



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA
GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ: TEK MERKEZ
DENEYİMİ

Dr. Muhammed TEKTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA
GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ: TEK MERKEZ
DENEYİMİ

Dr. Muhammed TEKTAŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Semanur ÖZDEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023

TEŞEKKÜR

Çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde tecrübelerinden faydalandığım, çalışmanın bilimsel temeller ışığında ilerlemesini sağlayan, fikirleriyle beni yönlendiren, tez hocam sayın Doç. Dr. Semanur ÖZDEL'e,

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde destek ve katkılarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Esra BAĞLAN'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, birlikte tecrübe kazandığımız, eşkıdemlerim ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Hem kardeşim hem meslektaşım Dr. Mehmet Ebrar TEKTAŞ ve Dr. Feyza TEKTAŞ BIŞGIN'e,

Bu günlere gelmem için gecesini gündüzüne katan, haklarını ödeyemeyeceğim annem Meral TEKTAŞ ve babam Kadir TEKTAŞ'a,

Tüm dertlerimi hafifleten, yol arkadaşım, eşim Havva Nur TEKTAŞ'a,

Hayatımın en güzel hediyesi, mesleğime baba gözüyle bakmamı sağlayan, göz bebeğim, oğlum Abdulkadir'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Muhammed TEKTAŞ

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Genetik.....	4
2.1.5. Patogenez.....	5
2.2. KLİNİK BULGULAR	6
2.2.1. Ateş.....	7
2.2.2. Karın Ağrısı.....	7
2.2.3. Göğüs Ağrısı.....	8
2.2.4. Eklem Ağrısı.....	9
2.2.5. Cilt Tutulumu.....	9
2.2.6. Kas Tutulumu.....	9
2.2.7. Skrotal Tutulum.....	10
2.2.8. Baş Ağrısı ve Aseptik Menenjit.....	10
2.2.9. Splenomegali ve Hepatomegali.....	10
2.2.10. Pelvik Tutulum ve İnfertilite.....	11
2.2.11. Ailevi Akdeniz Ateşi ile İlişkili Hastalıklar.....	11
2.3. TANI.....	12
2.3.1. Laboratuvar Bulguları.....	17
2.3.2. Genetik Değerlendirme.....	17

2.4. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	18
2.5. AYIRICI TANI.....	20
2.6. AMİLOİDOZ.....	21
2.7. TEDAVİ.....	22
2.7.1. Kolşisin	22
2.7.2. Biyolojik Ajanlar.....	24
2.8. GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ.....	27
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	41
KAYNAKLAR.....	44
EKLER.....	55
Ek-1 Etik Kurul Onayı.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	59

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ASC	: Apoptosis Associated Speck-like Protein With a Caspase Recruitment Domain
BK	: Beyaz Küre
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısında
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CINCA	: Kronik İnfanıl Nörolojik Kutanöz Artropati
CK	: Kreatin Kinaz
CRP	: C-reaktif protein
CYP3A4	: Sitokrom P3A4
EEG	: Elektroensefalografide
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ELE	: Erysipelas Like Erythema
EMG	: Elektromiyografi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: The European Alliance of Associations for Rheumatology
GSDMD	: Gasdermin-D
Hb	: Hemoglobin
HIDS	: Hiperimmünglobulin D Sendromu
HSP	: Henoch-Schönlein Purpura
Ig G1	: İmmünglobulin G1
IgAV	: İmmünglobulin A vaskülit

IL-1	: İnterlökin-1
IL-18	: İnterlökin-18
IL-1α	: İnterlökin-1 alfa
IL-1β	: İnterlökin1-beta)
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
JİA	: Juvenil İdiyopatik Artrit
MEFV	: Mediterranean Fever
NLRP3	: Nod-benzeri Reseptör Protein 3
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
PAN	: Poliarteritis Nodoza
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz stomatit, Farenjit
PLT	: Trombosit Sayısı
SAA	: Serum Amiloid A
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
TRAPS	: Tümör Nekrosis Faktör Reseptörü İlişkili Sendrom
USG	: Ultrasonografi
WBC	: White Blood Cells

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tel Hashomer Tanı Kriterleri.....	13
Tablo 2. Livneh Tanı Kriterleri.....	14
Tablo 3. Ailevi Akdeniz Ateşi Yalçınkaya-Özen Tanı Kriterleri.....	15
Tablo 4. Eurofever-PRİNTÖ Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Sınıflandırma Kriterleri.....	16
Tablo 5. Eurofever-PRİNTÖ Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Sınıflandırma Kriterleri.....	16
Tablo 6. Modifiye PRAS Ailevi Akdeniz Ateşi Şiddet Skoru.....	18
Tablo 7. Modifiye MOR Ailevi Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalık Ağırlık Skoru.....	19
Tablo 8. Ailevi Akdeniz Ateşi Uluslararası hastalık Ağırlık Skorlama Sistemi (ISSF).....	19
Tablo 9. Aile Öyküsünün Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 10. Klinik Bulguların Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 11. Hastaların Genetik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması.....	32
Tablo 12. Grupların Cinsiyet, Klinik Başlangıç ve Tanı Yaşı Açısından Karşılaştırılması.....	33
Tablo 13. Grupların Klinik Bulgular Açısından Karşılaştırılması.....	34
Tablo 14. Grupların Hastalık Şiddeti ve Tedaviye Yanıtının Karşılaştırılması.....	34
Tablo 15. Grupların Ataksız Dönemde Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnterlökin 1-Beta (IL-1 β) Salınımının Şematik Gösterimi.....	6
Şekil 2. Cinsiyete Göre Dağılım.....	30
Şekil 3. Ailevi Akdeniz Ateşi modifiye PRAS ve MOR Hastalık Şiddet Skorları.....	32



ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuklarda Genotip-Fenotip İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif kalıtılan, tekrarlayan ateş, poliserozit, artrit veya erizipel benzeri cilt bulguları ile karakterize, en sık görülen monogenik otoinflatuar hastalıktır. Özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler olmak üzere Doğu Akdeniz kökenli insanlarda daha sık görülmektedir. Bu etnik dağılım ve otozomal resesif kalıtılması AAA'da genetik üzerine çalışmaları yoğunlaştırmıştır. 16. kromozomun kısa kolunda yer alan *MEFV* geni ve pyrin proteininin keşfi genetik açıdan en önemli gelişme olmuştur. *MEFV* genindeki mutasyonların hastalığın seyri ve klinik yanıtı etkisi olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz AAA hastalarını; hastalığın seyri, klinik bulgular, tedaviye yanıt, laboratuvar sonuçları, *MEFV* geni mutasyonları, hastalık şiddeti açısından değerlendirerek, AAA'da genotip-fenotip ilişkisini aydınlatmaya katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya; SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Romatoloji Kliniği'nde, 01.02.2017-01.02.2022 tarihleri arasında Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile takip edilen, patojenik veya olası patojenik *MEFV* mutasyonu saptanan, 916 pediatrik hasta dahil edildi. Retrospektif olarak hasta dosyaları incelenerek demografik veriler, klinik bulgular, laboratuvar ve genetik sonuçları, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları değerlendirildi. *MEFV* geni mutasyon sonuçlarına göre egzon 10 homozigot veya egzon 10 birleşik heterozigot mutasyonu olanlar 1. Grubu, diğer *MEFV* mutasyonlarına sahip hastalar 2. Grubu oluştur. Genotipin fenotip üzerine etkisini değerlendirmek için bu iki grup demografik veriler, hastalık seyri, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları ve tedaviye yanıt ve hastalık ağırlık skorları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 916 hasta (485 kız, 431 erkek) dahil edildi. Hastalarımız güncel yaş ortalaması $14,3 \pm 5,2$ idi. 1.Grupta 563 hasta (egzon 10 homozigot veya egzon 10 birleşik heterozigot), diğer *MEFV* gen mutasyonu izlenen 2. Grupta ise 353 hasta mevcuttu.

1. Gruptaki hastalarda AAA semptomları daha erken yaşta başlıyor, ateş, göğüs ağrısı, atralji, artrit, egzersiz ile bacak ağrısı ve erizipel benzeri eritem istatistiksel anlamli olarak daha sık görülüyordu. 1. Gruptaki hastalarda MOR ve PRAS hastalık şiddet skoru daha ağır, biyolojik ajan kullanımı daha sık, kolşisin tedavisi öncesi ve sonrası atak sayısı daha yüksek, kolşisin tedavisi sonrası atak süresi istatistiksel anlamli olarak uzundu.

Sonuç: Ailevi Akdeniz ateşi hastaları *MEFV* geni mutasyonları açısından değerlendirildiğinde; egzon 10 homozigot veya egzon 10 birleşik heterozigot mutasyonu olan hastaların, diğer *MEFV* mutasyonu taşıyan hastalara göre, hastalığın daha erken yaşta başladığı, atak sayısının daha fazla olduğu, klinik bulguların çoğunluğunun daha sık görüldüğü, tedavi yanıtının daha az ve hastalığın daha şiddetli olduğu görülmüştür. Sonuç olarak çalışmamız genotipik varyantın fenotip üzerine etkisi olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, genotip, pediatrik

ABSTRACT

Genotype-Phenotype Correlation in Children with Familial Mediterranean Fever: Single Center Experience

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common autosomal recessively inherited monogenic autoinflammatory disease characterized by recurrent fever, polyserositis, arthritis or erysipelas-like skin manifestations. It is more common in people of Eastern Mediterranean origin, especially Jews, Turks and Armenians. This ethnic distribution and autosomal recessive inheritance have intensified studies on the genetics of FMF. The discovery of the *MEFV* gene and pyrin protein located on the short arm of chromosome 16 has been the most important genetic development. Mutations in the *MEFV* gene have been thought to have an effect on the course of the disease and clinical response.

In this study, we aimed to contribute to the elucidation of the genotype-phenotype correlation in FMF by evaluating the FMF patients followed in our clinic in terms of disease course, clinical findings, response to treatment, laboratory results, *MEFV* gene mutations and disease severity.

Materials and Methods: In this study, 916 pediatric patients with a diagnosis of FMF and pathogenic or likely pathogenic *MEFV* mutations who were followed up in the Pediatric Rheumatology Clinic of SBÜ Dr. Sami Ulus Obstetrics, Gynecology, Pediatrics Training and Research Hospital between 01.02.2017-01.02.2022 were included. Demographic data, clinical findings, laboratory and genetic results, treatments and treatment responses were evaluated retrospectively by reviewing the patient files. According to the mutation results of the *MEFV* gene, patients with exon 10 homozygous or exon 10 compound heterozygous mutation constituted Group 1, and patients with other *MEFV* mutations constituted Group 2. To evaluate the effect of genotype on phenotype, demographic data, disease course, clinical findings, laboratory results, response to treatment and disease severity scores were compared in these two groups.

Results: Our study included 916 patients (485 girls, 431 boys). The mean current age of our patients was 14.3 ± 5.2 years. Group 1 included 563 patients (exon 10 homozygous or exon 10 compound heterozygous) and Group 2 included 353 patients with other *MEFV* gene mutations.

In Group 1 patients, FMF symptoms started at an earlier age and fever, chest pain, atralgia, arthralgia, arthritis, leg pain with exercise and erysipelas-like erythema were statistically significantly more frequent. Patients in Group 1 had more severe MOR and PRAS disease severity scores, more frequent use of biologic agents, higher number of attacks before and after colchicine treatment, and statistically significantly longer duration of attacks after colchicine treatment.

Conclusion: When evaluated in terms of *MEFV* gene mutations in FMF, patients with exon 10 homozygous or exon 10 compound heterozygous mutation have an earlier onset of the disease, a higher number of attacks, a higher frequency of the majority of clinical findings, a lower response to treatment and a more severe course of the disease compared to patients with other *MEFV* mutations. In conclusion, our study shows that genotypic variant has an effect on phenotype.

Keywords: Familial Mediterranean fever, genotype, pediatric

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), otozomal resesif kalıtım özelliklerine sahip, seröz zarlardaki inflamasyona bağlı olarak meydana gelen ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, ciltte erizipel benzeri eritem gibi bulgularla seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır (1, 2). Doğu Akdeniz kökenli milletler olan Türkler, Ermeniler, Araplar, Yahudilerde ve bu milletlerden ayrılan toplumlarda 1/250-1/1000 arasında değişen sıklıklarda izlenmektedir (3, 4). Hastalık büyük oranda 20 yaşından önce başlangıç göstermektedir (5). Ailevi Akdeniz ateşi ataklar halinde seyreden bir hastalık olup atakların temel özellikleri; 6-96 saat süren atağın kendiliğinden gerilemesi, atak arası dönemde semptomların görülmemesi ve atak aralıklarının düzensiz olmasıdır (6). Tanı, semptomlardan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrit, özgeçmişte ailede AAA varlığı sorgulanarak, temel olarak klinik üzerinden koyulmaktadır (7).

Ailevi Akdeniz ateşinde hastalığa sebep olan temel etken ve mortalitenin en önemli nedeni amiloidoz gelişimidir (8). Amiloidoz böbrekler başta olmak üzere dalak, karaciğer, gastrointestinal sistem, kalp vb. organ ve sistemlerde geri dönüşümsüz tutulum yapmaktadır (9). 1972 yılında Emir Özkan ve aynı yıl Goldfinger tarafından kolşisinin AAA tedavisinde etkin olduğu bulunmuştur (10, 11). Günümüzde de AAA tedavisinde ilk seçenek olan kolşisin, amiloidoz gelişimini engellemektedir (12).

Etnik köken ve otozomal resesif kalıtımı bilinen AAA'da genetik açıdan en önemli ilerleme 1997 yılında AAA'dan sorumlu *MEditerranean FeVer* (MEFV) geni ve pyrin proteinin keşfi ile olmuştur (13, 14).

MEditerranean FeVer geni üzerine yoğunlaşan çalışmalarda egzon 10 mutasyonları olan M694V, M680I mutasyonları olan hastalarda hastalık şiddetinin daha fazla olduğu, M694 homozigot mutasyonu olan hastalarda daha sık artralji ve artrit geliştiğine yönelik sonuçlar elde edilmiştir (9, 15, 16). Bu sonuçların yanında klinik olarak mutasyon saptanmayan hastalarda AAA kliniğinin olması, *MEFV* geni homozigot hastalarda hastalık izlenmemesi, *MEFV* mutasyonu taşıyıcısı bireylerde

de hastalık kliniğinin olması hem AAA'nın genetik geçişi hem de genotip-fenotip ilişkisinde tam olarak aydınlatılamamış alanlar oluşturmuştur.

Bizde bu çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz AAA hastalarını; hastalığın seyri, klinik bulgular, tedaviye yanıt, laboratuvar sonuçları, *MEFV* geni mutasyonları, hastalık ağırlık skoru açısından değerlendirerek, AAA'da genotip-fenotip ilişkisini aydınlatmaya katkıda bulunmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz ateşi, otozomal resesif kalıtılan, tekrarlayan ateş, poliserozit, artrit veya erizipel benzeri cilt bulguları ile karakterize, en sık görülen monogenik otoinflatuar hastalıktır (1, 2). Özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler olmak üzere Doğu Akdeniz kökenli insanlarda daha sık görülmektedir (4, 17, 18).

