer, Ss: standart sapma, X^2 :kikare A.D.: Atak dışı Grup-1: 5 yaş ve altında atakları başlayan hastalar, Grup-2: 5 yaşından sonra atakları başlayan hastalar *Spot idrarda protein/kreatinin oranı>0.2 olması proteinüri olarak kabul edildi. ** Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Grup-1 ve Grup-2'nin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.					

Tablo 21: Hastaların atak sırasında (A.) çalışılan laboratuvar tetkik sonuçları

	Tüm hastalar	Grup-1	Grup-2	t**	p**
	Ort (Ss)	Ort (Ss)	Ort (Ss)		
A. Lökosit sayısı (10 ³ /uL)	9,28 (3,18)	9,80 (3,27)	8,76 (3,04)	1.967	0.049
A. Nötrofil sayısı (10 ³ /uL)	5,5 (2,80)	5,73 (3,16)	5,26 (2,37)	1.182	0.238
A. Hemoglobin konsantrasyonu (g/dL)	11,9 (1,81)	11,52 (2,04)	12,33 (1,45)	-3.191	0.002
A. Hematokrit (%)	37,78 (4,37)	37,08 (3,40)	38,48 (5,07)	-2.283	0.024
A. Trombosit sayısı (10 ³ /uL)	316,8 (94,8)	327,25 (101,37)	306,47 (87,02)	1.555	0.121
A. C-reaktif protein düzeyi (mg/dL)	36 (42,66)	42,26 (48,98)	29,87 (34,38)	2.071	0.040
A. Sedimentasyon hızı (mm/h)	25,49 (17,10)	27,25 (17,82)	23,74 (16,24)	1.455	0.147
A. Serum amiloid A düzeyi (mg/L)	250,7 (383,4)	290,07 (447,39)	211,32 (303,71)	1.456	0.147
A. Spot idrarda protein/kreatinin oranı (mg/gr)	0,16 (0,21)	0,19 (0,27)	0,14 (0,10)	1.492	0.137
	(n=200) n (%)	(n=100) n/%	(n=100) n/%		p**
A. Proteinüri*	36 (%18)	22	14	X ² =2,168 p=0,141	

t: t testi, p<0.05, Ort: ortalama değer, Ss: standart sapma, X²:kikare A: atak sırasında
Grup-1: 5 yaş ve altında atakları başlayan hastalar,
Grup-2: 5 yaşından sonra atakları başlayan hastalar
*Spot idrarda protein/kreatinin oranı>0.2 olması proteinüri olarak kabul edildi.
** Bu sütunda belirtilen istatistik sonuçları, Grup-1 ve Grup-2'nin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA); periton, plevra ya da sinoviyal membranların inflamasyonu ile karakterize, genellikle 6-96 saat süren ve tekrarlayan ataklar halinde seyreden, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Özellikle Akdeniz çevresinde Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi topluluklarda sık görülmektedir (1).

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Tanı klinik bulguların değerlendirildiği tanı kriterlerine göre koyulur. Günümüzde en sık kullanılan tanı kriterleri; Tel Hashomer kriterleridir (1,6) (Tablo 1). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar, bu kriterlere göre AAA tanısı almıştır.

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin cinsiyetler arası dağılımı, farklı çalışmalarda farklı oranlarda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tüm olguların %48,5'i erkek (n=97), %51,5'i kız (n=103) idi. Erkek/kız cinsiyet oranı 0,94 saptandı. Şimdiye kadar geniş hasta grupları ile yapılan çalışmaların çoğunda hafif bir erkek baskınlığı görülmekle birlikte eşit oranlarda görüldüğü çalışmalar da mevcuttur. 2005 yılında Türkiye'de 2838 hasta ile yapılan bir çalışmada erkek/kız oranı 1,2:1 saptanmıştı (37). Bizim çalışmamızda ise AAA hastalarında hafif bir kız cinsiyet baskınlığı görülmekteydi. İlk semptom görülme yaşına göre cinsiyet dağılımı incelendiğinde 5 yaş ve altında semptomları başlayan hastaların %43'ü erkek, 5 yaş ve üzerinde semptomları başlayan hastaların ise %54'ü erkek olarak saptandı. İkinci grupta erkek oranı daha yüksek olmakla beraber bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 7).

Ailesel Akdeniz Ateşi semptomları genellikle çocukluk çağında başlar. Hastaların %90'ında 20 yaşından önce; %75'inde 10 yaşından önce ilk semptomları görülmeye başlar (12). Çalışmamıza ilk semptomları 5 yaş ve altında başlamış rastgele 100 hasta ile 5 yaş üzerinde başlamış rastgele 100 hasta alındı. Semptomları en erken 1 aylıkken başlamış bir hasta mevcut olup 1 yaş ve altında semptomları başlayan toplam 24 hasta vardı. İlk grubun çalışmaya alındığı sırada yaş ortalaması $9,65 \pm 3,83$ iken, ikinci grubunki $13,78 \pm 3,09$ idi. Tüm hastaların yaş ortalaması $11,71 \pm 4,04$ idi ve hepsi 18 yaşının altındaydı (Tablo 7).

Türkiye’de yapılan araştırmalarda AAA taşıyıcılık oranı 1/5 olarak bildirilmiştir (20). Akraba evliliğinin sık görüldüğü bölgelerde bu oranın daha da arttığı düşünölmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 verilerine göre Türkiye’de akraba evliliği %23,2 oranında görölmektedir (98). Çalışmamıza alınan AAA hastaların anne babaları arasındaki akraba evliliği oranı ise %28 oranında saptandı. Diğer otozomal resesif geçişli hastalıklarda olduğu gibi, bizim hasta grubumuzda da topluma göre daha yüksek oranda akraba evliliği görüldü. Türkiye’de yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde; 2009 yılında Yalçınkaya ve arkadaşlarının 170 AAA hastası ile yaptığı bir çalışmada akraba evliliği oranı %28,8 saptanmış iken, 2017 yılında 708 hasta ile yapılan bir çalışmada ise akraba evliliği %29,2 oranında olduğu görölmüştür (68,101). Bu veriler bizim verilerimiz ile uyumludur. Çalışmamızda semptomları 5 yaş ve altında başlayan hasta grubunda akraba evliliği oranı %35 iken, 5 yaş üzerinde başlayan grupta %21 saptandı. İlk grupta akraba evliliği istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Ancak hastaların ailelerinde AAA öyküsü ve kardeşlerinde AAA öyküsü karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görölmedi.

