

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI

**PEDİYATRİK AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA GÜNLÜK
TEK VE İKİ DOZ KOLŞİSİN UYGULAMALARININ ETKİNLİK
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Adem POLAT

J.Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlığı Programı
İçin Öngördüğü

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıőtır

TEZ DANIŐMANI

Erkan DEMİRKAYA

Doç. Hv. Tbp. Yb.

ANKARA-2013

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Pediatrik Ailesel Akdeniz Ateşı hastalarında günlük tek ve iki doz kolşisin uygulamalarının etkinlik ve yan etki açısından karşılaştırılması.” konulu bu çalışma jürimiz tarafından  ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Hv. Tbp. Yb. Erkan DEM RKAYA

 ye : Prof. Hv. Tbp. Alb. Faysal GÖK

 ye : Doç. Tbp. Alb. Mustafa KUL

ONAY :

J.Tbp.Yzb. Adem POLAT’ın 18/06/2013 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Sadettin  ET NER

Profesör Hava Tabip Tümgeneral

GATA Komutan Bilimsel Yardımcısı,

Askeri Tıp Fakültesi Dekanı ve

Eėitim Hastanesi Bařtabibi

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini aktaran değerli hocam, tez danışmanım sayın Doç. Tbp. Yb. Erkan DEMİRKAYA'ya, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca klinik yaklaşımlarından, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma, asistanlığım boyunca tecrübe ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanım Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Faysal GÖK'e, eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma şükranlarımı arz ediyorum.

Çok merkezli olan bu tez çalışmasına katılan sayın hocalarım ve meslektaşlarım, Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR, Prof. Dr. Harun PERU, Prof. Dr. Hakan POYRAZOĞLU, Doç. Dr. Betül SÖZERİ, Doç. Dr. İsmail DURSUN, çalışmam boyunca internet tabanlı hasta kayıt sistemi desteği açısından FAVOR (FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Research Center in Paediatric Rheumatology) grubuna, çalışma dizaynı ve istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Cengizhan AÇIKEL'e ve biyokimyasal parametrelerin çalışılmasında emeklerinden dolayı Doç. Dr. Yasemin BOZKURT'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatım boyunca her türlü fedakârlıktan kaçınmayan anneme, babama, kardeşlerime ve desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşime minnet ve şükranlarımı arz ediyorum.

Dr. Adem POLAT

ÖZET

Pediyatrik Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Günlük Tek Ve İki Doz Kolşisin Uygulamalarının Etkinlik Açısından Karşılaştırılması

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile seyreden bir hastalıktır. Kolşisin etkinliği gösterilmiş tek standart tedavi seçeneğidir. Kolşisin tedavisine cevap vermeyen hastaların tedaviye uyum sağlamayan hastalar olduğu belirtilmiştir. Kolşisin özellikle gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkilerinden dolayı günlük iki veya üç eşit doza bölünerek verilmektedir. Bir ilacın günlük bir kez alınması ile daha fazla dozlarda alınması arasında hasta uyumu açısından fark olduğu ve günlük doz sayısının artışının tedaviye olan hasta uyumunu azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada kolşisinin günde bir doz olarak kullanılmasının, iki doz olarak kullanılması kadar etkin bir şekilde hastalık semptomlarını, laboratuvar bulgularını ve enflamasyonu kontrol altına alıp alamadığı araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya klinik AAA tanısı almış olup, heterozigot veya homozigot genetik mutasyona sahip olduğu gösterilmiş olan ve ilaç tedavisine henüz başlanmamış olan, 5-16 yaş arası, toplam 79 hasta kabul edilmiş ve hastalara ağırlıklarına uygun kolşisin dozu hesaplandıktan sonra tek veya çift doz olarak tedavileri başlanmıştır. Toplam 42 tek doz 37 çift doz kolşisin kullanan hastaların klinik, laboratuvar ve ilaç yan etkileri bulguları iki ay arayla üç vizit yapılarak takip edilmiştir. Tek ve çift doz kolşisin kullanan hastaların klinik bulguları, C reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), S100A12 proteini gibi akut faz reaktanları ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile ilgili elde edilen sonuçları ve sonuçların vizitlerdeki değişimleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Sonuçta tek doz ve çift doz kolşisin kullanan gruplar arasında klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme ve ortaya çıkan yan etkiler açısından fark tespit edilmemiştir. Ancak yan etki profilini değerlendirmek açısından daha büyük gruplara ihtiyaç vardır. Elde edilen bulgular ışığında kolşisinin günlük tek doz olarak uygulanmasının çift doz uygulanması kadar etkin olduğu ve yan etki açısından farklı olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak pediatrik AAA hastalarında kolşisinin günlük tek doz kullanımı hasta toleransı göz önünde bulundurularak önerilebileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Ailesel Akdeniz Ateşi, kolşisin, tek doz, SAA, S100A12

Yazar Adı : J. Tbp. Yzb. Adem POLAT

Danışman : Doç. Hv. Tbp. Yb. Erkan DEMİRKAYA

SUMMARY

The comparison of the efficacy of once and twice daily dosage of Colchicine in pediatric patients with Familial Mediterranean Fever

Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common periodic fever syndrome, characterized by recurrent fever and serositis attacks. Colchicine is the only treatment shown to be effective. It has been stated that colchicine unresponsive patients are in fact non-compliers. Colchicine is given in two or three doses a day due to its gastrointestinal side effects. It has been shown that, there is an inverse relationship between daily dosage and patient compliance.

In this study, it was aimed to investigate whether the once daily dosage regime would be as effective as twice daily dosage in reducing disease symptoms and inflammation both in clinical and laboratory parameters. Seventy nine patients between 5 to 16 years of age, diagnosed with FMF both clinically and genetically were included in the study. The drug dose was given according to recommendations by Kallinich et al. A total of 42 patients received colchicine in once daily dosage while 37 patients had in twice daily dosage. The clinical, laboratory parameters such as C reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA) and S100A12 protein levels and drug side effects were assessed in three clinical visits two months apart and compared in once and twice dose groups. The results indicated that there was no difference between once and twice dose groups according to improvements in clinical and laboratory findings and drug side effects except for diarrhea. But it was understood that in order to assess and compare side effect profiles, groups with larger cohorts are required. In this content, once daily dosage is as effective as twice daily dosage scheme. Finally it can be said that once daily colchicine usage can be prescribed considering the tolerance of the patient.

Key words : Familial Mediterranean Fever, colchicine, dosage, S100A12, SAA

Author : J. Tbp. Yzb. Adem POLAT

Counselor : Doç. Hv. Tbp. Yb. Erkan DEMİRKAYA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi.....	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Tarihçe.....	3
2.1.3 Epidemiyoloji	3
2.1.4 Genetik	4
2.1.5 PatogeneZ	4
2.1.6 Klinik bulgular	5
2.1.7 Komplikasyonlar	7
2.1.8 Laboratuvar bulguları	8
2.1.9 Tanı.....	9
2.1.10 Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi.....	10
2.1.11 Tedavi.....	12
2.2. Kolşisin	12

2.2.1 Kolşisinin biyolojik etkileri.....	13
2.2.2 Farmakolojik özellikleri	13
2.2.3 İlaç etkileşimleri	14
2.2.4 Yan etkileri	14
2.2.5 Dozu	15
3.GEREÇ ve YÖNTEM	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇLAR	33
7.KAYNAKLAR	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
ABCB1	: Adenosin three phosphate binding cassette subfamily B member
AD	: Anabilimdalı
ASC	: Apoptosis-ilişkili spect benzeri protein
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
CARD	: Caspase recruitment domain
CRP	: C-reaktif protein
CYP3A4	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FMF	: Familial Mediterranean Fever
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
hsCRP	: Yüksek duyarlılık C reaktif protein
IFN- α	: İnterferon- α
IL 1- β	: İnterlökin1-beta
IL-6	: İnterlökin-6
K ⁺	: Potasyum
MEFV	: Mediterranean Fever
min.	: minimum
max.	: maksimum
NSAID	: Non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar
Na ⁺	: Sodyum
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PYD	: Pyrin domain

SAA	: Serum amyloid A
SPSS	: “Statistical Package for the Social Sciences”
SS	: Standart Sapma
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
TNF	: Tümör Nekrosis Faktör
cm	: Santimetre
kg	: Kilogram
L	: Litre
m	: Metre
m ²	: Metrekare
µm	: Mikrometre (Mikron)
mg	: Miligram
ng	: Nanogram
dL	: Desilitre
mm	: Milimetre
p	: İstatistiksel anlamlılık sınırı
χ^2	: Ki-kare
%	: Yüzde
>	: Büyüktür
≥	: Büyük-eşittir
<	: Küçüktür

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Tel Hashomer kriterleri	9
2.2. Livneh kriterleri	10
2.3. Yalçinkaya-Özen Kriterleri	10
2.4. Çocuklar için uyarlanmış Mor hastalık şiddet ölçeği kriterleri.....	11
2.5. Çocuklar için uyarlanmış Pras hastalık şiddet ölçeği kriterleri	11
4.1. Tek doz ve çift doz gruplarının demografik özellikleri	19
4.2. Mutasyonların gruplara göre dağılımı	20
4.3. Tek doz ve çift doz gruplarının hastalık klinik özellikleri açısından karşılaştırılması	21
4.4. Tek doz ve çift doz gruplarının laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	23
4.5. Grupların modifiye Mor şiddet ölçeğine göre karşılaştırılması	24
4.6. Tek doz ve çift doz gruplarının ilaç yan etkileri açısından karşılaştırılması	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) sıklıkla ateşin eşlik ettiği, periton, plevra, sinovyum ve nadir de olsa perikardın tutulduğu, serozit ataklarıyla karakterize, kalıtsal, otoenflamatuvar bir hastalıktır.

AAA, en sık görülen hereditör otoenflamatuvar hastalıktır (1). Hastalık özellikle Akdeniz çevresindeki ülkelerde yaşayan Sefardik Museviler, Araplar, Ermeniler ve Türkler gibi toplumlarda sıklıkla görülür (2). AAA, klinik olarak ortalama 24-72 saat sürebilen, kendi kendini sınırlandıran ve düzensiz aralıklarla (haftada bir-yılda bir) tekrarlayan ateş ve eşlik eden periton ve plevranın tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkan serozit atakları ile karakterizedir (3, 4). Hastalık her ne kadar bu toplumlarda sıklıkla görülse de son zamanlarda az sayıda olsa da Yunanistan, İtalya ve Japonya gibi ülkelerden bildirilmeye başlanmıştır (5).

Hastalığın otozomal resesif olarak kalıtıldığı ve bu geçişten bir gendeki mutasyonun sorumlu olduğu ilk defa 1997 yılında iki ayrı grup tarafından rapor edilmiştir. Bu hastalıktan sorumlu olan gen, 16'ncı kromozomun kısa kolunda yer almakta ve hastalığın adından (MEditerranean FeVer) esinlenerek MEFV olarak isimlendirilmiştir (6, 7). MEFV geninin bulunması ve kodladığı "pyrin veya marenostin" olarak isimlendirilen proteininin tespit edilmesi hastalığın ve diğer periyodik ateş sendromlarının da anlaşılmasına ışık tutmuştur. İlerleyen dönemde yapılan çalışmalar sayesinde bu proteinin enflamasyondan sorumlu olan İnterlökin 1-beta (IL 1- β)'nın sentez ve salınımını kontrol eden bir hücre içi kompleks olan "inflammasome" ile etkileştiği ortaya konulmuştur. Dolayısıyla bu gendeki mutasyon nedeniyle pyrin'in bu kompleks üzerindeki düzenleyici etkisinin ortadan kalktığı ve fazlaca interlökin 1- β (IL-1 β) sentezlendiği ifade edilmiştir (8).

MEFV genindeki mutasyonlar çoğunlukla 10'uncu eksonda görülür. En sık görülen mutasyonlar M694V, M680I, M694I ve V726A olarak tarif edilmiştir. Türkiye'de en sık görülen mutasyonların ise sırasıyla M694V, M680I ve V726A olduğu bildirilmiştir (9, 10). AAA, ülkemizde oldukça sık görülen bir hastalık olup, görülme oranı 1/1073 (11) olarak, taşıyıcı sıklığı ise 1/5 olarak bildirilmiştir (12). AAA hastalarında günlük olarak alınan ve hayat boyu devam eden Kolşisin, gösterilmiş tek standart tedavi seçeneğidir (13). Kolşisinin günlük kullanımının, atak sıklığını, şiddetini ve süresini azalttığı gösterilmiştir (14). AAA hastalarında

ölümün ana nedeni AA tip renal amiloidozdur (15). Hastalarda amiloidoza bağlı olarak nefrotik sendrom ve ilerleyen dönemde böbrek yetmezliği gelişmektedir. Kolşisin tedavisi başlandıktan sonra hastalarda görülen amiloidoz görülme sıklığının azaldığı bildirilmiştir (4). Kolşisin tedavisine dirençli, az cevap veren ya da tedaviyi tolere edemeyen %10-15'lik bir hasta gurubu olduğu belirtilmekle birlikte, aslında bu hastaların tedaviye uyum sağlayamayan hastalar olduğu hususu giderek artan bir şekilde otörler tarafından kabul edilmektedir (16). Kolşisin özellikle gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkilerinden dolayı günlük iki veya üç eşit doza bölünerek verilmektedir. Bir ilacın günlük bir kez alınması ile daha fazla dozlarda alınması arasında hasta uyumu açısından fark olduğu ve günlük doz sayısının artışının tedaviye olan hasta uyumunu azalttığı bildirilmiştir (17, 18). Kolşisin tedavisinin de günlük doz sayısı azaltılarak tedavinin kolaylaştırılması hasta uyumunu artırarak korkulan komplikasyon olan amiloidoz gelişimini azaltabilecektir.