2.1.2. Tarihçe

Dünya literatüründeki ilk AAA olgusu 1908 yılında Mosenthal ve Janeway tarafından 16 yaşında Yahudi asıllı bir kız çocukta 'sıra dışı peritonit' olarak tanımlanmıştır (19). Daha sonra 1945 yılında Siegal tarafından 'benign paroksizmal peritonit' adı altında olgu serisi yayınlanmıştır. Siegal bu olgu serisinde periyodik ateş, cerrahi patoloji düşündürecek kadar şiddetli karın ağrısı, daha az sıklıkla eşlik eden göğüs ağrısı tariflemiştir (20). Ülkemizde ise ilk kez 1946 yılında Abrevay Marmaralı erişkin bir hastada AAA'yı 'Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu' olarak tanımlamıştır (21). 1948 yılında Reiman, hastalığı 'Periyodik Hastalık' olarak nitelendirirken, 1951 yılında Catton ve Mamou ailevi geçişli olduğunu ve 1956 yılında ise amiloidoz ile ilişkisini tespit etmiştir (22). 1958 yılında Heller ve Sohar bu klinik duruma 'Ailevi Akdeniz Ateşi' adını vermiştir. Yine aynı yazarlar 3 yıl sonra hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını tespit etmişlerdir (18, 23). İlk kez 1972 yılında Emir Özkan ulusal bir dergide ve yine aynı yıl Goldfinger uluslararası bir dergide kolşisinin hastalığın ataklarını ve amiloidoz gelişimini önlemede etkili olduğunu bildirmişlerdir (10, 11, 24). Hastalıkla ilgili en önemli gelişmelerden birisi 1997 yılında hastalıktan sorumlu genin bulunmuş olmasıdır. 16. kromozomun kısa kolundaki *MEditerranean FeVer (MEFV)* geni ve pyrin proteini Fransız AAA konsorsiyumu ve uluslararası AAA komisyonu tarafından farklı çalışmalarda aynı dönemde tespit edilmiştir (13, 14). Ailevi Akdeniz ateşi üzerine yapılan çalışmaların

MEFV geni üzerine yoğunlaşılmasının sonucu olarak 2007 yılında pyrin proteinin inflamasyonu kaspaz-1 aktivasyonu ve interleokin-1 β üzerinden sağladığı tespit edilmiştir (25).

2.1.3. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz ateşi, Doğu Akdeniz kökenli toplumlarda daha sık görülmektedir. Türkler, Ermeniler, Yahudiler ve Araplar en sık etkilenen etnik gruplardır. En yüksek prevalansa sahip gruplardan biri olan Türk toplumunda hastalığın yaklaşık 1:1000 oranında görüldüğü ve 1:5 gibi yüksek oranlarda da taşıyıcılık olduğu bildirilmiştir. Ermenilerde prevalans 1:500 olarak bildirilmiştir (3, 4, 17, 18, 26). Yahudiler arasında Sefardik Yahudilerinde görülme sıklığı 1/250 iken amiloidoz gelişiminin ve tedaviye direncin bu toplumlarda daha fazla olduğu bilinmektedir (27).

2.1.4. Genetik

Ailevi Akdeniz ateşi monogenik kalıtım gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır (28). 1997 yılında iki bağımsız grup tarafından 16. kromozomun kısa kolunda pozisyonel klonlama ile hastalıktan sorumlu olan *MEFV* geni keşfedilmiştir (29). *MEditerranean FeVer* geni, 10 ekzondan oluşur ve pyrin proteinini kodlar (13, 14). Klasik AAA kliniği *MEFV* geninin 10. egzonundaki biallelik missens mutasyonlar nedeniyle oluşur. Bu mutasyonların işlev kazanım mutasyonları olduğu gösterilmiştir (30).

MEditerranean FeVer geni ile ilgili *infevers* veri tabanında 400'e yakın varyant mevcuttur (31). Bu varyantlardan yaklaşık %10'unun hastalığa neden olabilecek patojenik mutasyon olduğu bilinmektedir (32, 33). Patojenik mutasyonlar sıklıkla 10. egzonda yerleşir ve en sık görülenler M694V, M680I, V726A ve M694I mutasyonlarıdır (17, 34). Önemi halen tartışılmakta olan varyantlardan en sık görüleni 2. egzonda bulunan E148Q mutasyonudur. Bu mutasyonların isimlendirmeleri yapılırken ilk harf normalde olması gereken aminoasiti, sonrasındaki sayı aminositin sırasını, son harf ise yerine geçen aminoasiti temsil

etmektedir. Örneğin: M694V; 694. sıradaki metiyonin yerine valin geçtiğini ifade etmektedir.

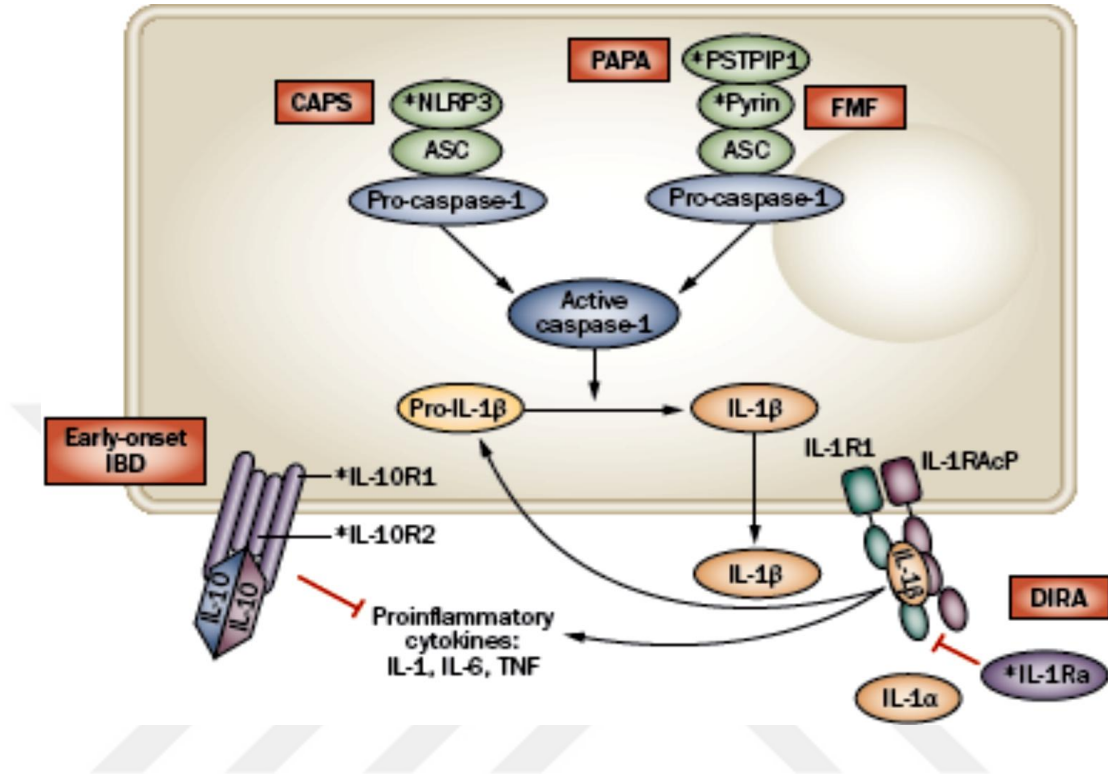
Mutasyonların görülme sıklıkları toplumlar arasında farklılıklar gösterir. Örneğin Türklerde ve Yahudilerde en sık görülen M694V mutasyonuyken, Araplarda M694I, Ermenilerde ise M694V ve M680I mutasyonları daha sık görülür (32, 35-38).

Günümüzdeki yaygın inanış hastalığın otozomal resesif geçiş gösterdiğidir ancak kalıtsal özellikleri karmaşıktır. Çünkü AAA hastalarının yaklaşık %30'unun heterozigot mutasyona sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca otozomal dominant geçen bazı *MEFV* varyantlarının olduğu ileri sürülmüştür. Yine heterozigot mutasyonu olup asemptomatik seyreden hastalarda subklinik inflamasyon görülebilmektedir (39, 40). Bu veriler AAA'nın genetik açıdan kendine özgü özellikleri olan bir hastalık olduğunu düşündürmüştür; bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

2.1.5. Patogenez

Ailevi Akdeniz ateşi doğal immün sistem hastalığıdır (1, 2). Hastalığın patogenezini açıklamada en büyük ilerleme 16. kromozomun kısa kolunda yer alan *MEFV* geninin kodladığı pyrin proteinin bulunması ile olmuştur. Pyrin proteini 781 aminoasitten oluşmakta, inflamasyon ve apoptozun kontrolünü sağlamaktadır. Pyrin aktive olduğunda N-terminal ucundaki PYD bölgesi inflamazom adaptör proteini olan ASC (apoptosis associated speck-like protein with a caspase recruitment domain) ile bağlanır. C-terminal ucundaki B30.2/SPRY bölgesi ise kaspaz-1 ile direkt olarak etkileşen bölgedir. Kaspaz-1 aktivasyonu ile inflamasyon kaskadı tetiklenir. Artan İnterlökin 1-Beta (IL-1 β) hipotalamusu uyarak ateşe, karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezine ve serozal zarlarda endotel ve makrofaj aktivasyonu ile lökosit kemotaksisi ve adezyonunda artışa neden olur. Peritonit kaynaklı karın ağrısı, plevra ve perikardın inflamasyonuna bağlı göğüs ağrısı, sinovite bağlı artrit görülür (41-43). Kaspaz-1 aktivasyonu ile gasdermin-D (GSDMD) üzerinden plazma membranında porlar açılarak pyroptosis olarak isimlendirilen inflamatuvar hücre

ölümü de sağlanmaktadır. Bu hipotez AAA atakların 72 saat içinde kendiliğinden durmasını açıklamaktadır (44).



Şekil 1. İnterlökin 1-Beta (IL-1 β) Salınımının Şematik Gösterimi (45).

Pyrin proteini inflamasyonun temelini oluşturan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını, mikrotübüllerin aktive olmasını ve adezyonunu engellemektedir. Pyrin proteini C5a üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Yeterli düzeyde pyrin olduğunda C5a inaktivitör salınımı da yeterli olmaktadır. C5a, pyrin ile ilgili defektlerde kontrolsüz aktive olduğunda nötrofil aktivasyonu, lökosit göçü olmakta yine kontrol edilemeyen inflamasyon ile karşılaşmaktadır (46).

2.2. KLİNİK BULGULAR

Ailevi Akdeniz ateşi tekrarlayan ateş; seröz zarlardaki inflamasyona bağlı karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, artralji, miyalji; cilt tutulumuna bağlı erizipel benzeri eritem; skrotal tutulumla bağlı epididimoorşit gibi ataklarla seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır (1, 6, 26). Bu ataklar genellikle 12-72 saat sürmekte ve kendiliğinden

sonlanmaktadır (47). Ataklar arasında hastalar yakınmasız olup bu durum hastalığın tanı almasında önemli bir bulgudur (12). Atak sıklığı hastalar arasında ve hastanın kendi atakları arasında değişkenlik göstermekle birlikte, haftada 1 ataktan yılda 1 atağa kadar geniş bir aralığa sahiptir (26, 48). Ataklar sıklıkla kendiliğinden oluşur. Ama bazı hastalarda enfeksiyonların, duygusal stresin, ağır egzersizlerin, menstruasyonun ve gebelik gibi durumların ataklara sebep olabildiği gösterilmiştir (49).

Hastalık çoğunlukla erken yaşlarda başlamaktadır. Hastaların %60'ında 10 yaşından önce, %90'ında ise 20 yaşından önce klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Yakınma başlama yaşı ortalama 4 yaştır (5). Erkeklerde kızlara göre 1,1-2,6 oranında daha fazla görülmektedir (26, 50).

2.2.1. Ateş

Ailevi Akdeniz ateşinde ateş en sık görülen klinik bulgudur. Hastaların %90'ından fazlasında görülür (5, 34). Otuz sekiz derece ve üzeri, 12-72 saat süren ateş atakları AAA için tipiktir. Özellikle 12-36 ay arası çocukların bir kısmında sadece ateş atakları görülebileceği unutulmamalıdır. Hastaların çok az bir kısmında ataklarda ateş görülmeyebilir, yine bazı hastalarda özellikle tedavi aldığı dönemlerde ataklara ateş eşlik etmeyebilir (34, 51). Bu yüzden tekrarlayan ateş atakları ile seyreden hastalarda ayırıcı tanıda AAA mutlaka akla gelmelidir.

2.2.2. Karın Ağrısı

Karın ağrısı peritonda meydana gelen inflamasyona bağlı %90-95 sıklıkta görülen bir bulgudur (5, 26). Genellikle bölgesel olarak başlar ve daha sonra tüm karında yaygın ağrıya sebep olur. Karın ağrısının şiddeti hastadan hastaya değişebilmektedir. Hafif olabileceği gibi rebound, defans, batın distansiyonu gibi şiddetli bir klinikle karşımıza gelebilir (12, 34). Hastalar peritoneal irritasyondan dolayı hareketsiz ve fleksiyon pozisyonunda kalabilirler. Özellikle tanı almamış hastalarda karın ağrısı akut apandisit ve kolesistit gibi akut batın tabloları ile

karışabilmekte ve bu hastalara laparoskopi, apandektomi, kolesistektomi gibi gereksiz girişimsel işlemler yapılabilmektedir (52). Ayrıca AAA tanılı hastalarda her karın ağrısı atak olarak düşünülmemeli, AAA hastalarının da ayrıca apandisit olabileceği hiçbir zaman unutulmamalıdır.

Tekrarlayan karın ağrısı olan hastalarda periton sıvısında meydana gelen eksuda; peritonda fibröz yapışıklıklara neden olmaktadır. Nadiren olarak görülse de bazı hastalarda gelişen bu peritoneal yapışıklıklar ince bağırsak obstrüksiyonuna, mekanik ileusa sebebiyet verebilmektedir (53, 54). Peritoneal inflamasyonda bağırsak peristaltizmi azalmakta, bu durum bazı hastalarda atak döneminde kabızlığa neden olabilmektedir. Daha az görülmekle birlikte bazı hastalarda atak anında ishal başlamakta, atak dışında da kolşisinin yan etkisi olarak ishal şikayeti görülebilmektedir (55).

2.2.3. Göğüs Ağrısı

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında göğüs ağrısı sıklığı etnik gruplara göre değişmektedir. Görülme sıklığı %30 ile %85 oranında bildirilmiştir (17, 26, 34). Plevrada meydana gelen inflamasyon sonucu geliştiği düşünülmektedir. Genellikle hastalar tek taraflı göğüs ağrısı tarifleseler de nadiren iki taraflı da olabilmektedir. Sıklıkla 12-72 saat sürer. Plevral inflamasyon sonucu plevral efüzyon da görülebilir. Plevral efüzyonu olan hastalarda solunum seslerinde azalma, lateral dekübitis veya iki yönlü akciğer grafisinde sinüslerde kapanma ve akciğer ultrasonografisinde (USG) plevral sıvı saptanabilir (51, 56). Derin inspirasyonda plevral irritasyona bağlı olarak göğüs ağrısında artış olur. Hastalar ağrıyı azaltmak için daha sık nefes alıp verip yüzeysel solunum yaparlar. Göğüs ağrısının nadir görülen sebeplerinden biri de %0,7 oranında görülen perikardittir. Elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) ile perikardiyal efüzyon ve perkardit bulguları tespit edilebilir (57).

2.2.4. Eklem Ağrısı

Ailevi Akdeniz ateşi, ateş ve karın ağrısından sonra %25-75 ile en sık eklemleri tutar. Eklem tutulumu olan hastaların tamamına yakınında ateş de vardır (17, 58). Atralji, artritiden daha sık görülmektedir. Çocuklarda erişkinlere göre artrit atakları daha sık görülür. Ailevi Akdeniz ateşinde artrit tipik olarak monoartiküler, asimetrik, gezici olmayan artrit şeklindedir ve sıklıkla sekel bırakmadan iyileşir. Çoğunlukla alt ekstremit eklemleri tutulur; ayak bileği, diz, kalça ve sakroiliak eklem en sık tutulum izlenen eklemlerdir (59). Sıklıkla akut artrit şeklindedir ama %5-10'luk grupta bir aydan uzun süren kronik artrit görülebilmektedir (60).

