

**T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE
CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**FMF TANISI ALAN TÜRK ÇOCUKLARDA ISSF (FMF İÇİN
ULUSLARARASI ŞİDDET SKORLAMA SİSTEMİ) SKORLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ ; TEK MERKEZ DENEYİMİ
2017**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatih M. Akif ÖZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nesrin GÜLEZ**

İzmir - 2017

ÖNSÖZ.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. TANIM.....	3
2. 2. TARİHÇE.....	3
2. 3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2. 4. GENETİK.....	5
2. 5. GENOTİP- FENOTİP İLİŞKİSİ	6
2. 6. PATOGENEZ	7
2. 7. KLİNİK BULGULAR	11
2. 8. LABORATUAR BULGULARI	20
2. 9. TANI	21
2. 10. AYIRICI TANI	24
2. 11. TEDAVİ.....	27
2. 12. AMİLOİDOZ	29
2. 13. FMF’TE HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	31
3. MATERYAL ve METOD.....	32
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	51
7. ÖZET.....	53
8. İNGİLİZCE ÖZET/ SUMMARY	55
9. KAYNAKLAR.....	57

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel bilgi ve manevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nesrin GÜLEZ'e; hastanemiz başhekimisi Sayın Doç. Dr. Hurşit APA'ya uzmanlık süresince eğitimimde emeği geçen Sayın Prof. Dr. Behzat ÖZKAN'a, Sayın Prof. Dr. Demet CAN'a, Sayın Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Özlem BEKEM SOYLU'ya, Sayın Prof. Dr. Aycan ÜNALP'e, Sayın Doç. Dr. Canan VERGİN'e, Sayın Doç. Dr. Hasan AĞIN'a, Sayın Doç. Dr. Rana İŞGÜDER'e, Sayın Doç. Dr. Ferah GENEL'e, Sayın Doç. Dr. Erkin SERDAROĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Ünsal YILMAZ'a, Sayın Doç. Dr. Timur MEŞE'ye, Sayın Doç. Dr. Murat Muhtar YILMAZER'e, Sayın Doç. Dr. Şebnem ÇALKAVUR'a, Sayın Doç. Dr. Özgür OLUKMAN'a, Sayın Doç. Dr. Çiğdem Ömür ECEVİT'e, Sayın Doç. Dr. İlker GÜNAY'a, Sayın Doç. Dr. İlker DEVRİM'e, Sayın Doç. Dr. Süleyman Nuri BAYRAM'a, Sayın Doç. Dr. Pamir GÜLEZ'e, Sayın Doç. Dr. Tanju ÇELİK'e, Sayın Doç. Dr. Salih GÖZMEN'e, Sayın Doç. Dr. Tülin GÖKMEN YILDIRIM'a, Sayın Doç. Dr. Ebru YILMAZ'a, Sayın Doç. Dr. Tuba Hilkey KARAPINAR'a, Sayın Doç. Dr. Yeşim OYMAK'a, Sayın Doç. Dr. Yılmaz AY'a, Sayın Doç. Dr. Orhan Deniz KARA'ya, Sayın Doç. Dr. Nida DİNÇEL'e, değerli başasistanlarımız Sayın Uzm. Dr. Erhan ÖZBEK'e, Sayın Uzm. Dr. Özlem BAĞ'a, Sayın Uzm. Dr. Cahit Barış ERDUR'a; tez çalışmamda yardımlarını eksik etmeyen Sayın Doç. Dr. Balahan MAKAY'a, asistanlık hayatım boyunca desteklerinden dolayı Uzm. Dr. Murat GÜZEL'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hekimlere, hastanemizin tüm hemşire ve personeline; sevgi ve destekleri ile her daim yanımda olan canım annem, babam ve ablama ayrıca yetişmemde emek veren tüm insanlara saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih M. Akif ÖZDEMİR

KISALTMALAR

FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ISSF :FMF	: İçin Uluslararası Şiddet Skoru Sistemi
MEFV	: Mediterranean Fever
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
AA	: Amyloid associate chain
SAA	: Serum amyloid- associated protein
C AMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
CRP	: C-reaktif protein
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör- alfa
NA	: Noradrenalin
RF	: Romatoid Faktör
ANA	: Anti nükleer antikor
ds DNA	: Çift Sarmal DNA Antikoru
IL	: İnterlökin
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyografi
PAN	: Poliarteritis Nodosa
SSS	: Santral Sinir Sistemi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
HIDS	: Hiperimmünglobulin D Sendromu
TRAPS	: TNF Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom
NOMID/CINCA	: Yenidoğanın Multisistemik İnflamatuvar Hastalığı/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendromu
FCAS	: Ailevi Soğuk Otoenflamatuvar Sendromu
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati sendromu
MWS	: Muckle- Wells sendromu
IFN	: İnterferon
NSAİ	: Nonsteroidal Anti İnflamatuvar
PAMPs	: Patojen ilişkili moleküler tetikleyiciler
NF- κ B	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NK	: Naturel Killer

TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo-1: Tell-Hashomer Kriterleri

Tablo-2: Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Kriterler

Tablo-3: Genetik Mutasyona Göre Tanı Algoritmasındaki Mutasyonlar

Tablo-4: FMF Hastalarında Belirti ve Bulgulara Göre Ayırıcı Tanı

Tablo-5: Herediter Tekrarlayan Ateş Sendromları

Tablo-6: Hasta İzlem Formu

Tablo-7: FMF 50 Skorlaması

Tablo-8: Hastalarımızın Yaşları, Şikayet Başlangıç Yaşı ve Tanı Yaşlarına Göre
Değerlendirilmesi

Tablo-9: Aktif Şikayet Varlığı İle Hastalık Şiddeti İlişkisi

Tablo-10: Seza Özen ve Ark. 'nın Tanı Algoritmasındaki Gen Paternlerine Göre Hastalarımız

Tablo-11: Hasta Popölasyonumuzda En Sık Saptanan Mutasyonlar

Tablo-12: Sık Görölen MEFV Genlerinin Dünyada Görölme Oranları

Şekil-1: İnflamazom

Şekil-2: FMF'te Klinik Bulgular

Şekil-3: Kolşisin Kullanım Süresi-Hastalık Şiddeti İlişkisi

Şekil-4: Kolşisin Dozu-Hastalık Şiddeti

1. GİRİŞ

FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi=AAA) düzensiz aralıklarla oluşan, kısa, akut, kendini sınırlayan ateş atakları, serozit, mono ya da poliartrit, veya bir erizipeloid raşla karakterize, 1-3 gün süren, bazen AA amiloidozuyla ilişkili otozomal resesif bir hastalıktır. FMF geni 16. p 13. 3 lokustadır. Hastalıktan sorumlu başlıca MEFV gen mutasyonları; E148Q, E148V, L110P, P369S, R408Q, F479L, R653H, S675N, M680I (G/C), M680I (G/A), M680L, T681I, I692del, K695R, M694V, M694I, V726A, A744S, R761H, V704I'dır(1). Bu mutasyonlar sonucu anormal pirin sentezi ile açıklanan kronik bir inflamasyon meydana gelir. Klinik özellikleri ateş yüksekliği ve plöretik göğüs ağrısı, şiddetli karın ağrısı, artrit ve döküntü şeklinde görülebilen seröziti içerebilir. Göğüs ağrısı çoğunlukla tek taraflı görülürken, karın ağrısı diğer peritonitlerde olduğu gibi jeneralize veya tek bir kadrana lokalize olabilir. FMF ilişkili artrit, öncelikle büyük eklemlerde meydana gelir, büyük, nötrofilden zengin efüzyonlar eşlik edebilir ve genellikle nonerosiv artrit görülür. Ayak bileğini veya dorsumunu örten erizipeloid eritematöz döküntü görülebilir. Diğer klinik bulgular tunika vaginalis inflamasyonuna bağlı skrotal ağrı, febril miyalji, egzersize bağlı kas ağrısı (özellikle çocuklarda yaygın) ve pediatrik hastaların %5 kadarında görülen Henoch Schönlein Purpurasıdır(HSP). FMF atakları enfeksiyon, adet kanaması veya stresle tetiklenebilir. Ataklar arasında, hastalar genellikle asemptomatiktir ama inflamatuvar belirteçlerinde yükseklik görülebilir. Atak sıklığı haftada 1-2'den yılda 1-2'ye kadar değişebilir(2).

Türk FMF çalışma gurubunun yaptığı çalışmanın sonucuna göre Türk toplumunda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 9.5, ortalama tanı koyulma yaşı ise 16.5'dur. Bu bulgu tanının ortalama 7 yıllık bir gecikme sonrasında koyulduğunu göstermektedir. Yine aynı çalışmada FMF hastalarının % 19'una apandisit, %2'sine de safra kesesi iltihabı teşhisiyle yanlışlıkla cerrahi girişim uygulandığı belirlenmiştir(27).

FMF'in komplikasyonu amiloidoz gelişimidir. Amiloidoz gelişimi ile ilgili risk faktörleri; ailede sekonder amiloidoz, M694V mutasyonu, SAA 1 alfa/alfa genotip, erkek cinsiyettir(6-7).

FMF'in tedavisi kolşisin'dir(1-2 mg/gün). Kolşisine yanıtız hastalarda IL-1 inhibitörleri kullanılmaktadır(9).

Geniş kabul edilen görüş bu hastalığın hayat boyu yönetiminde hastalık şiddet derecesine göre sınıflanmasıdır. FMF’te birçok şiddet skorlaması vardır. En yaygın kullanılanlar Pras ve arkadaşları(8) ve Mor ve arkadaşları(11) tarafından geliştirilen şiddet skorlamalarıdır. Bunlar arasında fikir birliği yoktur. Kalkan ve arkadaşları istatistiksel olarak bu 2 skrolama sisteminin tutarlı olmadığını göstermiştir. Uluslararası FMF grubu uzmanları (Demirkaya ve arkadaşları) FMF’li hastalarda hastalık şiddetinin belirlenmesinde görüş birliğini sağlamak için geniş kabul görecek 9 parametre ile 10 puan üzerinden puanlayarak ılımlı, orta şiddetli veya şiddetli olarak değerlendiren sağlam bir rehber (ISSF) geliştirdi(10).

Çalışmamızda; yeni geliştirilen ISSF kriterleri ile merkezimizde izlenen Türk pediatrik FMF’li hasta popülasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. TANIM

FMF ataklar halinde gelen ateş ve ona eşlik eden serözit ile karakterize, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır(12). Özellikle Akdeniz kökenli milletlerde, Yahudiler, Araplar, Türkler ve Ermeniler’de sık olarak görülür(13).

2. 2. TARİHÇE

FMF hastalığı tipik, oldukça gürültülü bir klinik tabloya yol açmasına ve binlerce yıldır Anadolu, Kafkaslar ve Ortadoğu’da varolmasına karşın 1945 yılına kadar bağımsız bir antite olarak tanımlanamamıştır. Tartışmasız olarak FMF ile uyumlu ilk vaka sunumunun iki Newyork’lu hekim, Janeway ve Rosenthal tarafından 1908 yılında, tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki bir çocuğun bildirilmesi ile tanımlandığı kabul edilmektedir. Bin dokuz yüz kırk beş yılında Siegel tarafından kendisinde ve 10 Aşkenazi Yahudisi’nde benzer şikayetlerin olması üzerine, bu olgular tartışılmış ve "Benign Paroksizmal Peritonit" adı ile ayrı bir klinik tablo olarak tanımlanmış ve yayınlanmıştır. Daha sonra Sohar ve Heller’in çalışmaları ve tanımlamaları hastalığın pek çok yönünü ortaya koymuştur(13, 15).

Mamau ve Kattan tarafından FMF’in 1951’de genetik geçişi ve amiloidozla ilişkisi gösterilmiştir. İsrail’li araştırmacı Heller 1955- 1958 yıllarında hastalığı ayrıntılı olarak tanımlamıştır. Hastalık en çok Akdeniz kökenli halklarda görüldüğünden bugün için sıklıkla Heller’in önermiş olduğu ‘‘Ailesel Akdeniz Ateşi’’ adı, hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır(13, 15).

İlk kez 1972 yılında Goldfinger tarafından FMF tedavisinde kolşisinin faydaları ortaya konulmuştur. Oysa Goldfinger'den daha önce ve daha çok sayıda hastadan benzer olumlu sonuçları elde eden Emir Özkan isimli Türk hekimi ise verilerini ancak İstanbul Üniversitesi Tıp Mecmuasında yayımlayabildiği için uzun yıllar Türk meslektaşları dahil kimsenin ilgisini çekememiştir(14).

Bin dokuz yüz doksan yedi yılında birbirinden farklı iki grup bu hastalıktan sorumlu olan geni tanımlamışlardır. Bu iki grup keşiflerini 1997 yılında Kudüs'te yapılan 1. Uluslararası FMF Hastalığı Konferansında sunmuşlar ve bu gene MEFV geni adı vermişlerdir. MEFV geninin tanımlanması hastalığın anlaşılması ve tedavisinde önemli bir kilometre taşı olmuştur(14-15).

2. 3. EPİDEMİYOLOJİ

FMF özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşayan halklarda artmış sıklıkla görülmektedir. En sık Sefardik Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar etkilenmektedir. Hastalık diğer milletlerde sık değildir. Ancak Yunanlılar, İtalyanlar, Kübalılar ve Belçikalılar'da da tarif edilmiştir(13, 15).

Prevalansı en yüksek olan periyodik ateş sendromudur. Sefardik Yahudilerde FMF prevalansı 1/250 den 1/500 e kadar değişmektedir. Türk populasyonunda ise bu rakam 1/1073 kadardır(13). Ancak Türkiye'nin belirli bölgelerinden köken alan kişilerde hastalığa daha fazla rastlanmaktadır. İsmindeki Akdeniz tanımlamasının aksine FMF daha çok İç Anadolu (Sivas, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadeniz iç kesimleri (Gümüşhane, Bayburt) Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da (Ağrı, Kars, Erzurum, Malatya) görülmektedir. Akraba evliliğinin fazla olduğu bölgelerde ortaya çıkma riski yüksektir. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan FMF'de akraba evliliği sıklığı %30- 40 civarındadır(13-14).

2. 4. GENETİK

MEFV geni 1997 yılında uluslararası FMF Konsorsiyumu ve Fransız FMF Konsorsiyumu tarafından birbirinden bağımsız olarak 16. kromozomun kısa kolunda klonlandı ve AAA taşıyan kromozomlarda 4 ayrı nokta mutasyonu belirlendi. Fransız FMF Konsorsiyumu kendi çalışma gruplarında taşıyıcı kromozomların %85'inde hastalıkla ilgili 4 tane mutasyonu gösterdi(M694V, M680I, M694I, V726A).

1998'de bu mutasyonlara ek olarak ekson 10'da dört tane daha nadir görülen yeni mutasyon tanımlanmıştır. Bu yeni mutasyonlar 692'de delesyon, Lys695Arg, Ala744Ser, Arg761His'dir. Bundan sonra ekson 2, 3, 5, 1 ve 9'da 36 mutasyon belirlenmiştir. Ekson 5'te Phe479Leu, ekson 2'de Glu148Gln, Glu167Asp, Thr267Ile bunlardan bazılarıdır. FMF'li hastalar genellikle homozigot veya karma homozigot (2 alelde 2 farklı mutasyon taşıyan "compaund" heterozigot) olarak görülmektedir(1, 16-18).

Mutasyonların farklı etnik gruplarda görülme sıklığı da değişkendir. Örneğin M694V mutasyonu Araplarda %20 iken, Ermenilerde %37, Türklerde%45 ve Yahudilerde %65'e kadar çıkabilmektedir(1, 19-21).

2. 5. GENOTİP- FENOTİP İLİŞKİSİ

Genotip ile fenotip arasındaki ilişki konusunda tam bir fikir birliği yoktur. 1965- 1990 yılları arasındaki veriler FMF hastalarında amiloidoz insidansının Türklerde %60, Yahudilerde %27, Araplar ve Ermenilerde ise daha düşük olduğunu göstermiştir. 1997'de MEFV geninin tanımlanmasından sonra; M694V mutasyonunun taşıyıcı kromozomlarında görülme sıklığının KuzeyAfrika'da %97, Irak Yahudilerinde %37, Ermenilerde %25 olduğu bildirilmiştir. Dağılım amiloidoz sıklığı ile uyum göstermektedir. Hanadi Mattit ve arkadaşları M694V homozigotlarda hastalığın daha erken başladığını, artrit ve plöritin iki kat fazla olduğunu, amiloidozun ise daha sık ve daha erken başladığını bildirmiştir(22). V726A mutasyonu ise Non- Askenazi Yahudiler, Dürziler, Ermeniler ve Irak Yahudilerinde daha sıktır. Bu etnik gruplarda amiloidoz daha az görülmektedir. Bu veriler M694V mutasyonunun amiloidoz riskini artırdığını, V726A mutasyonunun ise azalttığını düşündürmüştür. Ancak V726A mutasyonu olan hastalarda da amiloidoz olduğu bilinmektedir(23). Yalçinkaya ve arkadaşlarının 167 FMF hastasını içeren fenotip- genotip araştırmasında Türklerde herhangi bir mutasyonu homozigot veya birleşik heterozigot taşımanın hastalığın şiddetini ve amiloidoz gelişimini belirlemediği saptanmıştır. Ayrıca Tekin ve arkadaşları da benzer sonuçlara ulaşmışlardır(24, 25). Ermenilerde amiloidoz görülme oranı %25 iken, Amerikada yaşayan Ermenilerde amiloidozun çok az görülmesi çevresel faktörlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir(26). Türk FMF Çalışma Grubu verilerinde M694V mutasyonu ve amiloidoz arasında ilişki saptanmamıştır(27).

Sonuçta tek başına MEFV geninin fenotipi belirlemediği, henüz tanımlayamadığımız genetik ve çevresel faktörlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir(1).

2. 6. PATOGENEZ

Hastalığın dünyanın yalnızca belirli bölgelerinde ve belirli ırklarda görülmesi nedeniyle, etyopatogeneze yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır. FMF'ten sorumlu genin saptanmasına karşın, FMF etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu konuda değişik hipotezler öne sürülmüştür.

Enfeksiyöz (özellikle tüberküloz ve bruselloz), süte karşı allerji veya tüberküloproteine karşı bir aşırı duyarlılık, normal periyodik vücut ısısı ritmindeki bir patoloji, psikosomatik hastalık ve doğuştan gelen bir metabolizma hastalığı (özellikle glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği) etyopatogeneze araştırılmıştır. Ayrıca pirojen etkili serbest nonkonjuge etikolonolana karşı ortaya çıkabilecek etki, lipid metabolizmasındaki farklı bir değişiklik, porfirin metabolizmasındaki bir bozukluk da, 1970'li yıllara kadar irdelenmiş ama kanıtlanamamış etyopatogenetik görüşlerdir(28).

FMF'te olası bir lipid metabolizma bozukluğu üzerinde durulmuş, bu konu çok araştırılmış ancak net bir yargıya varılamamıştır. Yağ metabolizmasındaki kusur sonucunda oksidan maddelerin üretildiği ve bunların hücre membranına zarar vererek, FMF atağı gelişmesine neden oldukları düşünülmüştür. FMF hastalarının ikiz kardeşlerinin serum ve idrarlarındaki serbest yağ asidi düzeyleri; ataklar sırasında yüksek, remisyon döneminde ise normal bulunmuştur. Lipooksijenaz yolunun majör ürünü olan ve nötrofil agregasyonunu, lizozomal enzim salınımını uyaran hidroksi yağ asitlerinin serum düzeyinde FMF olgularında kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak FMF'te oksidatif stresin arttığı ve tedavide antioksidan sistemlerin kuvvetlendirilmesi gerektiği önesürülmüştür(28).