Çalışmamıza aldığımız tüm AAA olgularının klinik bulgularının başladığı ortalama yaş 5,18 iken; tanıya kadar geçen süre ortalama 2,19 yıl idi. Türk AAA grubunun 2005 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada, belirtilerin ortalama 9,6 yaşında başladığı, tanıya kadar geçen sürenin ortalama 6,9 yıl olduğu görölmüştür (37). Belirtilerin başladığı yaş ortalamasının bu çalışmada daha büyük saptanması, erişkin hasta grubunun da çalışmaya dahil edilmesine bağlandı. 2009 yılında Yalçınkaya ve arkadaşlarının yaptığı, Ankara ve İstanbul’dan toplam 4 merkezin katıldığı bir çalışmada 170 AAA hastası değerlendirilmiş, hastalık başlangıç yaşı ortalama 4,07; tanıya kadar geçen süre 3,6 olarak saptanmıştır (68). 2017’de 708 hasta ile İstanbul’da yapılan bir çalışmada ise başlangıç yaşı 4,8; tanıya kadar geçen süre 2,5 yıl olarak bildirilmiştir (101). Tanıya kadar geçen sürenin gittikçe kısalmış olması, hekimlerin belirtileri daha iyi tanıyabilmesi ve toplumun AAA hastalığı farkındalığının artmış olmasına bağlı olabileceği düşünöldü.

Erken çocukluk döneminde AAA atağının tek başına ateş bulgusu ile başlaması sık karşılaşılan bir durumdur. Bu dönemde enfeksiyonların sık geçiriliyor olmasının AAA tanısını geciktirebileceği düşünölmektedir (38). AAA tanısının gecikmesinin ise hastalarda amiloidoz riskinin arttırdığı bilindiğinden tanıya kadar geçen süre her hasta

için çok önemlidir (37,50). Çalışmamızda semptomları 5 yaş ve altında başlayan hasta grubunda tanıya kadar geçen süre ortalama 2,42 yıl; 5 yaş üzerinde başlayan grupta ise ortalama 1,95 yıl saptandı (Tablo 8). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak ilk grupta 18 hastanın tanısının 5 yıldan fazla geciktiği ve en fazla 12 yıllık bir gecikme olduğu görüldü. İkinci grupta ise 5 yıldan fazla gecikme olan toplam 5 hasta mevcut olup tanıda en fazla 7 yıllık bir gecikme olduğu görüldü. Bu bulgular sonucu daha geniş bir hasta popülasyonu ile çalışıldığında erken çocukluk döneminde semptomları başlayan hastaların tanıya kadar geçen sürenin daha uzun bulunabileceği düşünüldü.

Ailesel Akdeniz Ateşi ataklar halinde seyreden bir hastalıktır. Atak sıklığı haftada bir kereden 3-4 ayda bir kere olacak şekilde değişmektedir Atak süresinin ise 1-3 gün kadar sürmesi AAA'nın karakteristik bir özelliğidir (9). Çalışmamızda hastaların ortalama 4,1 haftada aralıklarla ve 2,2 gün süreyle atak geçirdikleri saptanmıştır (Tablo 8). 2012 yılında 258 hasta ile yapılan bir çalışmada ataklar arasında ortalama 4,8 hafta aralık saptanmış, atak süreleri ise 2,9 gün olduğu görülmüştü (99). Çalışmamızda semptomları 5 yaş ve öncesinde başlayan hastalar ortalama 3,47 hafta aralıklarla; 2,23 gün süreyle atak geçirmekteyken iken 5 yaşından sonra semptomları başlayan hastalar ise ortalama 4,74 hafta aralıklarla; 2,34 gün süreyle atak geçirdikleri belirlendi (Tablo 8). İstatistiksel analiz sonucu 5 yaş ve öncesinde semptomları başlayan hastalarda atakların daha sık görüldüğü saptandı. Atak süreleri arasında gruplar arası fark anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda tüm hastaların kullanmakta oldukları ortalama kolşisin dozu 1,15 mg/gün idi. Semptomları 5 yaş ve öncesinde başlayan grupta 1,06 mg/gün; 5 yaşından sonra semptomları başlayan grupta ise 1,24 mg/gün olduğu saptandı (Tablo 8). İkinci grubun ortalama günlük kolşisin dozu anlamlı yüksek bulunmakla birlikte, bu fark ikinci gruptaki hastaların yaş ortalamasının daha büyük olmasına bağlandı. Her hastanın kullanmakta oldukları günlük kolşisin dozları kendi yaş grubuna önerilen uygun doz ile karşılaştırıldı. Uygun doz tanımı 0-5 yaş için 0,5 mg/gün, 5-10 yaş için 1 mg/gün, 10 yaş üzeri için 1,5 mg/gün olarak belirlenmiştir (78). 5 yaş ve altında semptomları başlayan gruptaki olguların %14'ünün, 5 yaş üzerinde semptomları başlayan olguların ise %2'sinin alması gerekenden daha yüksek dozda kolşisin aldığı görüldü (Tablo 8). Yaşına göre düşük ve uygun doz kolşisin alan olguların oranları

benzer olup, ilk grupta yüksek doz kullanan hastalar anlamlı yüksek bulundu. Bu nedenle 5 yaş ve altında semptomları başlamış olan hastalarda hastalığı kontrol altına almak için önerilenden daha yüksek dozlarda kolşisin kullanımı gerektirebildiği sonucuna varıldı.

Hastalarımızın kolşisin kullanma süreleri 5 yaş ve öncesinde semptomları başlayan hastalar için ortalama 4,33 yıl iken; 5 yaşından sonra semptomları başlayan hastalarda 3,41 yıl idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi, ancak bu fark ilk gruptaki hastaların daha küçük yaşta tanı alarak daha uzun süredir ilaç kullanmakta olmalarına bağlandı.

Çalışmamızda ilk AAA atağı sırasında hastalarımızda en sık görülen semptom ateş ve karın ağrısı (%64/ n=128) idi. Sıklık sırasına göre diğer bulgular; ateş ve eklem tutulumu (%12/ n=24), tek başına ateş (%9,5/ n=19), artrit (%5,5/ n=11), karın ağrısı (%4,5/ n=9), ateş ve göğüs ağrısı (%4/ n=8), ateş-karın ağrısı-artrit (%2,5/ n=5) idi. En nadir bulgu olarak %0,5 (n=1) oranında ateş ve erizipel benzeri döküntü görüldü (Tablo 9). İlk AAA atakları sırasında sadece ateş bulgusu görülen 19 hastanın en büyüğü 3 yaşında idi ve 5 yaş altında semptomları başlayan hastalarda ateş anlamlı olarak daha sık saptandı ($p=0.000<0.05$). Bu veri erken çocukluk döneminde AAA atağının sadece ateş bulgusu ile görülmesinin sık karşılaşılan bir durum olduğunu doğrulamaktadır (38). Tek başına artrit bulgusu ile atakları başlayan hastaların en küçüğü 6 yaşında idi ve 5 yaş üstünde semptomları başlayan grupta artrit anlamlı olarak daha sık saptandı ($p=0.001<0,05$). Ayrıca çalışmamızda ateş ve göğüs ağrısı semptomunun ilk grupta 1 hastada, ikinci grupta ise 7 hastada var olup, ikinci grupta ateş ve göğüs ağrısı anlamlı olarak daha sık saptandı ($p=0.030<0,05$). Ancak karın ağrısı, ateş ve eklem tutulumu, ateş ve erizipel benzeri döküntü bulgularında anlamlı fark görülmedi. Bu bulgular sonucu erken çocukluk döneminde ilk atak sırasında artrit daha az sıklıkla görüldüğünü; göğüs ağrısının da yine nadir bir bulgu olduğunu veya hastanın kendini yeterince ifade edememesi sebebiyle atlanılan bir bulgu olduğunu düşündürmektedir.