2.2.5. Cilt Tutulumu

Cilt tutulumu %12-40 oranında görülmektedir (61). Cilt tutulumu en sık erizipel benzeri eritem (ELE) olarak isimlendirilen kırmızı plak şeklindeki, ağrılı ve sıcak vasıfta ayak bileğinde, ayak dorsumunda, tibia ön yüzeyinde görülen ödemli düzgün sınırlı 10-15 cm uzunluğunda kızarıklıktır. Erizipel benzeri eritem, AAA'ya özgün bir bulgudur. Bu yüzden tanı koymada önemlidir. Erizipel benzeri eritemin olduğu eklemde sıklıkla artrit ve artralji de görülür. Erizipel benzeri eritem dışında AAA'lı hastalarda nadir de olsa oral aft, psöriyatik döküntü, eritoma nodozum vb. döküntüler de görülebilmektedir. Oral aft ve diğer cilt döküntüleri Japonlarda ve Avrupa ülkelerinde daha sık rapor edilmiştir (61).

2.2.6. Kas Tutulumu

Miyalji %20-30 oranında görülmektedir. Çoğunlukla alt ekstremiteleri tutan kas ağrısına sıklıkla egzersiz, uzun süre ayakta kalma vb. gibi durumlar sebep olmaktadır. Kas ağrısı sıklıkla 1-2 saat ile 2 gün sürer. İstirahat ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) semptomların gerilemesini sağlamaktadır (62-64).

Uzamış febril miyalji daha nadir olarak gören, 6-8 haftaya kadar devam eden miyalji şikayetine ateşin de eşlik ettiği önemli bir tablodur. Hastaların bu dönemde eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz belirteçleri

oldukça yüksektir. Tanısında kas tutulumu ile seyreden diğer hastalıklardan farklı olarak bir kas enzimi olan kreatin kinaz (CK) değerinde yükseklik olmaması, elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsi sonucunun normal olması önemlidir (65, 66).

2.2.7. Skrotal Tutulum

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında skrotal tutulum nadir olarak görülmektedir. Skrotumda tek taraflı olarak şişlik ve ağrıya neden olabilmektedir (67). Skrotum tutulumu sonucu opere edilen hastalarda; peritonun skrotuma uzanan ve devamı niteliğinde olan, tunica vajinaliste inflamasyon ve ödem saptanmıştır. Ailevi Akdeniz ateşine bağlı skrotal tutulum cerrahi operasyon gerektirecek bir patoloji olmadığı için; testis torsiyonu vb. acil operasyon planlanan vakalarda ayırıcı tanı yapılması önemlidir. Skrotal tutulum atakları nadiren de olsa orşite neden olmakta, ayrıca sık tekrar eden skrotum tutulum sonucu hidrosel, testisin dolaşımını sağlayan damarlarda strangülasyon sonucu testis kaybı ile sonuçlanan olgular da mevcuttur (68).

2.2.8. Baş Ağrısı ve Aseptik Menenjit

Baş ağrısı AAA hastalarında sık rastlanmayan bir bulgudur. Genellikle baş ağrısı hafif şiddette seyreder. Meningeal irritasyon bulgularının olması ve beyin omurilik sıvısında (BOS) protein ve hücre artışı ile seyreden aseptik menenjit tablosunda şiddetli baş ağrısı görülebilmektedir (69). Yine de aseptik menenjit ile AAA arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konulamamıştır (70). Baş ağrısı ve ateş şikayeti dışında febril nöbetler (Elektroensefalografide (EEG) bozukluk olan), iskemik inme, psödotümör serebri, optik nörit ve amiloid oftalmoplejisi çok nadir olarak görülebilmektedir (71).

2.2.9. Splenomegali ve Hepatomegali

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında inflamasyona ikincil olarak %30 oranında splenomegali saptanmaktadır. Çok az görülmekle birlikte dalakta meydana gelen amiloidozis de splenomegaliye neden olmaktadır. Hepatomegali, splenomegali kadar sık izlenmemekle birlikte %3 oranında görülebilmektedir (4, 17).

2.2.10. Pelvik Tutulum ve İnfertilite

Kolşisin düzensiz kullanımı veya kolşisin direnci gibi sebeplerle sık atak geçiren kadın hastalarda pelvik yapışıklıklar, fallot tüplerinde meydana gelen tıkanıklıklar fertilitiyi olumsuz olarak etkiler. Gebelik sürecinde meydana gelen karın ağrısı atakları da abortusa sebep olabilmektedir. Ailevi Akdeniz ateşinin uzun dönem komplikasyonu olan amiloidozis; kadınlarda overlerde, erkelerde testislerde tutulum yaparak infertiliteye sebep olabilir (72, 73).

2.2.11. Ailevi Akdeniz Ateşi ile İlişkili Hastalıklar

Vaskülitler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ve kronik inflamatuvar artritler AAA tanılı hastalarda, toplumun geneline oranla daha sık görülmektedir (59). İmmünglobulin A vaskülit (IgAV [Henoch-Schönlein Purpura (HSP)]), juvenil idiopatik artrit (JİA), poliarteritis nodoza (PAN) gibi hastalıkların AAA'lı hastalarda sık görülmesinin; artmış inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (74-76). Eşlik eden hastalıkların bir kısmı ise AAA ile doğrudan ilişkili hastalıklardır. Renal amiloidozis ve diğer organların amiloidozisi, apendektomi, hepatosplenomegali, sakroiliit bu hastalıklara örnek olarak verilebilir.

İmmünglobulin A vaskülitinin genel toplumdaki prevalansı %0,05-%0,8 iken AAA hastalarında yapılan çalışmalarda prevalansı %2,6-%7 olarak raporlanmıştır (76-78). Ülkemizde 80 IgAV tanılı çocuk hastada yapılan bir çalışmada hastaların %34'ünde (n=27) heterozigot *MEFV* taşıyıcılığı saptanmıştır. Bu çalışmada *MEFV* mutasyonu olan ve olmayan IgAV hastaları karşılaştırılmış olup mutasyon olan hastalarda ESR ve CRP değerleri daha yüksek, artrit atakları daha sık saptanmıştır. Ailevi Akdeniz ateşi patogenizinden sorumlu ve inflamasyona neden olan *MEFV* geninin IgAV hastalarında yüksek saptanması AAA hastalarında IgAV prevalansının yüksek olmasını açıklayabilir (79).

Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda PAN prevalansı 4-6/100.000 iken AAA hastalarında bu oran %1 ile genel popülasyondan 150-250 kat daha yüksektir (76, 80). Poliarteritis nodozası olan 29 çocuk hastada yapılan bir çalışmada *MEFV*

mutasyonu hastaların 11'inde (%28) saptanmış olup bu durum AAA'ya PAN'ın sık eşlik eden hastalıklardan olmasını açıklayabilir (81).

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında İBH genel topluma göre daha sık olarak görülmektedir. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı olmayan ve klinik olarak da AAA bulguları göstermeyen crohn hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %25,7'sinde *MEFV* mutasyonu saptanmıştır (82). Crohn hastalığı eşlik eden ve eşlik etmeyen AAA hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada crohn hastalığı eşlik eden AAA hastalarının eşlik etmeyenlere göre daha sık atak geçirdikleri ve bu hastalarda amiloidozis oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. İnflamatuvar barsak hastalıklarına AAA eşlik ettiğinde hastaların kliniklerinin daha ağır olduğu ve kolşisin tedavisi sonrası hastaların kliniğinde düzelme olduğu bilinmektedir (83, 84). Ailevi Akdeniz ateşi hastalığından sorumlu olan *MEFV* geni gibi İBH'dan sorumlu gen olan *NOD2/CARD15* geni de 16. kromozomda bulunmaktadır. *NOD2/CARD15* geninden sentezlenen proteinlerin *MEFV* geninden sentezlenen pyrin proteini ile apoptoz ve sitokinler üzerine benzer etkilerinin olması bu iki hastalığın arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır (85).

2.3. TANI

Ailevi Akdeniz ateşine klinik bulgularla tanı konulmaktadır. Hastaların atakta ve atak arasında değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Aile öyküsü, genetik testler ve etnik köken tanısı desteklemekte kullanılmaktadır. Tanı kriterleri ilk kez 1967 yılında Sohar ve ark. tarafından geliştirilmiştir (5). Bu tanı kriterleri hastaların klinik izlemi üzerinden oluşturulmuştur. Kriterlerde Akdeniz havzasından özellikle Sefardik Yahudi ve Ermeni toplumunda, tekrarlayan ateş, ateşe eşlik eden karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı varlığı ve bu klinik tablonun başka bir hastalık ile açıklanamaması baz alınmıştır (86). Daha sonra Sohar ve ark. bu tanı kriterlerini genişletmiş; uygun klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı, uygun etnik gruptan olma, kolşisine yanıt ve başka bir nedenle açıklanamayan amiloidoz gibi maddeler eklenerek 1997 yılında Tel Hashomer adı verilen yeni kriterleri (Tablo 1) yayınlamışlardır (87).

Tablo 1. Tel Hashomer Tanı Kriterleri (87).

Majör kriterler	Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları AA tipi amiloidoz varlığı (başka bir sebebe bağlı olmayan) Düzenli kolşisin tedavisinden yanıt alınması
Minör Kriterler	Tekrarlayan ateş atakları Erizipel benzeri eritem varlığı Birinci derece yakınında AAA* öyküsü olması
Kesin tanı	En az 2 majör kriter veya 1 majör + 2 minör kriter varlığı
Olası tanı	1 majör + 1 minör kriter varlığı

*AAA: Ailevi Akdeniz ateşi

1998 yılında Avi Livneh ve ark. tarafından Livneh adı verilen yeni tanı kriterleri (Tablo 2) oluşturulmuştur (88). Livneh tanı kriterlerinin Tel Hashomer tanı kriterlerinden farkı daha kapsamlı olması, atipik atakları kapsamaması ve diğer tanılarının dışlanma şartı olmamasıdır.

Tablo 2. Livneh Tanı Kriterleri (88).

Majör Kriterler	Minör Kriterler
1-4'teki tipik ataklar 1. Peritonit (jeneralize) 2. Plevrit (tek taraflı) veya perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4. Tek başına ateş 5. İnkomplet abdominal ataklar	1. İnkomplet göğüs ağrısı atakları 2. İnkomplet artritis atakları 3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı 4. Kolşisine iyi yanıt
Tipik Ataklar	İnkomplet Ataklar
1. Tekrarlayıcı (aynı şekilde 3'ten fazla) 2. Ateşli (rektal, 38 derece veya daha yüksek) 3. Kısa süreli (12 saat-3 gün)	Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi veya ikisi bakımından; tipik ataklardan farklı, ağrılı ve tekrarlayıcı ataklardır. 1. Normal vücut ısısı olması veya 38 dereceden düşük ateş 2. Klasik nöbetlerden daha uzun veya daha kısa nöbetler 3. Abdominal ataklar sırasında peritonit bulgularının olmaması 4. Lokalize abdominal ataklar 5. Kalça, diz, ayak bileği dışındaki eklemleri tutan artritis
Destekleyici Ölçütler	
1. Ailede Ailevi Akdeniz ateşi öyküsü 2. Uygun etnik köken 3. Atakların yirmi yaşından önce başlaması 4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak 5. Atakların kendiliğinden geçmesi 6. Ataklar arası semptom olmaması 7. Ailede akraba evliliği öyküsü 8. Lökosit sayısı, sedimentasyon, serum amiloid A, fibrinojen düzeylerinden bir veya daha fazlasında yükseklik ile seyreden geçici inflamatuvar yanıt 9. Tekrarlayan proteinüri, hematüri 10. Gereksiz appendektomi veya tanısal laparotomi öyküsü	
Kesin tanı: 1 veya daha fazla majör ölçüt veya 2 veya daha fazla minör ölçüt veya 1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici ölçüt veya 1 minör ölçüt ile birlikte destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesinin varlığı gereklidir.	

Her iki tanı kriterinin de yayınlandıkları yıllar göz önüne alındığında moleküler analizler tanı kriterleri içerisinde yer almamaktaydı. Ayrıca bu kriterler daha çok erişkinler için geliştirilmiş kriterler olduğu için çocuklarda uygulanması zordu. Bu yüzden çocuk hastalar için yeni tanı kriterleri ihtiyacı doğmuştu. 2009 yılında Yalçınkaya ve ark. tarafından ilk defa çocuk hastalara yönelik olarak kriterler

yayınlanmıştır (Tablo 3) (7). Yalçinkaya-Özen kriterleri hem sade hem de kullanımının kolay olması nedeni ile dikkat çekici olmuştur. Türk hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Yalçinkaya kriterlerinin %88,8 duyarlılığı, %92,2 özgüllüğü olduğu gösterilmiştir. Livneh ve Tel Hashomer kriterlerine göre duyarlılığı düşük olsa da özgüllüğü yüksektir (89).

Tablo 3. Ailevi Akdeniz Ateşi Yalçinkaya-Özen Tanı Kriterleri (7).

1- Ateş: En az 3 defa tekrar eden, aksiller ölçümde 38 derece üzeri 6-72 saat süren ateş,
2- Karın Ağrısı: En az 3 defa tekrar eden, 6-72 saat süren karın ağrısı,
3- Göğüs Ağrısı: En az 3 defa tekrar eden, 6-72 saat süren göğüs ağrısı,
4- Artrit: En az 3 defa tekrar eden, 6-72 saat süren artrit,
5- Aile hikayesinde Ailevi Akdeniz ateşi olması.

Kesin Tanı: En az 2 kriterin karşılanması

Ailevi Akdeniz ateşi geninin ve pyrin proteininin bulunmuş olması AAA'nın patogenezinin anlaşılmasında çığır açmasına rağmen tanı kriterlerinde beklenen etkiyi yaratmamıştı. Bunun başlıca sebepleri; Ailevi Akdeniz ateşinin sık görüldüğü toplumlarda taşıyıcılığın fazla olması ve heterozigot hasta grubunun olmasıydı. Klinik bulgularla AAA tanısı alan ama *MEFV* mutasyonu saptanmayan ya da *MEFV* mutasyonu homozigot olan ama klinik bulgusu olmayan hastalar tanımlanmıştır. Bu bağlamda genetik analizler daha çok tanı aşamasında kararsız kalınmış ya da etnik kökeni AAA için sık görülen toplumlardan olmayan hastaların tanı almasına yardımcı olmak için kullanılmaktadır.

Livneh kriterleri, Tel-Hashomer kriterleri ve Yalçinkaya-Özen kriterleri mutasyon ve etnik köken verilerini içermemektedir. Bu kriterler, Ailevi Akdeniz ateşi prevalansının yüksek olduğu toplumlarda oluşturulmuştur ve moleküler analizleri içermemektedir. 2019 yılında tekrarlayan ateş ile seyreden otoinflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısı ve sınıflandırılması için Eurofever/PRINTO kriterleri (Tablo 4,5) yayınlandı (90). Bu kriterlerde hastalar öncelikle genetik analiz yapılan ve yapılmayan olarak iki gruba ayrıldı. Genetik analiz yapılmayan grupta kriterlere Doğu Akdeniz etnik kökenli olmak eklendi ve ayırıcı tanı için olmaması gereken

özellikler belirtildi. Genetik analizi çalışılmış olan hastalarda mutasyon sonucuna göre karşılaması gereken kriter sayısı değiştirildi ve olmaması gereken özellikler açısından değerlendirme yapılmadı. İki patojenik mutasyonun varlığında AAA tanısı genellikle sorunsuz olmakla birlikte, Ailevi Akdeniz ateşi otozomal çekinik bir kalıtıma sahip olduğu için, tipik bir AAA fenotipine sahip hastaların %30 kadarının sadece bir mutasyon taşıdığı bilinmektedir. Bir mutasyon varlığında tanıda klinik tecrübe önem kazanır. Aftöz stomatit, ürtikeryal ve makülopapüler döküntü, ağrılı lenf nodları AAA tanısını dışlayıcı olarak yer almıştır.

Tablo 4. Eurofever-PRINTO Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Sınıflandırma Kriterleri (90).