Patogeneze ilgili hipotezlerden biri de FMF'in inflamasyon mediatörlerinin biyosentezinde görevli bir protein olan lipokortinin bozukluğuna bağlı olarak geliştiğidir. Lipokortin, fosfolipidleri araşidonik aside çeviren fosfolipaz- A2 enziminin inhibisyonunda görevli olup, kortizolün membran reseptörlerine etkisi ile hücre nükleolusunda sentez edilir. Lipokortin tarafından inhibe edilen fosfolipaz- A2 enzimi kalsiyum varlığında Siklik Adenozin Mono Fosfat(C- AMP) tarafından aktive edilir. C- AMP aktivitesini artıran katekolamin salınımının, stres gibi bir uyarı, lipokortin eksikliği de varsa FMF'te inflamasyon atağını başlatabileceği düşünülmüştür ama FMF'te lipokortin eksikliği henüz gösterilememiştir(17, 28).

Otozomal resesif geçişli FMF hastalığına neden olan gen (MEFV), sağlıklı bireylerde de pyrin ya da marenostirin (Marenostrium: Akdeniz) adı verilen 781 aminositli ve normal

koşullarda inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan bir proteini kodlamaktadır. Bu yüzden bu gende oluşacak mutasyonlar pirinin görevini yapamamasına ve inflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olur. Eklemlerde olan minör travmalar ve çeşitli sitokinlere bağlı stresin neden olduğu inflamatuvar yanıt, normal pyrin varlığında inhibe edilebilirken, FMF’li hastalardaki mutant pyrinin varlığında bu yanıtın kontrol edilemediği düşünülmektedir(28-29).

FMF’te katekolamin metabolizma bozukluğu olabileceği de ileri sürülmüştür. Hayashi ve arkadaşları bir rastlantı sonucu noradrenalin (NA) infüzyonu ile akut bir atağın başladığını ve atak bitince üriner NA atılımının arttığını gözlemlemişlerdir. Daha sonra, vücutta NA depolarını tüketen ve nörotransmitterlerin normal salınımını azaltan reserpinin hem akut atağı baskıladığı hem de idrar NA atılımını azalttığını saptamışlardır. Barakat ve arkadaşları da önceki gözlemlerden hareketle FMF’te katekolamin metabolizmasında doğuştan bir kusur olabileceğini düşünmüşler ve düşük doz reserpinle ortalama 13,6 ay tedavi ettikleri 22 olgunun %60’ında atakların ya tümüyle baskılandığını ya da atak sıklığının belirgin şekilde azaldığını gözlemlemişlerdir. Aynı araştırmacı grubu endojen katekolaminleri meteraminol ile uyararak FMF ataklarını başlatabileceklerini düşünmüşler ve gerçekten de, meteraminol infüzyonu sonrasında FMF için tipik ama daha hafif bir atak geliştiğini gözlemleyerek bu testi tanıda önermişlerdir. Ancak daha sonra farklı araştırmacılar bu testin FMF tanısında yeterli olmadığını belirtmişlerdir(28).

Ayrıca FMF’te inflamasyon ataklarının periyodik olarak gelişmesi, proteinin normal şartlarda görevini yerine getirirken stres durumunda yerine getiremediğini düşündürmektedir. Periyodik ataklarla seyreden diğer pek çok hastalıkta da bu durum görülmektedir (Orak hücreli anemi ve hiperkalemik periyodik paralizde olduğu gibi.). Bu hastalıklar, anormal protein kodlayan missense mutasyonları ve bunun neticesinde proteinin normal görevini yerine getirememesi sonucunda karşımıza çıkar. Hastalarda bulguların ortaya çıkması bazı çevresel faktörlerin proteinde değişikliklere neden olması veya zaten hassas olan dengeyi bozmasına bağlıdır.

MEFV gen ürünü olan pyrinin fonksiyonu tamamen anlaşılabilirse sadece FMF patogenezi değil bunun yanında inflamasyon döngüsü de aydınlatılabilecektir. Pirinin yaygın olarak olgun nötrofillerde eksprese edilmesi, bu proteinin inflamasyon mediatörlerinin down regülasyonunu sağladığını düşündürmektedir(30).

Nötrofiller akut inflamasyonun ana hücreleri olduğundan, pyrinin bu hücrelerdeki rolü

önemli olabilir. Burada diğer önemli bir nokta ise; sinoviyal ve peritoneal hücrelerdeki pirin ekspresyonunun yetersizliğidir. Bu durum bu proteinin doku spesifik tarzda etkili olmadığını göstermektedir.

FMF hastalarında, MEFV mutasyonu nedeniyle pirinin görev yapamaması, kontrolsüz nötrofil aktivasyonuna ve bu hücrelerin serozal dokulara göçüne neden olmaktadır. Bununla birlikte hedefin niçin serozal dokular olduğu açıklık kazanmamıştır(17).

Bir başka ve bugün için en çok kabul gören hipotez, FMF'in peritoneal sıvı ve eklemlerde C5a inhibitör aktivitesinin yetersizliği sonucu oluştuğudur. Bu hipotezi ortaya atan araştırmacılar, granüositler için oldukça güçlü bir kemoatraktan olan C5a'yı inhibe eden inhibitör eksikliğinin akut inflamatuvar atağa neden olabileceğini bildirmişlerdir. Sağlıklı kişiler sinoviyal ve peritoneal sıvılarında C5a'nın kemotaktik aktivitesini engelleyen inhibitör bir protein taşırlar. Bu protein normal koşullar altında çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı inhibe ederek inflamasyonu kontrol etmektedir. Eksikliği durumunda ise seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda hastaların eklem ve sıvı örneklerinde C5a inhibitör aktivitesisaptanamamıştır(17, 28, 31).

Kastner ve arkadaşları, FMF'in ağır inflamasyonla karakterize bir hastalık oluşu, MEFV geninin yalnızca nötrofillerde eksprese olması ve pirinin hücre çekirdeğine ait olmasından yola çıkarak pirinin fonksiyonunu ve FMFmutasyonlarının etkilerini açıklayıcı hipotetik bir şema geliştirmişlerdir.

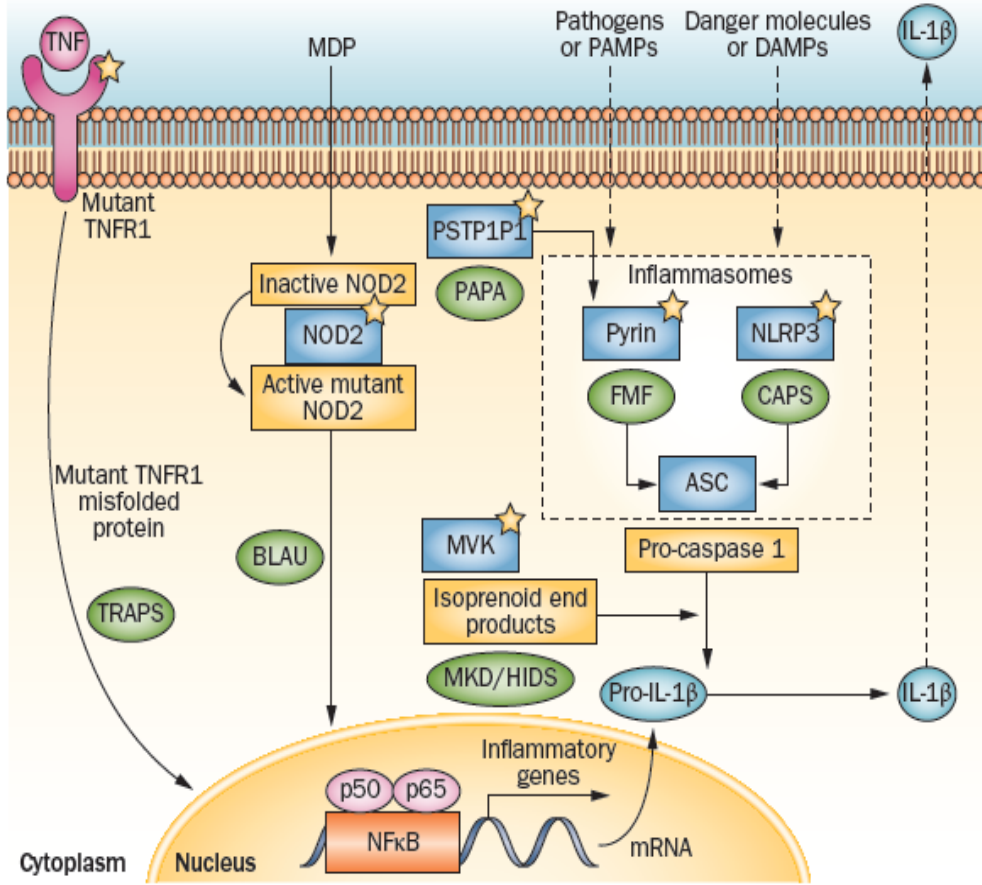
Bu hipoteze göre; pirinin normal işlevi, nötrofil kaynaklı inflamasyonun yine nötrofil düzeyinde baskılanmasıdır (down regülasyon). Pirin, nötrofillerin proinflamatuvar bir molekülünün transkripsiyonel baskılayıcısıdır veya antiinflamatuvar bir molekülün arttırıcısıdır (up regülatörü).

Her iki durumda da FMF'in resesif olarak kalıtsal geçiş göstermesi mutasyonların fonksiyon kaybına neden olduğunu düşündürmektedir. Atakların dokuya özgün olması belki de bazı hücre dışı ajanların serozal ya da sinovyal membranlara tropizm göstermesindendir. Bu durum pirinin serozal veya sinovyal vasküler yatakları hedef alan bir yapışma (adezyon) molekülünün ekspresyonuna neden olduğu varsayımı ile açıklanabilir. Pirin, FMF hastalarında daha önce eksik olduğu gösterilmiş olan C5a / IL- 8 inhibitör faktörünün biyokimyasal tanımına tam uymamakla birlikte, Babior ve Matzner, normal pirinin bu inhibitörün biyosentezini aktive ettiği hipotezini ortaya atmışlardır. Bu teoride, serozada meydana gelen subklinik inflamasyon sonrası açığa çıkan kemotaktik faktörleri inhibe edebilecek yeterli inhibitör olmayışı ve böylece MEFV mutasyonlarının FMF ataklarına yol açtığı öne sürülmüştür. Normal koşullarda önemsiz

olan bir proinflatuar uyarı, nötrofilleri uyarak C5'den daha fazla C5a oluşumuna neden olur ve sürekli bir inflamasyon döngüsüne yol açabilir. MEFV mutasyonları ve C5a / IL8 inhibitör eksikliği arasındaki olası ilişkilerin incelenmesi bu teorilerin geçerliliğini gösterecektir (17, 28).

FMF etyopatogenezinde otoimmünitenin varlığı da sorgulanmış, ancak varolan bazı immunolojik anormalliklere karşın herhangi bir otoantijen saptanamamıştır. Maternal- fetal transfer veya deney hayvanlarına hastalığın pasif transferi gösterilemediği için FMF primer otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmemektedir.

FMF hastalarında bazen saptanabilen Romatoid Faktör(RF), Anti nükleer antikor (ANA), Çift Sarmal DNA Antikoru(dsDNA) gibi otoantikorlar, primer bir otoimmün mekanizmadan çok, inflamasyon temelinde ortaya çıkan nonspesifik bulgulardır(30).



Şekil-1: İnflamazom

2. 7. KLİNİK BULGULAR

FMF; periton, sinovyum ve plevra gibi seröz zarların akut inflamasyonu ve ateş yüksekliği ile tipik ve kendi kendini sınırlayan ataklarla seyreden bir hastalıktır. Ataklar arası sürenin düzensiz oluşu ve atakların önceden belirlenemeyen bir zamanda ortaya çıkması önemli bir özelliktir. Ataklar bazen sık, bazen de seyrek aralıklarla ortaya çıkar. Değişik ataklarda farklı klinik tablolar olabileceği gibi, hep aynı semptomlarla atak geçiren hastalarda vardır. Zorlu egzersiz ve aktivite, soğuk ortam, kadınlarda menstruasyon ve gebelik, Schavabe tarafından FMF atağını presipite edebilecek faktörler olarak bildirilmiştir. Bazı hastalarda ise titreme benzeri şikâyetlerin bulunduğu bir prodrom dönemi görülmektedir(28).

Hastalık ilk kez çocukluk veya genç erişkinlik çağlarında ortaya çıkar. Hastaların %75'inde yaşamın ilk 10 yılında, %90 hastada ise ikinci dekatın sonuna kadar ataklar başlamış olur. Hastalık başlangıcının 40 yaşından sonra olması ise oldukça nadirdir. FMF birbirini izleyen jenerasyonlardan çok, aynı jenerasyonun birkaç bireyinde ortaya çıkar. Bu gözlem FMF'in otozomal resesif özelliğini desteklemektedir. Ataklar kısa süreli olup 1- 3 gün sürer ve tedavi edilmeden spontan iyileşir. Ancak atağa eşlik edebilen artrit veya artralji daha uzun sürebilmektedir. Ortaya çıkan ateşin yüksekliği ya da tutulan inflamasyon bölgesi bir ataktan diğerine farklılık gösterebilir. Erkek- kadın oranı erkekler lehine olup 1.2/1'dir. Bunun nedeninin hastalık fenotipinin kadınlardaki inkomplet penetransı ve/veya MEFV'nin iki alelinde de mutasyon taşıyan kız zigotlardaki artmış embriyonik ölümden kaynaklanabileceği düşünülmektedir(13, 28).

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

BELİRTİ VE BULGULAR

SIK GÖRÜLENLER

MEFV Mutasyonu olan hastalarda
belirti ve bulgular (% Olarak)

%96 Ateş

%57 Plörezi

%2 Amiloidoz

%91 Steril
Peritonit

%45 Artrit -
Artralji

%13 Erizipel /
Erizipel benzeri
eritem

DİĞERLERİ

Başağrısı

Aseptik
menenjit

Perikardit

Splenomegali

Poliarteritis Nodosa
Glomerülonefrit

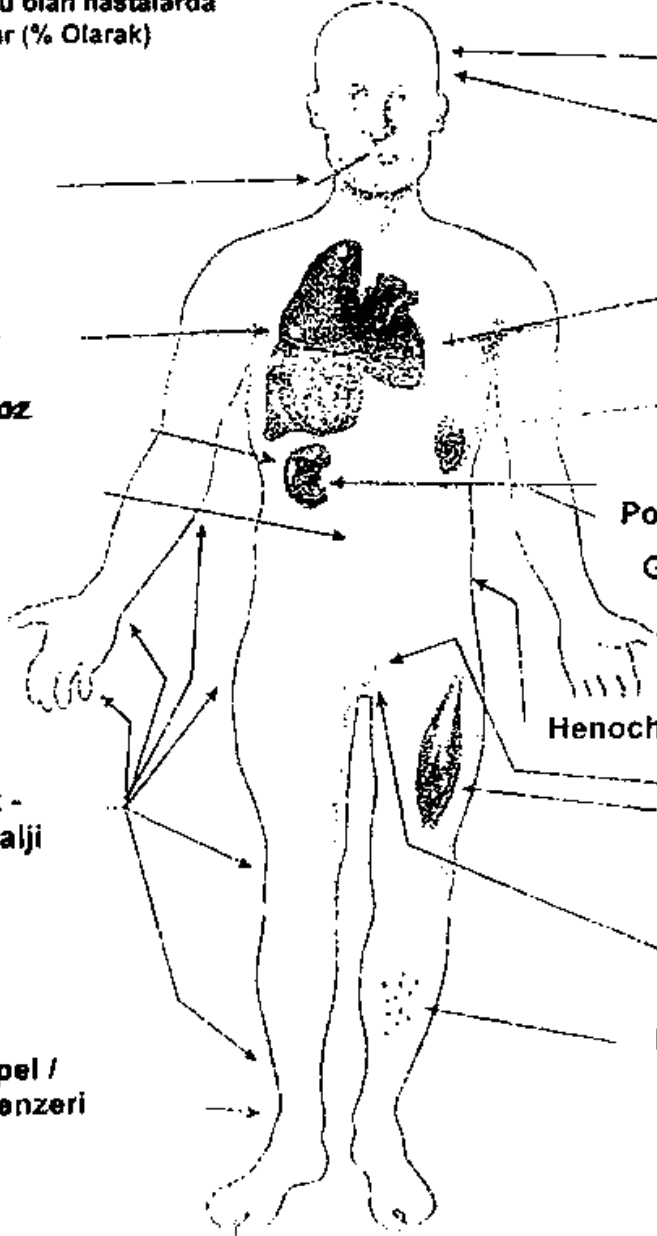
Henoch Schönlein purpura

Akut skrotum

Febril miyalji

Proteinüri

Purpura



Şekil-2: FMF'te Klinik Bulgular(Akut Skrotum Dışındaki Bulgular Her İki Cins İçin Ortak Verilerdir)

Atakların sıklığı değişkendir, haftada bir kezden, her 3- 4 ayda bire kadar değişebilir. Atakların şiddeti ve sıklığı hasta yaşlandıkça azalır(17).

Ateş

FMF'te en sık görülen klinik bulgu ateştir. Yalnız ateşle süren ataklar olabilmesine rağmen, çoğunlukla diğer klinik bulgularla birlikte görülür. Yüksek ateş(38. 5-40⁰ arası) FMF'in önemli bir bulgusu olup 1- 3 gün sürer. FMF'in bu fenomeni çoğu zaman yanlışlıkla viral farenjite veya tonsillite bağlanır. Hatta ateşli dönemlerde çocuklarda febril konvülzyon dahi olabilir. Bazı olgularda ataklar sadece ateşleseyreder(13, 17, 28).

Karın Ağrısı

FMF'in ateşle beraber en sık görülen bulgusu hastaların %90'ında görülen ve %68'inde ilk bulgu olan karın ağrısıdır. Karın ağrısı ataklar halinde gelir ve prodromal bulgu veya semptom olmaksızın aniden başlar. Ağrı lokalize başlayabilir, fakat kısa sürede yaygınlaşır ve şiddeti hafif şişkinlik hissinden ağır peritonit semptomlarına kadar değişiklik gösterir. Hasta bu dönemde yatakta, hareketsiz ve fleksiyon pozisyonunda kalmayı tercih eder(23, 28). Hastanın muayenesinde rebound, hassasiyet, karın kaslarında tahta karın rijiditesi ve karında distansiyon sık rastlanan bulgulardır. Barsak seslerinin yokluğu ve radyografide ince barsakta multiple küçük sıvı seviyelerinin görülmesi akut batın oluşturan hastalıkları akla getirir. Eğer hasta opere edilmediyse bu bulgular 6- 20 saat sonra geriler, ataklar genellikle 24- 48 saatte geçer ve hasta kendini atak öncesindeki kadar iyi hisseder (28).

Atak sırasında cerrahi olarak açılan hastaların peritonunda, hiperemi ve az miktarda nötrofilden zengin eksuda vardır. Akut inflamasyon sırasında peritonda oluşan nötrofilden zengin eksudanın organize olması fibroz adezyonlara ve bu adezyonlarda nadiren mekanik ileus oluşumuna neden olabilir(28).

Bazı hastalarda subileus, bazılarında da asit oluşumu ve FMF'li bazı kadın hastalardaki sterilite bu durumla açıklanabilir. Hastaların geçmişinde genellikle steril inflame peritonit dışında negatif olarak sonuçlanmış apendektomi, eksploratis laparotomi ve laporoskopi bulunur(13).

Karın ağrısı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık olmasına rağmen FMF hastalarının şikayetlerinin 20 yaşından önce başlaması nedeniyle hastayı ilk

değerlendiren doktorlar genellikle akut apandisit düşünmektedir. Hatta bu dönemlerde apendektomi oranı %40'lara ulaşabilmektedir(14). Ancak ateş ve ağrının kendiliğinden gerilemesi veya apendektomi sonrasında tekrarlaması diğer tanılara yöneltmektedir. Nadiren kronik abdominal hastalık görülür. Bu vakalarda asit, sklerozan peritonit saptanır(23).

Daha önce çok sayıda atak olmasına rağmen tanı koymak güç olabilir çünkü pekçok hastalık tekrarlayan karın ağrısı ve ateş ile seyredebilir (porfiri gibi). Peritonit peristaltizmi azalttığından hastalar diyareden çok konstipasyondan şikâyet ederler. Çocuklarda diyare daha yaygındır(17).