Bu çalışmada tek doz veya çift doz kolşisin kullanımının hastalık semptomlarını, şiddetini, laboratuvar bulgularını ve subklinik enflamasyonu kontrol altına alıp alamadığı karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA)

2.1.1. Tanım

AAA, kendi kendini sınırlandıran ve düzensiz aralıklarla (haftada bir-yılda bir) tekrarlayan ateş ve eşlik eden periton ve plevranın tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkan serozit atakları ile karakterize otoenflamatuvar bir hastalıktır (3, 4).

2.1.2. Tarihçe

Hastalık ilk olarak 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından ateş, karın ağrısı ve lökositoz olan 16 yaşındaki bir hasta üzerinde tanımlanmıştır. Aynı şikayetlere kendisi de sahip olan Siegal ve on Yahudi hasta üzerinde tekrar değerlendirildikten sonra hastalık “Benign peritoneal peritonit” olarak adlandırılmış ve klinik bir tablo olarak tanımlanmıştır (19). Hastalık Sohar ve Heller tarafından yapılan çalışmalarla çok yönlü olarak değerlendirilmiş ve özellikleri tanımlanmış olup, ilk kez 1955 yılında Heller tarafından güncelliğini koruyan ismi AAA ile anılmaya başlanmıştır. Hastalığın genetik geçişli olduğu ve amiloidoz ile ilişkili bir tablo olduğu Mamau ve Kattan tarafından bulunmuştur (4, 20). Her ne kadar yeni tanımlanmış olan bir hastalık olsa da genetik çalışmalar hastalığın 2000 yıl öncesine dayandığını göstermektedir (1).

Tedavide Kolşisin isimli alkaloid ilk kez 1972 yılında Goldfinger tarafından kullanılmış ve hastalık adına önemli bir adım olmuştur. Hastalıkla ilgili ikinci önemli gelişme ise sorumlu genin 1997 yılında iki ayrı grup tarafından aynı zamanda tespit edilmesidir. Bu gene “Mediterranean Fever” kelimelerinin baş harflerinden oluşan MEFV geni adı verilmiştir. Mutasyonun Doğu Akdeniz kökenli olduğu ve eskiye dayandığı gösterilmiştir. Bu mutasyonun bulunuşu hastalığın patogenezinin anlaşılmasına önemli ölçüde ışık tutmuştur (10, 20).

2.1.3. Epidemiyoloji

AAA, en sık görülen herediter otoenflamatuvar hastalıktır (1). Hastalık özellikle Akdeniz çevresindeki ülkelerde yaşayan Sefardik Museviler, Araplar, Ermeniler ve Türkler gibi toplumlarda sıklıkla görülür (2).

Hastalığın kalıtım şeklinin otozomal resesif olduğu 1961 yılında gösterilmiştir. Dolayısıyla akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir. Hastalığa özgün tanı koydurucu bir testin olmaması nedeniyle geç tanı almış ve tanı konulamamış vakalar mevcuttur. Hastalığın görülme sıklığı Türkler’de 1/1073 (11), Sefardik Yahudiler’de 1/256-1/500’dür (21). Taşıyıcılık sıklığı Türkler’de 1/5 , Sefardik Yahudiler’de 1/11 ve Ermeniler’de 1/7 olarak bildirilmiştir (22). Ülkemizde hastalık Akdeniz bölgesinden ziyade İç Anadolu, Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde daha sık görülmektedir (23).

2.1.4. Genetik

MEFV geni 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Fransa’dan iki ayrı grup tarafından tespit edilmiş ve genetik ve patogenezi ile ilgili birçok çalışmaya ışık tutmuştur (6, 7). MEFV geni pyrin ya da marenostrin adı verilen 781 amino asitten oluşan, enflamasyon ile ilişkili bir proteini kodlamaktadır (24, 25). Bu gen üzerinde şimdiye kadar 200 adet mutasyon tespit edilmiştir. Sorumlu gen kromozom 16.3.3 üzerinde yer alır ve 10 ekzonu mevcuttur. Hastalıkla ilgili mutasyonların çoğunluğu ekzon 10’da bulunmuştur. Bu mutasyonlardan en sık görülenleri M694V, M694I, M680I, E148Q ve V726A’dır. Ülkemizde Türk FMF Çalışma Grubu’nun yaptığı bir çalışmada en sık görülen mutasyonların sıklık sırasına göre M694V, M680I ve V726A olduğu rapor edilmiştir (10).

2.1.5 Patogenezi

Kromozom 16 üzerinde yer alan MEFV geni ve kodladığı pyrin proteininin bulunması hastalığın anlaşılmasında önemli bir kilometre taşı olmuştur. Yapılan çalışmalarda pyrin’in enflamasyonun asıl aktörü olduğu ve bu enflamasyonda fazla miktarda IL-1 β salgılandığı gösterilmiştir. İlerleyen dönemde yapılan çalışmalarda IL-1 β üretiminin “inflamasom” isimli protein kompleksi aracılığıyla olduğu ve enflamasyonun bu şekilde ortaya çıktığı gösterilmiştir (8, 26). Pyrin, nötrofil, eozinofil, dendritik hücreler ve olgun monositlerde üretilen sitoplazmik bir proteindir ve hücre iskeletindeki mikrotübüllerle etkileşmek gibi bir fonksiyonu vardır (24, 25). Dört ana bölümden oluşur, bunlar; N-terminal kısımda bulunan pyrin domain (PYD), C-terminal kısımda bulunan B30.2 ve orta kısımda B-box ve coiled coil (CC) olarak

sıralanır (24). Pysin, PYD kısmıyla, apoptosis-ilişkili spect benzeri protein (ASC) ile etkileşir. ASC'nin sahip olduğu caspase recruitment domain (CARD) isimli kısmı, caspase-1 adı verilen yapıyı aktif hale getirerek aktif IL-1 β üretimini sağlar ve bu sayede enflamasyon ortaya çıkar. Pysin'in burada ASC'yi inhibe ettiği dolayısıyla Pysin'de ortaya çıkan mutasyonun Pysin'in bu fonksiyonunun ortadan kalkmasına neden olduğu düşünülmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda IL-1 β aktivasyonuna neden olan bu durumun Pysin'de fonksiyon kazanmaya neden olan mutasyon aracılığıyla olduğu ileri sürülmüştür. Dolayısıyla Pysin'in enflamasyonu inhibe etmesinden ziyade düzenlediği düşünülmektedir ancak Pysin ve MEFV mutasyonu ile enflamasyonun patogenetik mekanizması arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir (24, 27-29).

2.1.6. Klinik Bulguları

Hastalık genellikle ilk on yaşta ortaya çıkar ve hastaların %90'ı ilk ataklarını 20 yaşından önce geçirirler (4). Ataklar ortalama 12-72 saat sürer ve hastalar ateş, periton tutulumuna bağlı karın ağrısı, plevral tutulumla bağlı göğüs ağrısı, artrit veya artralji ve erizipel benzeri döküntü ile gelirler. Hastalarda nadiren baş ağrısı ve aseptik menenjit de görülebilir (30). Ataklar soğuk, emosyonel stres, enfeksiyonlar, yağdan zengin diyet, gebelik ve menstrasyon gibi durumlarda tetiklenebilir (31).

A) Ateş

En sık görülen bulgusudur. Atak esnasında ortalama vücut sıcaklığı 38 ile 40 °C arasında seyreder (10). Serozit bulgularıyla beraber ortaya çıkabildiği gibi tek bulgu olarak da görülebilir (32).

B) Karın ağrısı

Ateşten sonra en sık görülen klinik bulgudur. Peritoneal tutulumla bağlı olarak ortaya çıkan karın ağrısı, başta lokalize olup zamanla yaygınlaşır. Ortalama 24-72 saat sürer ve kendiliğinden gerileyerek düzelir (33). Peritoniti taklit ettiğinden hastalar akut karın olarak değerlendirilerek gereksiz apendektomi ameliyatlarına alınabilmektedir. Direkt görüntülemelerinde ileus benzeri hava-sıvı seviyeleri gözlenebilir (34, 35).

C) Göğüs ağrısı

Sıklıkla plevral ve bazen perikardiyal tutulumla bağlı olarak ortaya çıkar. Genellikle tek taraflı tutulum olur ve hasta yan ağrısı, nefes almakla batma hissi gibi şikayetlerle

başvurur. Şikayetler genelde 3 günde sekel bırakmadan geriler ancak bazen düzelmesi bir haftayı bulabilir (10). Plevral bölgede az miktarda mayi birikimi ve etkilenmiş tarafta solunum seslerinde azalma gözlenebilir (36). AAA'ya bağlı plevral tutulum, enfeksiyonlara bağlı olan plevral tutulumdan, hızlı düzelmesi ile ayrılır (37). Perikardiyal tutulum daha nadir görülür ve tamponad veya konstriktif perikardit tablolarına yol açmaz (10).

D) Eklem tutulumu

Ateş ataklarına eşlik edebildiği gibi tek başına da görülebilir. AAA çalışma gurubunun verilerine göre, ülkemizde hastaların yaklaşık %47'sinde görülür (10). Artriti olan hastalarda amiloidoz görülme oranı daha yüksektir. Travma veya uzun süreli egzersiz artriti tetikleyebilir (38, 39).

Diz, dirsek, ayak bileği ve kalça eklemi gibi büyük eklemlerde monoartiküler veya oligoartiküler olarak görülür. Artrit gezici değildir ve sekel bırakmadan iyileşir (36, 38, 39). Bazı hastalarda seronegatif sakroiliak eklem tutulumuna neden olarak, eklem dejenerasyonuna yol açabilir (35, 40).

E) Erizipel benzeri eritem

Ayak bileği ve ayak sırtında görülebilen, ciltten kabarık, ısı artışının olduğu, hassas ve ortalama 10-15 cm² boyutunda kızarıklık lezyondur. Türklerde %11, Ermenilerde %8 ve Araplarda %16 oranında görülmektedir (41). Lezyon yerinden alınan cilt biyopsilerinin patolojik incelemesinde ödem, hiperemi ve nötrofil infiltrasyonu gözlenir. Lezyon genellikle tek taraflıdır ve 24-48 saat içinde geriler (3, 4, 37).

F) Uzamış febril miyalji

Alt ekstremitelerde, özellikle baldırlarda görülen kas ağrısı ve hassasiyeti ile karakterize AAA bulgusudur. Nadir görülen bir bulgu olup tedavi edilmediği takdirde altı hafta süre ile devam edebilir (42). Yüksek ateş, halsizlik, artmış akut faz reaktanları görülür. Bu hastalar non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID)'dan fayda görmezler. Tedavi olarak prednisolon verilir (43).

G) Skrotal tutulum

Genelde çocuk ve adolesan hastalarda görülür. Tunika vaginalis enflamasyonuna bağlıdır. Sıklıkla tek taraflı, kızarıklık, hassas skrotal şişlik klinik tablosu ile başvururlar (43).

H) Aseptik menenjit

Mollaret menenjiti, AAA'lı hastalarda çok nadir gözlenebilen bir klinik tablodur. Hastalar sıklıkla ateşli ataklara eşlik eden baş ağrısı tarif ederler (4, 43).

2.1.7 AAA komplikasyonları

A) Amiloidoz

Amiloidoz, AAA hastalarında mortaliteden sorumlu asıl komplikasyondur. Akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA), amiloidozdan sorumlu fibrillerin ana kaynağıdır. Bu fibrillerin hücre dışı alanda birikim sonucu amiloidoz tablosu ortaya çıkar (15, 44, 45). Enflamasyon sonucu SAA sentezi artar. Seviyesi artan bu akut faz reaktanının fizyolojik olarak bazı proteazlar tarafından yıkılması beklenir ancak, fazla miktarda SAA olması yetersiz yıkıma ve dolayısıyla amiloid yapıların birikimine yol açarak amiloidoz tablosuna neden olur (45, 46). Amiloid fibrilleri sıklıkla böbrek, karaciğer, dalak, sürrenal bezler ve daha nadir olarak da testisler, tiroid bezi, kalp ve gastrointestinal sistem dokularının ekstrasellüler matriks ve perivasküler alanlarında birikerek amiloidoza yol açarlar. Her ne kadar amiloidozun tekrarlayan enflamatuvar ataklar neticesinde ortaya çıkan bir durum olduğu düşünülse de, bazı hastaların AAA'nın klasik klinik bulguları olmadan sadece amiloidoz tablosuyla başvurması, amiloidozun atak sıklığı, hastalık şiddeti gibi klinik parametreler dışında da bazı etkenlerle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (46). Yapılan çalışmalarda amiloidozun erkek hastalarda kızlara göre daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir. Ermeni ve Yahudi hastalarda yapılan diğer bir çalışmada, bu hastalardan Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan ırkdaşlarında amiloidoz sıklığının daha az görüldüğü tespit edilmiş dolayısıyla kişinin yaşadığı bölgenin de amiloidoz gelişmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (47). Türkiye'de AAA hastalarında amiloidoz sıklığı %8-13 olarak bildirilmiştir (48).