Olması AAA* için destekleyici kriterler.	Olmaması AAA için destekleyici kriterler.
Etnik kökeni Doğu Akdeniz olması	Aftöz stomatit
1-3 gün süren atak	Ürtikeryal döküntü
Göğüs Ağrısı	Makülopapüler döküntü
Karın Ağrısı	Ağrılı lenf nodları
Artrit	

****En az 6 destekleyici kriter olması gereklidir.**

****Genetik testi yapılmamış hastalar için.**

*AAA: Ailevi Akdeniz ateşi

Tablo 5. Eurofever-PRINTO Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Sınıflandırma Kriterleri (90).

1-3 gün süren atak
Artrit
Göğüs ağrısı
Karın Ağrısı

****Doğrulanmış *MEFV** genotipi (Homozigot veya birleşik heterozigot, patolojik veya olası patolojik *MEFV* genotipi) olanlarda en az 1 kriter**

****Doğrulacık olamayan *MEFV* genotipi (Heterozigot tek allelde patolojik *MEFV* genotipi veya bir allelde patolojik *MEFV*, diğerk allelde önemi belirsiz mutasyon veya her iki allelde de önemi belirsiz mutasyon varlığı) olanlarda en az 2 kriter**

****Genetik test yapılmış hastalar için kullanılan kriterlerdir.**

**MEFV*: *MEditerranean FeVer*

2.3.1. Laboratuvar Bulguları

Ailevi Akdeniz ateşi için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ataklar sırasında nötrofil baskın lökositoz; ESR, CRP, serum amiloid A (SAA), fibrinojen, beta-2 mikroglobulin gibi akut faz proteinlerinde artış olmaktadır (17, 91, 92). Sitokinlerden interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin 6 (IL-6) ve Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α) artmaktadır (92, 93). Bunun dışında glomerülonefrit ve amiloidoz sonucu idrar tetkikinde proteinüri ve hematüri saptanabilmektedir. Sıklıkla atak döneminde yüksekliği görülen bu akut faz proteinlerinin, bazı hastalarda ataklar arası dönemde veya asemptomatik olarak seyreden hastalarda da yüksek olarak seyrettiği farkedilmiş, bu durum subklinik inflamasyon olarak ifade edilmiştir (94).

2.3.2. Genetik Değerlendirme

Ailevi Akdeniz ateşi düşünülen her hastaya genetik test yapılmasının gerekliliği tartışılmış, genetik testlerin maliyeti ve mutasyon çeşitliliği nedeniyle ancak seçilmiş hastalarda analizlerin yapılması fikrini ön plana çıkarmıştır. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı olan hastaların %5-10'luk kısmında mutasyon saptanmaması, %15-30'luk kısmında tek mutasyon saptanması, %60-80'lik kısmında her iki allelede mutasyon saptanması genetik testlerin tanıdaki yerini kısıtlamıştır (95-97).

Klinik olarak AAA tanısı koymakta şüphede kalınan, etnik kökeni ve aile öyküsü olmayan hastalarda tanıyı desteklemek amacıyla genetik test kullanılmaktadır (32). 2019 Eurofever/PRİNTO kriterlerinde de hastaların genetik test sonucu kriter olarak eklenmiş, ama bu kriterler tanı kriteri olarak değil; klinik sınıflandırma ve ayırıcı tanıda destekleme amaçlıdır (90). En sık görülen MEFV mutasyonları 10. ekzonda M694V, M680I, V726A, M694I ve 2. ekzonda E148Q'dur (17, 34).

2.4. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ailevi Akdeniz ateşi hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde Pras (Tablo 6) ve Mor'un (Tablo 7) skorum sistemi kullanılmaktadır. Pras ve ark. 1998 yılında daha ağır seyreden hastaların klinik izleminden yola çıkarak hastalığı daha erken yaşta başlayanların, daha sık atak geçirenlerin, daha yüksek doz kolşisine ihtiyaç duyanların, daha sık eklem tutulumu ve erizipel benzeri eritem atakları yaşayanların daha şiddetli hastalığa sahip olduklarını gösterdiler (98).

Tablo 6. Modifiye PRAS Ailevi Akdeniz Ateşi Şiddet Skoru (98).

Semptom başlangıç yaşı	11-20 yaş	2 puan
	3-10 yaş	3 puan
	<3 yaş	4 puan
1 ayda meydana gelen atak sayısı	<1	1 puan
	1-2	2 puan
	>2	3 puan
Artrit	Akut	2 puan
	Uzamış	3 puan
Erizipel benzeri eritem varlığı		2 puan
Amiloidoz varlığı		3 puan
Kolşisin dozu	<1 mg/m ²	0 puan
	1 mg/m ²	1 puan
	>1 mg/m ²	2 puan
	>2 mg/gün (yanıtsız)	3 puan
3-5 puan= Hafif		6-8 puan= Orta
		≥9 puan= Ağır

2005 yılında Mor ve ark. Pras skorlamasından farklı olarak organ disfonksiyonu ve fiziksel etkiyi de ekledikleri yeni bir skorum sistemi geliştirdiler (99). Her iki skorum sistemi de erişkin hastalara yönelik olduğu için Özen ve ark. tarafından her iki skorum sistemi de çocuk hastalara yönelik olarak modifiye edildi (100). Bu iki skorum sistemi aynı hasta grubuna uygulandığında birbiriyle uyumlu sonuçlar vermemiştir. Hastaların genetik sonuçları ile her iki hastalık ağırlık skorunun korele olmaması nedeniyle 2016 yılında uluslararası AAA hastalık ağırlık skorum sistemi (ISSF) oluşturulmuştur (Tablo 8) (101, 102).

Tablo 7. Modifiye MOR Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalık Ağırlık Skoru (99).

Atakta birden fazla bölgenin etkilenmesi (atakların en az 1/4'ünde)	1 puan
Hastalık süresince ikiden fazla bölgenin etkilenmesi	1 puan
Atakların kontrolünde 1 mg/m ² den fazla kolşisin gerekliliği	1 puan
Hastalık sürecinde 2'den fazla pleürit atağı	1 puan
Hastalık sürecinde 2'den fazla ELE* atağı	1 puan
Hastalık başlangıcının 10 yaş ve altında olması	1 puan
0-1 puan	Hafif
2 puan	Orta
3-4-5-6 puan	Ağır

*ELE: Erizipel benzeri eritem

Tablo 8. Ailevi Akdeniz Ateşi Uluslararası hastalık Ağırlık Skorlama Sistemi (ISSF) (101).

		Puan
1. Kronik sekel (amiloidoz, anemi, büyüme geriliği, splenomegali)		1
2. Organ disfonksiyonu (AAA* nedenli nefrotik düzeyde proteinüri)		1
3. Organ Yetmezliği (AAA'ya sekonder kalp, böbrek vb. yetmezlikler)		1
4. Atak sayısı	Ayda 1-2 atak	1
	Ayda 2'den fazla atak	2
5. Son atağın üstünden 2 hafta geçtikten sonra yada ataksız dönemde akut faz reaktanlarının artması (CRP, SAA,Sedimentasyon, Fibrinojen) (1 ay ara ile en az 2 defa)		1
6. Akut atak esnasında 2'den fazla tutulum (perikardit, plörit, peritonit, sinovit, ELE, myalji, testis tutulumu vb.)		1
7. Hastalık izleminde ≥ 2 farklı atak tipi (izole ateş, plörit, perikardit, sinovit, ELE, testis tutulumu, myalji vb.)		1
8. 1 yılda ≥ 3 atağın 72 saatten uzun devam etmesi		1
9. Egzersizle beraber bacak ağrısı (diğer sebepler dışlandıktan sonra egzersiz veya uzun süre ayakta durma sonrası ağrı		1
≤ 2 puan: Hafif		3-5 puan: Orta
		≥ 6 puan: Ağır

ISSF: The international severity scoring system for familial Mediterranean fever.

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

ELE: Erizipel benzeri eritem

CRP: C-reaktif protein

SAA: Serum amiloid A

Pras ve Mor skorlamalarına göre ISSF'nin duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olarak bulunmuştur. AAA tanılı çocuk hastalarda da hastalık ağırlığının belirlenmesi, tedavinin düzenlenmesi için kullanılmasının uygun olduğu belirtilmiştir (101, 103).

2.5. AYIRICI TANI

Ailevi Akdeniz ateşi ayırıcı tanısında ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit yapabilen tüm hastalıkları düşünmek gerekmektedir.

Ateş yakınmasının en sık görülen nedenlerinden olan enfeksiyonlar, maligniteler, vaskülitler, immün yetmezlikler vb. nedenler dışlandıktan sonra AAA gibi tekrarlayan ateş ile seyreden otoinflamatuvar hastalıklarla ayırıcı tanı yapmak gerekir (104). Bu grup hastalıklardan olan Hiperimmünglobulin D Sendromu (HIDS), Periyodik Ateş, Aftöz stomatit, Farenjit (PFAPA), Tümör Nekrosis Faktör Reseptörü İlişkili Sendrom (TRAPS), Kronik İnfanıl Nörolojik Kutanöz Artropati Sendromu (CINCA Sendromu), Muckle-Wells Sendromu hem tekrarlayan ateş seyri hem de otoinflamatuvar olmaları nedeniyle ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir.

Karın ağrısı ile seyreden akut batın patolojilerinden akut apandisit, akut kolesistit, akut pankreatit, batında apse gibi durumlar ile AAA atağı ayırıcı tanısı yapmak gerekir. Laboratuvar tetkiklerinden akut faz proteinlerinin seyri, abdomen USG ve abdomen Bilgisayarlı Tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri, Ailevi Akdeniz ateşinde ağrının tekrarlayıcı ve kendiliğinden gerileyici özelliği tanıda yardımcı olmaktadır. Bu tetkiklerin ayırıcı tanıda yetersiz kaldığı durumlarda tanısal laparoskopi uygulanabilmekte, bazı AAA atakları apendektomi ve kolesistektomi ile sonuçlanabilmektedir (52).

Vaskülitlerin abdominal tutulumu da karın ağrısına sebep olmakta; poliarteritis nodosa, Behçet hastalığı, immünglobulin A vaskülit daha uzun ağrı süresi ve multisistem tutulumu ile AAA'dan ayrılmaktadır.

Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda anamnez, fizik muayene ve gerekirse görüntüleme yöntemleri ile pnömoni dışlanmalıdır. Ateş ve göğüs ağrısının birlikte görüldüğü miyokardit ve perikardit göğüs ağrısı ataklarında dışlanmalıdır.

Ailevi Akdeniz ateşinde eklem tutulumu daha çok alt ekstremiteleri etkileyen monoartiküler, asimetrik, gezici olmayan, sekel bırakmadan iyileşen özelliktedir (59). Bundan dolayı özellikle monoartiküler tutulumu olan tüm artrit yapan nedenler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Septik artrit, osteomyelit, Brusella artrit, reaktif artrit, akut romatizmal ateş, Lyme hastalığı, JIA, kemik ve hematolojik maligniteler akılda tutulmalıdır. ELE ile başvuran hastalarda ise etkilenen bölgede ısı artışı ve hassasiyet olması nedeni ile yumuşak doku enfeksiyonları ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

2.6. AMİLOİDOZ

Ailevi Akdeniz ateşinde gelişen amiloidoza sekonder amiloidoz denir ve AAA'da mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli unsurdur (8). Karaciğerde akut faz reaksiyonları sonucu sentezlenen SAA'nın monositlerden salınan enzimlerle reaksiyona girerek amiloide dönüştüğü düşünülmektedir (105). Amiloid birikimi ilk önce böbreklerde başlamaktadır. Daha sonra dalak, karaciğer, gastrointestinal sistem, kalp, testis, tiroid dokusu gibi organ ve sistemlerde de birikerek geri dönüşümsüz hasar gelişmektedir (62). Böbreklerde amiloid birikimi asemptomatik proteinüri ile başlar, daha sonra nefrotik sendrom ve daha da ilerlerse son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Progresif nefropati süreci 2-13 yıl sürebilmektedir (5).

Amiloid gelişimine neden olan genetik faktörler değerlendirildiğinde en önemli risk faktörünün M694V mutasyonu taşımak olduğu gösterilmiştir. Ama daha sonra yapılan çalışmalarda diğer mutasyonların da amiloidoza neden olduğu görülmüştür (62). Amiloidoz gelişimi açısından diğer risk faktörleri; ailede AA tipi amiloidoz olan birey olması, M694V homozigot mutasyon taşımak, AAA tanısını geç almak, etnik kökeni Türk-Arap-Ermeni olmaktır (106). Çok merkezli yapılan bir çalışmada sekonder amiloidoz için majör risk faktörünün ikamet edilen ülke

olduğunu, bebek ölüm hızı yüksek olan ülkelerde amiloidoz riskinin de yüksek olduğu tespit edilmiştir (106).

Kolşisin tedavisi öncesinde AAA hastalarında %60 oranında amiloidoz görülürken bu oran kolşisin tedavisi sonrası azalmıştır (24, 107). Hastaların daha kolay tanı alması, tedaviye ulaşma ve uyumun daha iyi sağlanması ile amiloidoz insidansı azalmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda 2004 yılında %8,6; 2005 yılında %12,9; 2022 yılında ise %0,3 oranında amiloidoz saptanmıştır (15, 26, 58).

Amiloidozun kesin tanısı etkilenen organdan yapılan biyopsinin histopatolojik incelemesi ile konulmaktadır. Sık tutulum olması nedeni ile böbrek biyopsisi sık yapılırsa da minör tükrük bezlerinden, rektal mukozadan, abdominal yağ dokudan veya tutulan diğer organlardan biyopsi yapılabilir.

2.7. TEDAVİ

2.7.1. Kolşisin

Kolşisin AAA tedavisinde kullanılmaya başlanmadan önce Gut hastalığı tedavisinde kullanılıyordu. Gut hastalarında eklem ağrısı ve karın ağrısında etkisinin görülmesi üzerine; 1972 yılında ülkemizde Emir Özkan ve ark. 14 vakalık seri ile yine aynı yıl Goldfinger ve ark. 5 vakalık seri ile kolşisinin AAA tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (10, 11, 24).

Kolşisin farklı mekanizmalar ile inflamasyonu baskılar, lökosit fonksiyonlarına etki eder. Dimer formundaki tübül moleküllerine bağlanır; mikrotübül fonksiyonlarını değiştirir; sonuçta sitokin salınımını, hücre göçünü ve hücre içi haberleşmeyi etkileyerek inflamatuvar hücrelerin etkisini baskılar (108). Nötrofillerden salınan L-selektin, endotelden salınan E-selektin ve kemotaksisi sağlayan lökotrien B4 salınımını azaltarak nötrofillerin adezyon, migrasyon ve kemotaksis yapmaları engeller (109, 110). Ayrıca Nod-benzeri Reseptör Protein 3 (NLRP3) inflamazom aktivitesini ve dolayısıyla kaspaz-1 oluşmasını, bunun sonucunda da IL-1 β ve interlökin 18'i (IL-18) azaltarak inflamasyonu baskılamaktadır (111).

Ailevi Akdeniz ateşi tedavisinde kolşisin altın standarttır. Atak sıklığını, atak şiddetini ve atak süresini azaltır. Amiloidoz gelişimini önler (47, 112). Tüm AAA hastalarına tanı anında kolşisin başlanması önerilmektedir. Kolşisin inflamasyonu baskıladığı için sadece atak döneminde kullanılması atak gelişmesini engellemez. Düzenli olarak kullanılması önerilmektedir (113-115). Ailevi Akdeniz ateşinde en önemli mortalite sebeplerinden birisi olan amiloidozun gelişmesini önlediği gibi amiloidoz gelişen hastalarda proteinürinin gerilemesini de sağlamaktadır (12).

Kolşisin AAA hastalarının yaklaşık %5 ile 10'unda atakları engelleyememekte dolayısıyla beklenen etki görülememektedir. Bu hasta grubunda atak gelişimini engellemese de amiloidoz gelişimini engellediği için kolşisinin toksik bir etkisi görülmediği sürece yaşam boyu kullanımına devam edilmesi önerilmektedir (58).