Göğüs Ağrısı

Plörit unilateral ve bilateral göğüs ağrısına neden olup hastaların %20- 45'inde görülür. Plörit 7 güne kadar uzayabilir ve %5 olguda FMF'in ilk bulgusudur(28). Bu tek taraflı febril plörit de tıpkı peritoneal ataklar gibi ani başlangıçlı ve önceden belirlenemeyen tekrarlarla seyrettiğinden akut bir tablo zannedilir. Sıklıkla daha uzun süren infeksiyöz plöritten hızlı bir şekilde düzelmesi ile ayırtedilebilir. Nefes alıp verirken ağrı olur ve etkilenen tarafta solunum sesleri azalır. Kostofrenik sinüsteki az miktardaki eksuda vafındaki sıvı radyolojik olarak gösterilebilir. Bu eksuda çok sayıda nötrofil içerip 48 saat içinde geriler ve sekel bırakmadan düzelir(28).

Vakaların %1'inden azında perikardit görülür. Konstrüktif perikardit ve tamponat nadirdir. Diğer serozal yüzeylerin sık tutulmasına rağmen perikardın nadir tutulmasının nedeni bilinmemektedir(32). Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardial efüzyona dair kanıtlar veya göğüs radyogramında kalp gölgesinde geçici genişleme görülebilir. Ekokardiyografi bulguları olguların %25'inde belirlenebilir. Bu atakların sıklığı çeşitli etnik kökenler arasında farklılık gösterip Ermenilerde en sık (%87), Türk'lerde (%35) ve Arap'larda (%33) daha azdır(24).

Eklemler Tutulumu

Eklemler bulguları FMF’te 2. en sık karşılaşılan atak şekli olup hastaların %75’inde saptanır. Bu bulgular Kuzey Afrika kökenli Yahudiler’de en sık olup, Irak kökenli Yahudiler’de, Ermeni ve Türkler’de olduğu gibi daha düşük sıklıkta görülür. Çocuklarda erişkinlerden daha sık olup hemen her zaman o atakta bir eklem tutulması şeklindedir. Bazı olgularda diğer bulgular gelişine kadar, yıllarca tek başına artrit atakları görülebilir. Yetişkin dönemde başlayan FMF’i olan hastalarda artrit görülme sıklığı, çocukluk çağına hastalığı başlayanlara göre önemli derecede düşüktür(32). Türk FMF çalışma grubu verilerine göre artrit görülme sıklığı %47.4 dür. Artrit dışında ki artralji, myalji gibi diğer belirtiler de değerlendirmeye alındığında hastaların %72 sinde kas- iskelet sistemi bulgularının ortaya çıktığı görülmektedir(27).

En sık tutulan eklemler alt ekstremitelerdeki eklemleri olmasına karşın özellikle büyük eklemlerin bulunduğu ekstremitelerde de monoartrit görülebilir. FMF artrit ani başlangıçlıdır ve 3 tane karakteristik özelliği vardır:

1. İlk 24 saatte bu artrit çok yüksek ateş eşlik eder.
2. Genellikle alt ekstremitenin büyük eklemleri olan ayak bileği, diz ve kalça eklemlerinden birini etkiler.
3. Bulgular ve şikâyetler sıklıkla 24- 48 saat içinde zirveye ulaşır sonra hızla düzelir ve iz bırakmazlar.

Sık görülen eklemlerin yanısıra omuz, temporomandibular ve sternoklavikular eklemler de etkilenebilir(23).

Artrit olan hastalarda erizipel benzeri eritem, myalji ve vaskülit, artrit olmayanlara göre daha sık ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kas iskelet sistemi belirtilerinin sıklığı ile kolşisin tedavisine yanıtı, FMF atak sıklığı ve amiloidoz sıklığı arasında ilişki olduğu görülmüştür. Tekrarlayıcı monoartrit atakları FMF dışında başka hastalıklarda da, (gut ve palindromik romatizma gibi) görülebilir. Özellikle tek bulgusu tekrarlayıcı monoartrit olan hastalarda ayırıcı tanı zorlukları yaşanabilir. FMF’li hastaların %5’inde bir aydan daha uzun süren uzamış artrit atakları ortaya çıkar. Uzamış ataklar akut monoartrit atakları olan hastaların %20- 27’sinde ortaya çıkar(32, 33). Artrit olan hastalarda steril, nötrofillerin yoğun olduğu sinovyal sıvı artışı vardır ancak eklemlerde şişme veya ısı artışı olmayabilir. Akut atak sırasında direk grafilerde kemik yapılarında herhangi bir değişiklik bulunmaz. Bazı hastalar özellikle ayaklar ve üst

ekstremiteleri içine alan yaygın eklem ağrısından yakınır.

Tablonun klasik gidişinin aksine hastaların yaklaşık %5'inde bir aydan daha uzun sürebilen uzamış artrit atakları görülebilir. Bu şekilde en çok tutulan eklemler kalça ve diz eklemleridir. Ancak ayak bileği, omuz, temporomandibular eklemler de tutulabilir. Eklemdeki şişlik ve ağrı birkaç gün içinde iyileşmeyip kronik bir monoartrit tablosunu düşündürebilir. Haftalar veya aylar sonra ağrı ve inflamasyon kendiliğinden azalır. Kronik eklem hasarı nadiren oluşur. Dizlerde genellikle normal fonksiyon yeniden kazanılır. Kalça eklemindeki kronik inflamatuvar monoartrit genellikle aynı eklemdeki tekrarlayan ataklar veya uzamış artrit sonrasında ortaya çıkar. Bazı hastalarda sessiz olarak da gelişebilir. Radyolojik olarak eklem aralığında belirgin daralma, femur başında en belirgin olacak şekilde lokal ve bölgesel osteopeni ve bazen de femur başı çevresine yerleşen osteofitler görülebilir(32). Uzamış artritlerin bazılarında, özellikle kalçada görülenlerde eklem hasarı ciddi boyutlara ulaşip belirgin deformiteye yol açabilir. Kalça eklemine sık aspirasyonu ile osteonekroz ve cerrahi müdahale ihtiyacı ortadan kaldırılabilir. Kronik diz efüzyonu olan hastalara da kimyasal veya cerrahi olarak sinovektomi uygulanması gerekebilir. Bazı hastalarda eklem replasmanı ihtiyacı ortaya çıkabilir.

Kısa veya uzun süreli tekrarlayıcı monoartrit atakları dışında, akut veya kronik, simetrik iki eklem artrit, juvenil idiyopatik artrit benzeyen poliartiküler simetrik artrit, akut romatizmal ateşe benzeyen oligoartiküler asimetrik artrit ve ellerin küçük eklemlerinde ortaya çıkan tekrarlayıcı artrit tiplerinde tanımlanmıştır. Oligoartiküler tutulum, küçük eklem tutulumu ve gezici artrit tablolarında FMF dışındaki diğer hastalıkların düşünülmesinde yarar vardır(32).

Artrit ile genotip arasında bir ilişki mevcuttur. M694V homozigotlarda artrit bulgusu diğer mutasyonları taşıyanlardan daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Türklerde ve Yahudilerde en sık görülen mutasyon M694V'dir. M694V mutasyonu taşıyan Türk çocukların %44'ünde artrit ortaya çıkarken M680I mutasyonu taşıyan çocuklarda ise sadece %4 olarak saptanmıştır(27, 32).

FMF'li hastalarda eklem tutulumunun daha nadir bir şekli de HLA- B27'nin negatif olduğu spondiloartropatidir. FMF ile ilişkili spondiloartrit çocukluk veya erişkin dönemlerinde ve daha çok erkek hastalarda ortaya çıkar. Ana yakınma olan inflamatuvar bel veya sırt ağrısına bazı olgularda inflamatuvar boyun ağrısı eşlik edebilir. Ancak göğüs ön duvar ağrısı ve ekspansiyonda azalma gözlenmez. Radyolojik olarak önemli derecede omurga

tutulumu (sindesmofitler, bambu kamışı görünümü) yoktur. Sakroileit iki veya tek taraflı gelişebilir. Spondiloartropati kolşisin tedavisine yanıt vermez, ancak nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve ikinci basamak antiromatizmal ilaçlar ile tedavi yararlıdır(28, 32).

Kas Bulguları

Myalji, FMF'in sık görülen bulgularındandır. Ağrı sıklıkla ciddi olmayıp fizik egzersiz ve uzun süre ayakta kalma sonrası ortaya çıkar. Birkaç saatten bir güne kadar uzayabilir. Hatta bazen 3 haftadan daha uzun bile sürebilir. İstirahat veya nonsteroid antienflatuar ilaçlarla düzelir(17).

FMF'te uzamış febril myalji sendromu tanımlanmıştır. Bu tabloya ciddi kuvvet kaybına neden olan kas ağrısı ve buna eşlik eden uzun süreli hafıften $38,5^{\circ}\text{C}$ 'ye çıkabilen ateş, periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı, saatte 100 civarında saptanan eritrosit sedimantasyon hızı, lökositoz ve hiperglobulinemi eşlik eder.

Purpura ve diyare de görülebilir. 6- 8 haftaya kadar uzayabilir. Nonsteroid antienflatuar ilaçlarla tedavi edilemez. Elektromyelografide(EMG) ve kas biyopsisinde anormal bir bulguya rastlanmaz. Genellikle hastaların ataklar arası dönemlerinde özellikle baldır kaslarında şiddetli kas ağrısı ile ortaya çıkar. Kolşisine de yanıtıdır. Bir mg/kg dozunda verilen prednizona hızlı yanıt verir. Bu grup hastaların hemen hepsini çocuk hastalar oluşturur. Hiperglobulinemi, vaskülitik döküntü, nefrit ile birlikte olması ve steroide yanıt vermesi nedeniyle patogenezinde otoimmunitenin suçlu olduğu düşünülmektedir(23).

Kolşisinin neden olduğu myopati özellikle azotemisi olan ve siklosporin kullanan hastalarda görülür. Kas enzimleri yükselir, EMG'de anormallikler vardır. Biyopside otofajik vakuoller ve lizozomların agregasyonu gözlenir(23).

Cilt Bulguları

Cilt ile ilgili bulguların sıklığı %12 ile %41 arasında saptanmıştır(17). Bunlar içinde en sık görüleni olan erizipel benzeri eritem; FMF'li hastalarda Türk'lerde %11, Ermeniler'de %8 ve Arap'larda %16 oranında görülmektedir(24). Genellikle diz ile ayak bileği arasındaki deri bölgesine lokalize, bazen de ayak sırtı üzerinde erizipel benzeri bir kızarıklık olur ve FMF için oldukça tipiktir. Bu lezyonlar düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntü ile

karakterizedir. Sıcak, ağrılı ve şiş olup 10 ile 35 cm²'lik bir alanı kaplar. Genellikle tek taraflıdır. Beraberinde 1- 2 gün süren ateş yüksekliği bulunabilir. Erizipel benzeri eritemin ayak bileğinde artriti olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır. Lezyonlar erizipel ve sellülitte karışabilir. Buradan yapılan biyopside dermal ödem, hiperemi ve nötrofil infiltrasyonu görülür.

Bunun dışında ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum da FMF'te görülebilen mukokütanöz lezyonlardır. Ayrıca yüz, gövde ve ekstremitelerde multipl eritemler görülebilir(17, 28).

Vaskülit

Henoch Schönlein Purpurası(HSP), Poliarteritis Nodosa(PAN) gibi vaskülitlerin FMF'li hastalarda ortaya çıkma oranının genel popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır. Özdoğan H. ve arkadaşları kendi serilerinde HSP sıklığını %7.2, PAN sıklığını ise %0.8 olarak bildirmişlerdir(34). FMF ile birlikteki HSP'lerin çoğunun FMF kliniğinden önce başlaması nedeni ile özellikle riskli gruplarda HSP olan çocuklarda FMF araştırılmalıdır. İzole HSP'ye göre FMF ile birlikte olan HSP kliniği daha erken başlamaktadır, ancak vaskülit gidişi yönünden fark yoktur. Buradaki vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immun kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır. Bu hastaların %50'sinde dolaşan immun kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immunglobulin düzeyleri gösterilmiştir. Cilt ve böbrek biyopsi örneklerinde immunglobulinler ve C3'ün gösterilmesi yukarıdaki hipotezi destekler. Aynı bulgular enfeksiyöz ajanlarında tetikleyici rol oynayabileceğini akla getirmektedir(34).

Böbrek tutulumlu FMF hastalarında vaskülit oluşumunun sıklığı ve vaskülit- FMF ilişkisinin, bu hastalıkta kontrolsüz şekilde artmış olan inflamatuvar yanıtın bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Vaskülit olan ve olmayan FMF hastaları arasında mutasyon sıklığı ve bilinen mutasyonlar açısından fark saptanmamıştır.

HSP en sık görülen vaskülit olup, sıklığı %5- 7 arasında değişir. PAN %1 oranında görülür. Hastaların pekçoğunda FMF vaskülit tanısı geliştikten sonra konulur. Bu hastalar kompleman aktivasyonunun inhibisyonundaki bozukluktan dolayı akut damar yaralanmalarına ve siklosporin A toksisitesine daha duyarlıdırlar.

PAN vaskülit bu hastalarda daha yaygın seyreder. FMF'li hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ortaya çıkmaya ve perirenal hematomla komplike olmaya meyillidir. Ani başlayan karın ağrısı, karında palpabl kitle, hipotansiyon ve hemoglobin düşmesi perirenal hematomun

önemli belirtileridir. Erken yaşta gelişen PAN ve perirenal hematoma birlikteliğinde mutlaka FMF araştırılmalıdır. FMF ve Behçet'in birbirine benzeyen bazı özellikleri ve birlikte görüldüklerine dair yayınlar vardır ancak aralarındaki ilişki net olarak bilinmemektedir(37).

NADİR TUTULUMLAR

Skrotal tutulum:

Tunica vaginalisin enflamasyonu ile vakaların %5'inden azında febril skrotal ataklar görülebilir. Sıklıkla çocuk ve genç erişkin hastalarda görülür. Tek taraflı, kısa süreli, kendiliğinden düzelen, kırmızı ve ağrılı skrotal şişlik gözlenir. Sintigrafide hiperperfüzyon görülür. Testis torsiyonu, bakteriyel epididimit ve orşit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Nadiren tekrarlayan akut skrotal ataklar ile hidrosel, adezyon ve kan damarlarında strongülasyon ile nekroz gelişip orşiektomiye giden olgular bildirilmiştir(13, 15, 23).

Nörolojik tutulum:

Temelde santral sinir sistemi(SSS) ve meninkslerin tutulumu nadirdir. Hastalar sık olarak ataklara eşlik eden baş ağrısından şikayet ederler. Nadir olgularda aseptik menenjit gelişebilir. Aseptik menenjit gerçekte tespit edilmemiş olan Behçet hastalığına bağlı olabilir(17, 23).

Splenomegali, hepatomegali:

Hastaların %30-50'sinde splenomegali tanımlanmıştır ve bu hastaların rektal biyopsilerinde amiloidoz negatif bulunmuştur. Dalak büyümesi amiloidoz olmadan da gelişebilmektedir(17). Karaciğer tutulumu ise hemen tamamen amiloidozise sekonderdir. Yüzde 5 oranında kolestatik sarılık gelişebilir ve prognozu kötüdür(36).

Gebelik ve Fertilite:

FMF hastalarında gebelik seyri değişken olarak raporlanmıştır. Bazı hastalarda komplet semptomatik remisyon sağlanırken diğerleri daha sık atak yaşayabilmektedirler. Gebelikte FMF ataklarını kontrol altında tutmak önemlidir çünkü peritonit uterusun erken kontraksiyonuna ve abortusa neden olabilmektedir(29). İnfertilite kolşisin kullanmayan kadınların %30'unda görülür. Peritoneal enflamasyona bağlı gelişmesi beklenen tubal adezyon seyrek olarak tanımlanmıştır. Tedavisiz vakaların %20- 30'unda abortus gözlenir, kalan gebeliklerin %90'ı 38 hafta üzerinde, 3 kg'dan ağır bebeklerle sonlanır(23). Kolşisin tedavisinin fertilite, abortus, gebelik süresi ve doğum ağırlığı üzerine olumsuz etkisi yoktur(37-38).

FMF'te erkek fertilitesi etkilenmez. Kolşisinin sperm yapımı ve fonksiyonu üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. FMF hastalarında kolşisinin olumsuz etkileri birkaç küçük çalışmada bildirilirken, deneysel çalışmalarda kolşisinin rutin plazma düzeylerinin 3000 katında sperm motilitesi üzerinde inhibitör etkisi görülmüştür(23, 37).

2. 8. LABORATUAR BULGULARI

FMF hastalığı için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Atak döneminde fibrinojen, C- reaktif protein(CRP), serum amiloid A(SAA), beyaz küre, eritrosit sedimantasyon hızı(ESR) yükselir. Atak sona erince düzeyleri normale döner. Bu tanı açısından önemlidir. FMF hastalarında ve bu hastaların birinci derece yakınlarında ataksız dönemde dahi akut faz reaktanlarının normalin üst sınırında olduğu gösterilmiştir(39, 86, 87).

Bazı yayınlarda immunoglobulin düzeylerinin atak döneminde hafif arttığı bildirilse de Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında immunoglobulin düzeylerinde atak dönemi ve ataksız dönem arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(40). Bunun yanında atak döneminde IL- 10, IL- 6, IL- 2 ve TNF- alfa düzeyleri yükselmektedir(39).

İdrar analizi genellikle amiloidozu olmayan hastalarda normaldir. Ataklar sırasında geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir(23). IL1, IL6 ve TNF atak sırasında hastalarda yüksek bulunurken, IL6'nın ataklar arasındaki dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun devam eden sublinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (41). Sinovial sıvı bulanıktır. Milimetreküpte 100 000 düzeyine ulaşan beyaz küre görülebilir ve çoğunluğu polimorfonükleer hücrelerden oluşur(23).

Laboratuvar bulgularında olduğu gibi hastalığa özgül görüntüleme yöntemi veya bulgusu yoktur. Amiloidozlu böbrekler normalden daha büyüktür. Bilgisayarlı Tomografiyle(BT) böbrekler, nefrotik dönemde hipodens, üremik dönemde ise hiperdens olarak görüntülenir(23).

2. 9. TANI

FMF tanısı için spesifik bir test bulunmamaktadır ve FMF tanısı klinik bulgulara bakılarak konmaktadır. FMF geni 1997 yılında klonlanana kadar hastalığın moleküler düzeyde tanısı yapılamamakta idi. Ayrıca 1997 yılına kadar hastalıkta patognomonik belirtilerin bulunmamasından dolayı herhangi bir biyokimyasal test veya başka testler de tanı koydurucu olmadığından, şüphelenilen olgularda tanı ancak klinik temele dayandırılarak ve benzer semptomlar gösteren diğer hastalıkların ayırıcı tanısı yapılarak konulmakta ve bir çeşit terapötik test olan kolşisin verilmesiyle düzelme olması FMF tanısı için yeterli oluyordu.

Ayrıca Barakat ve arkadaşları tarafından çift kör yöntemiyle plasebo kontrollu bir çalışmada 500ml normal salin solüsyonu içinde 10 mg metaraminol biartrat'ın (Aramin) 3- 4 saat boyunca intravenöz infüzyonu, hasta olduğu bilinen 21 kişide tipik FMF ataklarının oluşumuna neden olurken, 21 kişilik kontrol grubunun hiçbirinde bu ataklar oluşmamıştır. Metaraminol testi FMF tanısında daha önceleri kullanılmaktaydı(28).

FMF hastalığında görülen bulgularının pek çoğunun FMF'e özgü olmaması ve bulguların pekçok hastalıkta da görülebileceğı gerçeğı bu hastalığın tanısında zorluklarla karşılabileceğı gerçeğini ortaya koymaktadır. Günümüzde hastalığın tanısında klinik bulgular, aile öyküsü ve moleküler tarama birlikte kullanılmaktadır. Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olup bunlar içinde en sık kullanılan geliştirilmiş Tell- Hashomer (Livneh) kriterleridir (3).