Amiloidozun bazı genetik faktörlerden de etkilendiği gösterilmiştir. Örneğin V726A ve E148Q mutasyonlarında amiloidozun kodon 694'deki mutasyonlara göre daha nadir görüldüğü gösterilmiştir (49-52). SAA'nın SAA1 α/α genotipinin de amiloidoz gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (49, 50). Amiloidozun tekrarlayan enflamasyona mı, yoksa bazı genetik nedenlere mi bağlı olarak ortaya çıktığı tam olarak anlaşılamamış olsa da, ikisinin birlikte etkili olduğu düşünülmektedir (4, 10).

Klinik olarak amiloidoz, hipertansiyon veya hematürinin eşlik etmediği proteinüri ile ortaya çıkar. Amiloidoz tanısı renal biyopsi ile konulur. Genelde nefrotik sendrom tablosu ile gelen bu hastalarda ilerleyen dönemde böbrek yetmezliği görülebilir (3). Kolşisin amiloidoz gelişimini önlemekte, hatta amiloidoz gelişmiş hastalarda amiloidozun ilerleyişini engellemektedir (53). Kolşisin'in AAA tedavisinde yerini almasından sonra amiloidoz sıklığında azalma gözlenirse de tanıda gecikme veya tedaviye uyum eksikliği nedeniyle amiloidoz, halen önemini koruyan bir komplikasyondur (4, 10).

B) Diğer komplikasyonlar

AAA hastalarında juvenil fibromiyalji sendromu daha fazla görülmektedir (54). AAA hastalarında kardiyak fonksiyonlar ile ilgili yapılan bir çalışmada, hastalığın kardiyak otonomik fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (55). Ayrıca Bu hastalarda depresyon tablosunun daha fazla görüldüğü de tespit edilmiştir (56).

C) AAA ilişkili vaskülitler

Henoch Schönlein Purpurası (HSP) ve Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülit tablolarının AAA hastalarında görülme sıklığının toplumdan daha yüksek olduğu ve sırasıyla %7,2 ve %0,8 oranlarında görüldükleri gösterilmiştir (57). AAA'lı hastaların vasküler patolojilere yatkın olmasına neden olarak aşırı kompleman tüketimi, kompleman inhibisyonunun yetersiz oluşu ve yüksek tümör nekrosis faktör (TNF) düzeyleri gibi inflamasyona yatkınlık oluşturan durumlar sayılabilmektedir (58-60). Ayrıca literatürde HSP hastalarında ve Behçet hastalarında MEFV mutasyon insidansının yüksek olduğuna dair veriler mevcuttur (61, 62). Vaskülit tablolarının görülmesine katkıda bulunan faktör olarak MEFV mutasyonunun neden olduğu subklinik inflamasyon ileri sürülmektedir (63).

2.1.8. Laboratuvar bulguları

AAA'ya has tanı koydurucu bir laboratuvar tetkiki yoktur. Atak dönemlerinde hastalarda C-reaktif protein (CRP), SAA gibi akut faz reaktanları, fibrinojen düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve beyaz küre sayısı artar. Atak esnasında tümör nekrosis faktör, interlökin-1 ve interferon seviyeleri de belirgin olarak artmaktadır (64, 65). Bu parametreler ataksız dönemlerde normal sınırlara gerilemektedir, ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda akut faz reaktanlarının ve

özellikle SAA düzeyinin ataksız dönemlerde dahi yüksek seyredebildiği belirtilmiştir. Dolayısıyla AAA'nın ataklar şeklinde seyreden bir hastalıktan ziyade subklinik enflamasyonla seyreden kronik bir immün bozukluk olduğu ileri sürülmüştür (66). SAA düzeyinin bu subklinik enflamasyonun iyi bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (22, 67, 68). Ayrıca subklinik enflamasyon kronik anemiye, artmış ESH ve fibrinojen düzeylerine, splenomegaliye ve gelişme geriliğine de yol açabilmektedir (69-72). Bu nedenle hastalar rutin kontrollerine geldiklerinde akut faz reaktanları ataksız dönemlerde de ölçülmelidir. İnflamasyonda artan diğer bir akut faz reaktanı da son zamanlarda AAA hastalarında da değerlendirilmeye başlanmış olan S100A12 isimli proteindir. Calgranulin olarak da bilinen S100A12 enflamasyon esnasında başlıca nötrofillerden salgılanan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Son zamanlarda bu proteinin enflamasyonun belirtisi olarak kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (73). AAA hastalarında proteinüriyi değerlendirmek için yılda 2-3 kez idrar analizi yapılması önerilmektedir (66).

2.1.9. Tanı

AAA hastalığının tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Hastalık tanısını koymak için bazı tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlardan yaygın olarak kullanılanları Tel Hashomer kriterleri (3) (Tablo 2.1) ve Livneh kriterleridir (74) (Tablo 2.2). Ayrıca Pras tarafından da tanı kriterleri tanımlanmış olup, bu tanı kriterleri yetişkin AAA hastaları için geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı Tel Hashomer kriterleridir (74). Yakın dönemde Yalçınkaya ve Özen (75) tarafından çocuk hastalar için yeni AAA tanı kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 2.3).

Tablo 2.1 Tel Hashomer kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
1.Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği ateşli epizotlar	1.Tekrarlayan Ateşli ataklar
2.Yatkınlaştırıcı bir hastalık olmaksızın, amiloid A tipi amiloidoz	2.Erizipel benzeri eritem
3.Devamlı kolşisin tedavisine anlamlı yanıt	3.Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Tanı için 2 major veya 1 major 2 minor kriter gereklidir.

Tablo 2.2 Livneh kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
1. Peritonit (jeneralize)	1. Bir veya iki bölgeyi etkileyen tam olmayan ataklar
2. Plörezi (tek taraflı) veya perikardit	Karın
3. Monoartrit (diz, kalça, ayak bileği)	Akciğerler
4. İzole ateş	Eklemler
	Egzersizle ilişkili bacak ağrısı
Tanı için en az 1 major veya en az 2 minor kriter gereklidir.	

Tablo 2.3 Yalçinkaya-Özen Kriterleri

Kriterler	Açıklama
1. Ateş	1. Üç kez veya daha fazla, 6-72 saat süresince, aksiller >38°C
2. Karın ağrısı	2. Üç kez veya daha fazla, 6-72 saat süresince
3. Göğüs ağrısı	3. Üç kez veya daha fazla, 6-72 saat süresince
4. Artrit	4. Üç kez veya daha fazla, 6-72 saat süresince
5. Ailede AAA öyküsü	
Kriterlerden 2 veya daha fazlasının görülmesi AAA tanısını destekler.	

Genetik mutasyon analizi tanıda zorunlu değildir; çünkü %75 oranında pozitif tahmin ettirici değere sahiptir (76). Genetik testler tipik klinik fenotipi olmayan hastalarda ayırıcı tanı açısından kullanılmaktadır (3).

2.1.10 Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

AAA hastaları için hastalık şiddetini ölçmekte kullanılan skorlama ölçekleri geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan şiddet skorlama ölçekleri Pras ve Mor ölçekleridir. Ancak bu skorlama ölçekleri yetişkin hasta grubu için geliştirilmiştir (77). Çocuk hastalar için bu skorlama ölçeklerinin uzman görüşü temel alınarak

uyarlanmış olan şekli (Tablo 2.4 ve 2.5) birkaç çalışmada kullanılmış olup, geçerliliği ve güvenilirliği halen gösterilememiştir.

Tablo 2.4 Çocuklar için uyarlanmış Mor hastalık şiddet ölçeği kriterleri

Klinik özellik	Puan
1. Tek bir atakta birden fazla bölge tutulumu (atakların en az dörtte birinde)	1
2. Hastalık seyri boyunca ikiden fazla bölge tutulumu	1
3. Hastalık seyri boyunca iki veya daha fazla plevral tutulum olan atak	1
4. Hastalık başlangıç yaşının on veya daha az olması	1
5. Kolşisin dozu	
Uygun dozdan daha düşük doz	0
Uygun doz	1
Uygun dozdan daha yüksek doz	2
≥ 3 puan şiddetli; 2 puan orta şiddette; ≤ 1 puan hafif şiddette hastalık	

Tablo 2.5 Çocuklar için uyarlanmış Pras hastalık şiddet ölçeği kriterleri

Klinik özellik		Puan
1. Hastalık başlangıç yaşı	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
2. Aylık atak sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
3. Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
4. Erizipel benzeri eritem		2
5. Amiloidoz		3
6. Kolşisin dozu	Uygun dozdan daha düşük doz	0
	Uygun doz	1
	Uygun dozdan daha yüksek doz	2
>9 puan şiddetli; 6-9 puan orta şiddetli; 3-5 puan hafif şiddetli hastalık		

2.1.11 Tedavi

Kolşisin etkinliği kesin olarak gösterilmiş tek ilaçtır. AAA hastalarında önerilen günlük kolşisin kullanımıdır (78). Kolşisin ülkemizde oral olarak draje formunda kullanılmaktadır. Oral form dışında intravenöz olarak da kullanımı mevcuttur ancak toksisite riski taşıması nedeniyle tercih edilen bir tedavi yöntemi değildir (79).

Kolşisin dışında hastalara ataklar esnasında interferon- α (IFN- α) verilmesi denenmiş ancak başarılı olduğunu teyit eder sonuçlara ulaşılamamıştır (80). Bunun dışında kolşisine yanıt alınamayan hastalarda depresyonun AAA ataklarını tetiklediği düşünülerek, selektif seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanılmıştır (81).

Kolşisin tedavisine dirençli hastalarda, tedaviye ek olarak anti-interlökin-1 (anakinra) ve anti-tümör nekrozis faktör (etanercept, infliximabe, thalidomide) kullanılmış olup, bazı olumlu sonuçlar rapor edilmiştir (82-84). Ancak bu ilaçların AAA hastalarında amiloidozun engellenmesi konusunda ne kadar etkin olabilecekleri bilinmemektedir (85).

Her ne kadar kolşisin dışında kanıtlanmış alternatif bir tedavi olmasa da IL-1 β 'nin AAA patogenezindeki kilit rolü nedeniyle kolşisin tedavisine dirençli vakalarda güncel eğilim anti-interlökin-1 tedavilerinin uygulanmasıdır. Bu konuyla ilgili olarak bu gruptan anakinra, rilonacept, infliximab uygulanmış ve olumlu neticeler bildirilmiştir (86-88).

2.2 Kolşisin

Colchicum autumnale isimli bitkiden elde edilen bir alkaloiddir. Uzun yıllar gut, psödogut, Behçet hastalığı, Sweet sendromu gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan kolşisin, ilk kez 1972 yılında Goldfinger tarafından AAA hastalarında atakları önlediği için kullanımı önerilmiştir. Aynı yıl Özkan ve arkadaşları tarafından 14 AAA hastasında kolşisin kullanımı ile atakların azaldığı önceki çalışmadan bağımsız olarak yayınlanmıştır (13, 89). Kolşisin tedavisi atak sıklığı, şiddeti ve süresini azaltmaktadır. Kolşisinin ataklar üzerindeki olumlu etkisinin yanı sıra amiloidoz gelişimini de önlediği Zemer ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur (78). Kolşisin tedavisi öncesinde AAA hastalarının birçoğunda kırk yaşından önce

amiloidoz gelişimine bağlı olarak böbrek yetmezliği geliştirmekte oldukları gösterilmiştir (90).

Kolşisinin profilaktik olarak günlük kullanımı atak gelişimini önlediği gibi ataksız dönemde subklinik enflamasyonu olan ve ilerleyen dönemde buna bağlı olarak ortaya çıkan amiloidoz tablosunun gelişimini de engellemiş olacaktır. Özçakar ve arkadaşları kolşisinin ataksız dönemde subklinik enflamasyon ve semptomlar üzerine olumlu etkilerinin olduğu ve hastaların yaşam kalitesini artırmasının yanında laboratuvar testlerinde de düzelme olduğunu göstermişlerdir (91).

2.2.1. Kolşisinin Biyolojik Etkileri

Kolşisin hücre içi mikrotübül sistemi ile etkileşir. Bu etkisini beta-tubulin ile bağlanıp hücre içi granüllerin hareket etmesini ve dolayısıyla mediyatör salınımı engelleyerek yapar. Kolşisin nötrofil membranı üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak nötrofil migrasyonu ve endotel ile olan ilişkisini engellemiş olmaktadır. Bazı çalışmalarda kolşisinin nötrofillerden sitokin salınımını ve endotelden prostanoide salınımını engellediği gösterilmiştir. Sonuç itibarıyla bu etkiler, nötrofillerin adezyon özelliğini, motilitesini, kemotaksis yapmasını ve lizozomal enzimlerini degranüle etmesini etkilemektedir. Kolşisinin anti-enflamatuvar etkisini sadece mikrotübül sistemi ile etkileşerek değil, transkripsiyon aşamasında da değişiklikler sağlayarak etki etmektedir (92).