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında inflamasyonun baskılanması, atağın ve amiloidozun önlenmesi için tavsiye edilen başlangıç dozu hasta yaşına göre belirlenir. 5 yaş altı hasta grubunda 0,5 mg/gün, 5-10 yaş aralığındaki hastalarda 1 mg/gün, 10 yaş üzeri hastalarda ise 1,5 mg/gün önerilmektedir. Hastanın klinik cevabına göre kolşisin dozu 0,25 mg/gün artırılabilir; çocuk hastalarda 2 mg/gün, erişkin hastalarda 3 mg/gün'ün üzerine çıkılması önerilmemektedir (116-118).

Kolşisinin en sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem üzerindedir. İshal, bulantı, kusma, karın ağrısına neden olabilir. Nadir olarak mitoz üzerindeki etkisinden dolayı kemik iliği baskılanması, bunun sonucu nötropeni, anemi, trombositopeni, görülebilir. Ayrıca geçici alopesi, rabdomiyoliz, azospermiye de neden olabilir (113, 115, 119).

Kolşisin karaciğer ve enterositlerdeki sitokrom P3A4 (CYP3A4) ile ayrıca karaciğer, enterositler, böbrekler ve kan beyin bariyerinde bulunan P-glikoproteinlerle metabolizma olur. Hem yağda çözünür olması nedeni ile %40 oranında albümin ile taşınması hem de kalsiyum kanal blokörleri, antifungaller gibi ilaçların CYP3A4 üzerinden; siklosporin vb ilaçların P-glikoprotein üzerinden metabolize olmasından dolayı ilaç etkileşimi fazladır, bu yüzden karaciğer ve böbrek

yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve doz ayarlaması yapılması gerekmektedir (120-122).

Kolşisin AAA tedavisinde amiloidoz gelişimini engellediği kanıtlanan tek ilaçtır. Amiloidoz gelişmeden hastaların tanı alması ve tedaviye başlanması mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir.

Ailevi Akdeniz ateş hastalarının büyük çoğunluğu kolşisinden etkin fayda görse de %5-10 hastada kolşisine yanıt alınamaz veya kolşisin yan etkileri görülmesi nedeniyle kolşisin kullanılamaz (116, 123). Ama kolşisin dirençli diyebilmek için kolşisinin etkin dozda ve düzenli kullanımından emin olunmalı; malnutrisyon, atakları tetikleyen nedenler, hastanın hayat kalitesine atakların etkisinin detaylı olarak değerlendirmesi gerekir (124, 125). Kolşisin tedavisine direnç tanım olarak 2016 yılında Avrupa Romatizmal Hastalıklar ile Savaş Cemiyeti [The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)] tarafından; kolşisini hastanın tolere ettiği en yüksek dozdan kullanmasına rağmen 6 aylık dönemde ayda bir atak ve üzeri sıklıkta atak geçirmesi olarak tanımlandı (116). Ama bu tanımlada subklinik, ataksız seyreden ama akut faz yüksekliği devam eden hasta grubunu kapsamamaktaydı. Bu yüzden 2020 yılında farklı bir çalışma grubu tarafından yeni bir tanımlama geliştirildi. Buna göre kolşisini en yüksek tedavi dozunda kullanan hastalarda son 3 ay içinde ayda bir ve üzeri atak sıklığı veya ataklar arası dönemde CRP veya SAA'nın yüksek seyretmesi kolşisin dirençli olarak tanımlandı. Ayrıca bu hastalarda CRP ve SAA yüksekliğini açıklayacak diğer sebeplerin dışlanması ve mümkünse ataktan 2 hafta sonra bu değerlere bakılması gerektiği belirtildi (126). Kolşisin dirençli veya kolşisin intoleransı olan hastalarda tedavide biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (127, 128).

2.7.2. Biyolojik Ajanlar

İNERLÖKİN-1 İNHİBİTÖRLERİ

İnflamasyonda IL-1β'nın rol almasından dolayı tedaviye dirençli AAA hastalarında IL-1 inhibitörleri alternatif tedavilerin başında gelmektedir (129).

Anakinra, IL-1 reseptörü üzerinde antagonist etki oluşturarak interlökin-1 alfa (IL-1 α) ve IL-1 β 'nin etkisini azaltır. Dirençli kolşisin tedavisinde en sık kullanılan IL-1 inhibitörüdür. Etki süresi kısa, yarılanma ömrü 4-6 saat olması nedeniyle tedavide günlük enjeksiyon gerekmektedir. Bu durum tedaviye uyumu azaltmaktadır. Ancak menstrasyon vb durumlarda tetiklenen atakları olan hastalarda profilaktik olarak kısa süreli kullanımı olabilmektedir (130, 131).

Kanakinumab, insan kaynaklı serumdan elde edilen immunglobulin G1 (IgG1) özelliğinde monoklonal bir antikordur. Sadece IL- β üzerinden etki göstermesi, yarılanma ömrünün 26 gün olması anakinradan farklı özellikleridir. Hastalara 4-8 haftada bir enjeksiyon yapılmaktadır. Hastalarda günlük enjeksiyona göre tedavi uyumu çok daha iyidir (132, 133).

Rilonacept IL-1 β ve IL-1 α nın IL-1'e bağlanmasını tuzak reseptör işlevi ile engel olmaktadır. IL-1 inhibisyonu için daha az kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Haftalık enjeksiyon şeklinde tedavi uygulanmaktadır (134).

Ailevi Akdeniz ateşi tedavisinde kullanımı yeni olan bu tedavilerin yapılan çalışmalarda hastaların hayat kalitesini arttırdığı, atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Amiloidoz gelişmiş hastalarda ise böbrek fonksiyonlarına olumlu etkisi olduğu ve proteinüride azalma olduğu görülmüştür (135).

İTERLÖKİN-6 (IL-6) İNHİBİTÖRLERİ

Tosilizumab, IL-6 reseptörlerini hedef alan bir monoklonal antikordur. Kanakinumab gibi insan kaynaklıdır. IL-6 reseptörlerin baskılanması akut faz proteinlerinin üretimini azaltarak atak gelişimini engellemektedir (136).

TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA İNHİBİTÖRLERİ

Kronik artrit ve sakroiliit gibi nedenlerle TNF- α inhibitörü kullanan AAA hastalarının da atak sayısında azalma görülmüştür (137, 138). Adalimumab, etanercept, infliksimab gibi TNF- α inhibitörleri bulunmasına karşın bu konuda henüz yeteri kadar çalışma yoktur.

Kolşisin tedavisine dirençli hastalarda bu biyolojik tedavilerin uzun dönem etkileri henüz bilinmediği için kolşisin tedavisinin de eş zamanlı olarak devam edilmesi önerilmektedir.

2.8. GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında halen genotip-fenotip ilişkisi tam olarak bilinmese de genotipik varyantın fenotipe etkisini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Fenotipik olarak AAA ile uyumlu olan ama *MEFV* mutasyonu saptanmayan ya da her iki allelde de *MEFV* mutasyonu olan ama klinik olarak AAA bulguları olmayan hastaların olması tam bir genotip-fenotip ilişkisi olmadığını göstermektedir. Literatürde *M694V* ve *M680I* mutasyonları olan hastalarda yakınmaların daha erken başladığını, atak sıklığı ve şiddetinin daha fazla olduğunu, sekonder amiloidozun daha sık görüldüğünü ve kolşisine yanıtın daha az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (15, 16, 139). Ülkemizde yapılan bir çalışmada *M694V* homozigot mutasyonuna sahip hastalarda artrit ve artraljinin daha fazla olduğu görülmüştür (9). Ailevi Akdeniz ateşi'nin sık görülmediği toplumlarda ekzon 10 mutasyonlarının daha az görüldüğü, ekzon 10 dışındaki diğer ekzonlarda da AAA için patolojik mutasyonların daha az tespit edildiği bildirilmiştir (140).

Genotipik etkinin fenotipe etkisinde çevresel faktörleri anlayabilmek için Almanya'da ve Türkiye'de yaşayan Türk AAA çocukları karşılaştırıldığında Türkiye'de yaşayan hastalarda, hastalığın daha ağır seyrettiği görülmüştür. Ayrıca aynı çevrede büyüyen ikiz kardeşlerde farklı klinik izlenmesi hastalıkta kişiye özel fenotip geliştiğine işaret etmektedir (141). Amiloidoz gelişiminde çevresel etkinin rolüne Ermenistan'da yaşayan Ermenilerde amiloidoz görüldükçe Amerika'da yaşayan Ermenilerde amiloidoz görülmemesi örnek verilmektedir. Yaşanılan ülkenin amiloidoz gelişiminde en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi (EAH) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Bilim dalında yapılmıştır.

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ

Çalışmaya 01.02.2017- 01.02.2022 tarihleri arasında SBÜ Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Bilim dalında Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile izlenen, dahil edilme kriterlerine uygun çocuk hastalar alındı.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda yer almaktadır.

Dahil edilme kriterleri:

- 1- Yalçınkaya-Özen kriterlerine göre AAA tanısı almış,
- 2- En az 6 ay takip edilmiş,
- 3- Düzenli kontrollerine gelen,
- 4- En az 1 patojenik mutasyonu olan
- 5- 18 yaşından küçük hastalar dahil edilmiştir.

Dışlama Kriterleri:

- 1- Yalçınkaya-Özen kriterlerini karşılamayan,
- 2- Genetik analiz yapılmamış ve tanısında şüphe olan,
- 2- Patojenik *MEFV* mutasyonu olmayan,
- 3- 18 yaşından büyük hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastanemizde takipli 944 AAA hastası tespit edilmiş, bu hastalardan genetik test çalışılmış ama sonucunu ıbraz etmeyen 13 hasta, her iki allele de mutasyon saptanmayan 12 hasta ve sadece R202Q polimorfizmi saptanan 3 hasta çalışma dışı bırakılmış, kalan 916 hasta üzerinden çalışmamız tamamlanmıştır.

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, genetik sonuçları hasta formuna kaydedilmiştir. Hastaların atakta ve atak arasında beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı ile ESR, CRP, SAA değerleri kaydedilmiştir. Hastaların almış olduğu tedaviler ve dozları, tedavi öncesi ve sonrası klinik durumu hasta dosyasından değerlendirilerek kaydedilmiştir.

Kolşisin tedavisine yanıt değerlendirilirken hastalar 2 gruba ayrıldı: Kolşisin sonrası atak sayısında %50 den fazla azalma olan ve subklinik inflamasyon izlenmeyen hastalar kolşisin yanıtı grubu, atak sayısında %50'den fazla azalma olmayan veya subklinik inflamasyon izlenen hastalar kolşisin yanıtı olmayan grubu oluşturdu.

Hastalık şiddetini değerlendirmek için modifiye PRAS ile modifiye MOR hastalık şiddet skorları kullanıldı.

Hastaların genetik analiz sonuçları; egzon 10 homozigot, egzon 10 birleşik heterozigot, egzon 10 heterozigot, egzon 10/non egzon 10 birleşik heterozigot, non egzon 10/non egzon 10 birleşik heterozigot, non egzon 10 homozigot ve non egzon 10 heterozigot olarak 7 sınıfa ayrılmıştır.

Genotip-fenotip ilişkisi karşılaştırılırken hastalar 2 gruba ayrılmıştır:

1. Grup; her iki allele de patojenik egzon 10 mutasyonu taşıyan grup (egzon 10 homozigot ve egzon 10 birleşik heterozigotlar),
2. Grup; Birinci grubun dışında kalan tüm *MEFV* mutasyonları olan AAA hastaları olarak oluşturulmuştur.

Gruplar demografik, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi yanıtı, hastalık ağırlık skorları açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamız Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 01.06.2022 Sayı: 2020-KAEK-141/359).

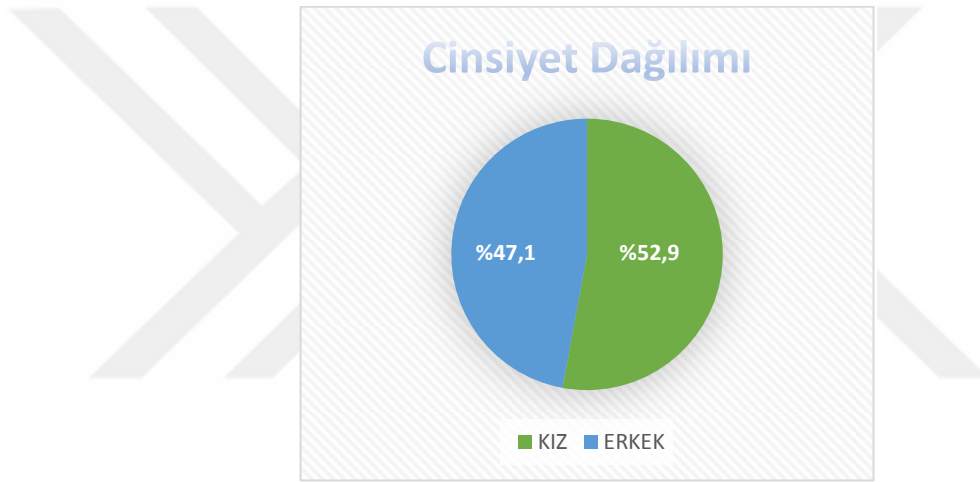
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programını kullanılarak değerlendirildi. Sayısal veriler ortalama±standart sapma veya median [minimum-maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. Nitel tüm değişkenler içi sayı ve yüzde değerleri tanımlayıcı istatistik olarak düzenlendi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Student t testi, ki kare testi veya Fisher kesin test ile araştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü, derecesini ve önemini ortaya koymak için Regresyon ve Korelasyon analizi yapıldı, $p<0,05$ istatistiksel açısından anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 01.02.2017 ile 01.02.2022 tarihleri arasında SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Romatoloji Kliniği'nde Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile takipli ve genetik olarak en az bir allelede *MEFV* mutasyonu saptanan 916 çocuk hasta dahil edilmiştir.

Bu çalışma 485'i kız (%52,9); 431'i erkek (%47,1) olmak üzere toplamda 916 çocuk hasta ile tamamlandı (Şekil 2).



Şekil 2. Cinsiyete Göre Dağılım.

Aile öyküsü değerlendirildiğinde hastaların %24,2'sinin anne-babasinda akrabalık, %64'ünün ailesinde AAA tanılı birey, %10,8'inin ailesinde ise amiloidoz tanılı birey bulunmaktaydı.

Tablo 9. Aile Öyküsünün Değerlendirilmesi.

n:916	n	%
Akraba Evliliği	222	24,2
Ailede AAA Öyküsü	586	64,0
Ailede Amiloidoz Öyküsü	99	10,8

Tablo 10. Klinik Bulguların Değerlendirilmesi.