Hastanın etnik kökeni, eritrosit sedimentasyon hızındaki yükselme, akut faz reaktanlarının yükselmesi tanı kriteri olmamakla beraber tanıyı desteklerler.

Tablo-1: Tell- Hashomer Kriterleri:

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1. Serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları	1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Yatkınlaştırıcı bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz varlığı	2. Erizipel benzeri eritem varlığı
3. Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt alınması	3. Birinci derece akrabalarında FMF varlığı

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

Olası tanı: 1 major + 1 minör kriter

Tablo-2: Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Kriterler:

Majör kriterler	Minör kriterler
1. Peritonit (generalize)	1. İnkomplet göğüs atakları
2. Plevrit (tek taraflı) veya perikardit	2. İnkomplet artrit atakları
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	3. Egzersizle bacak ağrısı
4. Tek başına ateş	4. Kolşisine iyi yanıt
5. İnkomplet abdominal ataklar	
Destekleyici ölçütler	
1. Ailede FMF öyküsü	
2. Etnik köken	
3. Atakların 20 yaşından önce başlaması	
4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak	
5. Atağın kendiliğinden geçmesi	
6. Ataklar arası bulgusuz dönem	
7. Ailede akraba evliliği olması öyküsü	
8. Lökosit, ESR, SAA, fibrinojen artışı	
9. Aralıklı proteinüri, hematüri	
10. Apendektomi veya tanısal laparotomi	

Tipik ataklar	İnkomplet ataklar
1. Tekrarlayıcı (aynı yerde 3'ten çok), 2. Ateşli (rektal, 38 derece veya daha yüksek) 3. Kısa süreli (12 saat-3 gün) nöbetlerdir.	Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı, ağrılı ve tekrarlayıcı ataklardır 1. Normal veya 38 dereceden düşük ateş 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

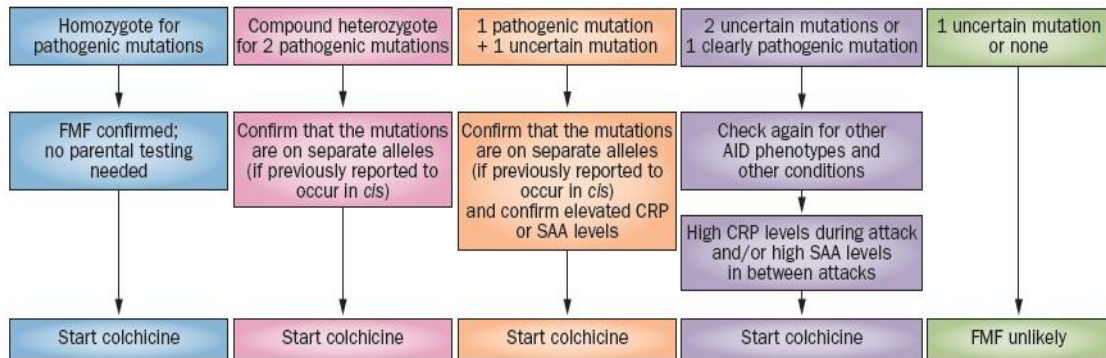
1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici ölçüt

veya

1 minör ölçüt ile birlikte destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesinin varlığı gerekmektedir.

Genetik analizin tanı açısından arada kalan hastalarda yapılmasında yarar vardır. Tekrarlayan ateş öyküsü olan hastaların önemli bir kısmı aile öyküsü ve klinik özellikleri ile tam bir tanıya oturmadıkları gibi, bazen genetik test bile doktoru yönlendirmeyebilir.

Seza Özen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tanı için aşağıdaki algoritmayı önermişler, mutasyonları da patolojik ve belirsiz olarak sınıflamışlardır(51).



Tablo-3: Genetik Mutasyona Göre Tanı Algoritmasındaki Mutasyonlar

Patolojik mutasyonlar		Belirsiz mutasyonlar
M694V	A761H	P369S
M694I	G167A	P479L
M680I	T267I	I591T
V726A	I692d	L695A
A744S		G148G

Diğer bir tanı yöntemide kolşisin tedavisine verilen yanıttır. Bu yöntemde FMF düşünülen hastaya 1mg/gün dozunda kolşisin başlanır ve 6 ay süreyle izlenir.

- Bu süre içinde hastanın atakları devam ederse sırasıyla 1.5 mg/gün, 2 mg/gün dozlarına çıkılır.
- Altı ay süreyle atak olmadığı görüldüğünde tedavi kesilir.
- Tedavi kesildikten sonra 1 yıl içinde atak tekrarlırsa FMF tanısı konulur; atak tekrarlamazsa test yardımcı değildir.
- İki mg/gün kolşisin kullanımına rağmen ataklar sürerse test yardımcı değildir(23).

2. 10. AYIRICI TANI

Birçok sistemle ilgili belirti ve bulguları olması ve bunların farklı kombinasyonları ile kendini göstermesi nedeniyle FMF ayırıcı tanısında birçok hastalık düşünülmelidir (Tablo-4) (43-44).

Tablo 4: FMF Hastalarında Belirti ve Bulgulara Göre Ayırıcı Tanı

Atak Tipi	Ayırıcı Tanıya Giren Hastalıklar
Ateşli Ataklar	Malignite, Sıtma, Lyme Hastalığı, Herediter Tekrarlayan Ateş Sendromları (Hids, Traps, Nomid/Cinca...)
Eklem Atakları	Behçet Hastalığı, Reiter Sendromu, Spondiloartropatiler, Akut Romatizmal Ateş (ARA), Gut, Sarkoidoz, Palindromik Romatizma, Septik Artrit, Meniskopati
Abdominal Ataklar	Renal Kolik, Kolelitiazis, İdrar Yolu Enfeksiyonu, Pelvik İnflamatuvar Hastalık, Porfiri, Pankreatit, Abdominal Anjina, Peptik Ülser, İnflamatuvar Barsak Hastalığı
Göğüs Ağrısı Atakları	Pnömoni, Pulmoner Emboli, Plörezi, Perikardit
Skrotal Ataklar	Orşit, Epididimit, Testis Torsiyonu

Ayırıcı tanıda yukarıdaki listede görüldüğü gibi birçok hastalık olmasına rağmen kalıtsal tekrarlayan ateş sendromları ile ayırıcı tanısı özellikle önemlidir(Tablo-5).

Tablo 5: Herediter Tekrarlayan Ateş Sendromları

Hastalık	Klinik Bulgular
FMF	1-3 gün süren febril ataklar, sinovit, erizipel benzeri eritem Kronik: Amiloidoz, anemi, splenomegali, efor ile bacak ağrısı
TRAPS(TNF Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom)	1 hafta veya daha uzun süren febril ataklar, gezici erizipel benzeri eritem, kol ağrısı, karın ağrısı (peritonit), plöritik göğüs ağrısı, artrit (büyük eklemler), konjonktivit, periorbital ödem Kronik: Anemi, splenomegali, amiloidoz
HIDS (Hiperimmünglobulin D Sendromu)	3-7 gün süren febril ataklar, makülopapüler deri döküntüleri, servikal lenf nodlarında büyüme, artralji, simetrik poliartrit, karın ağrısı (peritonit, ishal)
MWS (Muckle - Wells sendromu)	3-7 gün süren febril ataklar, ürtiker benzeri deri lezyonları, konjonktivit, karın ağrısı, artralji Kronik: Sensörinöral işitme kaybı, amiloidoz, afebril deri döküntüleri
FCAS (Ailevi Soğuk Otoenflamatuvar Sendromu)	Soğukta ekstremitelerde hasarlanma, nadiren ateş ve MWS'de görülen belirtiler
NOMID/CINCA(Yenidoğanın Multisistemik İnflamatuvar Hastalığı/Kronik İnfanitil Nörolojik Kutanoz ve Artiküler Sendromu)	Kısa süreli febril ataklar, deri döküntüleri Kronik: Ürtiker benzeri deri döküntüleri, menenjit, mental retardasyon, papilödem, üveit, işitme kaybı, konjonktivit, büyük eklemlerin artrit, kontraktürler
PFAPA (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati sendromu)	Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenopati

Sonuç olaraktekrarlayan ateş veya karın ağrısı, göğüs ağrısı olan her hastada FMF düşünülmeli ve ayırıcı tanısında vaskülitlerde dahil olmak üzere diğer hastalıklar dikkate alınmalıdır.

2. 11. TEDAVİ

Hastalığın tedavisinde günlük kolşisin, komplet remisyona yol açarak veya hastaların çoğunda atakların sıklık, süre ve ciddiyetini azalttığı için tedavinin temel taşıdır. Uygun dozda atakları kontrol etmede başarısız bile olsa amiloidozu engellemektedir(29, 45). Hatta oluşmuş olan amiloidozu bile geri çevirebilmektedir(46).

FMF’te kolşisin tedavisi 1972 yılında ilk kez Emir Özkan(14) ve Goldfinger(9) tarafından ayrı ayrı önerilip kullanılmaya başlanmıştır. Colchium, çayır safranının latince adı olup, kolşisin ismi Gürcistan’daki Colchis vadisinden gelmektedir. Tarihte ilaç olarak kullanıldığına dair ilk kayıt Bizans hekimi Tralles’li (bugünkü Aydın ili) Aleksander’in (525- 605) eklem kaynaklı ağrılarda yararlı etkilerini bildirmesidir. Baron von Störck (1763) kolşisini gut ve ödem tedavisinde önermiştir. Kendisinde de gut hastalığı bulunan Benjamin Franklin (1706- 1790) Amerika’ya kolşisini tanıtan kişi olmuştur. İlk kez Pelletier ve Caventou (1820) kolşisini Colchicumdan izole etmişlerdir(15).

Kolşisin dozu hastanın yanıtına bağımlı olarak 1- 2 mg/gün dozunda kullanılır. Renal amiloidoz ve renal yetmezlik gelişen hastalarda kolşisin 2 mg/gün dozunda kullanılmalıdır (45, 47). Bununla beraber renal yetmezlik hastaları artmış yan etki nedeni ile bu dozları zayıf tolere etmektedirler. Yakın zamanlı ucu açık 13 kolşisin yanıtsız FMF hastasını içeren çalışmada oral kolşisin tedavisine ilaveten haftalık intravenöz kolşisin verildiğinde eklem atakları dışında atak sıklığı ve şiddetinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı azalmış biyoyararlanım nedeni ile düşük seviyelerde olan serum kolşisin seviyesini artırmak ve ilacın mononükleer hücrelerdeki konsantrasyonunu yükseltmektir. Bu çalışmada parenteral kolşisin uygulaması güvenli bulunmuştur. Ancak yinede parenteral kolşisin tedavisinin oral tedaviden daha toksik olduğu bilinmektedir(29).

Kolşisin genelde güvenli bir ilaçtır. Çocuklarda büyüme geriliği veya seksüel gelişim bozukluğu yapmadığı gösterilmiştir. En tipik yan etkileri karın ağrısı, bulantı, kusma, diyaredir. Bunlar genellikle geçicidir ve doz azaltımı ile gerilerler. Kronik tedavide nadir olarak; kemik iliği süpresyonu, periferik nöropati, miyopati, alopesi, amenore, oligospermi, azospermi, anjionörotik ödem görülebilir. Kolşisin entoksikasyonunda gastrointestinal kanama, hepatik ve renal yetmezlik, metabolik asidoz, konvülzyon, hipokalsemi ve koma görülebilir(28).

Tunca ve arkadaşları kolşisin tedavisine yanıtızsız hastalarda tipik FMF atakları sırasında, semptomları İnterferon- α (INF- α) ile kontrol altına almayı başarmışlardır. Aynı araştırmacı grubu tarafından INF- α tedavisinin atak sırasındaki yararlı etkileri yakın zamanlı çift kör bir çalışma ile konfirme edilememiştir(29). İki mg kolşisine dirençli bir FMF hastasında talidomit tedavisinin atak sıklığını azalttığı raporlanmıştır. Talidomit kemotaksisi inhibe etmekte ve monosit fagositozunu azaltmaktadır. Ancak talidomit tedavisi üzerine ciddi yan etki potansiyeli nedeni ile fazla çalışma yapılmamıştır. Anti TNF- α tedavisinin FMF ataklarını iyileştirdiği ve amiloidozu engellediğine dair anektodal yayınlar da mevcuttur. Yine bazı çalışmalarda kronik kalça artriti veya anklizon spondiliti olan FMF hastalarının anti TNF- α tedavisine dramatik yanıt verdiği görülmüştür. Ancak bu tedavi içinde uzun dönemli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Konjenital diseritropoetik anemisi olan bir FMF hastasında allogenik kemik iliği nakli FMF için küratif olmuştur(29, 32).

Amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği gelişen hastalarda diyaliz ve böbrek transplantasyonu yapılabilir. Transplant böbreğinde amiloidoz gelişimini engellemek için 1.5 mg/gün dozunda kolşisin kullanılmalıdır(28). Renal transplantasyonun uzun dönem sonuçları genel renal transplant sonuçları ile benzerdir(29).

Kolşisin ve nonsteroidal antienflamatuarlara(NSAİ) yanıtızsız, inatçı eklem tutulumunda eklem içi steroid tedavisi ve sinoviektomi denenebilir. Kalça tutuluşu varlığında, aseptik nekroz ve eklem yıkımı sıktır ve kalça protezi gerekebilir(32).

FMF 16. kromozomun uzun kolunda bulunan MEFV gen mutasyonu ile ilişkilidir. MEFV, pirin proteinini kodlamaktadır. Pirin inflamazom kompleksinin bir parçasıdır. Mutasyona uğramış pyrin IL-1 β 'in ve dolayısı ile inflamasyonun artışına neden olmaktadır. IL-1; ilk kez 1970 yılında tanımlanan bir sitokindir. Ateş, hepatik akut faz proteinleri, lenfosit yanıt artışı, kemik iliği hücrelerinde artış, eklemlerde dejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir. IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra bu ailenin başlıca elemanlarıdır. IL-1 β öncülü pro-IL-1 β (biyolojik inaktif form), patojen ilişkili moleküler tetikleyicilerin (pathogen associated molecular patterns (PAMPs)) sitozol içerisinde NF-K β (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) yolunu uyarması ile üretilir. Caspase-1, pro-IL-1 β 'yı aktif formu olan IL-1 β 'ya çevirir. IL-1 β , inflamatuvar ve immünomodülatör etkilere sahiptir. IL-1 β ; monositler, makrofajlar, ve T hücreleri, naturel killer(NK) hücreler, endotel hücreleri, fibroblastlar, astrositler, adrenal kortikal hücreler ve pankreasın β hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Son dönemde IL-1 β inflamasyon mekanizmalarının merkezinde olması ve otoinflamatuvar hastalıkların patogeneğinde yer alması nedeni ile tedavide anahtar rol oynamaktadır. IL-1 β inhibitörleri (anakinra,

canakinumab) veya IL-1 trap (rilonacept) kolşisin tedavisine rağmen böbrek komplikasyonu gelişen hastalar, kolşisin kullanmayan ve beraberinde vaskülit olan hastalar ve tedaviye dirençli hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilirler.

Anakinra, rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 β 'nın IL-1RAcP'ye bağlanmasını bloke etmektedir. Günlük subkutan enjeksiyon olarak uygulanmaktadır. Yarı ömrü 4-6 saattir. Yan etki olarak yerlerinde ağrı görülebilmektedir.

Canakinumab (Anti-IL-1 β monoklonal antikor), IL-1 β 'nin reseptöre bağlanmasını bloke ederek etkisini nötralize eder. Yarı ömrü 21-28 gündür. Yan etki olarak hafif enfeksiyon artışı bildirilmiştir.

Rilonacept; dimerik füzyon ile elde edilmiş bir moleküldür, IgG molekülüne eklenmiştir. Haftada bir önerilmektedir. Enjeksiyon yerinde ağrı ve enfeksiyon riskinde artış bildirilmektedir.

Literatüre göre, bu ilaçlarla atak sıklığı ve proteinüride azalma saptanmakla beraber amiloidozda gerileme saptanmamıştır(52-54).

Ancak Eurofevers çalışmasına göre amiloidoz gelişen hastaların %40'ında kolşisinle kısmi iyileşme sağlanmıştır. Bu hastalardan % 5-10'u senede 6'dan fazla veya 4-6 ayda 3'ten fazla tipik FMF atağı geçirdiği için dirençli kabul edilmiş, bunların da IL-1 blokörleriyle başarıyla tedavi edildiği gösterilmiştir. Dolayısıyla IL-1 blokörlerinin amiloidozlu FMF hastalarının tedavisinde başarıyla kullanıldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (53, 78-85).

Bununla beraber kolşisin, atakları ve amiloidoz gelişmesini önlemede hala en uygun tedavi seçeneğidir. Uzun dönem kullanımı güvenli olan bu ilaca alternatif bir tedavi halen geliştirilememiştir.

2. 12. AMİLOİDOZ

Amiloidoz, karakteristik fibriler yapısı olan proteinin, hücre dışı alanda birikimi sonucu oluşan ve patolojik etkisini doku yapısını ve organ bütünlüğünü bozarak, kütle etkisi yaparak gösteren, FMF hastalığının en önemli ve prognozu belirleyen komplikasyonudur (48-49).

FMF'de olay plevra, periton ve sinoviyum gibi dokuları etkileyen inflamatuvar reaksiyondur. Amiloidoz patogenezi tam açık değildir. Ancak bu konu son yıllarda marenostrin/pirin proteininin tanımlanması ile anlaşılmaya başlamıştır. Nötrofil ve monositlerde eksprese olan marenostrin/pirin vücudun inflamatuvar cevabında önemli role sahiptir. Pirinin normal fonksiyonunun ya mikrotübül veya adhezyon molekülleri gibi proinflamatuvar mediatörleri baskılayarak veya C5a inhibitör veya lipokortin 1 gibi anti- inflamatuvar mediatörleri artırarak gösterdiği düşünülmektedir. Pyrindeki mutasyonun

mikrotübüler aktivasyona ve nötrofillerin inflamatuvar bölgeye göçüne yol açmaktadır. Ayrıca interlökin 1- β ve NF- κ B aktivasyonunda olmaktadır. İnflamatuvar yolların aktivasyonu ve artmış IL- 1 β düzeyleri karaciğerde özellikle de C- reaktif protein (CRP) ve Serum Amyloid A (SAA) proteinlerinin artırmaktadır. Normalde fizyolojik olarak SAA'nın parçalanması sırasında küçük peptidlere ayrılması beklenirken, inflamasyonda substratın düzeyi sistemin parçalama kapasitesini aştığında yetersiz yıkım amiloidojenik yapıların oluşmasına yol açmaktadır. SAA'nın amiloid fibrillerine polimerizasyonu AA proteinin C terminalinin ayrılması ile olmaktadır. SAA'nın degradasyonunda birçok proteaz rol oynar: trombin, kallikrein, plazmin, elastaz, kollajenaz, katepsin B, D ve G gibi. SAA önce antijenik özellikleri amiloid A'ya benzeyen ara forma, ardından amiloid A proteine dönüşür. Amiloid dokunun komşuluğundaki bazal membran bütünlüğünün bozulması nedeni ile SAA'nın amiloidoz oluşmasında pasif değil aktif rol oynadığı düşünülmektedir(26, 48).

FMF'in fatal bir komplikasyonu olan amiloidoz amiloid fibrillerinin perivasküler alanlarda ve organların ekstrasellüler matriksinde birikmesi ile ortaya çıkar. Sistemik amiloidoziste en sık olarak karaciğer, dalak, böbrek ve adrenaller tutulmasına rağmen, amiloid tutulumu nadiren kalp, akciğerler, testis, tiroid, kas- iskelet sistemi, sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde de olur(26, 43).

Fibrillerin patolojik etkileri böbreğin yapısını bozmasından kaynaklanmaktadır. En sık görülen formu ise nefrotik sendrom ve ardından da üreminin gelişmesidir. Hematüri ve hipertansiyon nadir görülen bulgulardır. Böbrek amiloidozu olan hastalarda renal ven trombozuna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

FMF amiloidozu diğer formlarda olduğu gibi artropati veya nöropatiye yol açmaz.