2.2.2 Farmakolojik özellikleri

Kolşisin intestinal sistemde ileum ve jejunum kısımlarından emilerek kana karışır. Lipofilik yapısı sayesinde birçok hücre içerisine girerek hedef olan tubulin yapısına bağlanır. Kolşisin temel olarak safra ve dışkı ile atılır. Böbreklerden olan atılım ortalama %10-20 civarındadır, ancak intestinal atılımını etkileyen ilaçlarla birlikte alınması durumunda bu oran artış gösterir (93).

“Adenosin three phosphate binding cassette subfamily B member” adı verilen ABCB1 isimli protein kolşisinin intestinal, safra ve böbrek hücrelerinden dışarıya atılımında rol alır. AAA hastalarının %5-10'luk kesimi kolşisine cevap vermemektedir. Bu hastalarda mononükleer hücreler içerisindeki kolşisin düzeyinin cevap verenlere oranla yarı yarıya daha düşük olduğu ve bu durumun cevap

vermeyen hastalarda gözlenen ABCB1 polimorfizmlerinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (94-96).

Kolşisinin biyoyararlılığı %24-88 civarındadır (97). Alımdan ortalama bir saat sonra tepe serum konsantrasyonuna ulaşır (98, 99). Dağılım hacmi 7 L/kg olup, oldukça geniştir. Tekrarlayan 1 mg/gün'lük uygulama ile karar anına ortalama 8'inci günde ulaşılmaktadır ve konsantrasyonu 0.3 - 2.5 ng/ml arasında değişmektedir (93). Kolşisinin serum yarılanma ömrü ortalama 10-20 saat civarındadır (99, 100). Kolşisin asıl etki yeri olan mononükleer hücreler içerisine girmekte ve bu hücreler kolşisin için mikrokompartment gibi davranarak ilacı içerisinde hapsedmektedir. Dolayısıyla kolşisinin mononükleer hücreler içerisindeki yarılanma ömrü ortalama 35-40 saat kadar olup, plazma yarılanma ömründen daha uzundur (101). Chappey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serbest ve plazma proteinlerine bağlı kolşisin düzeylerinin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ancak plazma kolşisin seviyesi ile nötrofil ve mononükleer hücre içi kolşisin konsantrasyonları arasında korelasyon olmadığı gibi verilen doz ile de ilişkili olmadığı rapor edilmiştir. Plazma kolşisin konsantrasyonundaki artışa rağmen bir süre sonra hücre içi kolşisin konsantrasyonunun plato çizdiği gözlenmiştir (102). Farmakodinamik çalışmalar ise kolşisinin etkisinin plazma konsantrasyonundan çok, lökositler içerisindeki konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (93).

2.2.3 Kolşisin ilaç etkileşimleri

Kolşisin temel olarak karaciğerde metabolize olur. Karaciğerde sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzimini inhibe eden diltiazem, ketokonazol, toleandomisin ve greyfurt suyu gibi ilaçlar ve CYP3A4 enzimi için substrat niteliğinde olup yarışmalı inhibisyon yapan eritromisin, lovastatin, midazolam, östrojen, steroidler, nifedipin, lidokain, terfenadin ve kinidin gibi maddelerle birlikte alındığında eliminasyonu bozulmakta ve zehirlenme tablosu görülebilmektedir (103).

2.2.4 Kolşisin yan etkileri

Kolşisin bahsedildiği üzere hücre içi tubuler sistem ile etkileşerek polimerizasyonu önler ve mikrotübül gelişimini engelleyerek hücre bölünmesi ve transport sistemlerinin çalışmasını önler. Dolayısıyla kolşisinin yan etkileri daha çok,

bölünme hızı yüksek hücrelerden oluşan gastrointestinal sistem ve kemik iliği gibi dokularda gözlenir. Kolşisinin yan etkilerinin birçoğu doz azaltılması veya tedavi kesilmesi ile önlenabilir. Kolşisinin en sık görülen yan etkileri karın ağrısı, bulantı, kusma, abdominal distansiyon, malabsorbsiyon ve ishal gibi gastrointestinal sistemle ilgili bozukluklardır. Mukozal hasara bağlı sekonder laktoz intoleransı ve Na/K pompasının bozulmasına bağlı olarak ishal tablosuna yol açar (16). Miyopati, rabdomiyoliz, proksimal kas kuvvetinde azalmaya neden olabilir. Aynı zamanda periferik sinirler üzerinde aksonal nöropati, polinevrit, hiporefleksi gibi bozukluklara yol açabilir. Miyonöropati toksisite bulgusu olabileceği gibi profilaktik dozlarda da ortaya çıkabilmektedir ve sıklıkla geri dönüşümlüdür (104). Kolşisin kemik iliğini baskılama etkisi ile lökopeni, trombositopeni, aplastik anemiye neden olabilir. Alopesi, cilt reaksiyonları gibi dermatolojik tutulumun yanı sıra, aritmiye de neden olabilir. Kolşisinin üreme sistemi üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Bazı yazarlara göre oligospermi ve azospermiye yol açabildiği ifade edilirken, bazı yazarlara göre ise bu tablonun asıl nedeninin kolşisinden ziyade AAA'nın kendisi olduğu ileri sürülmektedir (105). Kolşisinin kadın fertilitesi üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir (106-108).

2.2.5 Kolşisin dozu

Kolşisinin önerilen günlük dozu 5 yaş altı çocuklarda 0,5 mg/gün, 5-10 yaş arası 1 mg/gün ve 10 yaş üzerinde 1,5 mg/gün olarak belirtilmiştir. Tedaviye yanıt alınmayan vakalarda 0,25 mg'lık artışlarla maksimum 2 mg/gün'e kadar çıkılması önerilmektedir (103, 109). Amiloidoz gelişmiş vakalarda kolşisin dozunun 2 mg/gün olması gerektiği vurgulanmıştır (53). Yüksek dozlarda hastalar renal fonksiyonlar ve transaminaz değerleri açısından izlenmelidir. Böbrek yetmezliği olan olgularda kolşisin dozunda azaltma yapılmalıdır (110, 111). Bazı uzmanlar çocuklarda kolşisin dozunun, özellikle küçük çocuklarda vücut ağırlığı veya yüzey alanına göre ayarlanması gerektiğini öne sürmektedirler. Buna göre doz 0.03 ± 0.02 mg/kg/gün veya 1.16 ± 0.45 mg/m²/gün olacak şekilde hesaplanmalıdır (92). Bazı yazarlar ise kolşisinin yaş veya vücut ağırlığından bağımsız olarak verilmesi gerektiğini belirtmektedirler. Küçük çocukların hastalık ataklarını kontrol altına almak için daha yüksek doz kolşisine ihtiyaç duyabilecekleri ifade edilmektedir (112, 113).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada kolşisin dozunun yaşa göre ayarlanmasının uygun olduğu üzerinde bir kez daha durulmuştur. Bu çalışmada hastalar yaş guruplarına göre ayrılmış ve aldıkları kolşisin dozu ve kolşisin düzeyleri incelenmiş. Sonuçta uygun kolşisin dozunun 2-4 yaş arası ve 4-6 yaş arası guruplarda aynı olması gerektiği yani 0,6 mg/gün olduğu; 6-12 yaş arası hastalarda dozun 0,9 mg/gün olması gerektiği, yetişkin dozunun ise ilk guruptakinin iki katı yani 1,2 mg/gün olduğu ifade edilmiştir. İki-dört yaş gurubu ile büyük çocuk ve yetişkin hastaların kolşisinin güvenilirliği açısından aralarında fark olmadığı bildirilmiştir (114).

Kolşisinin günlük kullanımı yan etki profili göz önünde bulundurularak birkaç doza bölünmüş şekilde olmaktadır. Ancak bu uygulama uzman görüşü üzerine yapılmaktadır çünkü kolşisin için standardize edilmiş bir tedavi önerisi henüz mevcut değildir (115).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Etik Kurulu'nun 19.04.2011gün ve 1491-1437-11/1539 sayılı onayı ile çalışmaya başlandı. Prospektif randomize kontrollü olan çalışmada Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk romatolojisi polikliniklerine Ekim 2011 ile Ocak 2013 tarihleri arasında başvuran yeni tanıli hastalar alınmıştır. Yalçinkaya tanı kriterlerine göre AAA tanısı konulan, heterozigot veya homozigot genetik mutasyona sahip olduğu gösterilmiş olan ve ilaç tedavisine henüz başlanmamış olan, 5-16 yaş arası hastalar çalışma için kabul edildi. Çalışmaya 15-30 kg arası çocuklar dahil edildi. AAA dışında eşlik eden kronik bir hastalığı olan FMF tanıli hastalar çalışmanın dışında bırakıldı. Uluslararası kabul görmüş olan Kallinich ve arkadaşlarının önerileri temel alınarak bu ağırlık aralığına denk gelen hastalara 1 mg kolşisin (2 draje Colchicum Dispert ®) verilmesi planlandı. Randomize olarak ilk gelen hastaya günlük alacağı doz sabah saat 08:00'de tok karnına bir seferde iki draje Colchicum Dispert ®; ikinci gelen hastaya sabah ve akşam, 08:00 ve 20:00 saatlerinde tok karnına birer draje Colchicum Dispert ® verildi. Takip eden başvurularda da hastalara sırasıyla bir tek, bir çift doz ilaç tedavisi başlandı. Sabah tek doz alanlara tek doz gurubu, sabah ve akşam birer doz olmak üzere günde iki doz alanlara iki doz gurubu adı verildi. Hastalar 2 ayda bir kontrole çağırıldı ve toplam 3 kez poliklinik vizitinde değerlendirildi. Her değerlendirmede hastalık seyri ile ilgili öykü alındı ve fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri yapıldı. Her merkezden poliklinik değerlendirmesi sonrası hastanın klinik ve laboratuvar bilgilerinin "www.favor.org.tr" adresinde internet tabanlı veri sistemindeki ilgili bölümlere girerek doldurması istendi. Çalışma sonunda hasta verileri bu siteden indirilerek değerlendirmeye alındı.

Öykü ve fizik muayene

Öyküleri alınırken, ilk vizitte tıbbi öyküsü ve hastalıkla ilgili yakınmaları sorgulandı. Diğer vizitlerde ise bir önceki vizitten itibaren herhangi bir atak geçirip geçirmediği ve hastada kolşisin yan etkilerinin olup olmadığı sorgulandı. Atak geçirmekte olan hastaların tetkikleri 15 gün sonra alınarak, atağa bağlı laboratuvar değişikliklerinin etkisi ortadan kaldırıldı. Hastalık şiddet skorlarından yaygın olarak kullanılan Mor ölçeği uygulanarak, her vizitte hastalık şiddeti değerlendirildi.

Muayenede hastaların genel durumları, yaşamsal bulguları değerlendirildi ve eklem muayeneleri, organomegali açısından abdominal muayeneleri ve diğer sistemlerin detaylı muayeneleri yapıldı.

Biyokimyasal ölçümler

Her hastanın rutin AAA hastalarında çalışılmakta olan tam kan sayımı, tam idrar analizi, ESR, CRP, böbrek fonksiyon testleri (üre ve kreatinin) ve alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST) düzeyleri ölçüldü. Ayrıca çalışma kapsamında subklinik enflamasyon belirteçlerinden SAA, protein S100A12 kan düzeyleri çalışıldı.

Serum Amiloid A (SAA) konsantrasyonu Enzim İmmünoassay yöntemi (ELISA) ile üreticinin (Cusabio, Hubei Province, Çin) protokolü izlenerek ölçüldü. SAA için minimum tespit edilebilir konsantrasyon 39ng/mL oldu. Ölçümler Bio-Tek Synergy HT (Biotek Instruments Inc, Winooski, VT, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm örnekler ikişer kez çalışıldı.

S100 Kalsiyum Bağlayıcı ProteinA12 (S100A12) konsantrasyonu Enzim İmmünoassay yöntemi (ELISA) ile üreticinin (Cusabio) protokolü izlenerek ölçüldü. SAA için minimum tespit edilebilir konsantrasyon 3.13ng/mL oldu. Ölçümler Bio-Tek Synergy HT (Biotek Instruments Inc, Winooski, VT, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm örnekler ikişer kez çalışıldı.