Hastaların çalışmaya alınana kadar geçirdikleri tüm atakların semptomlarını değerlendirdiğimizde %98 oranında görülen ateş en sık bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Sonrasında sırayla %91 karın ağrısı, %56 artralji, %29 artrit, %26 göğüs

ağrısı, %16,5 myalji, %8,5 oral aft, %6,5 ise erizipel benzeri döküntü görüldü (Tablo 10). 2012 yılında 258 AAA çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada AAA atak bulgularının sıklığı değerlendirilmiş, sırasıyla ateş (%90), karın ağrısı (%82), artralji (%44), myalji (%19), artrit (%17), göğüs ağrısı (%6,8), erizipel benzeri eritem (%3,4) saptanmıştır (99). Semptomların sıklık oranları farklı olmakla birlikte sıklık sırası çalışmamız ile uyumlu saptanmıştır. Çalışmamızda yaş gruplarını kıyasladığımızda semptomları 5 yaş ve altında başlayan hasta grubunda ateş bulgusu; 5 yaş üzerinde başlayan hastalarda ise artralji ve artrit bulguları istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.043<0.05$, $p=0.023<0.05$ ve $p=0.013<0.05$) (Tablo 10). 2013 yılında 6 yaşından küçük 43 AAA hastası ile yapılan bir çalışmada ise ateş %97, karın ağrısı %86, artrit %30 sıklıkla görülmüş olup bizim 5 yaş ve altında semptomları başlayan hasta grubumuzla uyumlu idi. (38).

Günümüzde AAA hastalığının ağırlığını belirlemek için en sık Pras ve arkadaşlarının önerdiği skorlama sistemi kullanılmaktadır (Tablo 4) (7-9). Bu skorlama sisteminin pediatrik yaş grubuna göre uyarlanmış hali çalışmamızda kullanılarak her hasta için puanlama yapılmıştır (100). Tüm hastaların Pras skoru ortalaması $6,74\pm 1,54$ puan olduğu görüldü. 5 yaş ve altında semptomları başlayan hasta grubunun ortalaması $7,35\pm 1,24$ iken, 5 yaş üzerinde semptomları başlayan hasta grubunda $6,14\pm 1,55$ puan olarak hesaplandı. İlk grupta Pras skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,000<0,05$) (Tablo 11). Her hastanın toplam puanına göre hastalığın ağırlığı (3-5puan ise Hafif, 6-9 puan ise Orta, 10 puan ve üzerinde ise Ağır) belirlendi. Hastalarımızın %24'ünün ($n=48$) hafif, %72'sinin ($n=144$) orta ve %4'ünün ($n=8$) ağır hastalık sınıfına girdiği görüldü. Ağır hastalığı olan sadece 8 hastamız olduğundan, orta hastalık grubuna dahil edilerek istatistiksel analiz yapıldı. Buna göre ilk grupta hastaların 95'i orta-ağır, 5'i hafif olarak sınıflandırıldı. İkinci grupta ise 57'si orta-ağır, 43'ü hafif idi. İstatistiksel analize göre 5 yaş ve altında semptomları başlayan hasta grubunda orta-ağır hastalık oranı anlamlı yüksek iken, 5 yaş üzerinde semptomları başlayan grupta hafif hastalık oranı anlamlı yüksek bulundu ($p=0.000<0.05$) (Tablo 11).

Çalışmaya katılan tüm hastaların MEFV gen analizi sonuçları Tablo-12'de listelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise mutasyon görülme sıklığı sırasıyla M694V homozigot (%39,5), M694V heterozigot (%16,5), M694V/M680I (%8,5),

M694V/V726A (%8), E148Q heterozigot (%6), M694V/E148Q (%3), V726A heterozigot (%3), M680I heterozigot (%2,5), M680I/V726A (%2,5), M680I homozigot (%2) idi. Hastaların hiçbirinde E148Q homozigot mutasyon görülmedi. 2017’de Türkiye’de 708 hasta ile yapılan bir çalışmada ise en sık görülen 3 mutasyon sırasıyla M694V homozigot, M694V heterozigot, M694V/M680I birleşik heterozigot idi ve bu sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumluydu (Tablo 22).

Tablo 22: Çalışmamızın MEFV mutasyonlarının sıklıkları sonuçlarının eski bir çalışma ile karşılaştırılması

Mutasyon Çeşidi	Çalışma Verilerimiz (n=200)	Barut ve arkadaşları-2017 ^a (n=708)
M694V homozigot	% 39,5	% 21,8
M694V heterozigot	% 16,5	% 19,2
M694V/M680I	% 8,5	% 7,2
M694V/V726A	% 8	% 3
E148Q heterozigot	% 6	% 4,4
M694V/E148Q	% 3	% 1,8
V726A heterozigot	% 3	% 4,4
M680I heterozigot	% 2,5	% 3,5
M680I/V726A	% 2,5	-
M680I homozigot	% 2	% 2,1
V726A homozigot	% 0,5	% 0,4
E148Q homozigot	-	% 1,3

^a **Kaynak No-101:** Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. Rheumatol Int. 2018 Jan;38(1):67-74

Semptomların başlangıç yaşına göre mutasyon dağılımları karşılaştırıldığında homozigot mutasyonu 5 yaş ve altında olan grupta, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görüldü ($p=0,014<0,05$). M694V/ M680I birleşik heterozigot mutasyonu erken başlangıçlı grupta daha yüksek oranda görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,447>0,05$). Çalışmamızda M694V

heterozigot, M694V/E148Q birleşik heterozigot, M694V/V726A birleşik heterozigot mutasyonları ise 5 yaş üzeri olan grupta daha sık görülmüş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

Hastalarımızın MEFV mutasyonları allel frekansları değerlendirildi (Tablo 13). En sık görülen allel %59 oranda M694V mutasyonu idi. Sonrasında sırayla %10'u M680I, %7,2'si V726A, %5,5'i E148Q, %1,7'si R761H iken M694I, E520V, A744S, P369S mutasyonlarının her biri %1'inden az oranda görüldü. Tablo 23'te çalışmamızın verileri ile 2005, 2007 ve 2012 yıllarında Türkiye'de yapılmış diğer çalışmalar karşılaştırılmıştır. Türk toplumunun genel MEFV gen mutasyonu verileri ile çalışmamız uyumludur.