Klinik Bulgular	n:916	%
Karın Ağrısı	828	90,4
Ateş	812	88,6
Atralji	279	30,5
Göğüs Ağrısı	163	17,8
Artrit	152	16,6
Myalji	123	13,4
Erizipel Benzeri Döküntü	107	11,7
Egzersiz ile Bacak Ağrısı	96	10,5
İshal	59	6,4
Erizipel Dışı Döküntü	56	6,1
Kabızlık	19	2,1
Uzamış Febril Myalji	16	1,7
Orşit	4	0,4
Perikardit	3	0,3
Amiloidoz	2	0,2

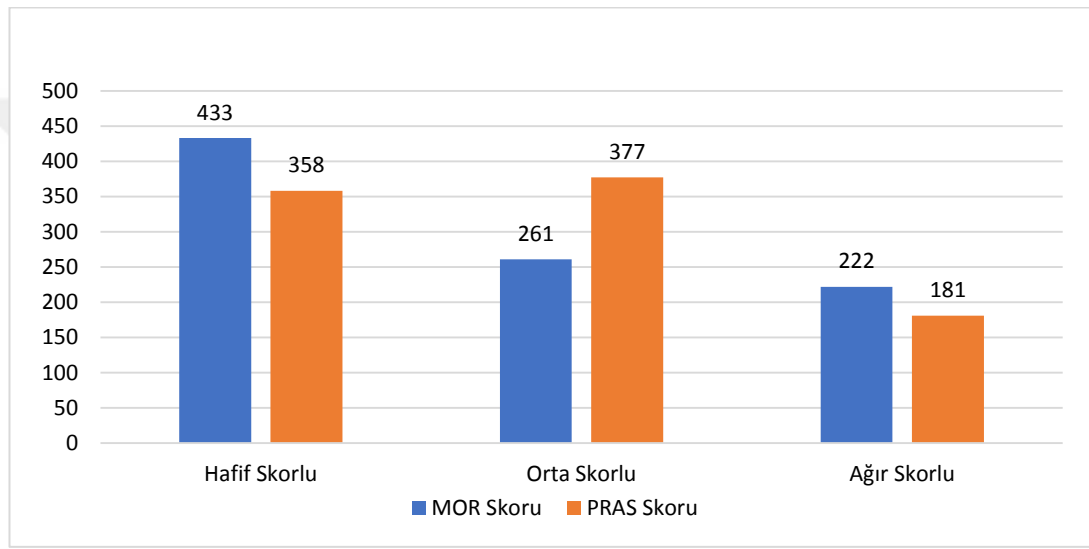
Hastaların klinik bulguları değerlendirildiğinde 828 hastada (%90,4) karın ağrısı, 812 hastada (%88,6) ateş, 279 hastada (%30,5) artralji en sık görülen semptomlardı. Hastaların diğer klinik bulguları Tablo 10'da gösterilmektedir. Hastaların %21,6'sına (n=198) en az 1 hastalık eşlik etmekteydi.

Hastaların yakınma başlama yaşları ve tanı alma yaşları sırasıyla ortalama $4,3 \pm 3,5$ yıl (min-max 0,1-17) ve $6,6 \pm 3,9$ yıl (min-max 0,5-18) idi. Hastaların yakınma başlamasından tanı alana kadar geçen süre ortalama $2,3 \pm 2,4$ yıl (min-max 0,1-16) idi.

Hastaların yıllık atak sayısı ortalaması kolşisin tedavisi öncesi $17,1 \pm 12,5$ iken kolşisin tedavisi sonrası $2,7 \pm 3,8$ 'di. Kolşisin tedavisi öncesi ataklar ortalama $3,0 \pm 3,6$ gün sürerken kolşisin tedavisi sonrası ortalama $1,4 \pm 1,1$ gün sürmekteydi.

Hastaların 822'si (%89,7) kolşisin yanıtlyken, 94'ü (%10,3) ise kolşisin yanıtızsıdı. Yüz otuz dokuz hasta (%15,2) kolşisin tedavisi ile birlikte biyolojik tedavi alıyordu.

Hastaların hastalık şiddet skorları değeriendirildiğinde modifiye MOR skoruna göre 222 (%24,2) hasta ağır, 261 (%28,5) hasta orta, 433 (%47,3) hasta hafif hastalık skoruna sahipken; modifiye PRAS skoruna göre 181 (%19,8) hasta ağır, 377 (%41,2) hasta orta, 358 (%39,1) hasta hafif ağırlık skoruna sahipti (Şekil 3).



Şekil 3. Ailevi Akdeniz Ateşi modifiye PRAS ve MOR Hastalık Şiddet Skorları.

Tablo 11. Hastaların Genetik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması.

Mutasyon	n:916	%
Egzon 10 homozigot	331	36,1
Egzon 10 birleşik heterozigot	232	25,3
Egzon 10 heterozigot	218	23,8
Egzon 10/non Egzon 10 birleşik heterozigot	86	9,4
Non egzon 10/non Egzon 10 birleşik heterozigot	11	1,2
Non egzon 10 homozigot	9	1
Non egzon 10 heterozigot	29	3,2

Hastaların genetik özellikleri değerlendirildiğinde (Tablo 11) en sık %36,1 (n=331) ile egzon 10 homozigot mutasyonu görüldü. Bunu sırasıyla 232 (%25,3) hasta ile egzon 10 birleşik heterozigot ve 218 (%23,8) hasta ile egzon 10 heterozigot mutasyonu olan grup takip etti. Grup1'de 563 hasta grup 2'de 353 hasta vardı. Bu iki grup karşılaştırıldığında aralarında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,362). Hastalar yakınma başlangıç yaşları açısından karşılaştırıldığında 1. grupta yakınmaların daha erken başladığı görüldü (p=0,001). Hastaların tanı alma yaşı ve tanı gecikmesi iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,053, p=0,060).

Tablo 12. Grupların Cinsiyet, Klinik Başlangıç ve Tanı Yaşı Açısından Karşılaştırılması.

		Grup 1 n=563	Grup 2 n=353	p
Cinsiyet	Kız	295	190	0,362
	Erkek	268	163	
Hastalık başlangıç yaşı (yıl), ort±SD		4,0±3,3	4,8±3,8	0,001
Tanı alma yaşı (yıl), ort±SD		6,4±3,8	6,9±4,0	0,053
Tanıda gecikme (yıl), ort±SD		2,5±2,3	2,2±2,4	0,060

Grup 1: Egzon 10 homozigot veya egzon 10 birleşik heterozigot mutasyonu olanlar

Grup 2: Diğer mutasyonu olan hastalar

*Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

Hastaların klinik bulguları karşılaştırıldığında 1. grupta ateş %90,2 oranında, 2. grupta %86,1 oranında bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,037). Karın ağrısı 1. grupta %91,1 ile 2. gruba (%89,2) göre daha yüksek saptansa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,204). Göğüs ağrısı, artrit, atralji ve erizipel benzeri döküntü 1. grupta daha sık görülmekteydi, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). Egzersizle ilişkili bacak ağrısı 1. grupta %12,8 ile 2. gruba göre (%6,8) daha yüksek saptandı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002). Uzamış febril myalji açısından iki grup arasından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,080).

Tablo 13. Grupların Klinik Bulgular Açısından Karşılaştırılması.

Klinik Bulgular	Grup 1		Grup 2		p
	n	%	n	%	
Ateş	508	90,2	304	86,1	0,037
Karın Ağrısı	513	91,1	315	89,2	0,204
Göğüs Ağrısı	118	21,0	45	12,7	0,001
Artralji	197	35,0	82	23,2	0,001
Artrit	121	21,5	31	8,8	0,001
Egzersizle Bacak Ağrısı	72	12,8	24	6,8	0,002
Uzamış Febril Myalji	13	2,3	3	0,8	0,080
Erizipel Benzeri Döküntü	88	15,6	19	5,4	0,001

Grup 1: Egzon 10 homozigot veya egzon 10 birleşik heterozigot mutasyonu olanlar

Grup 2: Diğer mutasyonu olan hastalar

Tablo 14. Grupların Hastalık Şiddeti ve Tedaviye Yanıtının Karşılaştırılması.

		Grup 1	Grup 2	p
MOR Hastalık Şiddet Skoru	Hafif	209 (%37,1)	224 (%63,5)	0,001
	Orta	171 (%30,4)	90 (%25,5)	
	Ağır	183 (%32,5)	39 (%11,0)	
PRAS Hastalık Şiddet Skoru	Hafif	170 (%30,2)	188 (%53,3)	0,001
	Orta	236 (%41,9)	141 (%39,9)	
	Ağır	157 (%27,9)	24 (%6,8)	
Biyolojik Ajan Kullanımı		122 (%21,7)	17 (%4,8)	0,001
Kolşisin Öncesi	Atak Sayısı(yılda) Ort.± SD	18,0 ± 13,1	15,8 ± 11,3	0,011
	Atak Süresi(gün) Ort.± SD	3,0 ± 4,5	2,9 ± 1,9	0,693
Kolşisin Sonrası	Atak Sayısı(yılda) Ort.± SD	3,3 ± 4,3	1,7 ± 2,5	0,001
	Atak Süresi(gün) Ort.± SD	1,5 ± 1,1	1,3 ± 1,2	0,001

Grup 1: Egzon 10 homozigot veya egzon 10 birleşik heterozigot mutasyonu olanlar

Grup 2: Diğer mutasyonu olan hastalar

*Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

Hem modifiye MOR hem de modifiye PRAS skoruna göre gruplar karşılaştırıldığında 1. gruptaki hastaların 2. gruba göre hastalık şiddet skorunun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (p=0,001). Kolşisin

tedavisi ile birlikte biyolojik tedavi alan hastalar 1. grupta %21,7 ile 2. gruba göre (%4,8) daha yüksek saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

Kolşisin tedavisi öncesi hastaların bir yılda geçirdikleri atak sayıları karşılaştırıldığında 1. gruptaki hastaların ortalama atak sayısı $18,0 \pm 13,1$ iken, 2. gruptaki hastaların ise yılda $15,8 \pm 11,3$ atak geçirdikleri görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,011). Kolşisin öncesi dönemde iki grup arasındaki atak süresi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,693). Kolşisin tedavisi sonrası 1. grubun ortalama yıllık atak sayısının daha fazla olduğu, kolşisin sonrası atak süresinin daha uzun olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,01).

Tablo 15. Grupların Ataksız Dönemde Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	p
	Ort.±SD	Ort.±SD	
BK *(μ l/ml)	7057±1852	7140±1825	0,514
Hb* (g/dL)	13,0±1,4	13,4±1,3	0,001
PLT* (hücre/mL)	303.394±71.779	312.849±700.43	0,053
ESR* (mm/saat)	9,8±6,2	7,7±4,1	0,001
CRP* (mg/L)	1,4±4,5	0,5±1,8	0,001
SAA* (μ g/mL)	0,48±1,16	0,27±0,5	0,001

*BK: Beyaz küre, Hb: Hemoglobin, PLT: Trombosit sayısı, ESR: Sedimentasyon hızı, CRP:C-reaktif protein, SAA: Serum amiloid A

*Ort:Ortalama, SD: Standart sapma

Grup 1: Egzon 10 homozigot veya Egzon 10 birleşik heterozigot mutasyonlar

Grup 2: Diğer mutasyonlar

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında subklinik inflamasyon görülebildiği için Grup 1 ve Grup 2 hastalarımızı ataksız dönemdeki laboratuvar sonuçları ile değerlendirdik. Grup 1'deki hastalarda ESR, CRP ve SAA değerlerinin istatistiksel olarak istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu (p=0,001), hemoglobin değerlerinin de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (p=0,001). Beyaz küre ve trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır (1, 2). Kalıtsal geçişi olan periyodik ateş ile seyreden hastalıklar arasında en sık görülenidir (26, 142). Türkiye’de %20 taşıyıcılık olmakla beraber hastalık görülme sıklığı 1/1076’ dır (17, 26). 1997 yılında AAA takip ve tedavisinde en önemli gelişmelerden biri olan 16. kromozomun kısa kolunda bulunan *MEditerranean FeVer (MEFV)* geninin tespit edilmesidir (13, 14). Bu genin bulunması ile birlikte genotip-fenotip ilişkisi tam olarak açıklanamasa da bu mutasyonlar klinik sınıflandırma ve tanıyı desteklemek için kullanılmaktadır.

Çalışmamız merkezimizde AAA tanısı ile takipli, en az bir allelde patojenik mutasyonu olan çocuk hastalardan oluşturuldu. Hastalarımız cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde 485 kız, 431 erkek hasta ile kız/erkek oranı 1.1:1 bulunmuştur. 2838 vaka ile erişkin hastaların da dahil olduğu Türk AAA çalışma grubunun verilerinde kız/erkek oranı 1:1.2 olarak bulunmuş olup çalışmamızla benzerdir (26).

Hastalarımızda atak başlama yaş ortalaması $4,3\pm 3,5$ yıl, tanı yaşı ortalaması $6,6\pm 3,9$ yıl olarak bulundu. Ülkemizde yapılan çalışmalarda atak başlangıç yaş ortalaması 4,8-5,4 yıl, tanı alma yaş ortalaması 7,3-8,4 yıl aralığındadır (15, 127, 143, 144). Sonuçlar literatür ile uyumlu olup zamanla aile farkındalık düzeyinin artması, sağlık tesislerine ulaşmanın daha kolay olması hastaların daha erken yaşta tanı almasını açıklamaktadır. Çalışmamızda atak başlangıcı ile tanı alma arasında geçen süre ortalaması $2,3\pm 2,4$ yıl, ortancası 18 ay (1-192) olarak bulundu. İsrail’de yapılan bir çalışmada ortalama 2,7 yıl (145), ülkemizde 8 merkezli 3454 çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada ise ortalama 2,2 yıl, ortanca 15 ay (0-230) tespit edilmiştir (15). Yine ülkemizde Makay ve ark. tarafından yapılan çalışmada ortalama $3,0\pm 2,7$ yıl (146), 2006’da yayımlanan başka bir çalışmada ise ortalama 3,5 yıl olarak tespit edilmiştir (147). İlk ataktan tanı almaya kadar geçen süre güncel çalışmalarda daha kısa saptanmakta, bu duruma ailelerin ve doktorların farkındalığının artmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Otozomal resesif kalıtımın temel özelliği, hastalığın sonraki kuşakta fenotip etkisinin çıkması için her iki ebeveynde de hastalık ya da taşıyıcılık olması gerekmektedir. Akraba evliliklerinde eşler arasında ortak hastalıklarda taşıyıcı olma ihtimalini arttırdığı için hem otozomal resesif hastalıklar akraba evliliği çok olan toplumlarda daha sık ortaya çıkar, hem de bu durumun tabii sonucu olarak otozomal resesif hastalık olan hastaların ebeveynlerinde akrabalık oranı toplum ortalamasına göre daha yüksek bulunabilir. Ülkemizde akraba evliliği oranı %20-25 oranındadır (16). Çalışmamızda da hasta anne-baba akrabalık oranı %24,2 olarak sonuçlandı. Ailede AAA öyküsü bulunan hasta oranı %64 olarak bulundu. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda aile öyküsü %52,3-%58,5 olarak benzer sonuçlanmıştır (15, 127, 143). Ailevi Akdeniz ateşi tanı kriterlerinden biri olan ailede AAA öyküsü de bu oranın yüksek olmasında etkindir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre akraba evliliği yüzdesinin yüksek olmasının sebebi genetik mutasyonu negatif AAA hastalarının çalışma dışı bırakılmasından kaynaklı olabilir.

Klinik bulgular yönünden hastalar değerlendirildiğinde çalışmamızda literatürle benzer şekilde en sık ateş ve karın ağrısı atakları görülmüştür. Hastalarda ateş yakınması %88,6 oranında bulundu. Çalışmamızla benzer şekilde Türk AAA çalışma grubunda ateş %92,5, Barut ve ark. çalışmasında %88,8 , Öztürk ve ark. çalışmasında ise %86,7 oranında bulunmuştur (15, 26, 127). Ülkemizde Batı Anadolu'da 452 hasta ile yapılan bir çalışmada ateş oranı %81,9 ile bizim çalışmamıza göre daha düşük oranda tespit edilmiştir (144). Bunun sebebi Tel-Hashomer tanı kriterlerini karşılamayan, *MEFV* mutasyonu saptanmayan, atipik seyirli AAA hastalarının da çalışmalarına dahil edilmiş olması olabilir. Ece ve ark. tarafından 147 hastalık seride ateş %97,9 oranında bildirilmiş, bu çalışmada *MEFV* mutasyonu negatif hastaların, atipik hastaların çalışma dışı tutulması ateş oranının görece yüksek olmasını açıklamaktadır (143). Çalışmamızda da olduğu gibi AAA hastalarının yaklaşık 1/10' unda ateş izlenmeden atak görülmekte, aynı zamanda kolşisin tedavisi sonrasında da ateşsiz ataklar izlenebilmektedir. Bu durum ateş yakınması olmayan hastaların da AAA açısından değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Karın ağrısı peritonda meydana gelen inflamasyona bağlı olarak ateş ile birlikte en sık izlenen klinik semptomlardandır. Ülkemizdeki çalışmalar ve literatürde karın ağrısı oranı %90-95 oranında bildirilmiştir (5, 26, 127). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak karın ağrısı oranı %90,4 (828 hasta) bulunmuş ve hastalarımızda en sık görülen semptom olmuştur.