Tek doz ve çift doz gruplarında hastaların her vizitteki klinik, laboratuvar, hastalık şiddeti skorları ve kolşisin yan etkileri bulgularının gösterdikleri değişim birbirleriyle karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Veriler “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 21.0” paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde kesikli değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SS) değerleri kullanıldı. Tek doz ve çift doz gruplarında kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise student t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin çoklu grup karşılaştırılmasında One Way Anova ve Kruskal Wallis varyans analizleri, anlamlı çıkan sonuçların ileri ikili grup karşılaştırılmasında Tukey Post Hoc testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya tek doz grubunda 42, çift doz grubunda 37 olmak üzere toplam 79 hasta alındı. Kız/erkek cinsiyet oranı tek doz grubunda 21/21, çift doz grubunda ise 18/19 olarak belirlendi. Yaş ortalaması tek doz grubunda 7,9 ($\pm 1,96$) yıl, çift doz grubunda ise 7,78 ($\pm 2,06$) yıl olarak tespit edildi. Ortalama hastalık başlangıç yaşı tek doz grubunda 5,14 ($\pm 2,90$); çift doz grubunda 5,05 ($\pm 3,04$) ve hastalık tanı yaşı tek doz grubunda 7,54 ($\pm 2,50$); çift doz grubunda ise 7,51 ($\pm 2,66$) olarak belirlendi. Akraba evliliği oranı tek doz grubunda %16,6 ve çift doz grubunda %16,2 olup, her iki grupta da yaklaşık %19 oranında anne veya babadan herhangi birisi hastalıktan etkilenmişti. Tek doz grubundaki hastaların %59,5'inin, çift doz grubundaki hastaların ise % 62,2'sinin ailesinde birinci ve ikinci derece akrabalarında AAA hastalığı tanısı vardı (Tablo 4-1).

Tablo 4-1 Tek doz ve çift doz gruplarının demografik özellikleri

	Tek doz grubu (n=42)	Çift doz grubu (n=37)
Yaş (yıl)*	7,90 $\pm$ 1,96	7,78 $\pm$ 2,00
Cinsiyet (E/K)	21/21	18/19
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)*	5,14 $\pm$ 2,90	5,05 $\pm$ 3,04
Hastalık tanı yaşı (yıl)*	7,54 $\pm$ 2,50	7,51 $\pm$ 2,66
Akraba evliliği (%)	16,6	16,2
Ailede AAA hastası varlığı (%)	59,5	62,2

* Değerler $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

Tek doz grubundaki hastaların % 28'inde, çift doz grubundaki hastaların % 27'sinde heterozigot, geriye kalan hastalarda homozigot MEFV mutasyonu tespit edildi. Mutasyonların sıklığı tek doz grubunda sırasıyla M694V (%60), M680I (%13), V726A (%9) çift doz grubunda ise M694V (%55), M680I (%15), V726A (%10) olarak gözlemlendi (Tablo4-2).

Tablo 4-2 Mutasyonların guruplara göre dağılımı

	Tek doz grubu (n=42)	Çift doz grubu (n=37)
A744S	1	1
E148Q	5	4
K695R	1	1
M680I	10	10
M694V	44	37
V726A	7	7
P369S	1	1
R202Q	6	3
R314R	1	1
Heterozigot hasta sayısı	12	10
Toplam allel sayısı	73	67

Her iki grubun başvuru değerlendirmesinde en sık görülen klinik bulgunun tek doz grubunda % 69, çift doz grubunda % 64,9 ile karın ağrısı olduğu belirlendi. Karın ağrısını takiben yüksek ateş (tek doz grubunda %66,9; çift doz grubunda %54,1), baş ağrısı (tek doz grubunda %40,5; çift doz grubunda %37,8) artralji (tek doz grubunda %35,7; çift doz grubunda %51,4) miyalji (tek doz grubunda %33,3; çift doz grubunda %29,7), göğüs ağrısı (tek doz grubunda %31,7; çift doz grubunda %18,9) ve artrit (tek doz grubunda %28,6; çift doz grubunda %27) bulguları gözlemlendi.

Hastaların klinik bulgularının takipleri esnasında gösterdiği değişimlerin her iki grupta birbirleriyle karşılaştırılmalarının sonuçları Tablo 4-3'te verilmiştir. Hastaların her vizitteki atak sürelerinin karşılaştırılması sonucunda, kolşisin tedavisi öncesi ortalama atak süresinin tek doz grubunda ($p<0,001$) ve çift doz grubunda ($p<0,001$) anlamlı ölçüde azaldığı gözlemlendi. Atak sürelerindeki bu değişikliklerin tek doz ve çift doz gruplarında birbirleriyle karşılaştırılması neticesinde aralarında fark olmadığı tespit edildi ($p=0,794$). Ortanca atak sayısı ilk vizitlerde tek doz grubu için 6 (min:3-max:10); çift doz grubu için ise 6 (min:4-max:10) olarak bulundu. Tedavi başladıktan sonra takip eden vizitlerde tek doz grubunda ($p<0,001$) ve çift doz grubunda ($p<0,001$) atak sayılarında anlamlı oranda azalma olduğu gözlemlendi. Atak sayılarındaki değişim açısından iki grup birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark görülmedi ($p= 0,446$). Yüksek ateş (38°C üzeri) (tek doz grubu $p< 0,001$; çift doz grubu $p= 0,001$), karın ağrısı (tek doz grubu $p< 0,001$; çift doz grubu $p< 0,001$), artralji (tek doz grubu $p= 0,001$; çift doz grubu $p< 0,001$), artrit (tek doz

grubu $p < 0,001$; çift doz grubu $p = 0,003$), erizipel benzeri döküntü (tek doz grubu $p = 0,174$; çift doz grubu $p = 0,135$), göğüs ağrısı (tek doz grubu $p < 0,001$; çift doz grubu $p = 0,002$) gibi AAA'da sık görülen klinik bulguların her iki grupta da erizipel benzeri döküntü haricinde kolşisin tedavisi sonrası yapılan vizitlerde tedavi öncesine göre belirgin oranda azalma gösterdiği tespit edildi. Yüksek ateş (38°C üzeri) ($p = 0,365$), karın ağrısı ($p = 0,623$), artralji ($p = 0,218$), artrit ($p = 0,900$), erizipel benzeri döküntü ($p = 0,383$) ve göğüs ağrısı ($p = 0,253$) klinik bulgularının tedavi sonrasındaki azalma dereceleri açısından tek doz ve çift doz çalışma grupları arasında fark olmadığı gözlemlendi. Hastalık esnasında gözlenen yorgunluk (tek doz grubu $p < 0,001$; çift doz grubu $p = 0,002$), atak esnasında yatağa bağlı kalma (tek doz grubu $p < 0,001$; çift doz grubu $p < 0,001$) ve baş ağrısı (tek doz grubu $p = 0,002$; çift doz grubu $p = 0,002$) gibi diğer sistemik bulguların da kolşisin tedavisi ile birlikte azalma gösterdiği görüldü. Yorgunluk ($p = 0,731$), atak esnasında yatağa bağlı kalma ($p = 0,586$) ve baş ağrısı ($p = 0,530$) parametreleri açısından her iki grupta da gözlenen iyileşme düzeyleri arasında fark olmadığı tespit edildi (Tablo 4-3).

Tablo 4-3 Tek doz ve çift doz gruplarının hastalık klinik özellikleri açısından karşılaştırılması

	Tek doz grubu (n=42)			Çift doz grubu (n=37)			p
	1.vizit	2.vizit	3.vizit	1.vizit	2.vizit	3.vizit	
Atakların özellikleri							
Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ (%)	66,7	21,4	19	54,1	22,2	16,7	0,365
Atak süresi (saat)*	48,00 $\pm 27,25$	12,31 $\pm 25,18$	8,4 $\pm 21,77$	44,57 $\pm 31,42$	12,35 $\pm 24,08$	5,6 $\pm 15,13$	0,794
Atak sayısı	6 (3-10)	0 (0-1)	0 (0-1)	6 (4-10)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,446
Erizipel benzeri döküntü (%)	7,1	0	4,8	5,4	0	0	0,383
İskelet sistemi bulguları (%)							
Artralji (%)	35,7	21,4	4,8	51,4	24,3	8,1	0,218
Artrit (%)	26,2	2,4	2,4	24,3	8,1	0	0,900
Serozal tutulum							
Karın ağrısı (%)	69	23,8	21,4	64,9	24,3	21,6	0,863
Göğüs ağrısı (%)	31	4,8	4,8	18,9	2,7	2,7	0,253
Sistemik bulgular							
Yorgunluk (%)	64,3	26,2	14,3	51,4	24,3	21,6	0,731
Baş ağrısı (%)	40,5	23,8	14,3	37,8	16,2	10,8	0,530
Atak esnasında yatağa bağlı kalmak (%)	42,9	4,8	0	37,8	0	2,7	0,586

p Tek doz ve çift doz gruplarının klinik bulgularının vizitlerdeki değişimleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması. * Değerler $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. ** Değerler median (min-max)

Gurupların kolşisin tedavisi başlandıktan sonra laboratuvar verilerinde gözlenen değişiklikler karşılaştırıldı. Tedavi sonrası beyaz küre sayısındaki (WBC) azalmanın tek doz grubu ($p=0,325$) ve çift doz grubunda ($p=0,607$) anlamlı seviyede olmadığı görüldü. Tedavi sonrası trombosit (PLT) sayılarındaki değişimin de tek doz grubu ($p=0,223$) ve çift doz grubunda ($p=0,472$) anlamlı seviyede olmadığı görüldü. Akut faz reaktanları açısından tedavi öncesi ve sonrası vizitlerin karşılaştırılmasında ESH (tek doz grubu $p<0,001$; çift doz grubu $p=0,042$) ve CRP (tek doz grubu $p=0,010$; çift doz grubu $p=0,005$) değerlerinin tedavi sonrası ardışık her vizitte anlamlı oranda azaldığı gözlemlendi. Tek doz ve çift doz hasta grupları WBC ($p=0,591$), PLT ($p=0,425$), ESH ($p=0,462$) ve CRP ($p=0,385$) değerlerindeki değişiklikler açısından birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında fark olmadığı saptandı.

Hastalarda enflamasyonu değerlendirmek amacıyla SAA ve S100A12 protein değerleri ölçüldü. Buna göre tek doz grubunda tedavi öncesi ortalama $5225,21 \pm 3862,26$ ng/mL olan SAA düzeyinin, tedavi sonrası $3386,09 \pm 3433,00$ ng/mL'ye düştüğü görüldü ($p=0,004$). Çift doz grubunda da benzer şekilde tedavi öncesi ortalama $5182,37 \pm 3730,95$ ng/mL olan SAA düzeyinin, tedavi sonrası $3755 \pm 3535,8$ ng/mL'ye düştüğü gözlemlendi ($p=0,022$). Tek doz ve çift doz gruplarının SAA değerlerindeki düşme açısından karşılaştırıldıklarında ise aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,761$). S100A12 düzeylerinin ise her iki grupta da kolşisin başlanmadan önceki dönemde yüksek olduğu tespit edildi. Kolşisin başlandıktan bir sonraki vizitte her iki gruptaki hastaların S100A12 protein düzeylerinde anlamlı seviyede düşme olduğu ($p<0,001$), üçüncü vizitte ise bu proteinin artarak tekrar yüksek seviyelere geldiği gözlemlendi. Vizitlerde görülen bu değişimler açısından iki grup birbirleriyle karşılaştırıldıklarında ise aralarında fark gözlenmedi ($p=0,355$).

Hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında karaciğer enzimleri düzeyleri ölçüm sonuçları değerlendirildi. Her iki grupta da kolşisin tedavisi başlandıktan sonraki, yani ikinci vizitte, ALT ve AST değerlerinde normal sınırların üzerinde değerlere rastlandı. Bu yükselmenin ikinci vizitte tepe yaptıktan sonra azaldığı ve üçüncü vizitte hem ALT hem de AST düzeylerinde her iki gruptaki hastalarda da normal

sınırlara gerileme olduğu gözlemlendi. Ancak kolşisin tedavisi öncesi ve sonrasında ALT (tek doz grubunda: $p= 0,311$; çift doz grubunda: $p= 0,165$) ve AST (tek doz grubunda: $p= 0,307$; çift doz grubunda: $p= 0,121$) değerlerindeki değişikliklerde istatistiksel anlamlılık gözlenmedi. Tek doz ve çift doz gruplarının vizitler esnasında yapılan ölçümler açısından karşılaştırılmalarında ALT ($p= 0,838$) ve AST ($p= 0,573$) değerlerindeki değişiklikler açısından aralarında fark bulunmadı (Tablo 4-4).