Tablo 23: Çalışmamızın Allel frekans sonuçları ile diğer çalışma sonuçlarının karşılaştırılması

	Çalışma verilerimiz (n=200)	2005- Türk AAA grubu ¹ (n=1090)	2012- Kalkan ve arkadaşları ² (n=258)	2017- Barut ve arkadaşları ³ (n=708)
M694V	%59	%51,4	%52	%53,8
M680I	%10	%14,4	%17,8	%12,8
V726A	%7,2	%8,6	%8,8	%7,8
E148Q	%5,5		%10,4	%7,5
R761H	%1,7		%2,1	
M694I	%0,5		%1,2	
A744S	%0,5		%1,2	

¹ Kaynak no:37- Tunca M et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multi- center study. Medicine (Baltimore). 2005;84:1–11. -8

² Kaynak no: 99- Kalkan G et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? Rheumatology 2012;51:743

³ Kaynak No:101- Barut K et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. Rheumatol Int. 2018 Jan;38(1):67-74

Mutasyon çeşitlerinin hastalığa olan etkisini değerlendirilmek üzere tüm mutasyonlar 3 ana grup altında toplandı. İlk grupta hastalığın ağır seyrinden sorumlu olduğu bilinen M694V homozigot mutasyonları, ikinci grupta tüm birleşik heterozigot mutasyonlar, üçüncü grupta ise basit heterozigot mutasyonlar birlikte sınıflandı.

M694V dışındaki diğer mutasyonları homozigot taşıyan 6 kişi bu sınıflamaya dahil edilmedi. Bu sınıflamaya göre 5 yaş ve altında semptomları başlayan hasta grubunda 48 hastanın M694V homozigot, 23 hastanın birleşik heterozigot, 27 hastanın heterozigot mutasyona sahip olduğunu gördük. 5 yaş üzerinde semptomları başlayan grupta ise hastaların 31'i M694V homozigot, 33'ü birleşik heterozigot, 32 tanesi heterozigot mutasyona sahipti. Daha önce belirtildiği gibi M694V homozigot mutasyonu erken başlangıçlı hastalarda anlamlı yüksek görüldü ($p=0,014>0,05$). Tüm birleşik heterozigot ve basit heterozigot mutasyonlarının dağılımında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 14). Literatürde de birçok çalışmada M694V homozigot mutasyonlu hastaların daha erken yaşta semptomlarının başladığı bildirilmiştir (37,102,103).

Mutasyon sınıfının, hastaların Pras skoru puanlarına olan etkisini görmek için çalışmaya katılan tüm olgular birlikte değerlendirildi (Tablo 15). M694V homozigot olan 79 hastanın ortalama Pras skoru $7,27\pm 1,48$ puan, birleşik heterozigotlu 56 hastanın $6,29\pm 1,42$ puan, heterozigot olan 59 hastanın ise $6,54\pm 1,59$ puan bulundu. M694V homozigot mutasyonu olanların ortalama Pras skoru anlamlı olarak yüksekti ($p=0.000<0.005$). 2002 yılında yapılan bir çalışmada da M694V homozigot mutasyonu olan hastaların hastalık ağırlık skoru diğer mutasyon gruplarına göre yüksek bulunmuştur (102).

Mutasyon türleri ile hastalık ciddiyeti karşılaştırılırken orta ve ağır ciddiyetteki hastalar aynı grup olarak analiz edildi. Buna göre M694V homozigot mutasyonu olan olgularda orta-ağır hastalık görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.018<0,05$) (Tablo 15). 2012'de Kalkan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada M694V- M680I- M694I homozigot hasta grubu ile birleşik heterozigot içeren hasta gruplarını bir arada değerlendirmiş, bu hastaların %61'inin Pras skorlamasına göre ağır hastalığı olduğunu saptanmışlardır.

Başlangıç yaş gruplarına göre; mutasyon çeşitleri ve hastalık ağırlığı ilişkisi değerlendirildi (Tablo 16). İstatistiksel analize göre 5 yaş ve altında semptomları başlayan hastalarda tüm mutasyon gruplarında orta-ağır hastalık görülme oranı anlamlı yüksek idi ($p<0.005$). Bu veriye göre, hastaların sahip oldukları mutasyondan bağımsız olarak erken başlangıçlı olan grupta hastalığın orta-ağır olduğu, geç başlangıçlı grupta ise hafif olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı ile ilişkisi en iyi bilinen ve en çok çalışılan M694V mutasyonunun çeşidinin hastalığa olan etkisini değerlendirilmek için M694V alleleline sahip olan 156 hasta kendi içinde analiz edildi (Tablo 17). Bu analiz sonucunda 5 yaş ve altında semptomları başlayan hastalardan, M694V homozigot mutasyonu taşıyanlar istatistiksel olarak anlamlı yüksek görüldü ($p=0.014<0.05$). Ancak M694V birleşik heterozigot ve basit heterozigot mutasyonlu hastaların gruplar arası dağılımında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). M694V homozigot olan hastaların Pras skorları, M694V'yi tek allel taşıyan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,002<0,05$) (Tablo 18). İstatistiksel olarak M694V homozigot hastalarda orta-ağır hastalık daha sık görülmekte iken, M694V birleşik heterozigot ve M694V heterozigot ve mutasyonlu hastalarda hastalık ağırlıkları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,000<0,05$) (Tablo 18). Ayrıca 5 yaş ve altında semptomları başlayan ve M694V mutasyonu taşıyan tüm hastalarda, mutasyon çeşidinden bağımsız olarak orta-ağır hastalık görülme oranı anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 19).

Hastaların atak sırasında ve atak dışı asemptomatik dönemde bakılan laboratuvar sonuçları değerlendirildi (Tablo 20 ve 21).

Tüm hastaların atak dışı dönemde bakılmış lökosit sayısı $8,01\pm 2,16 \times 10^3/uL$; nötrofil sayısı $3,98\pm 1,56 \times 10^3/uL$, Hemogloblin konsantrasyonu $12,3\pm 1,71 \text{ g/dL}$, hematokrit değeri $\%38,1\pm 4,17$, trombosit sayıları $313,2\pm 65,44 \times 10^3/uL$, CRP düzeyi $1,53\pm 1,66 \text{ mg/dL}$, ESR düzeyi $10,12\pm 8,3 \text{ mm/h}$, SAA düzeyi $3,55\pm 1,19 \text{ mg/L}$, spot idrar protein/kreatinin oranı $0,14\pm 0,13 \text{ mg/gr}$ idi. Proteinürisi olan toplam 21 hasta ($\%10,5$) vardı.