Amiloidoz akciğerde ve karaciğerde de oluşabilmekte ve özellikle karaciğerde kolestaz bulgularına yol açabilmektedir(36, 43).

Amiloidozun tanısı idrar tetkikinde proteinüri saptanan FMF'li hastalarda yapılan renal biyopsi ile konur. Karakteristik özelliği hemotoksilen- eozin boyama ile mezengial matrikste eozonofilik amorf depozitlerin izlenmesidir. Amiloidozu hyalen depozitlerden ayırt etmek için kullanılan Kongo kırmızısı ile boyandığında ise turuncu- kırmızı boyanma izlenir. Polarize ışık altında ise elma yeşili çift kırılım görülür. Amiloid fibrillerinin yapısı monoklonal antikorlarla yapılan immunperoksidaz boyama ile belirlenir. FMF'te fibriller varolan inflamasyona ikincil AA yapısındadır. Amiloidozda tanı rektal veya kemik iliği biopsisi ile de konabilir. Ancak sensitiviteyi renal biyopsi kadar yüksek değildir(26).

2. 13. FMF'TE HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

FMF hastalığının hayat boyu yönetiminde geniş kabul gören görüş hastalık şiddet derecesine göre sınıflanarak hastaların takibidir. FMF şiddetinin değerlendirilmesinde birçok şiddet skorlaması vardır. Bunlardan günümüzde yaygın kullanılanlar Pras ve arkadaşları(8) ile Mor ve arkadaşları(11) tarafından geliştirilen şiddet skorlamalarıdır.

Pras ve arkadaşlarının şiddet skorlama sisteminde bakılan parametreler; başlangıç yaşı, kolşisin dozu, aylık atak sayısı, artrit varlığı, erizipel benzeri eritemlerin varlığı, amiloidoz varlığıdır.

Mor ve arkadaşlarının şiddet skorlama sisteminde bakılan parametreler ise; başlangıç yaşı, kolşisin dozu, bir atakta tutulan lokalizasyon sayısı, hastalığın seyri esnasında tutulan lokalizasyon sayısı, hastalığın seyri esnasında plöritik atakların varlığı, hastalığın seyri esnasında erizipel benzeri atakların varlığıdır.

Günümüze kadar önerilen şiddet skorlamaları arasında fikir birliği yoktur. Bu skorlamalar çeşitli çalışmalar ile karşılaştırılmıştır. Kalkan ve ark. 2012 de yayınladıkları çalışmalarında 2 skorlama sisteminin tutarlı olmadığını ifade etmişlerdir(55). 2015 de yapılan ve 2016 da yayınlanan çalışma ile Demirkaya ve ark. Uluslararası FMF grubu uzmanlarının geliştirdiği FMF'li hastalarda hastalık şiddetinin belirlenmesinde görüş birliğini sağlamak için geniş kabul görececek rehberi (ISSF) bildirdiler(56). Yüz altmış ikisi çocuk toplam 281 hastayla yaptıkları çalışmaya göre FMF hastaları için 9 parametre ile 10 puan üzerinden yapılan bir skorlama sistemi geliştirdiler. Hastalığın yönetimi ve tedavisi için makul bir şiddet skorlama sistemi olacağını düşündüğümüz ISSF ile kendi hasta popülasyonumuzu değerlendireceğimiz bir çalışma planladık.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza , İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi tarafından Tel-Hashomer kriterleri veya diğer inflamatuvar hastalıkları dışlayan pediatrik FMF kriterleri ile tanı konulmuş FMF tanısı ile takip edilen 6 ay-18 yaş arasındaki, en az 6 aydır kolşisin veya kolşisin ve IL-1 inhibitörü kullanan, veli/vasisi tarafından çalışma için bilgilendirilmiş onam verilen pediatrik popülasyon hastaları dahil edilmiştir. Çalışmamıza alınan hastalar ISSF ile değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi yanıtı visual analog skalası kullanılmaksızın FMF 50 skorlaması ile değerlendirilmiştir. Çalışmamız kesitsel prospektif bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir.

FMF için uluslararası şiddet skorlama sistemi (ISSF):

- 1) Kronik sekel (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegaliyi içerir): 1 puan
- 2) Organ disfonksiyonu (FMF'le ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri): 1 puan
- 3) Organ yetersizliği (FMF'le ilişkili olarak kalp, böbrek vb): 1 puan
- 4-a) Atak sıklığı her ay ayda 1-2 ise: 1 puan
- 4-b) Atak sıklığı her ay ayda 2'den fazla ise: 2 puan
- 5) Ataksız periyot esnasında artmış akut faz reaktanları (CRP, SAA, ESR, fibrinojen'den biri)-ayda en az 2 atak olmayan son ataktan 2 hafta veya daha fazla geçmiş olmalı: 1 puan
- 6) Kişiye özel bir akut atak esnasında 2'den fazlasının tutulması (perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu, myalji vb): 1 puan
- 7) Hastalığın seyri sırasında 2'den fazla farklı atak tipi (izole ateş, perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu, , myalji vb): 1 puan
- 8) Atağın süresi (1 yılda 72 saatten uzun en az 3 atak): 1 puan
- 9) Egzersizle bacak ağrısı (diğer nedenler dışlandıktan sonra- uzun süreli ayakta durma ve / veya egzersiz sonrası görülen ağrı): 1 puan

Toplam skor: 10 puan

6 ve üstü puan: şiddetli hastalık,

3-5 puan: orta şiddetli hastalık,

2 ve altı puan: hafif şiddette hastalık

Yüz altmış hasta ISSF ile değerlendirilmiştir. Hasta izlem formu ve FMF 50 skorlaması aşağıda sunulmuştur.

Tablo-6:Hasta İzlem Formu

1	Dosya No		Hasta No		Ad Soyad	
2	Doğum Tarihi/Yaşı		Tanı Tarihi/Yaşı		Cinsiyet	
3	Şikayet Başlama Yaşı		Aktif Şikayet			
4	FMF Mutasyonu					
5	ISSF Skoru		Hastalık Şiddeti			
6	Aldığı Tedavi		Kolşisin Süre:		IL-1 inh. Süre:	
7	Tedavi yanıtı (FMF 50 skoru VAS hariç kullanılacak, 4 kriterin 3'ünde %50 azalma varsa yanıtı)					
	A-Atak sıklığı değişimi		B-Atak süresi değişimi			
	C-Artrit atakları sıklığının değişimi		D-Son ataktan en az 2 hafta sonra elde edilen akut faz reaktanı değişimi(CRP, ESR, SAA)			
8	Kronik sekel varlığı					
	A-Amiloidoz		B-Büyüme geriliği			
	C-Anemi		D-Splenomegali			
9	Proteinüri:					
	A-Nefrotik		B-Nefritik		C-Yok	
10	Organ yetersizliği					
	A-Kalp		B-Böbrek		C-Diğer	
11	Atak sıklığı					
	Ayda 0-2		Ayda 2'den fazla			
12	Atak Süresi(...gün)					
	Kolşisin öncesi		1 yılda 72 saatten uzun en az 3 atak		Daha kısa süreli ataklar	
	Kolşisin sonrası		1 yılda 72 saatten uzun en az 3 atak		Daha kısa süreli ataklar	
13	Akut faz reaktanları					
	Ataksiz periyot esnasında	CRP	SAA	ESR	Fibrinojen	
	Son atak esnasında	CRP	SAA	Sedimentasyon	Fibrinojen	
14	Akut atak esnasında özel tutulum					
	a-Perikardit	b-Plörit	c-Peritonit	d-Sinovit		
	e-Erizipel benzeri eritem	f-Testis tutulumu	g-Myalji	h-Diğer		
15	Hastalığın seyri sırasında 2'den fazla farklı atak tipi varlığı (izole ateş, perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu, , myalji vb)					
16	Egzersizle bacak ağrısı(diğer nedenler dışlandıktan sonra-uzun süreli ayakta durma ve/veya egzersiz sonrası görülen ağrı)					

Tablo-7: FMF 50 Skorlaması (57)

1	Tedaviyle atak sıklığındaki değişim yüzdesi	
2	Tedaviyle atak süresindeki değişim yüzdesi	
3	Tedaviyle 10 cm'lik visual analog skalasıyla hastanın değerlendirmesindeki değişim yüzdesi	
4	Tedaviyle 10 cm'lik visual analog skalasıyla hekimin değerlendirmesindeki değişim yüzdesi	
5	Tedaviyle artrit ataklarının sıklığının değişim yüzdesi	
6	Tedaviyle akut faz reaktanlarının (son ataktan en az 2 hafta geçtikten sonar bakılan CRP, ESR, SAA en iyisidir) değişim yüzdesi	
	Tedaviye yanıt; bu 6 kriterin hiç birisinde kötüleşme olmadan en az 5'inde %50'den daha fazla iyileşme olması olarak kabul edilmiştir.	

Not:Biz çalışmamızda visual analog skalası kullanmaksızın 4 kriterden 3'ünü karşılayan hastaları tedaviye yanıtı olarak değerlendirdik.

İstatistiksel Metot

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken hastalık şiddet gruplarıyla kategorik değişkenler arasında analizler çapraz tablo oluşturularak ki-kare analizi ile yapılmıştır. Numerik değişkenlerde Shapiro-Wilk test kullanılarak normal dağılıma uygunluğu test edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde parametrik olmayan Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık eşik düzeyi olarak %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ alınmıştır. Veriler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak numerik değişkenler için de median, min-max olarak özetlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi tarafından Tel-Hashomer kriterleri veya diğer inflamatuvar hastalıkları dışlayan pediatrik FMF kriterleri ile tanı konulmuş, FMF tanısı ile takip edilen 6 ay-18 yaş arasındaki, en az 6 aydır kolşisin veya kolşisin ve IL-1 inhibitörü kullanan, veli/vasisi tarafından çalışma için bilgilendirilmiş onam verilen 160 pediatrik hasta dahil edilmiştir.

Hastalarımızın 88'i kız (%55) 72'si erkek (%45) olup kız/erkek oranı 1.22 idi. Hastaların yaşları, şikayet başlangıç yaşı, tanı yaşı tablo-8'de verilmiştir.

Tablo-8: Hastalarımızın Yaşları, Şikayet Başlangıç Yaşı ve Tanı Yaşlarına Göre Değerlendirilmesi

	En Küçük	En Büyük	Ortalama	Ortanca
Yaş	1.5	18	12.01 $\pm$ 4.3	12
Şikayet Başlangıç Yaşı	0.1	15	4.9 $\pm$ 3.7	4
Tanı Yaşı	0.8	17	7.5 $\pm$ 4	7
Tanıda Gecikme (yıl)	2.6 $\pm$ 3 (ortalama)			

ISSF sınıflamasına göre hastalarımızın 34 tanesi hafif(ılımlı) şiddette (%21.3), 113 tanesi orta şiddette (%70.6), 13 tanesi ağır şiddette (%8.1) saptandı.

ISSF sınıflandırmasının cinse göre dağılımı incelendiğinde, kız hastalarımızın; 19 tanesi hafif şiddette (%21.6), 62 tanesi orta şiddette (%70.5), 7 tanesi de ağır şiddette (%8) saptandı. Erkek hastalarımızın; 15 tanesi hafif şiddette (%20.8), 51 tanesi orta şiddette (%70.8), 6 tanesi ağır şiddette (%8.3) olarak saptandı. Cinsiyet ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki anlamsız olarak değerlendirildi(p:0.991).

Çalışma anında aktif şikayet varlığı ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki incelendi. Hastalarımızın 74 tanesinin (%46.2) çalışma zamanında aktif şikayeti var, 86 tanesinin (%53.8) çalışma zamanında şikayeti yoktu. Çalışma zamanında aktif şikayeti bulunanların 9 tanesi hafif(% 12.2) , 60 tanesi orta (%81.1), 5 tanesi ağır (%6.8) şiddette saptandı. Çalışma

zamanında aktif şikayeti bulunmayanlardan 25 tanesi hafif (%29.1), 53 tanesi orta (%61.6), 8 tanesi ağır (%9.3) şiddette saptandı. **Aktif şikayet varlığı ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki olduğu görüldü. Aktif şikayeti olan hastalarda hastalık şiddetinde hafif şiddetten orta şiddete doğru bir artış saptandı. p değeri:0.02 saptandı.**

Tablo-9:Aktif Şikayet Varlığı ile Hastalık Şiddeti İlişkisi

	Aktif şikayet var	Aktif şikayet yok	Toplam
Hafif şiddette	9 (%12.2)	25 (%29.1)	34 (%21.2)
Orta şiddette	60 (%81.1)	53 (%61.6)	113 (%70.6)
Ağır şiddette	5 (%6.8)	8 (%9.3)	13 (%8.1)
Toplam	74 (%46.2)	86 (%53.8)	160

Çalışmamıza alınan hastaların şu anki yaşlarının dağılımı ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemek istediğimizde, sağlıklı bir karşılaştırma için hastalar göre 3 gruba ayrılarak değerlendirildi. Birinci grup olarak 0-6 yaş arası (süt-oyun çocukluğu dönemi), 2. grup olarak 7-12 yaş arası (okul çocukluğu dönemi), 3. grup olarak 13-18 yaş arası adolesan dönem olarak kabul edildi. Birinci grupta toplam 24 hasta bulunup bunlardan 6 tanesi hafif şiddette (%25), 16 tanesi orta şiddette (%66.7), 2 tanesi ağır şiddette (%8.3) saptandı. İkinci grupta toplam 56 hasta bulunup 15 tanesi hafif şiddette(%26.8), 40 tanesi orta şiddette (%71.4), 1 tanesi ağır şiddette (%1.8) saptandı. Üçüncü grupta toplam 80 hasta bulunup 13 tanesi hafif şiddette (%13.2), 57 tanesi orta şiddette (%71.2), 10 tanesi ağır şiddette (%12.5) saptandı. Gruplar arasındaki fark anlamsız olup (p değeri:0.157), hasta yaşı ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki saptanamadı.

Hastaların şikayet başlangıç yaşına göre hastalık şiddetinin değişimi incelendiğinde gruplar arası sayısal dağılımın istatistiksel karşılaştırma açısından anlamlı olabilmesi için 3 gruba ayrılarak değerlendirildi. Birinci grup olarak 0-2 yaş arası (süt çocukluğu dönemi), 2. grup olarak 3-6 yaş arası(oyun çocukluğu dönemi), 3. grup olarak 6 yaş üstü dönem (oyun çocukluğu-adolesan dönem) kabul edildi. Birinci grupta toplam 50 hasta olup bunların 10 tanesi hafif şiddette (%20), 36 tanesi orta şiddette (%72), 4 tanesi ağır şiddette (%8) saptandı. İkinci grupta toplam 66 hasta olup 17 tanesi hafif şiddette (%25.8), 45 tanesi orta şiddette (%68.2), 4 tanesi ağır şiddette (%6.1) saptandı. Üçüncü grupta 44 hasta bulunup 7 tanesi hafif şiddette (%15.9), 32 tanesi orta şiddette (%72.7), 5 tanesi ağır şiddette (%11.4) saptandı. Gruplar arasındaki fark

anlamsız olup (p değeri:0.686), hastanın şikayet başlangıç yaşı ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki saptanamadı.

Hastalar tanı alma yaşına göre hastalık şiddetini istatistiksel olarak anlamlı değerlendirebilmek için 4 gruba ayrıldı. Birinci grup olarak 0-2 yaş arası (süt çocukluğu dönemi), 2. grup olarak 3-6 yaş arası (oyun çocukluğu dönemi), 3. grup olarak 7-12 yaş arası dönem (oyun çocukluğu dönemi), 4. grup olarak 12 yaş üzeri (adolesan dönem) kabul edildi. Birinci grupta toplam 16 hasta olup bunların 4 tanesi hafif şiddette (%25), 10 tanesi orta şiddette (%62.5), 2 tanesi ağır şiddette (%12.5) saptandı. İkinci grupta toplam 55 hasta olup 13 tanesi hafif şiddette (%23.6), 38 tanesi orta şiddette (%69.1), 4 tanesi ağır şiddette (%7.3) saptandı. Üçüncü grupta 64 hasta bulunup 11 tanesi hafif şiddette (%17.2), 49 tanesi orta şiddette (%76.6), 4 tanesi ağır şiddette (%6.2) saptandı. Dördüncü grupta 25 hasta bulunup 6 tanesi hafif şiddette (%24), 16 tanesi orta şiddette (%64), 3 tanesi ağır şiddette (%12) saptandı. Gruplar arasındaki fark anlamsız olup (p değeri:0.852), hastanın tanı alma yaşı ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki saptanamadı.

Hastalarımız sahip oldukları, Seza Özen ve ark yaptığı çalışmada (51) belirtilen patolojik ve belirsiz olarak kabul edilen gen mutasyonlarına göre değerlendirildi(Tablo-10).

Tablo-10: Seza Özen ve Ark. 'nın Tanı Algoritmasındaki Gen Paternlerine Göre Hastalarımız

	Hastalık Şiddeti			Toplam
	Hafif (n/%)	Orta (n/%)	Ağır (n/%)	
2 patolojik homozigot mutasyon	1 / % 3.4	21 / % 72.4	7 / % 24.1	29
2 patolojik compound mutasyon	6 / % 25	17 / % 70.8	1 / % 4.2	24
1 patolojik ve 1 belirsiz mutasyon	5 / % 21.7	15 / % 65.2	3 / % 13	23
1 patolojik veya 2 belirsiz mutasyon	14 / % 24.6	42 / % 73.7	1 / % 1.8	57
1 belirsiz mutasyon veya mutasyon yok	7 / % 30.4	15 / % 65.2	1 / % 4.3	23
Liste dışı	1 / % 25	3 / % 75	0	4
Toplam	34 / % 21.3	113 / % 70.6	13 / % 8.1	160

Yirmidokuz hastamız 2 homozigot patolojik gen mutasyonu taşımakta, bunlardan 1 tanesi hafif şiddette (% 3.4), 21 tanesi orta şiddette (% 72.4), 7 tanesi de ağır şiddette (% 24.1) saptandı. ***Kalan hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında 2 homozigot patolojik gen mutasyonu taşıyan hastalarımızda hastalığın daha şiddetli seyrettiği saptandı(p değeri:0.001).***

Yirmidört hastamız 2 compound patolojik gen mutasyonu taşımakta, bunlardan 6 tanesi hafif şiddette (% 25), 17 tanesi orta şiddette (% 70.8), 1 tanesi ağır şiddette (%4.2) saptandı. Kalan hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında hastalık şiddetinde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı(p değeri:0.69).

Yirmiiç hastamız compound olarak 1 patolojik ve 1 belirsiz gen mutasyonu taşımakta, bunlardan 5 tanesi hafif şiddette (% 21.7), 15 tanesi orta şiddette (% 65.2), 3 tanesi ağır şiddette(% 13) saptandı. Kalan hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında hastalık şiddetinde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı (p değeri: 0.63).

Elli yedi hastamız compound olarak 1 patolojik veya 2 belirsiz gen mutasyonu taşımakta, bunlardan 14 tanesi hafif şiddette (% 24.6), 42 tanesi orta şiddette (% 73.7), 1 tanesi ağır şiddette(%1.8) saptandı. Kalan hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında hastalık şiddetinde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı (p değeri:0.082), ***ancak p değerindeki belirgin azalma dikkat çekmekteydi. Fakat bu p değerindeki düşüşün ağır şiddetteki hasta sayısı artışından değil, hafif şiddetten orta şiddete doğru artış ile ilişkili olduğu düşünüldü.***

Yirmiiç hastamız 1 belirsiz mutasyon taşımakta veya mutasyon taşımamaktaydı. Bunlardan 7 tanesi hafif şiddette(% 30.4), 15 tanesi orta şiddette (% 65.2), 1 tanesi ağır şiddette (% 4.3) saptandı. Kalan hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında hastalık şiddetinde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı (p değeri: 0.43).

Ayrıca 4 hastamız, hastalık tanısında anlamlı olan patolojik veya belirsiz kabul edilen mutasyonların dışında mutasyon taşımakta olduğu için değerlendirme dışı tutuldu (Tablo-10).