Tablo 4-4 Tek doz ve çift doz gruplarının laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Tek doz grubu (n=42)			Çift doz grubu (n=37)			p
	1.vizit	2.vizit	3.vizit	1.vizit	2.vizit	3.vizit	
Lökositoz (%)	11,9	4,8	4,8	8,1	2,7	5,4	0,591
Trombositoz (%)	4,8	2,4	4,8	5,4	2,7	10,8	0,425
ALT yüksekliği (%)	2,4	9,5	7,1	2,7	10,8	2,7	0,838
AST yüksekliği (%)	4,8	14,3	11,9	5,4	19,4	14,3	0,573
ESH yüksekliği (%)	55,9	12,5	4,2	56,7	22,2	0	0,462
(>20 mm/saat)							
CRP yüksekliği (%)	40,5	21,4	14,3	37,8	13,5	10,8	0,385
(>0,5 mg/dL)							
SAA (mg/L)*	4,86		3,28	4,70		3,28	0,761
	$\pm 3,73$		$\pm 3,40$	$\pm 3,57$		$\pm 3,46$	
S100A12	628,82	205,88	555,60	529,21	170,07	536,22	0,355
(ng/mL)*	$\pm 358,98$	$\pm 169,99$	$\pm 268,98$	$\pm 292,81$	$\pm 125,06$	$\pm 250,64$	

p Tek doz ve çift doz gruplarının laboratuvar bulgularının vizitlerdeki değişimleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması. * Değerler $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

Her hastanın hastalık şiddet düzeyi Mor ölçeğine göre her vizitte değerlendirildi. Mor ölçeğine göre tedavi sonrası tek doz grubunda ($p=0,031$), çift doz grubunda ($p=0,250$) hafif kategorisinde olan hasta sayılarında tedavi öncesine göre artış gözlemlendi. Tek doz ve çift doz grupları birbirleriyle karşılaştırıldıklarında hafif kategorisinde olan hasta sayılarındaki değişim açısından aralarında fark gözlenmedi. Orta ağırlık kategorisinde yer alan hastaların sayısında tek doz ($p=0,180$) ve çift doz grubunda ($p=0,031$) tedavi öncesine göre artış gözlemlendi. Tek doz ve çift doz grupları birbirleriyle karşılaştırıldıklarında orta ağırlık kategorisinde olan hasta sayılarındaki değişim açısından aralarında fark görülmedi. Ağır kategorisinde yer alan hastaların sayısında tek doz ($p=0,001$) ve çift doz grubunda ($p=0,004$) tedavi öncesine göre azalma tespit edildi. Tek doz ve çift doz grupları

birbirleriyle karşılaştırıldıklarında ağır kategorisinde olan hasta sayılarındaki değişim açısından aralarında fark görülmedi (Tablo 4-5).

Tablo 4-5 Gurupların modifiye Mor şiddet ölçeğine göre karşılaştırılması

	Tek doz gurubu (n=42)			Çift doz gurubu (n=37)			p^c
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p^a	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p^b	
Mor kategorisi							
Hafif (%)	0	14,3	0,031	2,7	10,8	0,250	0,930
Orta (%)	23,8	35,7	0,180	21,6	37,8	0,031	0,997
Ağır (%)	76,2	50,0	0,001	75,7	51,4	0,004	0,965

^a Tek doz gurubunda Mor ölçeğinin tedavi öncesi ve sonrası puanlarının birbirleriyle karşılaştırılması.

^b Çift doz gurubunda Mor ölçeğinin tedavi öncesi ve sonrası puanlarının birbirleriyle karşılaştırılması.

^c Tek doz ve çift doz guruplarının Mor ölçek puanlarındaki değişimin birbirleriyle karşılaştırılması.

Hastalarda kolşisin tedavisi sonrası ilaç yan etkilerinden anoreksi, bulantı, diyare, karın ağrısı, kusma ve bir hastada nöropati gözlemlendi. Anoreksi yan etkisinin tedavi öncesi ve sonrasındaki vizitler karşılaştırıldığında tek doz gurubunda ($p=0,006$) ve çift doz gurubunda ($p=0,018$) tedavi sonrasında anlamlı artış gözlemlendi. Vizitlerdeki değişim açısından tek ve çift doz gurupları birbirleriyle karşılaştırıldıklarında anoreksi açısından aralarında fark yoktu ($p=0,545$). Diyarenin her iki grupta da tedavi sonrası ortaya çıktığı gözlemlendi. Diyare açısından tedavi öncesi ve sonrası vizitler karşılaştırıldıklarında tek doz gurubunda tedavi sonrası anlamlı derecede artış ($p=0,001$) görülürken çift doz grubunda tedavi öncesi ve sonrası arasında diyare yan etkisi açısından fark görülmedi ($p=0,074$). İki grubun diyare yan etkisi açısından vizitlerde gözlenen değişimlerin birbirleriyle karşılaştırılmaları sonucunda aralarında fark tespit edilmedi ($p=0,403$). Tedavi sonrası bulantı görülme sıklığı değerlendirildiğinde tek doz gurubunda ($p=0,607$) ve çift doz gurubunda ($p=0,264$) tedavi öncesi ve sonrası bulantı sıklığındaki artış açısından arasında anlamlı fark görülmedi. Her iki grubun bulantı yakınmalarının vizitlerdeki değişimi birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,392$). Karın ağrısı tablosu açısından tek doz ($p=0,097$) ve çift doz ($p=0,116$) guruplarında tedavi öncesi ve sonrası fark görülmezken, gurupların

birbirleriyle vizitlerdeki değişimler açısından karşılaştırılmalarında da anlamlı fark izlenmedi ($p= 0,800$) (Tablo 4-6).

Tablo 4-6 Tek doz ve çift doz guruplarının ilaç yan etkileri açısından karşılaştırılması

	Tek doz gurubu (n=42)			Çift doz gurubu (n=37)			P
	1.vizit	2.vizit	3.vizit	1.vizit	2.vizit	3.vizit	
Anoreksi (%)	0	19	16,7	0	10,8	16,2	0,545
Bulantı (%)	0	2,4	2,4	0	5,4	5,4	0,392
İshal (%)	0	19	2,4	0	10,8	2,7	0,403
Karın ağrısı (%)	0	9,5	11,9	0	10,8	8,1	0,800
Kusma (%)	0	4,8	0	0	8,1	5,4	0,290

p Tek doz ve çift doz guruplarının ilaç yan etki bulgularının vizitlerdeki değişimleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması.

Tek doz gurubunda AAA komplikasyonlarından, 1 apendektomi, 1 splenomegali, 1 orşit, 1 hipertansiyon ve 3 ağırlık kaybı olan hasta gözlenmiş olup, çift doz gurubunda 1 intestinal oklüzyon, 1 splenomegali, 3 orşit ve 2 ağırlık kaybı olan hasta tespit edildi. İki gurup arasında AAA komplikasyonları açısından fark görülmedi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda AAA hastalarının günlük tek doz ve çift doz kolşisin kullanmalarının, hastalık klinik bulgularında ve laboratuvar parametrelerindeki düzelme üzerine olan etkileri ve yan etki profilleri açısından karşılaştırılmaları yapıldı ve sonuç itibarıyla her iki grubun bahsedilen kriterler açısından farklı olmadıkları saptandı. Kolşisin tedavisi başladıktan sonra hastalık ciddiyet skorlarının her iki doz uygulama şeklinde de benzer eğimlerle azaldıkları gözlemlendi.

Çalışmamızda karşılaştırılan gruplar yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık tanı yaşı gibi özellikler açısından benzer dağılıma sahiplerdi. Hastalık başlangıç yaşı ile tanı yaşı arasında ortalama 2,5 yıl gecikme mevcuttu. Her iki grupta da hastaların yaklaşık 2/3'ünde birinci ve ikinci derece akrabalarında AAA tanısının olması ve %16'sında akraba evliliğinin olması hastalığın otozomal resesif genetik kalıtım şekli ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Türk AAA çalışma grubunun 2005 yılındaki sonuçlarına göre Anadolu'da en sık görülen mutasyonlar sırasıyla M694V, M680I ve V726A'dır (10). Çalışmamızdaki her iki hasta grubunda da görülen mutasyonların Türk AAA grubunun sonuçları ile benzer olarak, M694V, M680I ve V726A mutasyonları olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda her iki grupta da en sık görülen klinik bulgular toplumumuzda görüldüğü gibi (10) karın ağrısı ve yüksek ateşti. Diğer klinik bulgulardan göğüs ağrısı, miyalji ve artrit de ülkemizdeki AAA hastalarında görülme sıklıklarıyla benzer oranlardaydı. Her iki grupta da kolşisin tedavisi sonrasındaki vizitlerde AAA'ya bağlı klinik bulgularda benzer oranlarda azalma olması tek ve çift doz kolşisin kullanımının klinik bulgulardaki iyileşme adına farka neden olmadığını gösterdi. Tek doz grubunda karın ağrısı ve yüksek ateşten sonra en sık, çift doz grubunda ise dördüncü sırada görülen klinik bulgu birçok çalışmada çoğunlukla rapor edilmeyen baş ağrısıydı. Yapılmış olan yayınlarda AAA hastalarında beyin omurilik sıvısında mililitrede 100-1000 hücre bulunduğu ve lökositik pleositoz olduğunun gözlenmiş olması, serozal tutulumlarla seyreden AAA hastalarında meningeal tutulumun bu tabloda sorumlu olduğunu düşündürdü. (116). Tedavi sonrasında her iki grupta da görülme sıklığında azalma olması, her ne kadar beyin

omurilik sıvısında ve beyin dokusunda en az konsantrasyona ulaştığı gösterilmiş olsa da kolşisinin enflamasyonu bu bölgede de baskılayabildiği yargısını oluşturdu (117). AAA klinik bulgularından nadir görülenler arasında listelenen bu bulgunun hastalarımızda sık görülen bulgu olması, yapılan çalışmalarda sorgulanmasının gözden kaçmasına bağlı olabileceğini düşündürdü. Ayrıca AAA ile ilgili yapılan çalışmaların büyük bir kısmının vaka kontrol veya kesitsel çalışma olması nedeni ile atlanmış olabileceği, çalışmamızın kohort olması nedeni ile böyle bir bulguyu ortaya çıkardığı şeklinde yorumlandı.

Hastalarımızda AAA hastalarının rutin kontrollerinde değerlendirilen akut faz reaktanları CRP, ESH ve tam kan sayımı parametrelerinin yanı sıra enflamasyon esnasında yükselen, SAA ve S100A12 proteini seviyeleri değerlendirildi. Her iki grupta da hastaların tedavi sonrası vizitte ESH, WBC ve CRP seviyelerinin tedavi öncesi vizite göre azaldığının gözlenmesi enflamasyonun tedavi ile birlikte azaldığını gösterdi.

SAA, enflamasyon esnasında artış gösteren bir akut faz proteinidir. AAA hastalarında diğer akut faz reaktanları ile birlikte artış gösterdiği gösterilmiştir (118). Tedavi ile birlikte SAA düzeyinin düştüğü, bazı hastalarda kolşisin dozundaki artışlarla SAA düzeylerinin daha da düşürülebildiği, hatta doz yeterliliği açısından takip parametresi olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (119). Bizim hasta gruplarımızda da bahsi geçen çalışmalarla uyumlu olarak SAA düzeylerinin kolşisin tedavisi öncesinde yüksek olduğu ve tedavi başladıktan sonra yapılan kontrolde miktarının her iki grupta da anlamlı oranda azaldığı gösterildi. Tek doz ve çift doz gruplarının tedavi önce ve sonrasındaki SAA düzeylerindeki değişimler açısından birbirleriyle karşılaştırılmaları neticesinde, ilacın günlük tek veya çift alınmasının SAA düzeylerindeki değişimler açısından anlamlı farka yol açmadığı gözlemlendi.

Calgranulin olarak da bilinen S100A12 enflamasyon esnasında başlıca nötrofillerden salgılanan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Son zamanlarda bu proteinin enflamasyonun belirteci olarak kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (73). AAA hastalarında S100A12'nin enflamasyon belirteci olarak kullanıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan birisinde tedaviyle kontrol altında olan AAA hastalarında (440 ± 80 ng/mL), tedaviye rağmen semptomları

devam eden AAA hastalarına göre S100A12 düzeyi (6260 ± 2120 ng/mL) daha düşük olarak tespit edilmiştir. En yüksek düzeyler ise yeni tanı almış AAA hasta grubunda gözlenmiştir. Ayrıca asemptomatik olup MEFV mutasyonu taşıyan çocuklarda sağlıklı hastalara göre S100A12 seviyeleri yine yüksek olarak tespit edilmiştir (120). Yine AAA hastalarında yapılan diğer bir çalışmada 17 çocuk AAA hastasının S100A12 düzeyleri (6720 ± 4960 ng/mL), sağlıklı kontrol grubunun düzeylerinden (50 ± 10 ng/mL) daha yüksek bulunmuştur (121). Bizim çalışmamızda da AAA hastalarının tedavi öncesi S100A12 düzeyleri tek doz ve çift doz gruplarında sırasıyla $628,8 \pm 358,9$ ng/mL ve $529,2 \pm 292,8$ ng/mL olarak ölçüldü. Tedavi başladıktan sonra ikinci vizitte ise her iki grupta da S100A12 seviyelerinde anlamlı derecede ($p < 0,001$) düşme gözlemlendi. Bu bulgular daha önceki çalışmaları destekler nitelikteydi. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak düşük S100A12 seviyeleri tespit edildikten iki ay sonra bir ziyaret daha yapılarak değerlerin tekrar ölçülmesi idi. Ancak sonuçlar diğer çalışmalardaki verilerle çelişir nitelikteydi. İkinci ziyaret ve son vizitte ortanca atak sayısının ve aktif hastalığa sahip hasta sayısının bir önceki ziyaret yani ikinci vizite göre farklı olmamasına rağmen, S100A12 düzeylerinin geri arttığı ve ortalama birinci vizitteki seviyelerine (tek doz grubunda $555,6 \pm 268,9$ ng/mL; çift doz grubunda $536,2 \pm 250,6$ ng/mL) yükseldiğini gösterdi. Bu sonuçlar S100A12'nin tedaviyle birlikte enflamasyonun baskılanmasıyla beraber azaldığı bilgisini destekliyordu ancak üçüncü vizitte, ikinci vizittekinden farklı olarak tekrar yüksek değerler elde edilmesinin önceki çalışmalarla çeliştiğini, dolayısıyla S100A12'nin enflamasyon belirteci olması açısından tekrar değerlendirilmesi gerektiği kanaatini oluşturdu.