Atak sırasında bakılan laboratuvar değerleri ise; lökosit sayısı $9,28\pm 3,18 \times 10^3/uL$, nötrofil sayısı $5,5\pm 2,80 \times 10^3/uL$, hemogloblin konsantrasyonu $11,9\pm 1,81 \text{ g/dL}$, hematokrit değeri $\%37,78\pm 4,37$, trombosit sayısı $316,8\pm 94,8 \times 10^3/uL$, CRP düzeyi $36\pm 42,66 \text{ mg/dL}$, ESR düzeyi $25,49\pm 17,1 \text{ mm/h}$, spot idrarda protein/kreatinin oranı $0,16\pm 0,21 \text{ mg/gr}$ idi. Atak sırasında proteinürisi olan toplam 36 hasta ($\%18$) vardı. Çalışmamızın verileri ile literatürdeki bazı çalışmaların karşılaştırılması Tablo 24'te verilmiştir.

Ailesel Akdeniz Ateşi atağı sırasında ve ataklar arası asemptomatik dönemde akut faz reaktanlarının (AFR) seviyelerini araştıran birçok çalışma vardır. Korkmaz ve

arkadaşları tarafından 49 AAA hastası ile yapılan bir çalışmada atak sırasında hastaların hepsinde CRP'nin, %88'inde ESR'nin, %63'ünde fibrinojenin ve %50'sinde lökositoz olduğu saptanırken, hiçbir hastada trombositoz olmadığına dikkat çekmişler ve bu çalışmada ataksız dönemde hastaların %63'ünde en az bir AFR'nin yüksek olduğu, %25'inde ise 2 veya daha fazla AFR'nin yüksek olduğunu vurgulamışlardır (62). Başaran ve arkadaşları tarafından 160 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise atak sırasında ataksız döneme göre lökosit, ESR, CRP, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, nötrofil/lenfosit oranını anlamlı yüksek, hemoglobin konsantrasyonunu anlamlı düşük bulmuşlar, trombosit sayılarını ise benzer bulmuşlardır (104) (Tablo 24). Bizim çalışmamızda da benzer veriler gözlenmektedir.

Tablo 24: Hastalarımızın atakta ve atakdışı dönemde bakılan laboratuvar değerlerinin diğer çalışma sonuçları ile karşılaştırılması

	Çalışma verilerimiz (n=200)		Başaran ve ark. ¹ (n=160)		Çakmak ve ark. ² (n=105)	
	Atak dışı Ort (Ss)	Atakta Ort (Ss)	Atak dışı Ort (Ss)	Atakta Ort (Ss)	Atak dışı Ort (Ss)	Atakta Ort (Ss)
Lökosit sayısı (10 ³ /uL)	8,01 (2,16)	9,28 (3,18)	7,12 (1,81)	10,8 (4,3)	8,5 (2,3)	12,6 (4,1)
Nötrofil (%)	49,2 (11,5)	57,3 (14,2)	54,1 (11,4)	65,9 (15,9)		
Hemoglobin (g/dL)	12,30 (1,71)	11,9 (1,81)	13,21 (1,17)	12,4 (1,29)		
Trombosit (10 ³ /uL)	313,2 (85,44)	316,8 (94,8)	279,3 (55,6)	313,3 (102,6)		
CRP	1,53 (1,66) mg/L	36 (42,66) mg/L	0,6 (1,9) mg/dL	15,7 (74) mg/dL	4,5 (2,9) mg/dL	19,1 (17,3) mg/dL
ESR (mm/h)	10,12 (8,3)	25,49 (17,10)	12,6 (7,8)	40,86 (20)	11,1 (6,1)	10,2 (15)

¹ Kaynak no:104- Başaran O, Uncu N, Celikel BA, Aydın F, Cakar N. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial mediterranean fever patients. J Res Med Sci. 2017;22:35

² Kaynak no: 105- Cakmak E, Ece A, Kelekci S, İ Yolbas İ, Güneş A, Sen V Comparison of acute phase response during attack and attack-free period in children with Familial Mediterranean Fever. JCEI 2013;4 (2):213-8.

Semptomları 5 yaş ve altında başlayan gruptaki hastalarda, atak dışı dönemde bakılan lökosit sayıları, trombosit sayıları diğer gruba göre anlamlı yüksek iken;

hemoglobin sayıları, hematokrit konsantrasyonları anlamlı düşük görüldü ($p<0,05$). Nötrofil sayıları, CRP düzeyi, Serum Amiloid A düzeyi, ESR düzeyleri, spot idrarda protein ve kreatinin oranları benzer idi. Asemptomatik dönemde lökosit ve trombosit sayılarının görece yüksek olması, atakları 5 yaş ve öncesinde başlayan hasta grubunda subklinik inflamasyonu devam eden hastaların daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Ancak subklinik inflamasyonu en iyi gösteren belirteçlerden biri olan Serum Amiloid-A düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (106). Spot idrarda protein/kreatinin oranı 0,2'nin üzerinde olan, yani proteinürisi olan hasta sayısı ilk grupta 13 iken, ikinci grupta 8 idi. Her iki grupta atak dışı dönemde proteinüri saptanan hastalar arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0.249>0,05$) (Tablo 20).

Atak sırasında bakılan tetkiklerden semptomları 5 yaş ve altında başlayan hasta grubunda, hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit değeri diğer gruba göre anlamlı düşük iken; CRP düzeyi anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Atak sırasında lökosit, nötrofil, trombosit sayıları, ESR, SAA düzeyleri ve spot idrar protein/kreatinin oranlarında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Proteinürisi olan hasta sayısı ilk grupta 22 iken, ikinci grupta 14 idi ve iki grup benzer bulundu ($p>0,05$). (Tablo 20).

6. SONUÇLAR

1. Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı ile takipli, semptomları 5 yaş ve altında başlayan rastgele 100 hasta ve semptomları 5 yaş üzerinde başlayan rastgele 100 hasta çalışmaya dahil edildi.
2. Hastaların %51,5'i kız ($n=103$) olup erkek/kız cinsiyet oranı 0,94 idi. İlk semptomları 5 yaş ve altında başlayan grubun 57'si kız, 5 yaş üzerinde semptomları başlayan grubun ise 46'sı kız idi.