Araştırma popülasyonumuzda en sık saptanan mutasyonlar sırasıyla; ***M694V, E148Q, R202Q, P369S, V726A, M680I mutasyonları*** olmuştur (Tablo–11). M694V'nin heterozigot ve homozigot mutasyonu toplamda %54.3 bulundu.

Tablo-11: Hasta Popülasyonumuzda En Sık Saptanan Mutasyonlar

	M694 V hom.	M694V het.	E148Q hom.	E148Q het.	R202Q hom.	R202Q het.	P369S het.	V726 A het.	M680 I hom.	M680I het.
Sayı(n)	26	61	4	25	8	12	16	15	1	13
Oran(%)	16.2	38.1	2.5	15.6	5	7.5	10	9.3	0.6	8.1

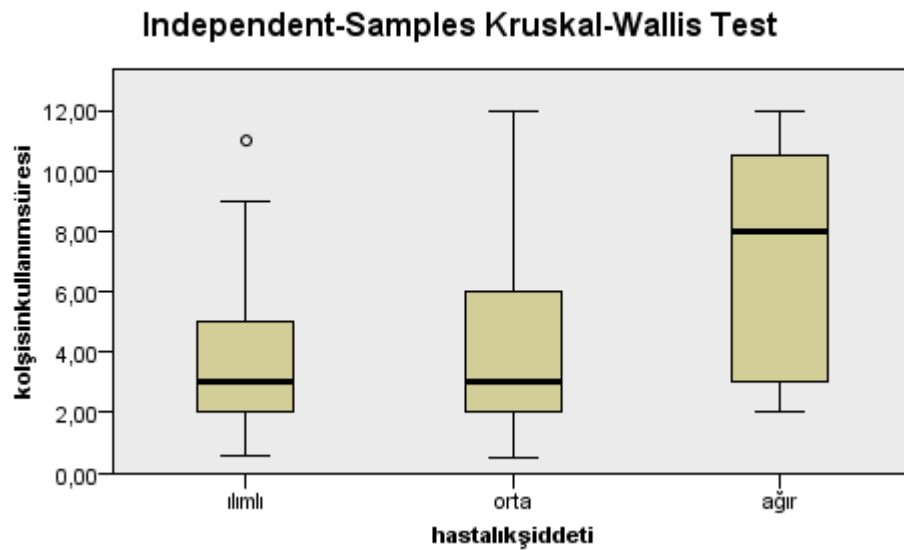
Araştırmaya dahil edilen hasta grubunda kolşisin kullanım süreleri ve kullanılan kolşisin dozları normal olmayan dağılım göstermektedir(parametrik olmayan değerler). Veriler bu numerik değişkenler için median, min-max olarak özetlenmiştir.

Hastalık şiddetine göre kolşisin kullanım sürelerini değerlendirdiğimizde;

1- Ilımlı şiddetli hasta grubunda min: 0.6 yıl, median: 3 yıl, max: 11 yıl

2- Orta şiddetli hasta grubunda min: 0.5 yıl, median: 3 yıl, max: 12 yıl

3- Ağır şiddetli hasta grubunda min: 2 yıl, median: 8 yıl, max: 12 yıl olarak saptanmış.



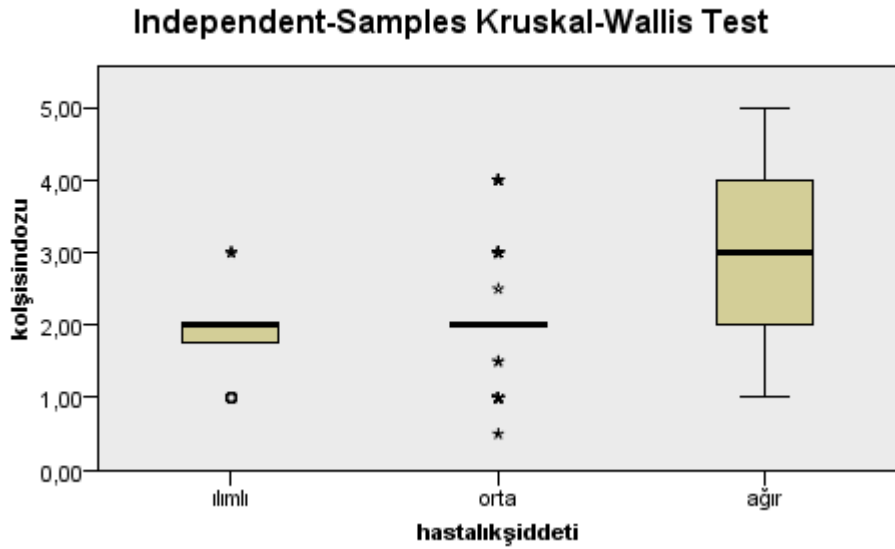
Şekil-3: Kolşisin Kullanım Süresi- Hastalık Şiddeti İlişkisi

Hastalık şiddeti arttıkça kolşisin kullanım süresinin arttığı dikkat çekmektedir.

Hastalık şiddetine göre kullanılan kolşisin dozunu değerlendirdiğimizde;

- 1- Ilımlı şiddetli hasta grubunda min: 0.5 mg, median: 1 mg, max: 1.5 mg,
- 2- Orta şiddetli hasta grubunda min: 0.25 mg, median: 1 mg, max: 2 mg,
- 3- Ağır şiddetli hasta grubunda min: 0.5 mg, median: 1.5 mg, max: 2.5 mg olarak saptanmıştır.

Araştırmaya dahil edilen hastalarımızdan 5 tanesinde kolşisin tedavisinin yetersiz kalmasından dolayı ek olarak IL-1 antagonisti ilaç kullanım gerekliliği olmuştur. Ancak sadece kolşisinle takip edilen hastalar ile hasta sayıları arasındaki büyük fark nedeniyle anlamlı bir karşılaştırma yapılamamıştır.



Şekil-4: Kolşisin Dozu-Hastalık Şiddeti

Şiddeti ağır olan hasta grubunun diğer gruba göre daha yüksek dozda kolşisin kullanmakta olduğu dikkat çekmektedir.

Hastalarımızdan 5 tanesinde kolşisin tedavisinin yetersiz kalmasından dolayı ek olarak IL-1 antagonisti ilaç kullanım gerekliliği olmuştur.

Araştırmaya alınan hastaların cinsiyeti, şu anki yaşı, şikayet başlama yaşı veya tanı

konulma yaşı hastalık şiddetini değerlendirdiğimiz parametreler olan hastanın tedaviye verdiği yanıt, kronik sekel varlığı (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali), organ disfonksiyonu (FMF ile ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri), organ yetersizliği, atak sıklığı, ataksız periyot esnasında artmış akut faz reaktanları, hastalığın seyri sırasında 2'den fazla farklı atak tipi, egzersizle bacak ağrısı parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Hastalarımızın 9 tanesinde senede en az 3 adet 3 günden uzun süren ataklar görülmekte olup tüm hastalarımıza oranı %5.6'dır. Hastaların şu anki yaş gruplarına göre atak sürelerini değerlendirdiğimizde;

- 1) 0-6 yaş aralığındaki (süt ve oyun çocukluğu dönemi) 24 çocuğun 4'ünde senede en az 3 adet 3 günden uzun süren ataklar görülmektedir(%16.7).
- 2) 7-12 yaş aralığındaki (okul çocukluğu dönemi) 56 çocuğun 1'inde senede en az 3 adet 3 günden uzun süren ataklar görülmektedir(%1.8).
- 3) >12 yaş (adolesan dönemi) 80 çocuğun 4'ünde senede en az 3 adet 3 günden uzun süren ataklar görülmektedir(%5).

***Şu anki yaşlarına göre ileri yaşlarda atak süresinin kısalması dikkat çekmektedir.
(p değeri:0.028).***

Atak süresinin şikayet başlangıç yaşı, tanı yaşı ve cinsiyet parametreleri ile ilişkisi tespit edilememiştir.

Kişiyeye özel bir akut atak esnasında 2'den fazla farklı organ tutulumu (perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu myalji vb.) hastalarımızın 114'ünde saptanmış olup %71.2 oranında görülmüştür. Şu anki yaşa göre, tanı yaşına göre ve cinsiyete göre anlamlı bir farklılık saptanmamakla birlikte ***şikayetleri 7 yaş ve sonrasında başlayanlarda (okul çocukluğu ve adolesan dönemi) farklı organ tutulum oranlarında artış dikkat çekmektedir (p değeri: 0.026).*** Şikayetleri 0-2 yaş arasında(süt çocukluğu) başlayan grupta 31 hastada (oran:%62), 2-6 yaş arasında(oyun çocukluğu dönemi) başlayan grupta 45 hastada (oran:%68.2), 7 yaş ve sonrasında başlayanlarda 38 (oran:%86.4) kişide özel bir akut atak esnasında 2'den fazla farklı organ tutulumu saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

FMF tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize, ülkemizde sık görülen otozomal resesif bir hastalıktır. MEFV genindeki mutasyonlar sonucu anormal pirin sentezi ile açıklanan kronik bir inflamasyon karşımıza çıkar. Ataklar arasında, hastalar genellikle asemptomatiktir ama enflamatuvar belirteçlerinde yükseklik görülebilir. Atak sıklığı haftada 1-2 'den yılda 1-2'ye kadar değişebilir(2).

Geniş kabul edilen görüş bu hastalığın hayat boyu yönetiminde hastalık şiddet derecesine göre sınıflanmasıdır. FMF'te birçok şiddet skorlaması vardır. En yaygın kullanılanlar Pras ve arkadaşları(8) ve Mor ve arkadaşları(11) tarafından geliştirilen şiddet skorlamalarıdır. Bunlar arasında fikir birliği yoktur. Kalkan ve arkadaşları(55) istatistiksel olarak bu 2 skorlama sisteminin tutarlı olmadığını göstermiştir. Uluslararası FMF grubu uzmanları FMF'li hastalarda hastalık şiddetinin belirlenmesinde görüş birliğini sağlamak için geniş kabul görececek 9 parametre ile 10 puan üzerinden puanlayarak ılımlı, orta şiddetli veya şiddetli olarak değerlendiren sağlam bir rehber (ISSF) geliştirdi (10). Çalışmamızda; yeni geliştirilen ISSF kriterleri ile merkezimizde izlenen Türk pediatrik FMF'li hasta popülasyonunun değerlendirildi.

Demirkaya ve ark. 'nın ISSF skorlama sistemini tanımlayan çok merkezli çalışmasında(10) 162 pediatrik hastanın incelendiği göz önünde bulundurulduğunda 160 pediatrik hastanın dahil edildiği tek merkezli çalışmamızda hasta sayımızın yüksekliği dikkat çekmektedir.

ISSF sınıflamasına göre hastalarımızın 34 tanesi hafif şiddette (%21.3), 113 tanesi orta şiddette (%70.6), 13 tanesi ağır şiddette (%8.1) saptandı. Demirkaya ve arkadaşlarının çalışmasında (10) ise değerlendirilen 162 pediatrik hastanın 71 tanesi hafif-orta şiddette (% 44) , 91 tanesi ağır şiddette (% 56) saptanmış olup ***bizim çalışmamızla şiddet dağılımı açısından mevcut farklılığın değerlendirilen popülasyonlar arasındaki farklılığa, tedavi başarısına ve Demirkaya ve ark. çalışmasında değerlendirmeyi yapan hekimlerin farklı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.***

Çalışmamıza alınan hastaların şu anki yaşlarının dağılımı ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, 0-6 yaş arası olan birinci gruptaki toplam 24 hastanın 6 tanesi hafif şiddette (%25), 16 tanesi orta şiddette (%66.7), 2 tanesi ağır şiddette (%8.3) saptandı.

7-12 yaş arası ikinci grupta toplam 56 hasta bulunup 15 tanesi hafif şiddette(%26.8), 40 tanesi orta şiddette (%71.4), 1 tanesi ağır şiddette (%1.8) saptandı. 13-18 yaş üçüncü grupta toplam 80 hasta bulunup 13 tanesi hafif şiddette (%13.2), 57 tanesi orta şiddette (%71.2), 10 tanesi ağır şiddette (%12.5) saptandı. Gruplar arasındaki fark anlamsız olup (p değeri:0.157), hasta yaşı ile hastalık şiddeti arasında bir bir ilişki saptanmadı ancak oransal olarak bakıldığında her 3 yaş grubunda orta şiddette seyreden hasta oranı yüksekti, yaş grubu 13-18 olan 3 grupta ağır şiddette hastalığa sahip hasta sayısının artışı dikkat çekmekteydi. **Ben-Zvi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (50) da 5 yıldan uzun süredir izlenen 1000 hasta incelenmişti. Hastalar Mor ve arkadaşlarının şiddet skorlamasına (11) göre değerlendirildiğinde %70'i orta şiddetteydi. Kalkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (55) ise Pras (8) ve Mor'un (11) önerdiği skorlama sistemlerine göre değerlendirilen 258 pediatrik hastanın %71'i her 2 skorlama sistemine göre de orta şiddette hastalığa sahipti. Ancak her 2 çalışmada da şiddet yaşa göre değerlendirilmemişti. Kendi çalışma sonuçlarımıza göre pediatrik yaş grubunda hastalığın genellikle orta şiddette seyrettiği ancak yaşla birlikte ağır şiddette hastalık görülme olasılığının arttığı izlenimini edindik.**

Türk FMF çalışma gurubunun yaptığı 2838 hastayı kapsayan bir çalışmada Türk toplumunda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 9.5, ortalama tanı koyulma yaşı ise 16.5 dur. Bu bulgu tanının ortalama 7 yıllık bir gecikme sonrasında koyulduğunu göstermektedir(27). Demirkaya ve arkadaşlarının çalışmasında(10) ise hastalığın ortalama başlangıç yaşı 3.4, ortalama tanı konulma yaşı 5.4, ortalama tanı gecikmesi 2 yıl, çalışma sırasında ortalama yaş ise 10.6 idi. **Bizim hasta popülasyonumuzda semptomların ortalama başlangıç yaşı 4.9 ± 3.7 , ortalama tanı koyulma yaşı ise 7.5 ± 4 olarak saptandı. Bizim hastalarımızın araştırma sırasında ortalama yaşı ise 12.01 ± 4.3 olarak saptandı. Bu değerler Türkiye ortalaması ile karşılaştırıldığında bizim hastalarımızın şikayetlerinin daha erken başladığı, daha erken tanı koyulduğu ve ortalama tanı gecikmesinin 2.6 ± 3 yıl gibi daha kısa bir süre olduğu fakat Demirkaya ve arkadaşlarının çalışmasına göre bizim hastalarımızın şikayetlerinin daha geç başladığı, daha geç tanı koyulduğu ve ortalama tanı gecikmesinin daha uzun olması dikkat çekmekteydi. Bu durumun popülasyonlar arası ortalama yaş farkıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Ancak genel olarak ülkemizde hastalığın erken tanındığı izlenimini edindik.**

Hastalarımızın 88'i kız (%55) 72'si erkek (%45) olup kız/erkek oranı 1.22 idi. Kız hastalarımızın; 19 tanesi hafif şiddette (%21.6), 62 tanesi orta şiddette (%70.5), 7 tanesi de ağır şiddette (%8) saptandı. Erkek hastalarımızın; 15 tanesi hafif şiddette (%20.8), 51 tanesi orta

şiddette (%70.8), 6 tanesi ağır şiddette (%8.3) olarak saptandı. Demirkaya ve arkadaşlarının çalışmasının pediatrik kısmında ise çalışmaya alınanların 72'si kız (%44,5), 90'ı erkek (%55,5) olup kız/erkek oranı:0,8'di, bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak kızlarda sayı olarak minimal bir üstünlük mevcuttu. Cinsiyet ile hastalık şiddetini karşılaştırdığımızda ise beklediğimiz gibi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştı (p: 0.991).

Hastalarımızın 74 tanesinin (%46.2) çalışma zamanında aktif şikayeti var, 86 tanesinin (%53.8) çalışma zamanında aktif şikayeti yoktu. Çalışma zamanında aktif şikayeti bulunanların 9 tanesi hafif (%12.2), 60 tanesi orta (%81.1), 5 tanesi ağır (%6.8) şiddette saptandı. Çalışma zamanında aktif şikayeti bulunmayanlardan 25 tanesi hafif (%29.1), 53 tanesi orta (%61.6), 8 tanesi ağır (%9.3) şiddette saptandı. ***Aktif şikayet varlığı ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki olduğu görüldü. Aktif şikayeti olan hastalarda hastalık şiddetinde hafif şiddetten orta şiddete doğru bir artış saptandı. p değeri:0.02 saptandı. Bu bulgu da beklediğimiz bir bulgu idi. Doğal olarak hastalığın şiddeti arttıkça kontrol sırasında aktif şikayeti olma olasılığı da artıyordu.***

Hastalar şikayet başlangıç yaşına göre 3 gruba ayrılarak değerlendirildiğinde başlangıç 0-2 yaş arası, 3-6 yaş arası ve 6 yaş üstü dönem de hastanın şikayet başlangıç yaşı ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki saptanamadı. ***Literatür değerlendirildiğinde yine hastalığın başlangıç yaşı ile şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen çok çalışma bulunmamaktadır. Yalçinkaya ve ark. bir çalışmasında 156 hasta irdelenmiş ve semptom başlangıç yaşına göre 3 yaş altı ve 3 yaş üstü olarak 2 gruba ayrılmış, semptom yaşı 3 yaş altı olan grupta hastalığın daha ciddi seyrettiği görülmüştür(68). Ancak bizim bulgularımıza göre hastalığın başlangıç yaşı hastalığın gidişatını etkilememektedir.***

Hastalar tanı alma yaşına göre hastalık şiddetini istatistiksel olarak anlamlı değerlendirebilmek için 4 gruba ayrılmıştı. Hastalar en fazla 3-6 yaş olan 2. grup ve 7-12 yaş olan 3. grupta tanı almaktaydı (toplam 119 hasta). Bütün gruplarda orta şiddette hastalık oranı daha yüksek, ağır hastalık oranı ise 1 ve 4 grupta benzer (% 12), olup 2 ve 3 gruptan daha yüksek orandaydı. Gruplar arasındaki fark anlamsız olup (p değeri:0.852), hastanın tanı alma yaşı ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki saptanamadı. ***Şikayet başlangıç yaşına paralel olarak tanı alma yaşında da hastalığın şiddeti ile ilişkili bir korelasyon saptanmadı. Yani hastalığın şiddetli olması ya da hafif olması tanı alma yaşını etkilemedi. Literatürde benzer bir karşılaştırma bulunmamaktadır. Ancak yıllar içinde hastalığın farkındalığı arttıkça, tanı yöntemleri geliştikçe erken tanı imkanı artmakta, tanı yaşı küçülmektedir. Hastalık şiddeti ile***

tanı yaşı etkilenmemesinin anlamı ise hastanın şikayetleri erken de başlasa geç de başlasa tanı daha çok bu konudaki farkındalığa bağlıdır.

Günümüze kadar hastalıktan sorumlu 327 adet MEFV gen mutasyonu tanımlanmıştır (59). Bunlar içerisinde özellikle 5 mutasyon tipi M694V, M680I, V726A, R761H, E148Q FMF hastalığında en sık rastlanılan mutasyonlardır(1). Bizim hasta popülasyonumuzda en sık saptanan mutasyonlar sırasıyla **M694V, E148Q, R202Q, P369S, V726A, M680I mutasyonları** olmuştur.