AAA hastalarında rutin kontrollerde değerlendirilen renal fonksiyonlar açısından her iki grupta da anormal üre veya kreatinin değerlerine rastlanmadı. Ayrıca yapılan idrar analizlerinde hiçbir hastada persiste eden veya nefrotik düzeylere çıkan ve AAA hastalarında görülebilen amiloid nefropatisini düşündürür proteinüri veya hematüriye rastlanmadı.

AAA hastalık şiddeti skorumla ölçekleri hastalık şiddetini tedavi ve prognoz değerlendirmesi açısından objektif olarak ölçümler elde edebilmek amacıyla geliştirilmiştir. AAA hastaları için genel olarak kullanılan Pras et al ve Mor ve

arkadaşlarının geliştirdiği skarlama ölçekleri kullanılmaktadır ve bu skarlama ölçekleri yetişkinler için geliştirilmiş olup, çocuk AAA hastaları için henüz geçerliliği gösterilmiş bir skarlama ölçeği mevcut değildir. Bu nedenle bu skarlama ölçeklerinin çocuk hastalar için uzman görüşü temel alınarak uyarlanmış olan formları kullanılmaktadır. Çalışmamızda tek doz ve çift doz gruplarındaki hastaların çocuklar için uyarlanmış Mor skorları her vizit için hesaplandı. Her iki grupta da skurun kolşisin tedavisi başlandıktan sonra azalma gösterdiği görüldü. Tek doz ve çift doz ilaç kullanan hastaların Mor skorlarındaki değişim birbirleriyle karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu sonuçlar bize kolşisinin tek veya çift doz kullanılmasının hastalık şiddeti göstergeleri olan klinik bulgularının düzelmesi bağlamında benzer neticeler verdiğini gösterdi.

Çalışmamızda kolşisinin tek ve çift dozlarda uygulamalarının karşılaştırılmasında temel aldığımız parametrelerden birisi de ilaç yan etkileriydi. Kolşisin hücre içi mikrotübül formasyonunu engelleyerek mitozu inhibe etmekte ve birçok yan etkisini başlıca hızlı çoğalma özelliğine sahip hücrelerden oluşan gastrointestinal sistem ve kemik iliği gibi dokular üzerinde göstermektedir. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem üzerine olup, sıklıkla karın ağrısı, ishal, iştahsızlık, kusma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bizim hasta gruplarımızda da kolşisin tedavisi sonrasında anoreksi, bulantı, ishal ve karın ağrısı görüldü. Tedavi başlandıktan sonra her iki grupta da tedavi öncesine göre anoreksi yakınmasının anlamlı ölçüde arttığı gözlemlendi. İshal yakınmasının tedavi sonrasında tek doz grubunda daha fazla görülmesi literatürde yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirildi (115). Bulantı ve karın ağrısı yan etkilerinin her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı değişiklik göstermediği tespit edildi.

İki grup arasında bu yan etkilerin vizitlerde gösterdikleri değişikliklerin seviyesi birbirleriyle karşılaştırıldığında hastaların tek doz veya çift doz ilaç kullanmaları arasında yan etki profili açısından anlamlı fark olmadığı saptandı. Literatürde kolşisin yan etkilerinin değerlendirilmesinde en sık gözlenen yan etkinin diyare yakınması olduğu görülmektedir. Bizim hasta grubumuzda da tek doz grubunda ishalin tedavi sonrası istatistiksel anlamlı artış göstermesi bu bilgiyi

desteklemektedir ancak iki grupta da bu yakınma ile ilgili hastaların vizitlerde gösterdikleri değişikliğin birbirleriyle karşılaştırılmasının anlamlı farka yol açmaması bu klinik tablonun dozla ilişkili olmayacağını düşündürmektedir. Çünkü çalışmamızda yan etki profili açısından her parametreyi temsil eden hasta sayısının az olmasından dolayıyla her vizitte, bu hasta sayılarındaki küçük oynamaların sonuçlarda daha büyük farklılıklara neden olduğu görüldü. Bu nedenle yan etkilerinin daha detaylı karşılaştırılabileceği daha fazla hasta sayısına sahip grupların karşılaştırılarak bu konuyla ilgili net görüş bildirilmesinin daha uygun olacağı kanısına varıldı.

Kolşisin sadece klinik değil bazı laboratuvar parametreleri üzerinde de olumsuz değişikliklere neden olmaktadır. Her iki grupta da beyaz küre sayılarında ve trombosit sayılarında kolşisin tedavisi sonrasında belirgin düşme olduğu gözlemlendi ve bu düşüşün ikinci vizit sonrasında giderek arttığı ve üçüncü vizitlerde tekrar artarak normal seviyeler kadar geldiği gözlemlendi. Kolşisin hücre çoğalma hızı fazla olan kemik iliği gibi dokularda proliferasyonu engelleyici yan etkilerini göstermektedir. Hatta bazı çalışmalarda kolşisin tedavisi sonrası ortaya çıkan kemik iliği baskılanmasını ortadan kaldırmak amacıyla koloni stimule edici faktörlerin kullanıldığı rapor edilmiştir. Bu baskılanma 3-5 gün içerisinde ortaya çıkıp, haftalarca devam edebilmektedir (122). Bu durum kolşisinin yan etkilerinden kemik iliği baskılanması ile uyumlu olduğunu düşündürdü. Ayrıca kolşisin toksisitesinin üçüncü basamağında, kemik iliğinde '*restitutio ad integrum*' olarak tabir edilmiş olan iyileşme ve buna paralel lökositoz görüldüğü bilinmektedir. Bu durum, bizim hasta gruplarımızda görülen lökosit sayılarının tedavi sonrası normal sınırlara gelme yüzdesindeki artışın benzer mekanizma ile olabileceğini düşündürdü. Tek doz ve çift doz gruplarında hastaların WBC ve PLT değerlerindeki bu baskılanmanın tek veya çift doz ilaç kullanımından bağımsız olarak ortaya çıktığı yani kolşisinin kemik iliği üzerinde yarattığı baskılayıcı etkisinin dozdan bağımsız olduğunu düşündürdü.

Hasta gruplarımızda kolşisinin karaciğer enzimleri üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere ALT ve AST düzeyleri ölçüldüğünde, her iki grupta da enzim düzeylerinde kolşisin tedavisi başladıktan sonra istatistiksel anlamlı fark gözlenmezken tedavi sonrasında her iki enzimde de artış olduğu ve bu artışın ikinci

vizitte tepe noktasına ulaştıktan sonra üçüncü vizitte değerleri normal sınırlarda olan hasta sayısının arttığı gözlemlendi. İki grubun karşılaştırılmalarında ise her vizitte enzim düzeylerindeki değişiklikler açısından iki grup arasında fark bulunmadı. Bu netice kolşisinin tek veya çift doz kullanımının klinik yan etkileri açısından fark yaratmadığı gibi, karaciğer enzim değerleri üzerindeki olası olumsuz etkileri açısından da fark arz etmediğini gösterdi.

Kolşisin tedavisi, AAA tedavisinde etkinliği gösterilmiş asıl tedavi yöntemidir. Her ne kadar 70'li yıllardan beri kullanımda olsa da tedavinin günlük doz sayısı ile ilgili uzlaşma mevcut değildir. Genelde hastalar uzman görüşü temel alınarak ve tedavinin yan etkileri de göz önünde bulundurularak günlük tedavilerini bölünmüş dozlarda almaktadırlar. Bu da kolşisin gibi düzenli kullanımı sayesinde hastalık ataklarını ve komplikasyonlarını azaltılabildiği gösterilmiş bir ilacın kullanımı için dezavantaj oluşturmaktadır. Çünkü bölünmüş dozlarda alınması ilacın alımının unutulmasını da beraberinde getirmektedir ve yapılan çalışmalarda da bir tedavideki günlük doz sayısı azaltıldıkça hasta uyumunun arttığı gösterilmiştir.

Kolşisin'in alındıktan sonra plazma yarılanma ömrü 10-20 saattir. Asıl etki yeri olan lökositlerdeki yarılanma ömrü ise 40 saati bulmaktadır (99, 102). Bu bilgiler ışığında kolşisinin tek doz kullanılmasının tedavi edici ve önleyici etkileri açısından herhangi bir engel yoktur.

Kolşisin intravenöz (IV) ve oral olarak uygulanabilmektedir. IV formu toksisite ihtimalindeki artış nedeniyle kullanılmamaktadır. Genellikle oral formu tercih edilmekte olup, draje ve alkol içeren ve yaygın kullanımı olmayan likit formu mevcuttur(115). Ülkemizde kolşisinin draje formu kullanılmaktadır. Kolşisin dozu bazı kaynaklara göre yaş (<5yaş için 0,5 mg/gün; 5-10 yaş arası 1 mg/gün ve >10 yaş için 1,5 mg/gün) (123), çocuklar için hesaplanırken bazı kaynaklara göre ağırlık ($0,03 \pm 0,02$ mg/kg) veya vücut alanı ($1,16 \pm 0,45$ mg/m²) temel alınarak hesaplanmaktadır (92). Ancak bu uygulama şekilleri, kolşisinin ülkemizdeki günlük kullanıma uygun ticari formunun hastanın ağırlığına göre bölünerek verilmesi zor olan draje formunda olması nedeniyle oldukça güçtür.

Çalışmamızda kolşisinin tek veya çift doz kullanımı arasında klinik ve laboratuvar parametrelerdeki düzelmenin yanı sıra yan etki profili açısından da karşılaştırılması amaçlanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre kolşisinin tek veya çift doz kullanımı arasında atak sıklığı, klinik bulgular, akut faz cevabı gibi laboratuvar parametreler açısından herhangi bir fark olmadığı görüldü. Ayrıca kolşisinin günlük bölünmüş dozlarda alınmasının nedeni olan ilaç yan etkilerinin tek ve çift doz kullanan gruplarda karşılaştırılması sonucunda da gruplar arasında herhangi bir fark tespit edilmedi.

Koşan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kolşisinin AAA hastalarında günlük tek ve çoklu doz kullanımı karşılaştırılmıştır. Ancak bu çalışmada alınan hastalar mevcut tedavisine devam edilen hastalar olup, hastalardan bir grubunun aynı tedaviyi almaya devam ettikleri, diğer grubun ise tedavisinin değiştirilerek karşılaştırıldıkları belirtilmiştir (124). Çalışmamızı bu anlamda farklı kılan, hastaların ilk kez AAA tanısı almış olan hastalar olması ve henüz kolşisin tedavisi almaya başlamamış olmalarıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1 Sonuçlar

Kolşisin AAA tedavisinde etkinliği kesin olan asıl tedavi yöntemidir ve ilacın hayat boyu kullanılması gerekmektedir. Son yapılan çalışmalara göre infant döneminde bile uygulanabilecek kadar güvenlidir. Özellikle çocukluk çağından tanı alan bu hastaların tedavileri başlarda ailesi tarafından düzenli olarak verilebilirken, ergenlik dönemi ile birlikte hasta uyumunda azalma olduğu gözlenmektedir. Özellikle ilacın bölünmüş dozlarda verilmesinin hasta uyumunu daha da azalttığı bilinmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, kolşisinin tek doz kullanımının çift doz kullanımı kadar hastalık klinik tablosunu kontrol altına alabildiği, enflamasyon göstergesi olan laboratuvar parametrelerinde düzelme sağlayabildiği görülmektedir. Ayrıca ilaç yan etkileri açısından tek veya çift doz kolşisin kullanımı arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak yan etkilerin görüldüğü hasta sayısının daha fazla olduğu daha büyük hasta gruplarının karşılaştırılarak yan etki açısından fark olmadığı kesin yargısının dile getirilmesi daha uygun olacaktır.

Sonuç olarak, kolşisin hekim tarafından yan etkiler gözlenmek kaydı ile günde tek doz olarak uygulanabilir.

6.2 Öneriler

Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında kolşisin tedavisinin günlük tek seferde verilmesi hastanın ilacı tolere etmesi göz önünde bulundurulmak kaydıyla önerilebilir.

Hastalarımızın takibinde karşılaştığımız güçlüklerden birisi de uygun dozun hastaya verilmesiydi. Bu nedenle toksisite aralığı dar olan kolşisinin oral draje formunun yerine doz ayarlamasının daha kolay yapılabileceği, süspansiyon formunun ülkemizde de üretilip yaygınlaştırılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Onen F. Familial mediterannean fever. *Theumatology international*. 2006;26(6):489-96.
2. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1992;35:1.
3. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1967;43(2):227-53.
4. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351(9103):659-64.
5. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1447-53.
6. French F. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics*. 1997;17(1):25.
7. Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, Sood R, Balow JE, Wood G, et al. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797-807.
8. De Sanctis S, Nozzi M, Del Torto M, Scardapane A, Gaspari S, de Michele G, et al. Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management. *Italian journal of pediatrics*. 2010;36(1):57.
9. Bernot A, da Silva C, Petit J-L, Cruaud C, Caloustian C, Castet V, et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Human molecular genetics*. 1998;7(8):1317-25.
10. Turkish F. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey. *Medicine*. 2005;84(1):1-11.
11. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *Journal of rheumatology*. 1998;25(12):2445-9.
12. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European journal of human genetics*. 2001;9(7):553-5.
13. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1972;287(25):1302.
14. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic Colchicine Therapy in Familial Mediterranean FeverA Controlled, Double-Blind Study. *Annals of internal medicine*. 1974;81(6):792-4.
15. Van der Hilst J, Simon A, Drenth J. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clinical and experimental medicine*. 2005;5(3):87-98.
16. Rigante D, La Torraca I, Avallone L, Pugliese A, Gaspari S, Stabile A. The pharmacologic basis of treatment with colchicine in children with familial Mediterranean fever. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2006;10(4):173.
17. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Archives of internal medicine*. 1990;150(9):1881.