3. Tüm hastaların yaş ortalaması $11,71 \pm 4,04$ idi. Semptomları 5 yaş ve altında başlayan grubun çalışmaya alındığı sırada yaş ortalaması $9,65 \pm 3,83$ iken, 5 yaş üzerinde semptomları başlayan grubunki $13,78 \pm 3,09$ idi.
4. Tüm hastaların anne babaları arasındaki akraba evliliği oranı ise %28 oranında idi ve TÜİK-2017 verileri ile karşılaştırıldığında genel toplumdaki akraba evliliği oranından (%23,2) yüksek idi.
5. Semptomları 5 yaş ve altında başlayan hasta grubunda akraba evliliği oranı %35 iken, 5 yaş üzerinde başlayan grupta %21 saptandı. İlk grupta akraba evliliği istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.027 < 0.05$).
6. Hastaların klinik bulgularının başladığı ortalama yaş; ilk grupta $2,37 \pm 1,19$, ikinci grupta $8 \pm 2,39$ saptandı. Tüm hastaların ilk semptomlarının görüldüğü yaş ortalaması ise $5,18 \pm 3,39$ idi.
7. Hastaların semptomları başladıktan itibaren tanı alana kadar geçen süre ortalama $2,19 \pm 1,99$ yıl saptandı. Yapılan çalışmalarda 2005 yılında ortalama 6,9 yıl; 2009'de 3,6 yıl, 2017'de ise 2,5 yıl iken bizim çalışmamızda ise 2,19 olarak saptanması bu sürenin yıllar içinde gittikçe kısaldığı göstermektedir. Semptomları 5 yaş ve altında başlayan hastalar ile 5 yaş üstünde başlayan hastaların tanıda gecikme süreleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0.093 > 0.05$).
8. Çalışmadaki hastaların AAA atağı özellikleri değerlendirildiğinde; hastaların $4,10 \pm 1,70$ hafta aralıklarla; $2,28 \pm 0,71$ gün süre ile atak geçirdikleri saptandı. Atak sıklığı, 5 yaş ve altında semptomları başlayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p=0,000 < 0.05$), atak süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,256 > 0.05$).
9. Semptomları 5 yaş ve altında başlayan grubun %14'ünün, 5 yaş üzerinde başlayan grubun ise %2'sinin yaş grubuna önerilenden daha yüksek dozda kolşisin kullandıkları görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.007 < 0.05$). 5 yaş ve altında semptomları başlamış olan hastalarda hastalığı kontrol altına almak için önerilenden daha yüksek dozlarda kolşisin kullanımını gerektirebildiği sonucuna varıldı.

10. İlk AAA atağı sırasında hastalarımızda en sık görülen semptom %64 oran ile ateş ve karın ağrısı idi. İkinci sırada ateş ve eklem tutulumu (%12), üçüncü sırada ise tek başına ateş (%9,5) görüldü. İlk atak sırasında görülen en nadir bulgu ateş ve erizipel benzeri döküntü (%0,5) idi.

11. Çalışmamızda ilk AAA ataklarında sadece ateş bulgusu görülmüş olan toplam 19 hasta vardı ve bu hastaların en büyüğü 3 yaşında idi. 5 yaş ve altında semptomları başlayan hasta grubunda ilk ataklarda ateş bulgusu anlamlı olarak daha sık bulundu. Bu veri erken çocukluk döneminde AAA atağının sadece ateş bulgusu ile görülmesinin sık karşılaşılan bir durum olduğunu doğrulamaktadır.

12. Çalışmamızda ilk AAA ataklarında sadece artrit bulgusu görülen 11 hastanın en küçüğü 6 yaşında idi. 5 yaş üzerinde semptomları başlayan hasta grubunda ilk ataklarda artrit bulgusu anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu veriye göre erken çocukluk döneminde sadece artrit bulgusu ile başvuran hastanın, AAA atağı geçiriyor olması ihtimalinin daha az olasılıklı olduğu sonucuna varılabilir.

13. İlk atak sırasında ateş ve göğüs ağrısı semptomu görülme oranı 5 yaş üzerinde atakları başlayan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek idi. Erken çocukluk döneminde göğüs ağrısının nadir görüldüğü veya hastanın kendini yeterince ifade edememesi sebebiyle atlanılan bir bulgu olduğu yorumu yapılabilir.

14. Hastaların tüm AAA atakları sırasında gözlenen atak bulgularında en sık görülen %98 oranında ateş bulgusu idi. Sonrasında sırayla %91 karın ağrısı, %56 artralji, %29 artrit, %26 göğüs ağrısı, %16,5 myalji, %8,5 oral aft, %6,5 ise erizipel benzeri döküntü görüldü. Bu bulgular önceki çalışmalar ile uyumlu idi.

15. Semptomları 5 yaş ve altında başlayan hastalarda tüm atakları boyunca ateş şikayeti daha sık saptanırken, 5 yaş üzerinde başlayan hastalarda artralji ve artrit görülme oranı daha sık bulundu.

16. Çalışmaya alınan tüm hastaların Pras skoru ortalaması $6,74 \pm 1,54$ puan idi. Semptomları 5 yaş ve altında başlayan hasta grubunun ortalaması $7,35 \pm 1,24$ iken, 5

yaş üzerinde başlayan grupta $6,14 \pm 1,55$ puan olarak hesaplandı. İlk grupta Pras skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

17. Pras ve arkadaşlarının önerdiği skorlama sistemine göre hastalık ağırlığı değerlendirildi. Semptomları 5 yaş ve altında başlayan hastalarda orta-ağır hastalık oranı, 5 yaş üzerinde başlayan hastalarda ise hafif hastalık oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

18. Hastalarda en sık görülen 5 mutasyon sırasıyla M694V homozigot (%39,5), M694V heterozigot (%16,5), M694V/M680I (%8,5), M694V/V726A (%8), E148Q heterozigot (%6) şeklinde idi.

19. Allel frekansları incelendiğinde en sık görülen beş mutasyon sırasıyla M694V (%59), M680I (%10), V726A (%7,2), E148Q (%5,5), R761H (%1,75) idi.

20. Tüm hastalar; M694V homozigot, tüm birleşik heterozigot ve basit heterozigot mutasyonlular bir arada olmak üzere 3 sınıfta toplandı. Buna göre 5 yaş ve altında semptomları başlayan hasta grubunda M694V homozigot mutasyon oranı anlamlı olarak yüksek bulundu.

21. M694V homozigot mutasyonu olan hastaların ortalama Pras skoru, tüm birleşik heterozigot ve basit heterozigot mutasyonlu hastalara göre anlamlı yüksek bulundu.

22. M694V homozigot mutasyonlularda, orta-ağır hastalık görülme oranı diğer mutasyonlara göre daha yüksek bulundu.

23. Atakları 5 yaş ve altında başlayan grupta mutasyon sınıfından (M694V homozigot- tüm birleşik heterozigot-basit heterozigot) bağımsız olarak orta-ağır hastalık oranı daha yüksek saptandı.