Ülkemizde FMF çalışma grubu tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada; gen mutasyon analizi yapılan hastalarda en sık M694V (%51.4), M680I (%14.4), V726A (%8.6) bulunmuştur(27). Başka bir çalışmada en sık olarak M694V (%67.2) gen mutasyonu saptanırken diğer sık saptanan mutasyonlar sırasıyla V726A (%15.5), M680I (%12), M694I (%5.1) olarak bulunmuştur(58). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada ise E148Q (%30.8), M694V (%18.3), P369S (%10.6), V726A (%8.6), A744S (%2.9), R761H (%2.9), M694I (%1.9), K695R (%1.9) ve I692del (%1.0) olarak bulunmuştur(4). Bizim çalışmamız da ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Daha geniş bir perspektifle, dünyada sık görülen genlerin görülme oran aralığı ile çalışmamıza göre bu genlerin görülme oranı aşağıdaki tablo-12 (56) ile karşılaştırılabilir. Bu tabloyu kullanarak çalışmamızda sık görülen genlerin görülme oranlarını literatür ile karşılatırırsak; çalışmamıza göre sık görülen genlerin görülme oranı Türkiye ile, FMF'in sık görüldüğü ülkelerle ve popülasyonu coğrafi koşul ve akraba evliliği gibi faktörler açısından Türkiye'ye benzer ülkelerle uyumludur.

Tablo-12: Sık Görülen MEFV Genlerinin Dünyada Görülme Oranları

	M694V	E148Q	V726A	M694I	M680I	Kaynaklar
Türkiye	%15.6-52.2	%2-32.7	%1.5-14.1	%0.5-7	%1.5-15.5	(27, 60-66)
İsrail	%65-77	%5-10.2	%3-12.3	0	%0.6-1	(60, 67-68)
Ermenistan	%37-52	%1.8-3	%19-26	%0.2-2	%15.9-20	(60, 67-68)
Suriye	%36.5-45.8	%6-14.5	%13.8-15.2	%4.8-10.2	%9.6-13.2	(60, 69)
Suudi Arabistan	%20-42.5	%6-13	%14-23.1	%12-14.1	%7-9.6	(60, 67-68, 70)
İran	%21-42.4	%7-21	%4-19	%1-11	%6-17	(67, 71-75)
Mısır	%7.8-32.4	%17.5-25	%15.6-41.2	%20.6-42.5	%12.1-29.4	(23, 76-77)
Bizim Çalışmamız	%54.3	%18.1	%9.4	%1.2	%8.7	

Hastalarımız sahip oldukları, Seza Özen ve ark yaptığı çalışmada (51) belirtilen patolojik ve belirsiz olarak kabul edilen gen mutasyonlarına göre değerlendirildi.

Yirmi dokuz hastamız 2 homozigot patolojik gen mutasyonu taşımakta, bunlardan 1 tanesi hafif şiddette (% 3.4), 21 tanesi orta şiddette (% 72.4), 7 tanesi de ağır şiddette (% 24.1) saptandı. ***Kalan hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında 2 homozigot patolojik gen mutasyonu taşıyan hastalarımızda hastalığın daha şiddetli seyrettiği saptandı (p değeri: 0.001). Beklediğimiz gibi homozigot patolojik genler, ki toplumda M694V gibi patolojik genin oranı diğerlerine göre daha yüksek olduğundan ağır şiddette hastalık da yüksek bulundu.***

Yirmidört hastamız 2 compound patolojik gen mutasyonu taşımakta, bunlardan 6 tanesi hafif şiddette (% 25), 17 tanesi orta şiddette (% 70.8), 1 tanesi ağır şiddette (% 4.2) saptandı. Kalan hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında hastalık şiddetinde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı(p değeri:0.69). ***Aslında bu grupta literatürde olduğu gibi compound da olsa 2 gen patolojik olduğundan homozigot olanlarda olduğu gibi daha ağır şiddette hastalık oranını yüksek beklerdik. Ancak daha orta şiddette saptanması ilginç ama sevindirici idi.***

Yirmi üç hastamız compound olarak 1 patolojik ve 1 belirsiz gen mutasyonu taşımakta, bunlardan 5 tanesi hafif şiddette (% 21.7), 15 tanesi orta şiddette (% 65.2), 3 tanesi ağır

şiddette(% 13) saptandı. Kalan hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında hastalık şiddetinde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı (p değeri: 0.63). Elli yedi hastamız compound olarak 1 patolojik veya 2 belirsiz gen mutasyonu taşımakta, bunlardan 14 tanesi hafif şiddette (% 24.6), 42 tanesi orta şiddette (% 73.7), 1 tanesi ağır şiddette(%1.8) saptandı. Kalan hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında hastalık şiddetinde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı (p değeri: 0.082), *ancak p değerindeki belirgin azalma dikkat çekmekteydi. Fakat bu p değerindeki düşüşün ağır şiddetteki hasta sayısı artışından değil, hafif şiddetten orta şiddete doğru artış ile ilişkili olduğu düşünüldü.* Yirmi üç hastamız 1 belirsiz mutasyon taşımakta veya mutasyon taşımamaktaydı. Bunlardan 7 tanesi hafif şiddette (% 30.4), 15 tanesi orta şiddette (% 65.2), 1 tanesi ağır şiddette (% 4.3) saptandı. Kalan hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında hastalık şiddetinde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı (p değeri: 0.43). *Bu hastalar asemptomatik de olabilir veya taşıdığı patolojik mutasyonuna göre klinik bulgular çok değişken de olabilir. Tedavi tamamıyla hastalığın gidişatına ve hekimin inisiyatifine bağlıdır, fikir birliği bulunmamaktadır. İstatistiksel bir anlam olmasa da; ağır şiddette hasta oranının artışı taşıdıkları patolojik mutasyon gücüne ve varsa karşısındaki belirsiz mutasyonun gen fonksiyonuna etki derecesine bağlı olduğunu düşündürür.*

Ayrıca 4 hastamız, hastalık tanısında anlamlı olan patolojik veya belirsiz kabul edilen mutasyonların dışında mutasyon taşımakta olduğu için değerlendirme dışı tutuldu (Tablo-10).

Kalkan ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada(55); Pras(8) ve Mor(11)'un önerdiği skorlama sistemleriyle değerlendirdikleri popülasyonda baktıkları 15 MEFV gen mutasyonunagöre 3 gruba ayırmışlar (Birinci grup; artmış hastalık şiddetiyle ilişkili bulunan M694V, M680I ve M694I'nın homozigot veya compound heterozigot mutasyonunu taşıyanlardan oluşturulmuş. İkinci grup; ilk gruptaki genler dışında bakılan genlerin homozigot veya compound heterozigot mutasyonunu taşıyanlardan oluşturulmuş. Üçüncü grup ise tek gen heterozigotluğu taşıyıp klinik bulguların desteği ile tanı konulan hastalardan oluşturulmuş.). Ancak gruplar arasında hastalık şiddeti açısından 2 skorlama sisteminde korele anlamlı ilişki saptamamışlar. Ayrıca yine aynı çalışmada Pras(8) ve Mor(11)'un önerdiği skorlama sistemleriyle değerlendirdikleri popülasyonda en sık görülen 3 homozigot mutasyon (M694V, M680I, M694I) pozitifliği saptanan olgularda hastalığın diğer popülasyon grubuna göre bizim çalışmamızda olduğu gibi daha şiddetli seyrettiği saptanmış.

Araştırma popülasyonumuzda hastanın cinsiyeti, şu anki yaşı, şikayet başlama yaşı veya tanı konulma yaşı parametreleri ile hastanın tedaviye verdiği yanıt, kronik sekel varlığı

(amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali), organ disfonksiyonu (FMF ile ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri), organ yetersizliği, atak sıklığı, ataksız periyot esnasında artmış akut faz reaktanları, hastalığın seyri sırasında 2'den fazla farklı atak tipi, egzersizle bacak ağrısı parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. ***Bu çalışma ISSF skorunun kullanıldığı ilk çalışmadır. Bu açıdan literatürle bir karşılaştırma yapılamadı. Ancak Kalkan ve ark.'nın bulduğu gibi patolojik genlerin homozigot kalıtımının hastalık şiddetini artırdığını gördük. Cinsiyet, başlangıç yaşı ve izlem süresinin ise şiddetten bağımsız bulunması; skorlama sistemine mutasyon tipinin eklenmesi gerektiğini düşündürdü.***

FMF'in tedavisi kolşisin'dir (1-2 mg/gün). Kolşisine yanıtı olmayan hastalarda IL-1 inhibitörleri kullanılmaktadır(8-9). ***Hastalarımızdan 5 tanesinde kolşisin tedavisinin yetersiz kalmasından dolayı ek olarak IL-1 antagonisti ilaç kullanım gerekliliği olmuştur. Popülasyonumuzda;***

Hastalık şiddetine göre kolşisin kullanım sürelerini değerlendirdiğimizde;

- 1- Ilımlı şiddetli hasta grubunda min: 0.6 yıl, median: 3 yıl, max: 11 yıl
- 2- Orta şiddetli hasta grubunda min: 0.5 yıl, median: 3 yıl, max: 12 yıl
- 3- Ağır şiddetli hasta grubunda min: 2 yıl, median: 8 yıl, max: 12 yıl olarak saptanmıştır.

Hastalık şiddeti arttıkça kolşisin kullanım süresinin beklendiği gibi arttığı dikkat çekmektedir.

Hastalık şiddetine göre kullanılan kolşisin dozunu değerlendirdiğimizde;

- 1- Ilımlı şiddetli hasta grubunda min: 0.5 mg, median: 1 mg, max: 1.5 mg,
- 2- Orta şiddetli hasta grubunda min: 0.25 mg, median: 1 mg, max: 2 mg,
- 3- Ağır şiddetli hasta grubunda min: 0.5 mg, median: 1.5 mg, max: 2.5 mg olarak saptanmıştır.

Şiddeti ağır olan hasta grubunun beklendiği gibi diğer gruba göre daha yüksek dozda kolşisin kullanmakta olduğu dikkat çekmektedir.

FMF'in komplikasyonu amiloidoz gelişimidir. Amiloidoz gelişimi ile ilgili risk faktörleri; ailede sekonder amiloidoz, M694V mutasyonu, SAA 1 alfa/alfa genotip, erkek cinsiyettir(6,7). Bizim hasta popülasyonumuzda FMF'e bağlı amiloidoz gelişen hasta saptanmamıştır. *Bu durumun takip ettiğimiz hasta popülasyonunun yaşının küçük olması(ilerleyen zamanda amiloidoz gelişebilir!), hasta uyumunun iyi olması ve kliniğimizin takip başarısı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.*

Hastaların kolşisin tedavisi altında atak sıklıkları araştırıldığında hasta popülasyonumuzda 147 (%91.9) hastamızın ayda 0-2 atak arası, 13 (%8.1) hastamızın ayda 2'den fazla atak geçirdiği saptandı. Ayrıca hastalarımızın 9 tanesinde senede en az 3 adet 3 günden uzun süren ataklar görülmekte olup tüm hastalarımıza oranı %5.6'dır. Hastalarımızda şu anki yaşlarına göre ileri yaşlarda atak süresinin kısalması dikkat çekmektedir (p değeri: 0.028). Bu da kolşisin kullanımı ve yaşla birlikte enfeksiyonun azalması sonucu atakların tetiklenmesinin azalmasıyla ilgili olarak değerlendirildi. Literatürde böyle bir izleme rastlanmadı. Ancak ilacın etkinliği, yararlılığı ve güvenilirliğini bir kez daha kanıtlayan bir bulguydu.

Kişiyi özel bir akut atak esnasında 2'den fazla farklı organ tutulumu (perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu myalji vb.) hastalarımızın 114'ünde saptanmış olup %71.2 oranında görülmüştür. Şu anki yaşa göre, tanı yaşına göre ve cinsiyete göre anlamlı bir farklılık saptanmamakla birlikte *şikayetleri 7 yaş ve sonrasında başlayanlarda (okul çocukluğu ve adolesan dönemi) farklı organ tutulum oranlarında artış dikkat çekmektedir (p değeri:0.026). Bu çocukların kendini daha iyi ifade etmesiyle de ilişkili olabilir.* Şikayetleri 0-2 yaş arasında(süt çocukluğu) başlayan grupta 31 hastada (oran:%62), 3-6 yaş arasında(oyun çocukluğu dönemi) başlayan grupta 45 hastada(oran:%68.2), 7 yaş ve sonrasında başlayanlarda 38 (oran:%86.4) kişide özel bir akut atak esnasında 2'den fazla farklı organ tutulumu saptanmıştır. *Ancak bu ISSF ile saptanan hastalık şiddetine etki etmemekteydi. Akut atakta 2'den fazla organ tutulumu skorlamada puan artırsa da genel değerlendirmede bu puan artışının etkisi görülmemektedir.*

Sonuç olarak ISSF skorlaması, oldukça geniş olan hasta grubumuzda değerlendirildiğinde pediatrik yaş grubunda hastalık başlangıç yaşı, semptom yaşı ve mutasyon gibi parametreler farketmeksizin hastalık yüksek oranda orta şiddette

seyretmektedir. Bu parametreler içinde sahip oldukları patolojik mutasyonlar ve bunların homozigot kalıtımı hastalık şiddetini ve tedavisini belirleyen en önemli kriterlerdir. ISSF, hekimlere çocukluk çağı FMF hastalarını şiddet açısından takip etmekte uygun ve etkili bir araç olarak kullanılabilecek gibi görünmektedir. Nitekim ISSF ile hastalarımızda yaptığımız değerlendirmeler literatür ile uyumludur ve FMF'li hastaların hastalık şiddetinin basitçe değerlendirilmesine ve tedavi planlanmasına imkan sağlayacaktır. Ancak sahip olunan mutasyonun patolojik olması ya da kalıtım paterni de oldukça etkili olduğundan skorlamaya eklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.



6. SONUÇLAR

1- Hastalarımızın 88'i kız (%55), 72'si erkek (%45) olup kız/erkek oranı 1.22 idi. Hastalarımızın ortalama yaşı: 12.01 ± 4.3 , ortalama şikayet başlangıç yaşı: 4.9 ± 4 , ortalama tanı yaşı: 7.5 ± 3.7 ve ortalama tanı gecikmesi 2.6 ± 3 yıl saptandı. Hastalığın şiddeti ile cinsiyet, mevcut yaş, şikayetlerin başlama yaşı veya tanı yaşı arasında bir ilişki olmadığı saptandı.

2- Hastalarımızın 34 tanesi hafif şiddette (%21.3), 113 tanesi orta şiddette (%70.6), 13 tanesi ağır şiddette (%8.1) saptandı.

3- Aktif şikayet varlığı ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki olduğu görüldü. Aktif şikayeti olan hastalarda hastalık şiddetinde hafif şiddetten orta şiddete doğru bir artış saptandı.

4- Araştırma popülasyonumuzda en sık saptanan mutasyonlar; **M694V, E148Q, R202Q, P369S, V726A, M680I mutasyonları** olmuştur. Bu Türkiye ve dünya literatürü ile uyumlu bulunmuştur.

5- Hastalarımız sahip oldukları, Seza Özen ve ark yaptığı çalışmada(51) belirtilen patolojik ve belirsiz olarak kabul edilen gen mutasyonlarına göre değerlendirildi. Bu çalışmada belirtilen patolojik mutasyonları homozigot olarak taşıyan olgularımızda hastalığın daha şiddetli seyrettiği saptandı, ancak bu algoritmaya göre tanı koymada kullanılan diğer mutasyon paternlerinin hastalık şiddetiyle ilişkisi saptanamadı.

6- Hastalık şiddetine göre kolşisin kullanım sürelerini değerlendirdiğimizde;

1- Ilımlı şiddetli hasta grubunda min: 0.6 yıl, median: 3 yıl, max: 11 yıl

2- Orta şiddetli hasta grubunda min: 0.5 yıl, median: 3 yıl, max: 12 yıl

3- Ağır şiddetli hasta grubunda min: 2 yıl, median: 8 yıl, max: 12 yıl olarak saptanmıştır.

Hastalık şiddeti arttıkça kolşisin kullanım süresinin arttığı dikkat çekmektedir.

7- Hastalık şiddetine göre kullanılan kolşisin dozunu değerlendirdiğimizde;

1- Ilımlı şiddetli hasta grubunda min: 0.5 mg, median: 1 mg, max: 1.5 mg,

2- Orta şiddetli hasta grubunda min: 0.25 mg, median: 1 mg, max: 2 mg,

3- Ağır şiddetli hasta grubunda min: 0.5 mg, median: 1.5 mg, max: 2.5 mg olarak saptanmıştır.

Şiddeti ağır olan hasta grubunun diğer gruba göre daha yüksek dozda kolşisin kullanmakta olduğu dikkat çekmektedir.

8- Hastalarımızın 9 tanesinde senede en az 3 adet 3 günden uzun süren ataklar görülmekte olup tüm hastalarımıza oranı %5.6'dır. Hastalarımızda şu anki yaşlarına göre ileri yaşlarda atak süresinin kısılması dikkat çekmektedir. Bu da kolşisin kullanımı ve yaşla birlikte enfeksiyonun azalması sonucu atakların tetiklenmesinin azalmasıyla ilgili olarak değerlendirildi. Literatürde böyle bir izleme rastlanmadı. Ancak ilacın etkinliği, yararlılığı ve güvenilirliğini bir kez daha kanıtlayan bir bulguydu.

9- Araştırma popülasyonumuzda hastanın cinsiyeti, şu anki yaşı, şikayet başlama yaşı veya tanı konulma yaşı parametreleri ile hastanın tedaviye verdiği yanıt, kronik sekel varlığı (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali), organ disfonksiyonu (FMF ile ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri), organ yetersizliği, atak sıklığı, ataksız periyot esnasında artmış akut faz reaktanları, hastalığın seyri sırasında 2'den fazla farklı atak tipi, egzersizle bacak ağrısı parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

10- Beş hastamızda kolşisine yeterli yanıt alınamadığı için IL-1 antagonisti ihtiyacı olmuştur. Bizim hasta popülasyonumuzda FMF'e bağlı amiloidoz gelişen hasta saptanamamıştır. Bu durumun takip ettiğimiz hasta popülasyonunun yaşının küçük olması (ilerleyen zamanda amiloidoz gelişebilir!), hasta uyumunun iyi olması ve kliniğimizin takip başarısı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

11- Şikayetleri 7 yaş ve sonrasında başlayanlarda (okul çocukluğu ve adolesan dönemi) farklı organ tutulum oranlarında artış dikkat çekmektedir (p değeri: 0.026).

7. ÖZET

Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), MEFV genindeki mutasyonlara bağlı otozomal resesif geçişli otoenflamatuvar bir hastalıktır ve tekrarlayan akut ateş ve serozal inflamasyon atakları ile karakterizedir. Hastalığın teşhisi, klinik kriterler, aile öyküsü ve etnik sebepler ile bilinen mutasyonların genetik analizine dayanır. Akut atakların ve ayrıca hastalığa bağlı amiloidoz gelişiminin önlenmesi için standart tedavi kolşisisidir. Tedaviye yanıt vermeyen veya tedavi uyumsuzluğu görülen hastalarda geçerli tedavi alternatifleri anti-IL-1 ajanlardır. Bu hastalık çok yaygın olmakla birlikte, hastalığın yönetiminde optimal hastalık kontrolü ve takibi için birçok sorun standart değildir. Oysa, standart hastalık aktivitesi ve şiddet skorları, hastalık yönetimi ve zamanla değişebilen yeni tedavilerin kullanımı için gereklidir. Major şiddet skorum sistemi, hastaların klinik özelliklerinden oluşmaktadır, FMF'nin erişkin klinik çalışmaları için kullanılmıştır ve uzman görüşüne dayalı yetişkin skorum sisteminin pediatrik modifikasyonları, çocukluk çağı FMF için kullanılmaktadır. Ayrıca, çalışmalarda puanlama sistemleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Ailevi akdeniz ateşi için uluslararası şiddet skorum sistemi (ISSF), araştırmalar ve klinik uygulamalar için kolay uygulanabilir ve kabul edilebilir bir puanlama sistemi için geliştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, FMF hastaları için yeni bir değerlendirme sistemi ISSF'i kullanarak hastalarımızı değerlendirmek ve bunları literatür verileri ile karşılaştırmaktır.