18. Hugtenburg J, Blom A, Kisoensingh S. Therapietrouw na start van chronische medicatie. Verwachtingen sluiten niet altijd aan. *Pharmaceutisch Weekblad*. 2004;139(23):817-21.
19. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Gastroenterology*. 1949;12(2):234.
20. Tunca M. Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi Dünya'da ve Türkiye'de Ailevi Akdeniz Ateşi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2006;2(8):4.
21. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *American journal of medical genetics*. 1995;55(3):311-4.
22. Bakkaloglu A. Familial mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*. 2003;18(9):853-9.
23. Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi. *İÜCerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Romatolojik hastalıklar*. 2003(34):63-6.
24. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*. 2001;98(3):851-9.
25. Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood*. 2000;95(4):1451-5.
26. Polat A DE, Basbozkurt G A glance at history and future perspectives of childhood auto-inflammatory disorders. *Ann of Paediatr Rheum* 2012;1(1):17-30.
27. Chae JJ, Cho Y-H, Lee G-S, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, et al. Gain-of-Function Pyrin Mutations Induce NLRP3 Protein< i>-</i> Independent Interleukin-1 β Activation and Severe Autoinflammation in Mice. *Immunity*. 2011;34(5):755-68.
28. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*. 2000;95(10):3223-31.
29. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Molecular cell*. 2003;11(3):591-604.
30. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*. 1998;77(4):268-97.
31. Toubi E, Gershoni-Baruch R, Kuten A. Cisplatin treatment triggers familial Mediterranean fever attacks. *Tumori*. 2003;89(1):80-1.
32. Drenth JP, Van Der Meer JW. Hereditary periodic fever. *New England journal of medicine*. 2001;345(24):1748-57.
33. Ozen S. New interest in an old disease: familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*. 1999;17(6):745.
34. Cattani D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *The Lancet*. 2000;355(9201):378-9.

35. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al., editors. The changing face of familial Mediterranean fever. Seminars in arthritis and rheumatism; 1996: Elsevier.
36. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. Hospital practice (1995). 1998;33(4):131.
37. Doğanavşargil E KG. Ailesel Akdeniz Ateşi. Klinik Romatoloji Ege Romatoloji. 1999;467-73.
38. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shahin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. Rheumatology. 1977;16(2):102-6.
39. Salai M, Langevitz P, Blankstein A, Zemmer D, Chechick A, Pras M, et al. Total hip replacement in familial Mediterranean fever. Bulletin (Hospital for Joint Diseases (New York, NY)). 1993;53(1):25.
40. Beşbaş N, Ozdemir S, Saatci I, Bakkaloğlu A, Ozen S, Saatci U. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: an unusual presentation in childhood. The Turkish journal of pediatrics. 1999;41(3):387.
41. Örün E, tıbbında ailevi Akdeniz YFT. ateşi hastalığı ve amiloidoz. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Der. 2003;12:1-7.
42. Ekin Z. Musculoskeletal Symptoms in Familial Mediterranean Fever. Annals of Paediatric Rheumatology. 2012;1(3):156-62.
43. Düzova A, Seza Ö. Clinical features and diagnosis of familial mediterranean fever. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Immunology-Rheumatology. 2006;2(8):12.
44. Grateau G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. Current opinion in rheumatology. 2000;12(1):61-4.
45. Takahashi N, Suzuki E, Gejyo F. Reactive amyloidosis and familial Mediterranean fever (FMF). Internal medicine. 2002;41(5):329-30.
46. Bilginer Y, Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean fever and amyloidosis. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Immunology-Rheumatology. 2006;2(8):33.
47. Pras M. Amyloidosis of familial mediterranean fever and the MEFV gene. Amyloid. 2000;7(4):289-93.
48. Saatçi Ü, Ozen S, Özdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. European journal of pediatrics. 1997;156(8):619-23.
49. 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. American journal of human genetics. 2000;67(5):1136.
50. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, et al. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. The Journal of rheumatology. 2004;31(6):1139-42.
51. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. European journal of human genetics: EJHG. 1999;7(3):287.

52. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*. 1999;6(1):1-6.
53. Vinceneux P, Pouchot J. [From familial Mediterranean fever to amyloidosis]. *Presse medicale* (Paris, France: 1983). 2005;34(13):958.
54. Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, Sen H, Genc G, Kuru O. Frequency of juvenile fibromyalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever: effects on depression and quality of life. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;29(6).
55. Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, Rosner I, Sabo E, Shaviv N, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(5):987-9.
56. Makay B, Emiroğlu N, Ünsal E. Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2010;29(4):375-9.
57. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalışkan S, Tüzüner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1997;24:323-7.
58. Savi M, Asinari G, Gaudiano V, Olivetti G, Neri TM. Unusual immunologic findings in familial Mediterranean fever. *Archives of internal medicine*. 1978;138(4):644.
59. Zlotnick A, Levo Y, Fishel R, Ehrenfeld M, Levy M, Shouval D, et al. [Circulating immune complexes in familial Mediterranean fever, systemic lupus erythematosus and HBsAg carriers]. *Harefuah*. 1979;97(3-4):55.
60. Schlesinger M, Kopolovic J, Viskoper R, Ron N. A case of familial Mediterranean fever with cutaneous vasculitis and immune complex nephritis: light, electron, and immunofluorescent study of renal biopsy. *American journal of clinical pathology*. 1983;80(4):511.
61. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(5):658-61.
62. Toutou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quéllec AL, Picco P, et al. MEFV mutations in Behçet's disease. *Human mutation*. 2000;16(3):271-2.
63. Ozen S, Bakaloglu A, Yilmaz E, Duzova A, Balci B, Topaloglu R, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *The Journal of rheumatology*. 2003;30(9):2014-8.
64. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatology international*. 2005;25(4):255-9.
65. Gershoni-Baruch R, Brik R, Lidar M, Shinawi M, Livneh A. Male sex coupled with articular manifestations cause a 4-fold increase in susceptibility to amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V-MEFV mutation. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(2):308-12.
66. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçapur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(1):79-81.
67. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz M, Taslipinar A, Akinci S, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in familial Mediterranean fever patients. *Clinical rheumatology*. 2003;22(2):99-101.

68. Shiohara M, Taniguchi S, Masumoto J, Yasui K, Koike K, Komiyama A, et al. ASC, which is composed of a PYD and a CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;293(5):1314-8.
69. Inal A, Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatology international*. 2009;29(11):1279-85.
70. Duzova A, Ozaltin F, Ozon A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, et al. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2004;23(3):230-4.
71. Frensdorff A, Sohar E, Heller H. Plasma fibrinogen in familial Mediterranean fever. *Annals of internal medicine*. 1961;55(3):448-55.
72. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;34(8):973-7.
73. Meijer B, Gearry R, Day A. The role of S100A12 as a systemic marker of inflammation. *International journal of inflammation*. 2012;2012.
74. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(10):1879-85.
75. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009;48(4):395-8.
76. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):227-33.
77. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(2):246-8.
78. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1986;314(16):1001.
79. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(12):2620-3.
80. Tunca M, Akar S, Soyuturk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22:S37-S40.
81. Onat AM, Öztürk MA, Özçakar L, Üreten K, Kaymak SU, Kiraz S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial Mediterranean fever. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2007;211(1):9-14.
82. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine*. 2008;75(4):504-5.

83. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(5 Suppl 42):S99.
84. Özen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(3):516-8.
85. Ben-Chetrit E, Ozdogan H. Non-response to colchicine in FMF--definition, causes and suggested solutions. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(4 Suppl 50):S49.
86. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Riloncept for Colchicine-Resistant or-Intolerant Familial Mediterranean FeverA Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2012;157(8):533-41.
87. Özçakar ZB, Yüksel S, Ekim M, Yalçinkaya F. Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up. *Clinical rheumatology*. 2012;31(8):1267-71.
88. Meinzer U, Quartier P, Alexandra J-F, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I, editors. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2011: Elsevier.
89. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972;5:44-9.
90. El-Shanti H. Familial Mediterranean fever and renal disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2003;14(3):378.
91. Özçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Acar B, Ekim M, Gökmen D. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2006;25(2):149-52.
92. Özkaya N, Yalçinkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2003;22(4-5):314-7.
93. Niel E, Scherrmann J-M. Colchicine today. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):672-8.
94. Sauna ZE, Kim I-W, Ambudkar SV. Genomics and the mechanism of P-glycoprotein (ABCB1). *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 2007;39(5-6):481-7.
95. Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, Yasar U, Calguneri M, Kalyoncu U, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(7):1540-4.
96. Lidar M, Scherrmann J-M, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al., editors. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2004: Elsevier.
97. Sabouraud A, Rochdi M, Urtizberea M, Christen M, Achtert G, Scherrmann J. Pharmacokinetics of colchicine: a review of experimental and clinical data. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 1992;30:35.
98. Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, Venet R, Scherrmann J. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after iv and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *European journal of clinical pharmacology*. 1994;46(4):351-4.

99. Girre C, Thomas G, Scherrmann J, Crouzette J, Fournier P. Model-independent pharmacokinetics of colchicine after oral administration to healthy volunteers. *Fundamental & clinical pharmacology*. 1989;3(5):537-43.
100. Thomas G, Girre C, Scherrmann J, Francheteau P, Steimer J. Zero-order absorption and linear disposition of oral colchicine in healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*. 1989;37(1):79-84.
101. Chappey ON, Niel E, Wautier J-L, Hung PP, Dervichian M, Cattani D, et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1993;54(4):360-7.
102. Chappey O, Niel E, Dervichian M, Wautier J, Scherrmann J, Cattani D. Colchicine concentration in leukocytes of patients with familial Mediterranean fever. *British journal of clinical pharmacology*. 1994;38(1):87-9.
103. Ozturk M, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat A, Guz G, Furst D, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;29(4 Suppl 67):S77.
104. Harel L, Mukamel M, Amir J, Straussberg R, Cohen A, Varsano I. Colchicine-induced myoneuropathy in childhood. *European journal of pediatrics*. 1998;157(10):853-5.
105. Levinger U, Monselise A. Reporting a desensitization protocol for colchicine treatment. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19(5 Suppl 24):S79.
106. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(10):916-9.
107. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, editors. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial Mediterranean fever treated with colchicine. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2004: Elsevier.
108. Tutuncu L, Atasoyu EM, Evrenkaya R, Mungen E. Familial Mediterranean fever-related nephrotic syndrome and successful full-term pregnancy. *Archives of medical research*. 2006;37(1):178-80.
109. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatric Clinics of North America*. 2005;52(2):577-610.
110. Öner A, Erdoğan Ö, Demircin G, Bülbül M, Memiş L. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*. 2003;18(6):521-6.
111. Wallace S, Ertel N. Occupancy approach to colchicine dosage. *Lancet*. 1970;2(7685):1250.
112. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, et al. Familial Mediterranean fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(6):985-9.
113. Yalcinkaya F, Özçakar Z, Tanyildiz M, Elhan A. Familial Mediterranean fever in small children in Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;29(4).
114. Berkun Y, Wason S, Brik R, Butbul Y, Ben-Chetrit E, Hashkes P, et al. Pharmacokinetics of colchicine in pediatric and adult patients with familial Mediterranean fever. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2011;25(4):1121-30.
115. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-e83.

- 116.Collard M, Sellal F, Hirsch E, Mutschler V, Marescaux C. Recurrent aseptic meningitis in periodic disease or Mollaret's meningitis?]. *Revue neurologique*. 1991;147(5):403.
- 117.Lauer E, Widmer C, Versace F, Staub C, Mangin P, Sabatasso S, et al. Body fluid and tissue analysis using filter paper sampling support prior to LC-MS/MS: Application to fatal overdose with colchicine. *Drug testing and analysis*. 2013.
- 118.Lachmann H, Şengül B, Yavuzşen T, Booth D, Booth S, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology*. 2006;45(6):746-50.
- 119.Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(4):509.
- 120.Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):677-82.
- 121.Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(12):3924-31.
- 122.Harris R, Marx G, Gillett M, Kark A, Arunanth S. Colchicine-induced bone marrow suppression: treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *The Journal of emergency medicine*. 2000;18(4):435-40.
- 123.Majeed HA CJ, Khuffash FA, Hijazi Z. Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). . *J Pediatr*. 1990 116(6):997-9.
- 124.Koşan C, Özkan B. Once-daily use of colchicine in children with familial Mediterranean fever. *Clinical pediatrics*. 2004;43(7):605-8.