24. Sadece M694V mutasyonuna sahip olan hastalar analiz edildiğinde; M694V homozigot mutasyonlu hastaların, tek allel M694V mutasyonu taşıyan hastalara göre Pras skoru daha yüksek ve orta-ağır hastalık daha sık görülmekteydi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

25. Semptomları 5 yaş ve altında başlayan ve M694V mutasyonu taşıyan hastalarda mutasyon türünden bağımsız olarak orta-ağır hastalık oranı anlamlı yüksek bulundu.

26. Tüm hastaların atak dışı dönemde bakılmış lökosit sayısı $8,01 \pm 2,16 \times 10^3/uL$; nötrofil sayısı $3,98 \pm 1,56 \times 10^3/uL$, Hemoglobin konsantrasyonu $12,3 \pm 1,71 \text{ g/dL}$, hematokrit değeri $\%38,1 \pm 4,17$, trombosit sayıları $313,2 \pm 65,44 \times 10^3/uL$, CRP düzeyi $1,53 \pm 1,66 \text{ mg/dL}$, ESR düzeyi $10,12 \pm 8,3 \text{ mm/h}$, SAA düzeyi $3,55 \pm 1,19 \text{ mg/L}$, spot idrar protein/kreatinin oranı $0,14 \pm 0,13 \text{ mg/gr}$ idi. Proteinürisi olan toplam 21 hasta ($\%10,5$) vardı.

27. Tüm hastaların atak sırasında bakılan laboratuvar değerleri ise; lökosit sayısı $9,28 \pm 3,18 \times 10^3/uL$, nötrofil sayısı $5,5 \pm 2,80 \times 10^3/uL$, hemoglobin konsantrasyonu $11,9 \pm 1,81 \text{ g/dL}$, hematokrit değeri $\%37,78 \pm 4,37$, trombosit sayısı $316,8 \pm 94,8 \times 10^3/uL$, CRP düzeyi $36 \pm 42,66 \text{ mg/dL}$, ESR düzeyi $25,49 \pm 17,1 \text{ mm/h}$, spot idrarda protein/kreatinin oranı $0,16 \pm 0,21 \text{ mg/gr}$ idi. Atak sırasında proteinürisi olan toplam 36 hasta ($\%18$) vardı.

28. Semptomları 5 yaş ve altında başlayan gruptaki hastalarda, atak dışı dönemde bakılan lökosit sayıları, trombosit sayıları diğer gruba göre anlamlı yüksek; hemoglobin sayıları, hematokrit konsantrasyonları anlamlı düşük görüldü ($p < 0,05$). Nötrofil sayıları, CRP, Serum Amiloid A, ESR düzeyleri, spot idrarda protein/kreatinin ve proteinüri görülme oranları benzer idi ($p > 0,05$).

29. Atak sırasında bakılan tetkiklerden semptomları 5 yaş ve altında başlayan hasta grubunda, hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit değeri diğer gruba göre anlamlı düşük iken; lökosit sayısı ve CRP düzeyi anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Atak sırasında nötrofil, trombosit sayıları, ESR, SAA düzeyleri, spot idrar protein/kreatinin ve proteinüri görülme oranlarında iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$).

7. KAYNAKLAR

1. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001;9:634-7.
2. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.*1997;17:25-31.
3. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997;90:797-807.
4. Infevers: an online database for autoinflammatory mutations. Copyright. Available at <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/> Accessed (03/2018)
5. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473-83.
6. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T et al. Criteria for the diagnosis of Familial mediterranean Fever. *Arthritis-Rheumatism* 1997; 40: 1879-85.
7. Pras M, Gafni J, Jacop E et al. Recent advances in familial Mediterranean fever. *Adv Nephrol* 1984;13:261-271.
8. Pras E, Livneh A, Balow JE. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998; 75: 216-219.
9. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E et al. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 227-233
10. Heller H, Sohar E, Kariv I, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Harefuah.* 1955;48:91.
11. Siegal S. Benign Paroxymal Peritonitis, *Ann. Intern. Med.* 1945; 23: 1-21.
12. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. FMF. A survey of 470 cases and review of the literature. *N. J. Med.* 1967;43: 227-53.
13. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med* 1958; 102:50
14. Goldfinger S.E. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. (Letter) *New Eng J Med* 1972;287:1302.
15. Cobankara V, Fidan G, Turk T, Zencir M, Colakoglu M, Ozen S. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22 Suppl 34:27-30.
16. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N, Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012;32:895-908.
17. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu a, koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J rheumatol* 1998; 25: 2445-49.
18. Baskın E, Saatçi Ü. Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*, 2006; 2:101-108.

19. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever in Turkey. Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
20. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical, molecular and advancements. *The Journal of Medicine* 2007;65(9):318-324.
21. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News*. 2008;156:105–11.
22. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2012;91: 337-43.
23. Marek-Yagel D, Bar-Joseph I, Pras E, Berkun Y. Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation? *J Rheumatol*. 2009;36:2372.
24. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet*. 1999;65:88.
25. Yalçınkaya F, Tekin M, Çakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean Fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med* 2000;93: 681-684.
26. Mattit H, Joma M, Al-Cheickh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J med Genet* 2006;49:481-86.
27. Ozturk C, Halicioğlu O, Coker I, Gulez N, Sutcuoglu S, Karaca N et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from Western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 2012;31:493-501.
28. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doumas M, Tsironidou V, Rafail S et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet* 2007;71:458-67.
29. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5(4):1-6.
30. Tekin M, Yalçınkaya F, Çakar N, Akar N, Misirlioglu M, Taştan H et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000;57:430-434
31. Chae JJ, Aksentjevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*. 2009;146(5):467–78.
32. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 2001;276(42):39320–9.
33. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood*. 2008;112(5):1794–803.

34. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ.* 2007;14(8):1457–66.
35. Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, Merla G, Cairo S, Luzi L et al. The tripartite motif family identifies cell compartments. *EMBO J.* 2001;20(9):2140–51.
36. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: The retention leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother* 1989; 43: 763-69.
37. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multi- center study. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:1–11.
38. Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, Amselem S, Jeru I. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis Rheum.* 2013;65:1654–62.
39. Simon A, van der Meer JWM, Drenth JP. Familial Mediterranean Fever a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 199-213.
40. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore).* 1998;77:268–97.
41. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever—are they more frequent? *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:316–21.
42. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore).* 1974;53:453–62.
43. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr.* 1989;148:636–41.
44. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;22:139–50.
45. Kaushansky K, Finerman GA, Schwabe AD. Chronic destructive arthritis in familial Mediterranean fever: the predominance of hip involvement and its management. *Clin Orthop Relat Res.* 1981;155:156–61.
46. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DU, 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.* 2009;28:41–6.
47. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM.* 1997;90:643–7.
48. 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.* 2014;12:5.

49. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *Q J Med.* 1990;75:607–16.
50. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, İnanc M, Ocal L, Aral O et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int.* 2005;25:442–6.
51. Delibas A, Oner A, Balci B, Demircin G, Bulbul M, Bek K et al. Genetic risk factors of amyloidogenesis in familial Mediterranean fever. *Am J Nephrol.* 2005;25:434–40.
52. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2000;27:1703–7.
53. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int.* 2000;16:72–4.
54. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg.* 1994;81:894–6.
55. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1416–9.
56. Unal A, Dursun A, Emre U, Tascilar NF, Ankarali H. Evaluation of common mutations in the Mediterranean fever gene in multiple sclerosis patients: is it a susceptibility gene? *J Neurol Sci.* 2010;294:38–42.
57. Kalyoncu U, Eker A, Oguz KK, Kurne A, Kalan I, Topcuoglu AM et al. Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: a case series. *Medicine (Baltimore).* 2010;89:75–84.
58. Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:127–32.
59. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcopur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1997;24:323–7.
60. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapcopur O, Uguten D et al. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol.* 2008;35:2427–9.
61. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:281–7.
62. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazıcı H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 6: 79- 81.
63. Haznedaroğlu S, Öztürk MA, Sancak B, Göker B, Onat AM, Bukan N et al. Serum IL 17 and 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23(38):77-80
64. Kiraz S, Ertenli I, Arıcı M, Çalgüneri M, Haznedaroğlu I, Çelik I et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* Nov-Dec;16(6):721-724, 1998

65. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever; *Pediatric Nephrol* 2003; 18: 853-859.
66. Erken E, Gunesacar R, Ozbek S, Konca K. Serum soluble interleukin 2 receptor levels in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 852-55
67. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998;351:659- 664.
68. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcahar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009;48:395–8.
69. Kondi A, Hentgen V, Piram M, Letierce A, Guillaume-Czitrom S, Koné-Paut I. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2200–3.
70. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000; 14: 477-498.
71. Drenth JPH, Haagsma CJ, Vander Meer JWM. International Hiper IgD study group. Hyperimmunglobulinemia D and periodic fever. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 133-44.
72. Drenth JPH, Cuisset L, Grateau G. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause Hyper IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 178-81.
73. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:577-609.
74. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic infantile neurologic, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analyzed in 30 patients. *Scand J Rheumatol* 1987; 66 (Suppl.):57-78.
75. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull İstanbul*. 1972;5:44–9.
76. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986;314:1001–5
77. Tateishi T, Soucek P, Caraco Y, Guengerich FP, Wood AJ. Colchicine biotransformation by human liver microsomes. Identification of CYP3A4 as the major isoform responsible for colchicine demethylation. *Biochem Pharmacol*. 1997;53(1):111–6.
78. Kallinich T, Haffner D, Niehues T et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus treatment. *Pediatrics*. 2007;119:474–83.
79. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next of kin. *Nat Rev Rheumatol*.2014; 10:135-47.
80. Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Besbas N. Familial Mediterranean Fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatrica* 1993;81:705-6
81. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar A, Akar S, Hızlı N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine resistant familial Mediterranean fever attacks: A pilot study. *Br J Rheumatol* 1997;36:1005-8.
82. Ben- Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 Update. *Semin Arthritis Rheum* 28: 48-59.
83. Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose: a case report and literature review. *Emerg Med J*. 2002; 19: 265-267.

84. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr.* 1997;156:619-23.
85. Ozen S, Demirkaya E, Duzova A, et al. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:897-901.
86. Mitroulis I, Papadopoulos VP, Konstantinidis T, Ritis K. Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient. *Neth J Med.* 2008;66:489-91.
87. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol.* 2011;38:516-8.
88. Hacıhamdioglu DO, Ozen S. Canakinumab induces remission in a patient with resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1041.
89. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;157:533-41.
90. Sherif AM, Refaie AF, Sobh MA, Mohamed NA, Sheashaa HA, Ghoneim MA. Long-term outcome of live donor kidney transplantation for renal amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:370-75.
91. Twig G, Livneh A, Vivante A, Afek A, Shamiss A, Derazne E, et al. Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):704-9.
92. Akar S, Yuksel F, Tunca M, Soysal O, Solmaz D, Gerdan V, et al. Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(3):131-6.
93. Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 223-229.
94. Stix B, Kahne T, Stetten K, et al. Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases 1,2 and 3. *Am J Pathol* 2001; 159:561-70.
95. Obici L, Raimondi S, Lavatelli F, Bellotti V, Merlini G. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1435-40.
96. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amiloidosis in familial mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med* 1961; 107:539-55.
97. Reimann HA, Coppola ED, Villegas GR. Serum complement defects in periodic diseases. *Ann Intern Med* 1970; 73: 737-740.
98. TÜİK İstatistiklerle Aile,2016 Sayı: 24646 10 Mayıs 2017 <http://www.tuik.gov.tr/HbPrint.do?id=24646>
99. Kalkan G, Demirkaya E, Acikel C, Polat A, Peru H, Karaoglu A et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? *Rheumatology* 2012;51:743-8

100. Ozen S, Ayaz NA, 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*, 2009;68:246-248.
101. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int*. 2018 Jan;38(1):67-74
102. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *European Journal of Human Genetics* (2002) 10,145-9
103. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003 Jan;30(1):185-90.
104. Basaran O, Uncu N, Celikel BA, Aydın F, Cakar N. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial mediterranean fever patients. *J Res Med Sci*. 2017;22:35
105. Cakmak E, Ece A, Kelekci S, İ Yolbas İ, Güneş A, Sen V Comparison of acute phase response during attack and attack-free period in children with Familial Mediterranean Fever. *JCEI* 2013;4 (2):213-8.
106. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltın F, Başsoy Y, Yılmaz E. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Jul-Aug;21(4):509-14.

8. ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Gökçen Erfidan

Doğum yeri ve tarihi: Malatya / 16.02.1989

Uyruğu: TC

Medeni Durumu: Evli

İletişim Tel: 0554 389 85 60

Mail: gk_gokcen@hotmail.com

Yabancı dili: İngilizce

2. Eğitimi

2007-2013: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2007: Malatya Fen Lisesi

2000-2003: Hasan Varol İlköğretim Okulu

1995-2000: Barbaros İlkokulu

3. Ünvanları

Doktor

4. Mesleki Deneyimi

Ekim 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında İzmit Seka Devlet Hastanesi

Ocak 2014 ve sonrası: İstanbul Kanuni Sultan Süleyman EAH

5. Yayınları

-