Materyal Metodu: Bu çalışma, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği hekimleri tarafından Tel Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı konulup tedavi edilen hastaları değerlendiren kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya 6 ay-18 yaşları arasında, en az 6 aydır kolşisin kullanan veya en az 6 aydır kolşisin ve IL-1 inhibitör tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastalar, ISSF ile değerlendirilerek 1-10 arasında skorlarına göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı. Ayrıca, tüm hastalar, patolojik veya belirsiz mutasyona sahip olmalarına göre ISSF ile değerlendirildi. Çalışma protokolü yerel Etik Komite tarafından onaylandı. İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 18.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Hastalarımızın 88'i (% 55) kadın, 72'si (% 45) erkek, kadın / erkek oranı 1.22 idi. Ortalama yaş, başlangıç yaşı, tanı yaşı sırasıyla 12 ± 4.3 , 4.9 ± 3.7 , 7.5 ± 4 yıl idi. Ortalama tanı gecikmesi 2.6 ± 3 yıl idi. ISSF'e göre 34 (% 21.3) hastada hafif, 113 (% 70.5) hastada orta

derecede, 13 hastada (% 8.1) ciddi hastalık görüldü. Çalışma zamanında aktif şikayetleri olan hastalarda hafifşiddette seyreden hasta grubundan(% 12.2) orta şiddette seyreden hasta grubuna (% 81.1) doğru artış saptandı. Hastalar şu anki yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, yaşı daha ileri olan grupta atak süresini kısalttığı görüldü(p <0,05). Hastalığın ciddiyeti arttıkça kullanılan kolşisinin dozu ve süresinin arttığı saptandı. Yedi yaşından büyük hasta grubunda (okul çocuğu ve adolesan) hastalık atağı sırasında farklı organ tutulum oranlarında artış saptandı (% 86.4). Homozigot M694V, A761H, M694I, G167A, M680I, T267I, V726A, I692d, A744S vakalarında hastalık şiddeti daha şiddetli (% 24.1 ağır şiddette hastalık) olarak tespit edildi. Çalışma popülasyonumuzda en sık; M694V (% 54.3), E148Q (% 18.1), R202Q (% 12.5), P369S (% 10), V726A (% 9.3), M680I (% 8.7) mutasyonları saptandı.

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen verilerin literatürle uyumlu olması, ISSF'nin hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için uygun bir araç olacağına işaret etmektedir. Ancak, patolojik mutasyon veya kalıtım paterni çok etkili olduğu için skorlamaya eklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

8. İNGİLİZCE ÖZET/ SUMMARY

Background: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive autoinflammatory disease due to mutations in MEFV, and characterized by recurrent acute attacks of fever and serosal inflammation. The diagnosis of the disease relies on clinical criteria, family history, and ethnic considerations, and genetic analysis of known mutations. Standart therapy for the prevention of acute attacks and also disease-related amiloidosis is colchicine. Valid therapeutic alternatives are anti-IL-1 agents in unresponder or noncompliant patients. Although this disease is very common, many problems of FMF management are not standardised for optimal disease control and follow-up. Whereas, standardized disease activity and severity scores are require for disease management and carry out new medications by using variables that can change over time. Major severity scoring systems are composed of clinical features of patients and have been utilized for the adult clinical trials of FMF and pediatric modifications of adult scoring systems based on expert opinion are being used for childhood FMF. Furthermore, correlation was not determined between the scoring systems in the studies. Once and for all, international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF) has been developed for an easily applicable and widely acceptable scoring system for research and clinical practice. The aim of this study, to evaluated our patient using a new screening system for FMF patients-ISSF and compare them with literature data.

Material Method: This was a cross-sectional study including the patients diagnosed by their treating physician as FMF according to the Tel Hashomer criteria from İzmir Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital Rheumatology department. Patients between 6 months -18 years old and use colchicine or colchicine and IL-1 inhibitor therapy et least 6 months have been included into study. Patients were classified as mild, moderate and severe according to their scores between 1-10 when they applied ISSF. Additionaly all patients evaluated with ISSF according to their having pathologic or uncertain mutations. The study protocol was approved by the local Ethical Committee. SPSS for Windows 18. 0 program was used for statistical analysis.

Results: Eighty eight (%55) of the patients were females, 72(%45) of the patients were males (45%) and the ratio of female/ male was 1.22. The mean age, age of onset, age of diagnosis were 12 ± 4.3 , 4.9 ± 3.7 , 7.5 ± 4 years respectively. The mean diagnosis delay was 2.6 ± 3 years. Thirty four (%21.3) patients have mild, 113(%70.5) patients moderate, 13(8.1)

patients have severe score according to ISSF. In patients with active complaints during the study time, showed increase from mild (%12.2) to moderate group (%81.1). When the patients evaluated according to the age groups , it was determined that the time of period was shorter in older ages ($p < 0,05$). We found that, the duration and the dosage of colchicine increase as the severity of disease increases. Different organ involvement during the attack was found in 7 years and older patients (school childhood and adolescence) is remarkable(%86.4). In cases with homozygous M694V, A761H, M694I, G167A, M680I, T267I, V726A, I692d, A744S the disease severity was determined to be more severe (%24.1). The most frequently identified mutations in our study population; M694V(%54.3) , E148Q(%18.1), R202Q(%12.5), P369S(%10), V726A(%9.3), M680I (%8.7) mutations have occurred.

Conclusion: The compatibility of the data obtained from our study with the literature in general indicates that the ISSF will be a suitable tool for assessing disease severity. But, we think that pathological mutation or inheritance pattern should be added to the scoring as it is very effective.

9. KAYNAKLAR

- 1- Touitou I. et al. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001;9 (7), 473-483.
- 2-Amanda K. , Ombrello and Daniel L. Kastner. Hereditary Periodic Fever Syndromes and Other Systemic Autoinflammatory Diseases. *Nelson Textbook Of Pediatrics* 20th edition 2016 V1 C163, 1193-1204.
- 3- Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1879–1885
- 4- Evliyaoğlu O, Bilici S, Yolbaş İ et al. . Diyarbakır yöresi ailevi Akdeniz ateşli çocuklarda MEFV gen mutasyon sıklıkları. *Dicle Tıp Dergisi* 2009;36:80-84.
- 5- Alessandra Soriano, Raffaele Manna. Familial Mediterranean fever: New phenotypes. *Autoimmunity Reviews.* 2012;V:12, I:1, P:31–37
- 6- Saatçi U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloğlu 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(8):619-23.
- 7- Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet.* 2000;67(5):1136-43.
- 8-Pras E, Livneh A, Balow JE Jr et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75:216–19.
- 9- Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972;287:1302.
- 10- Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M, Gul A, Ozdogan H et al; FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Research in pediatric rheumatology (FAVOR). Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1051-6.
- 11-Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S et al. Evalution of Disease Severity in familial mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*2005;35:57-64.
- 12-Yackov B, Shai P, Brian R, Nurit Z, Einat R, Merav L et al. A Single Testing of Serum Amyloid A levels As a Tool for Diagnosis and Treatment Dilemmas in Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:182-188.
- 13- Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi, İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi

Etkinlikleri, Romatolojik hastalıklar2003;34:63-66.

14- Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A et al. A new approach to the treatment of periodic fever. Med Bull Istanbul 1972;5:44- 49. 76.

15- Mehmet Tunca, Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi, Dünyada ve Türkiyede Ailevi Akdeniz Ateşi. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özelsayısı, 2006;8:4-12.

16- Timmann C, Mersinli O, Kuhne K, Sievertsen J, Griebel M. A, Dieckerhoff J et al. Familial mediterranean fever with amiloidosis associated with novel exon 2 mutation (S1791)of the MEFV gene. Blood Cells, Molecules and Diseases 2003;31:3;320-323.

17- Eldad Ben- Chetrit, Micha Levy. Familial Mediterranean Fever, Lancet 1998;351:659-64.

18- Chaabouni H. B, Ksantini M, M'rad R, Kharrat M, Chaabouni M, Maazoul F et al. MEFV Mutations in Tunisian Patients Suffering from Familial Mediterranean Fever. Semin Arthritis Rheum 2007;36:397-401.

19-Peru H, Elmacı A. M, Yorulmaz A, Altun B, Kara F. Konya bölgesindeki Ailevi Akdeniz Ateşi olgularının değerlendirilmesi:Klinik ve genetik bir çalışma. Genel tıp Derg2008;18:1-7.

20-Majeed H. A, EKhatieb M, EShanti H, Rabaiha Z. A, Tayeh M, Najib D. The Spectrum of Familial Mediterranean Fever Gene Mutations in Arabs:Report of a Large Series. Semin Arthritis Rheum2005;34:813-818.

21-Mimauni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Danon L. Y. Familial Mediterranean Fever:Effects of Genotype and Ethnicity on Inflammatory Attacks and Amyloidosis. Pediatrics2000;105:70.

22- Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khatieb M, Salem N, DelagueV et al. Familial Mediterranean Fever in the Syrian population: Gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. European Journal of Medical Genetics2006, 49:481-486.

23- Ibrahim G. H. , Khalil F. A. , Mostafa F. , Fawzy M. S. , Said M. , Omar A. E. et al. Analysis of common MEFV mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever: molecular characterisation of the disease. Br. J. Biomed. Sci. 2010;67, 202–207.

24- Örün E, Yalçinkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz. Türk Nefroloji Diyaliz ve transplantasyon dergisi2003;12:1-7.

25- Yalçinkaya F, Tekin M, Çakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean Fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. QJ Med2000;93:681-684.

26- Bilginer Y, Bakkaloğlu A. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı, 2006;8:33-40.

27- Tunca M. et al. (Turkish FMF Study Group). Familial Mediterranean fever in Turkey;

Results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1-11.

28- Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Klinik Romatoloji Ege Romatoloji* 1999;467-473.

29- Fatoş Önen. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2006;26:489-496

30- Erken E. Ailevi Akdeniz Ateşinin Genetiği ve Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*2006, 2(8):9-11.

31- Matzner Y, Brzezinski A. C5a-Inhibitör deficiency peritoneal fluids from patients with Familial Mediterranean Fever. *The new England Journal Of Medicine*1984;311:287-290.

32-ÖnenF. AileviAkdenizAteşiArtriti. *TürkiyeKlinikleriDahiliTıpBilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı*, 2006;8:21-26.

33-Ishak G. E, Khory N. J, Birjavi A. G, Naffaa L. N, Haddad M. C. Imaging findings of Familial Mediterranean Fever. *Clinical Imagings*2006;30:153-159.

34-Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, Tüzüner N et al. Vasculitis in Familial Mediterranean Fever *J Rheumatol* 1997;24:323-7.

35-Karasakal Y. Ailevi Akdeniz Ateşine Eşlik Eden Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı*, 2006;8:27-32.

36-Şahan C, Cengiz K. İntrahepatik kolestazla başvuran amiloidozlu Ailevi Akdeniz Ateşi olgusu. *Akademik GastroenterolojiDergisi*. 2005;2:117-120.

37-Levy M, Ben-Chetrit E. Reproductive system in Familial Mediterranean Fever:an overview. *Ann Rheum Dis*2003;62:916-919.

38-Eroğlu D, Beyhan H. K, Yanık F. Ailevi Akdeniz Ateşi, kolşisin ve Gebelik, 2006;3:165-69.

39-Baykal Y, Sağlam K, Yılmaz I, Taşlıpınar A, Akıncı S. B, İnal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in Familial Mediterranean Fever patients. *Clin Rheumatol*2003;22:99-101.

40-Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazıcı H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis*2002;61:79-81.

41-Livneh A, Lidar M. Familial Mediterranean Fever:clinic molecular and management advance. *Neth J Med*. 2007;65(9):318-24.

42-Örün E, Yalçınkaya F, Özkaya N, Akar N, Gökçe H. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) hastalığında akut faz yanıtı ile tümör nekrozis factor- α , interlökin-8 ve interlökin-6 düzeylerinin değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp FakültesiMecmuası*. 2002;55:123-128.

43-Erdem H, Şimşek İ, Pay S, Dinç A, Deniz Ö, Ozcan A. Diffuse Pulmonary Amyloidosis That Mimics İnterstitial Lung Disease in a Patient WithFamilial Mediterranean Fever. *Journal of Clinical Rheumatology* 2006;12:34-36.

44-Kınıklı G. Ailevi Akdeniz Ateşinde Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri*

- İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı, 2006;8:40-46.
- 45-Özdoğan H. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi ve Prognozu. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2006, 2(8):51-56.
- 46- Şimşek B. , Işlek T. , Şimşek T. , Küçüködük Ş. , Cengiz K. Regression of nephrotic syndrome due to amyloidosis secondary to familial mediterranean fever following colchicine treatment. Nephrol Dial Transplant 2000;15:281.
- 47- Kavak U. S, Özen S. Ailesel Akdeniz Ateşi. Sted 2003;12:137-141.
- 48- Reactive Amyloidosis and Familial Mediterranean Fever (FMF) (Editorial). Internal Medicine 2002;41:329-330.
- 49-Grateau G. The relation between Familial Mediterranean Fever and amyloidosis. Current Opinion in Rheumatology, 2000;12:61-64
- 50-Ben-Zvi et al. Orphanet Journal of Rare Diseases. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease – a case control study. 2014;9:3 doi:10. 1186/1750-1172-9-3
- 51-Özen S, Bilginer Y. , A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin, Nat Rev Rheumatol. 2014;10(3):135-47
- 52-Topaloglu R, Batu ED, Orhan D, Ozen S, Besbas N. Anti-interleukin 1 treatment in secondary amyloidosis associated with autoinflammatory diseases. Pediatr Nephrol. 2016;31(4):633-40.
- 53- Cetin P, Sari I, Sozeri B, Cam O, Birlik M, Akkoc N et al. Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial Mediterranean fever. Inflammation, 2015;38:27–31
- 54- Stankovic Stojanovic K, Delmas Y, Torres PU, Peltier J, Pelle G, Jéru I et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27(5):1898-901.
- 55-Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? Rheumatology (Oxford). 2012;51:743–8
- 56-Beheshtian M. , Izadi N. , Kriegshauser G. , Kahrizi K. , Parsi Mehr E. , Rostami M. Et al. Prevalence of common MEFV mutations and carrier frequencies in a large cohort of Iranian populations. J. Genet. 2016;95, 667–674
- 57- Philip J. , Hashkes MD, MScand Bin Huang PhD. The Familial Mediterranean Fever (FMF) 50 Score: Does it Work in a Controlled Clinical Trial? Re-Analysis of the Trial of Riloncept for Patients with Colchicine Resistant or Intolerant FMF. IsrMedAssoc J. 2015;17(3):137-4

- 58- Yalçınkaya E, Güran Ş, Nas B et al. Ailesel Akdeniz ateşi ön tanısı alan olgularda MEFV gen analiz sonuçlarının önemi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2006;1:19-24.
- 59-Touitou I, Milhavel F, Cuisset L. Response to Li and Zhang: infevers, a human gene mutation database for autoinflammatory diseases including disseminated superficial actinic porokeratosis. *J Dermatol Sci*. 2014;75(3):208-9.
- 60-Papadopoulos V. P. , Giaglis S. , Mitroulis I. , Ritis K. The population genetics of familial Mediterranean fever: a metaanalysis study. *Ann. Hum. Genet*. 2008;72, 752–761.
- 61-Akin H. , Onay H. , Turker E. , Cogulu O. , Ozkinay F. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever from the Aegean region of Turkey. *Mol. Biol. Rep*. 2010;37, 93–98.
- 62-Papadopoulos V. , Mitroulis I. , Giaglis S. MEFV heterogeneity in Turkish familial Mediterranean fever patients. *Mol. Biol. Rep*. 2010;37, 355–358.
- 63-Ozdemir O. , Sezgin I. , Kurtulgan H. K. , Candan F. , Koksall B. , Sumer H. et al. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Mol. Biol. Rep*. 2011;38, 3195–3200.
- 64- Dogan H. O. , Koca Y. , Erden G. , Karaaslan Y. , Bozat H. Evaluating MEFV mutation frequency in Turkish familial Mediterranean fever suspected patients and gender correlation: a retrospective study. *Mol. Biol. Rep*. 2012;39, 6193–6196.
- 65- Ece A. , Cakmak E. , Uluca U. , Kelekci S. , Yolbas I. , Gunes A. et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol. Int*. 2014;34, 207–212.
- 66- Gunesacar R. , Celik M. M. , Arica V. , Elmacioglu S. , Ozturk O. H. Frequency of MEFV gene mutations in Hatay province, Mediterranean region of Turkey and report of a novel missense mutation (I247V). *Gene*. 2014;546(2), 195–199.
- 67- Mohammadnejad L. , Farajnia S. Mediterranean fever gene analysis in the Azeri Turk population with familialMediterranean fever: evidence for new mutations associated with disease. *CellJournal (Yakhteh)* 2013;15, 152–159.
- 68- Yalçınkaya F, Ozcakar ZB, Tanyildiz M, Elhan AH. Familial Mediterranean fever in small children in Turkey. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2011;29 (4 Suppl 67): S87-90.
- 69- Jarjour R. A. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype–phenotype correlation. *Mol. Biol. Rep*. 2010;37, 1–5.
- 70- Al-Alami J. R. , Tayeh M. K. , Najib D. A. , Abu-Rubaiha Z. A. , Majeed H. A. , Al-Khateeb M. S. et al. Familial Mediterranean fever mutation frequencies and carrier rates among a mixed Arabic population. *Saudi Med. J*. 2003;24, 1055–1059.
- 71- Esmaeili M. , Bonyadi M. , Rafeey M. , Sakha K. , Somi M. H. Common MEFV mutation

- analysis in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Semin. ArthritisRheum.* 2008;37, 334–338.
- 72- Bonyadi M. , Esmaeili M. , Jalali H. , Somi M. H. , Ghaffari A. , Rafeey M. et al. MEFV mutations in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Clin. Genet.* 2009;76, 477–480.
- 73- Bidari A. , Ghavidel-Parsa B. , Najmabadi H. , Talachian E. , Haghighat-Shoar M. , Broumand B. et al. Common MEFV mutation analysis in 36 Iranian patients with familial Mediterranean fever: clinical and demographic significance. *Mod. Rheumatol.* 2010;20, 566–572.
- 74- Sabokbar T. , Malayeri A. , Azimi C. , Raeeskarami S. , Ziaee V. , Aghighi Y. et al. Spectrum of mutations of familial Mediterranean fever gene in Iranian population. *Ann. Paediatr. Rheum.* 2014;3, 11–17.
- 75- Jabbarpour Bonyadi M. , Mir Najd Gerami S. , Somi M. , Dastgiri S. MEFV mutations in northwest of Iran: a cross sectional study. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2015;18, 53–57.
- 76- El-Garf A. , Salah S. , Iskander I. , Salah H. , Amin S. N. MEFV mutations in Egyptian patients suffering from familial Mediterranean fever: analysis of 12 gene mutations. *Rheumatol. Int.* 2010;30, 1293–1298.
- 77-El Gezery D. A. , Abou-Zeid A. A. , Hashad D. I. , El-Sayegh H. K. MEFV gene mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever. *Genet. Test. Mol. Biomarkers* 2010;14, 263–268.
- 78- Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M et al. Evidencebasedrecommendations for the practical management of FamilialMediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:387–391.
- 79- Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and theEurofever/Eurotraps Projects Treatment of autoinflammatory diseases:results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:678–685.
- 80- Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R et al. Colchicine nonresponsiveness in familialMediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomiccharacterization. *Semin Arthritis Rheum.* 200433:273-282.
- 81- Mitroulis I, Skendros P, Ritis K. Targeting IL-1beta in disease; theexpanding role of NLRP3 inflammasome. *Eur J Intern Med.* 2010;21:157–163.

- 82- Moser C, Pohl G, Haslinger I, Knapp S, Rowczenio D, Russel T et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:676–678.
- 83- Hashkes P, Butbul Aviel Y, Lubin S, Ben-Dayana E, Tseng L, Brik R. A76:long-term efficacy of canakinumab in childhood colchicine resistant familial mediterranean fever. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:108.
- 84- Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:243.
- 85- Sozeri et al. The experience of canakinumab in renal amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Molecular and Cellular Pediatric*. 2016;3:33.
- 86- Arıca S, Ozer C, Arıca V, Karakuş A, Celik T, Güneşçar R. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3559-63.
- 87- Makay B, Türkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2009;28(8):975-8.