Göğüs ağrısı farklı gruplarda yapılan çalışmalarda %30-%85 oranında bildirilmiştir (17, 26, 34). Bizim çalışmamızda göğüs ağrısı oranı %17,8 olarak bulundu. Literatür verilerine göre daha düşük oranda saptanmasının nedeni, hasta grubumuzun tamamen çocuk hastalardan oluşması ve çocukların göğüs ağrısını erişkin hastalar kadar net ifade edememesinden kaynaklı olabilir. Ülkemizde 3454 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada göğüs ağrısı %20,2 oranında (15), yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da %17,7 oranında (143) çalışmamızla benzer olarak bulunmuştur. Bu sonuç AAA düşündüğümüz çocuk hastalarda semptomlar değerlendirilirken göğüs ağrısı sorgulamasının daha detaylı yapılması gerektiğini göstermektedir. Göğüs ağrısının nadir sebeplerin olan perikardit çalışmamızda %0,3 oranında bulunmuştur.

Çalışmamızda en sık görülen üçüncü semptom 279 hasta ile (%30,5) artraljiydi. 152 hastada (%16,6) artrit gelişmişti. Literatürde de eklem tutulumu ateş ve karın ağrısından sonra en sık eşlik eden semptom olup %25-75 oranında raporlanmıştır (17, 58). Sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Amiloidoz, Ailevi Akdeniz ateşinde mortalite ve morbiditeden sorumlu temel unsur olup kolşisin tedavisine erken başlanmasının amiloidoz gelişimini engellediği bilinmektedir (8, 24, 107). Kolşisin tedavi öncesinde yaklaşık %60 oranında görülen amiloidoz ülkemizde 2004'de yayımlanan çalışmada %8,6, 2005'de yayımlanan çalışmada %12,9, 2022'de yayımlanan çalışmada ise %0,3'e kadar gerilemiştir (15, 26, 58). 916 hastalık çalışmamızda 2 hastada (%0,2) amiloidoz görülmüş olup güncel literatürdeki amiloidoz görülme oranındaki azalma ile uyumludur. Hastaların daha erken tanı alması, tanıda yardımcı genetik testlerin uygulanmaya başlanması, kolşisin tedavisine dirençli vakalarda IL-1 inhibitörleri başta olmak üzere biyolojik ajanların kullanımı amiloidoz gelişme oranındaki azalmayı açıklamaktadır. Çalışmamızın çocuk hasta grubunda yapılmış olması, çocukluk döneminde tanı alamayıp erişkin

dönemde tanı alacak, amiloidoz erişkin dönemde gelişecek hastaların tespit edilememesinden dolayı genel toplumun amiloidoz oranından düşük netice elde etmiş olabiliriz. Biyolojik ajan kullanımının da amiloidoz üzerine uzun dönem etkilerini görebilmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genotip-fenotip etkisini değerlendirmek için hastalarını MEFV mutasyonuna göre 2 gruba ayırdık. Her iki allelde de Egzon 10 mutasyonu barından 563 (%61,4) hasta [Egzon 10 homozigot 331 (%36,1), Egzon 10 birleşik heterozigot 232 (%25,3)] 1. Grubu, diğer MEFV mutasyonu taşıyan 353 (%38,6) hasta 2. Grubu oluşturdu. 1. Gruptaki hastalarımızda hastalığın daha erken başladığı görüldü. Ülkemizde Ayaz ve ark. ve Özdel ve ark. tarafından yapılan 2 çalışmada egzon 10 homozigot mutasyonu olan hastalarda klinik bulguların daha erken yaşta başladığı belirtilmiştir (148, 149). Çalışmamıza benzer şekilde egzon 10 homozigot veya egzon 10 birleşik heterozigot mutasyonu olan hastaları diğer MEFV mutasyonu olan hastalarla karşılaştıran Öztürk ve ark. çalışma sonucumuza uyumlu olarak erken semptom başlangıcı olduğunu tespit etmiştir (15).

Çalışmamızda 1. grupta ateş, göğüs ağrısı, atıralji, artrit, egzersizle bacak ağrısı ve erizipel benzeri döküntünü ataklarının daha sık olduğu görüldü. Benzer şekilde Türk AAA çalışma grubu da M694V gibi patojenik mutasyon taşıyan hastalarda artrit ataklarının daha sık ve hastalık seyrinin de daha ağır olduğunu göstermişlerdir (26).

Egzon 10 homozigot ve egzon 10 birleşik heterozigot hastaların (1. grup) hem modifiye MOR hem de modifiye PRAS hastalık şiddet skorları diğer gruba göre daha yüksek olarak bulundu. Yine 1. grupta kolşisin öncesi ve sonrası atak sayısının daha fazla olduğu görüldü. Kolşisin öncesi atak süresi açısından iki grup açısından anlamlı farklılık yokken kolşisin sonrası atak süresinin 1. grupta daha uzun olduğu görüldü. Jarjour ve ark. PRAS skoruna göre hastaları değerlendirmiş, homozigot M694V mutasyonu taşıyanların, M694V birleşik heterozigot mutasyonu taşıyanlara göre daha şiddetli seyrettiği, M694V birleşik heterozigot mutasyonu olanların da M694V mutasyonu taşımayanlara göre daha şiddetli seyrettiği sonucuna varmıştır (150). Kolşisin tedavisine dirençli hastalarda biyolojik ajan kullanımı 1. gruptaki hastaların %21,7'sinde, 2. grupta ise %4,8'inde görüldü ve bu durum istatistiksel olarak

anlamlıydı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada M694V homozigot mutasyonu olan hastaların kolşisine yanıtının daha az olduğu sonucuna varılmıştır (151). Özçakar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastaları kolşisin yanıtına göre sınıflandırıp, M694V homozigot mutasyonunun kolşisin tedavisine yanıtınlıkla ilişkili olduğunu ama kolşisine tam yanıt veren hastalarda da M694V homozigot mutasyonu olduğu için hasta bazında tahmin edilebilir bir durum olmadığı ifade edilmiştir (152).

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarının bazılarında ataklar akut faz proteinlerinin yüksekliklerinin devam ettiği subklinik inflamasyon görülebildiği bilinmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ¼ oranında görülmüştür (153). Çalışmamızdaki 1. grubu oluşturan hastalarımızda atak arası dönemde ESR, CRP ve SAA değerlerin anlamlı olarak yüksek saptanması, özellikle patojenik 10.egzon mutasyonlarının subklinik inflamasyona yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar; retrospektif bir çalışma olması, hasta dosyaları incelenerek verilerin elde edilmesidir.

Genotip – fenotip ilişkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada MEFV genetiği açısından egzon 10 homozigot veya egzon 10 birleşik heterozigot mutasyonu olan hastalarımızda diğer MEFV mutasyonu taşıyan hastalara göre atakların daha erken yaşta başlaması, tedavi öncesi ve sonrası daha sık atak görülmesi, kolşisine yanıtın daha az, biyolojik ajan kullanımının daha fazla olması, ateş, göğüs ağrısı, kas ve iskelet sistemi bulguları ve erizipel benzeri eritemin daha sık görülmesi bize AAA'nın daha ağır bir klinik ile seyrettiğini göstermiştir. Ailevi Akdeniz ateşi hastalık şiddet skorlarından modifiye MOR ve PRAS skorunun daha yüksek olması da hipotezimizi destekler niteliktedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamıza 01.02.2017 ile 01.02.2022 tarihleri arasında SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Romatoloji Kliniği'nde Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile takipli ve genetik olarak en az bir allelde *MEFV* mutasyonu saptanan 916 çocuk hasta dahil edilmiştir.

- 1- 916 hastamızın cinsiyet dağılımı 485 kız (%52,9), 431 erkek (%47,1) olarak saptandı.
- 2- 586 (%64) hastanın soy geçmişinde ailevi Akdeniz ateşi tanılı hasta olduğu görüldü, bu durum AAA'da aile öyküsünün detaylı sorgulanması gerektiğine işaret etmektedir.
- 3- Olgularımızın semptom başlama yaş ortalaması $4,3 \pm 3,5$ yıl iken tanı yaş ortalaması $6,6 \pm 3,9$ yıl olarak bulundu. Semptom başlangıcından tanı alana kadar geçen süre ortalama $2,3 \pm 2,4$ yıl bulundu.
- 4- Klinik bulguları olgularımızda görülme sıklıkları %88,6 ateş, %90,4 karın ağrısı, %30,5 atralji, %16,6 artrit, %17,8 göğüs ağrısı, %13,4 myalji, %10,5 egzersiz ile bacak ağrısı, %11,7 erizipel benzeri döküntü, %6,1 erizipel dışı döküntü olarak şekillendi. Bu durum hastaların anamnez ve fizik muayenesinde kas ve iskelet sistemi ve cilt bulgularının da önemli bir yer edindiğini gösteriyor.
- 5- Hastalarımızdan 2 kişide (%0,2) amiloidoz görülürken, hastalarımızın %10'unda ailede amiloidoz öyküsü mevcuttu, bu durum kuşak atladıkça amiloidoz görülmesinde azalmaya işaret etmektedir.
- 6- Hastalarımızın %89,7'si kolşisine tam yanıtli hastalardı, %10,3'ü kolşisine yanıtızsıdı. Hastalarımızın %15,2'si biyolojik ajan kullanmaktaydı. Ailevi Akdeniz ateşi düşündüğümüz hastalara sadece kolşisin başlayarak büyük çoğunluğunda atak gelişimi ve amiloidozun önüne geçilmiştir.

- 7- *MEFV* mutasyonu yönünden değerlendirdiğimizde olguların %94,6'sında en az bir allelde egzon 10 mutasyonu bulunmaktaydı. Her iki allelde egzon 10 mutasyonu olan hasta oranı %61,4'tü. 331 hastada (%36,1) egzon 10 homozigot, %25,3 hasta egzon 10 birleşik heterozigot mutasyona sahipti.
- 8- 1. Grup (her iki allelde egzon 10 mutasyonu olan) ve 2. Grup arasında cinsiyet dağılımı, tanı alma yaşı ve semptom başlangıcından tanı alana kadar geçen sürede değerlendirildiğinde fark görülmedi. 1. Grupta hastalık daha erken yaşta başlıyordu.
- 9- Klinik bulgulardan ateş, göğüs ağrısı, artralji, artrit, egzersiz ile bacak ağrısı, erizipel benzeri döküntü 1.Grupta daha yüksek oranda tespit edildi.
- 10- 1. Grupta hem modifiye MOR hem de modifiye PRAS Skoruna göre hastalık daha şiddetli seyrediyordu. ($p=0,001$).
- 11- 1. Grupta kolşisin tedavisi öncesi ve sonrası ayda ortalama geçirilen atak sayısı daha fazla, kolşisin tedavisi sonrası meydana gelen atakların süre ortalaması daha yüksek, biyolojik ajan kullanımının daha fazla olduğu görüldü.
- 12- Subklinik inflamasyonu değerlendirmek için ataksız dönemde hastalarımızın laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında 1. Grupta sedimantasyon, CRP ve SAA değerlerini daha yüksek seyrettiği, hemoglobin değerinin daha düşük seyrettiği, WBC değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.
- 13- Ataksız dönemde sedimantasyon, CRP ve SAA değerlerin 1. Grupta daha yüksek seyretmesi subklinik inflamasyona yatkınlığın daha fazla olduğunu düşünürmektir.
- 14- Genotip – fenotip ilişkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada *MEFV* genetiği açısından egzon 10 homozigot veya egzon 10 birleşik heterozigot mutasyonu olan hastalarımızda diğer *MEFV* mutasyonu

taşıyan hastalara göre atakların daha erken yaşta başlaması, tedavi öncesi ve sonrası daha sık atak görülmesi, kolşisine yanıtın daha az, biyolojik ajan kullanımının daha fazla olması, ateş, göğüs ağrısı, kas ve iskelet sistemi bulguları ve erizipel benzeri eritemin daha sık görülmesi bize AAA'nın daha ağır bir klinik ile seyrettiğini göstermiştir. Ailevi Akdeniz ateşi hastalık şiddet skorlarından modifiye MOR ve modifiye PRAS skorunun daha yüksek olması da hipotezimizi destekler niteliktedir.



KAYNAKLAR

1. Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Bachmeyer C, Rodrigues F, Savey L, Abbara S, et al. Familial mediterranean fever. 2018;39(4):240-55.
2. Ozdogan H, Ugurlu SJLPM. Familial mediterranean fever. 2019;48(1):e61-e76.
3. Lidar M, Livneh AJNJM. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. 2007;65(9):318-24.
4. Majeed H, Rawashdeh M, El-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HJQ. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. 1999;92(6):309-18.
5. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller HJTajom. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. 1967;43(2):227-53.
6. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, De Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. 2009;76(3):227-33.
7. 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. 2009;48(4):395-8.
8. Van der Hilst J, Simon A, Drenth JJC, medicine e. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. 2005;5:87-98.
9. Akar S, Yuksel F, Tunca M, Soysal O, Solmaz D, Gerdan V, et al. Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. 2012;91(3):131-6.
10. Goldfinger SJTNEjom. Colchicine for familial Mediterranean fever. 1972;287(25):1302.
11. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag TJMBI. A new approach to the treatment of periodic fever. 1972;5(1).
12. 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. 1997;156:619-23.
13. Cell IFCJ. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. 1997;90(4):797-807.
14. French FJAcgfFMFJNG. Consorcium. 1997;17(1):25-31.
15. Öztürk K, Coşkuner T, Baglan E, Sönmez HE, Yener GO, Çakmak F, et al. Real-life data from the largest pediatric familial mediterranean fever cohort. 2022;9:1676.
16. Yalçinkaya F, Cakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype–phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. 2000;39(1):67-72.

17. Baskin E, Saatci UJCRR. Familial Mediterranean Fever. 2006;2(1):101-8.
18. HELLER H, SOHAR E, SHERF LJAoim. Familial mediterranean fever. 1958;102(1):50-71.
19. Janeway TC, Mosenthal HJAoIM. AN UNUSUAL PAROXYSMAL SYNDROME, PROBABLY ALLIED TO RECURRENT VOMITING: WITH A STUDY OF THE NITROGEN METABOLISM. 1908;2(3):214-25.
20. SIEGAL SJAoim. Benign paroxysmal peritonitis. 1945;23(1):1-21.
21. Marmaralı AJTTCM. Garip bir karın ağrısı sendromu. 1946(12).
22. MAMOU HJVm. Periodic disease. 1952;33(9):70-3.
23. HELLER H, SOHAR E, GAFNI J, HELLER JJAoim. Amyloidosis in familial Mediterranean fever: an independent genetically determined character. 1961;107(4):539-50.
24. Gafni J, Ravid M, Sohar EJIjoms. The role of amyloidosis in familial Mediterranean fever. A population study. 1968;4(5):995-9.
25. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer H, et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 β processing. 2007;14(8):1457-66.
26. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. 2005;84(1):1-11.
27. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ, et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. 1999;64(4):949-62.
28. SOHAR E, PRASS M, HELLER J, HELLER HJAoIM. Genetics of familial Mediterranean fever (FMF): A disorder with recessive inheritance in non-Ashkenazi Jews and Armenians. 1961;107(4):529-38.
29. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow Jr JE, Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. 1992;326(23):1509-13.
30. Chae JJ, Cho Y-H, Lee G-S, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, et al. Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice. 2011;34(5):755-68.
31. MEFV sequence variants [Internet]. 2023 [Available from: <https://infevers.umi-montpellier.fr/web/search.php?n=1>].
32. Bakkaloglu AJPN. Familial mediterranean fever. 2003;18:853-9.

33. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. 2015;74(4):635-41.
34. Ben-Chetrit E, Touitou IJAC, Research. Familial Mediterranean fever in the world. 2009;61(10):1447-53.
35. Sharkia R, Mahajnah M, Zalan A, Athamna M, Azem A, Badarneh K, et al. Comparative screening of FMF mutations in various communities of the Israeli society. 2013;56(7):351-5.
36. El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb MJTL. Familial mediterranean fever in Arabs. 2006;367(9515):1016-24.
37. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch RJP. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. 1999;103(5):e70-e.
38. Cattani D, Dervichian M, Thomas M, Dode C, Touitou IJTIMAJ. MEFV mutations and phenotype-genotype correlations in North African Jews and Armenians with familial Mediterranean fever. 2001.
39. Kone-Paut I, Hentgen V, Guillaume-Czitrom S, Compeyrot-Lacassagne S, Tran T-A, Touitou IJR. The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele. 2009;48(7):840-2.
40. Avar Aydın P, Özçakar ZB, Aydın F, Karakaş HD, Çakar N, Yalçinkaya F. The Characteristics of Pediatric Patients with Familial Mediterranean Fever Treated with Anti-Interleukin-1 Treatment. Turkish archives of pediatrics. 2022;57(4):448-52.
41. 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. 2000;95(10):3223-31.
42. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, Richards N, Babcock C, Schaller M, et al. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. 2002;20(4; SUPP/26):S-45.
43. Chae JJ, Aksentjevich I, Kastner DLJBjoh. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. 2009;146(5):467-78.
44. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30. 2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. 2006;103(26):9982-7.
45. Aksentjevich I, Kastner DLJNRR. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. 2011;7(8):469-78.
46. Babior BM, Matzner YJNEJoM. The familial Mediterranean fever gene—cloned at last. 1997;337(21):1548-9.

47. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni JJNEJoM. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. 1986;314(16):1001-5.
48. Onen FJRi. Familial mediterranean fever. 2006;26:489-96.
49. Akar S, Soyuturk M, Onen F, Tunca MJRi. The relations between attacks and menstrual periods and pregnancies of familial Mediterranean fever patients. 2006;26:676-9.
50. 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. 1998;25(12):2445-9.
51. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, et al. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. 2010;37(4):865-9.
52. Kasifoglu T, Cansu DÜ, Korkmaz CJIM. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. 2009;48(7):523-6.
53. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JGJF, sterility. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. 1983;40(3):369-72.
54. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E, editors. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever—are they more frequent? Seminars in arthritis and rheumatism; 2007: Elsevier.
55. Barakat M, Karnik A, Majeed H, El-Sobki N, Fenech FJQAIJoM. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs-a study of 175 patients and review of the literature. 1986;60(3):837-47.
56. Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh AJCicm. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF). 2002;23(2):505-11.
57. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Linveh AJQAIJoM. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). 1997;90(10):643-7.
58. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. 2014;53(4):741-5.
59. Kasapçopur Ö, ARISOY NJTPA. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar Derleme. 2006;41(1):9-17.
60. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shahin N, Gafni JJR. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. 1977;16(2):102-6.
61. Gattorno M, Sormani M, d'Ossualdo A, Pelagatti M, Caroli F, Federici S, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. 2008;58(6):1823-32.

62. Aydın F, Özçakar Z, Yalçınkaya FJTKJR-ST. Çocuklarda ailesel akdeniz ateşi tanı ve tedavisi. 2017;10(1):46-54.
63. 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.
64. Schapira D, Ludatscher R, Nahir M, Lorber M, Scharf YJAotrd. Severe myalgia in familial Mediterranean fever: clinical and ultrastructural aspects. 1988;47(1):80-3.
65. Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H, Yılmaz NJRI. Familial Mediterranean fever protracted febrile myalgia in children: report of two cases. 2005;25:398-400.
66. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras MJJoR. Protacted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. 1994;21(9):1708-9.
67. Drenth JP, Van Der Meer JWWJNEjom. Hereditary periodic fever. 2001;345(24):1748-57.
68. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer DJBjos. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. 1994;81(6):894-6.
69. Gökalp HZ, Başkaya MK, Aydın VJCn, neurosurgery. Pseudotumor cerebri with familial Mediterranean fever. 1992;94(3):261-3.
70. Capron J, Grateau G, Steichen OJCER. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. 2013;31(3 Suppl 77):127-32.
71. Gedalia A, Zamir SJPh. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. 1993;9(4):301-2.
72. EHRENFELD M, LEVY M, ELIAKIM M, BRZEZINSKI AJBAIJJoO, Gynaecology. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. 1987;94(12):1186-91.
73. Ismajovich B, Zemer D, Revach M, Serr D, Sohar EJF, sterility. The causes of sterility in females with familial Mediterranean fever. 1973;24(11):844-7.
74. Ozer E, Seker D, Taner E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, et al. Paediatric rheumatology the frequency of juvenile spondyloarthropathies in childhood familial Mediterranean fever. 2018;36:141-5.
75. Erden A, Batu ED, Seyhoğlu E, Sari A, Sönmez HE, Armagan B, et al. Increased psoriasis frequency in patients with familial Mediterranean fever. 2018;123(1):57-61.
76. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. 1997;24(2):323-7.
77. Karadağ ŞG, Tanatar A, Sönmez HE, Çakmak F, Kıyak A, Yavuz S, et al. The clinical spectrum of Henoch–Schönlein purpura in children: a single-center study. 2019;38:1707-14.

78. Tekin M, Yalcinkaya F, Tümer N, Cakar N, Kocak H, Ozkaya N, et al. Familial Mediterranean fever--renal involvement by diseases other than amyloid. 1999;14(2):475-9.
79. ÖZÇAKAR ZB, Yalcinkaya F, ÇAKAR N, Acar B, Kasapcopur O, ÜGÜTEN D, et al. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. 2008;35(12):2427-9.
80. Michet CJJRDCoNA. Polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis and other vasculitides. 1990;16(3):667-80.
81. Yalçinkaya F, Özçakar ZBrn, Kasapçopur Ö, Öztürk A, Akar N, Bakkaloğlu An, et al. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. 2007;151(6):675-8.
82. Uslu N, Yüce A, Demir H, Saltik-Temizel IN, Usta Y, Yilmaz E, et al. The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children. 2010;55:3488-94.
83. Sari S, Egritas O, Dalgic BJEjop. The familial Mediterranean fever (MEFV) gene may be a modifier factor of inflammatory bowel disease in infancy. 2008;167:391-3.
84. Kuloğlu Z, Kansu A, Üstündağ G, Birsin Özçakar Z, Ensari A, Ekim MJRi. An infant with severe refractory Crohn's disease and homozygous MEFV mutation who dramatically responded to colchicine. 2012;32:783-5.
85. Cattani D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou IJTL. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. 2000;355(9201):378-9.
86. Soriano A, Manna RJAr. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. 2012;12(1):31-7.
87. Sohar E, Gafni G, Pras M, editors. Tel Hashomer criteria for the diagnosis of FMF. Proceedings of the First International Conference on FMF London, UK: Freund Publishing House, Tel Aviv; 1997.
88. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. 1997;40(10):1879-85.
89. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Koné-Paut I, Woo P, Doglio M, et al. Paediatric rheumatology international trials Organisations (PRINTO); Eurofever Project. Performance of different diagnostic criteria for familial Mediterranean fever in children with periodic fevers: results from a multicenter international registry. 2016;43(1):154-60.
90. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. 2019;78(8):1025-32.
91. Saatci U, Ozdemir S, Ozen S, Bakkaloglu AJAodic. Serum concentration and urinary excretion of beta 2-microglobulin and microalbuminuria in familial Mediterranean fever. 1994;70(1):27-9.

92. Padeh SJPC. Periodic fever syndromes. 2005;52(2):577-609.
93. Gang N, Drenth J, Langevitz P, Zemer D, Breznia N, Pras M, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. 1999;26(4):890-7.
94. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PNJTL. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. 1999;353(9162):1415.
95. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman SNJR. The spectrum of MEFV clinical presentations-is it familial Mediterranean fever only? 2009;48(11):1455-9.
96. ÖZLÜ SG, ERGÜVEN M, HAMZAH ÖYJTÇHD. Akdeniz Ateşi Olan Çocuk Olgularda Genotip ve Fenotip Karşılaştırılması.9(3):171-5.
97. Şahin S. Ailevi akdeniz ateşi olan çocuklarda genotip fenotip ilişkisi.
98. Pras E, Livneh A, Balow Jr JE, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. 1998;75(2):216-9.
99. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, et al., editors. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. Seminars in arthritis and rheumatism; 2005: Elsevier.
100. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich TJAotrd. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. 2009;68(2):246-8.
101. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M, Gul A, Ozdogan H, et al. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(6):1051-6.
102. Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH, Polat A, Peru H, Karaoglu A, et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? Rheumatology (Oxford, England). 2012;51(4):743-8.
103. Özdemir FMA, Gülez N, Makay BJCR. Evaluation of the international severity score for FMF (ISSF) scores in Turkish children diagnosed with FMF: a single-center experience. 2021;40:3219-25.
104. Soon GS, Laxer RMJCFP. Approach to recurrent fever in childhood. 2017;63(10):756-62.
105. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. 2004;5:1-6.
106. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattani D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. 2007;56(5):1706-12.

107. Grateau GJCoir. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. 2000;12(1):61-4.
108. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HRJCT. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. 2014;36(10):1465-79.
109. Chia E, Grainger R, Harper JJBjop. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicine. 2008;153(6):1288-95.
110. Li Z, Davis GS, Mohr C, Nain M, Gemsa DJI. Inhibition of LPS-induced tumor necrosis factor- α production by colchicine and other microtubule disrupting drugs. 1996;195(4-5):624-39.
111. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp JJN. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. 2006;440(7081):237-41.
112. Satiş H, Armağan B, Bodakci E, Ataş N, Sari A, Bilge NŞY, et al. Colchicine intolerance in FMF patients and primary obstacles for optimal dosing. 2020;50(5):1337-43.
113. Ben-Chetrit E, Levy M, editors. Colchicine: 1998 update. Seminars in arthritis and rheumatism; 1998: Elsevier.
114. Ozen S, Uckan D, Baskin E, Besbas N, Okur H, Saatci U, et al. Increased neutrophil apoptosis during attacks of familial Mediterranean fever. 2001;19(5; SUPP/24):S-68.
115. Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, Besbas NJAP. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. 1993;82(8):705-6.
116. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. 2016;75(4):644-51.
117. Knieper A-M, Klotsche J, Lainka E, Berger T, Dressler F, Jansson AF, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. 2017;56(9):1597-606.
118. 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. 2007;119(2):e474-e83.
119. Maxwell M, Muthu P, Pritty PJEMJ. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. 2002;19(3):265-6.
120. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky SJTAjom. Colchicine: old and new. 2015;128(5):461-70.
121. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MHJR. Update on colchicine, 2017. 2018;57(suppl_1):i4-i11.

122. Wason S, Mount D, Faulkner RJCdi. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. 2014;34:845-55.
123. van der Hilst JC, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren SJBT, Therapy. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. 2016;75-80.
124. Corsia A, Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Hachulla E, Grateau G, Faye A, et al. A survey of resistance to colchicine treatment for French patients with familial Mediterranean fever. 2017;12(1):1-6.
125. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A, editors. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. Seminars in arthritis and rheumatism; 2017: Elsevier.
126. Özen S, Sag E, Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gül A, Hashkes PJ, et al. Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. 2021;60(8):3799-808.
127. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. 2018;38:67-74.
128. Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, Amarilyo G, Ozdogan H, Vanderschueren S, et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. Annals of the rheumatic diseases. 2020;79(10):1362-9.
129. Başaran Ö, Uncu N, Çelikel BA, Taktak A, Gür G, Cakar NJMR. Interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever: an experience of pediatric patients. 2015;25(4):621-4.
130. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle SJFiL. The use of interleukine-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients: a narrative review. 2020;11:971.
131. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, Atas N, Satis H, Salman R, et al. On demand use of anakinra for attacks of familial Mediterranean fever (FMF). 2019;38:577-81.
132. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, Atas N, Satis H, Salman R, et al. Effectiveness of canakinumab in colchicine-and anakinra-resistant or-intolerant adult familial Mediterranean fever patients: a single-center real-life study. 2020;26(1):7-13.
133. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. 2018;378(20):1908-19.
134. Hashkes PJ, Spalding SJ, Hajj-Ali R, Giannini EH, Johnson A, Barron KS, et al. The effect of rilonacept versus placebo on health-related quality of life in patients with poorly controlled familial Mediterranean fever. 2014;2014.

135. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur PJR. A systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety of biologic therapies for treatment of familial Mediterranean fever. 2020;59(10):2711-24.
136. Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri S-Y, et al. Multiple serum cytokine profiling to identify combinational diagnostic biomarkers in attacks of familial Mediterranean fever. 2016;95(16).
137. Sakallioğlu O, Duzova A, Ozen SJC, rheumatology e. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. 2006;24(4):435.
138. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. 2011;17(7):358-62.
139. Cakar N, Yalcinkaya F, Ozkaya N, Tekin M, Akar N, Koçak H, et al. Familial Mediterranean fever (FMF)-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. 2001;19(5; SUPP/24):S-63.
140. 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). 1998;7(8):1317-25.
141. Giese A, Örnek A, Kilic L, Kurucay M, Sendur SN, Lainka E, et al. Disease severity in adult patients of Turkish ancestry with familial mediterranean fever living in Germany or Turkey. Does the country of residence affect the course of the disease? 2013;19(5):246-51.
142. Grateau GJR. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. 2004;43(4):410-5.
143. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, Kelekçi S, Yolbaş İ, Güneş A, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. 2014;34:207-12.
144. Ozturk C, Halıcıoğlu O, Coker I, Gulez N, Sutçuoğlu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. 2012;31:493-501.
145. Padeh S, Gerstein M, Berkun YJTJop. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. 2012;161(6):1142-6.
146. Makay B, Türkyilmaz Z, Ünsal EJC. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. 2009;28:975-8.
147. Ergüven M, Üçel R, Cebeci AN, Pelit MJÇSvHD. Ailevî Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. 2006;49:283-90.

148. Ayaz NA, Tanatar A, Karadağ ŞG, Çakan M, Keskindemirci G, Sönmez HEJRI. Comorbidities and phenotype–genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. 2021;41(1):113-20.
149. Özdel S, Özçakar ZB, Kunt SŞ, Elhan AH, Yalçınkaya FJCr. Late-onset disease is associated with a mild phenotype in children with familial Mediterranean fever. 2016;35:1837-40.
150. Jarjour RAJMbr. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype–phenotype correlation. 2010;37:1-5.
151. Soylemezoglu O, Arga M, Fidan K, Gonen S, Emeksiz HC, Hasanoglu E, et al. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. 2010;37(1):182-9.
152. Özçakar ZB, Elhan AH, Yalçınkaya FJR. Can colchicine response be predicted in familial Mediterranean fever patients? 2014;53(10):1767-72.
153. Yazici H, editor Familial Mediterranean fever in Turkey. I International Conference on FMF; 1997: Freund Publishing House.

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onayı



T.C
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

01/06/2022

Sayı: 2020-KAEK-141/359
Protokol No: E-22/06-352
Konu: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

**Dr. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

‘Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Tanılı Çocuklarda Genotip-Fenotip İlişkisi’ adlı klinik araştırmalar başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Ali FETTAH

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Plevne Mahallesi Babür Cad.No:44 Altındağ/ANKARA Tel: 0312 305 6183-6184

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) TANILI ÇOCUKLARDA GENOTİP FENOTİP İLİŞKİSİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	E-2022/06-352

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI E.A.H. BABÜR CAD. NO:44 (06080) ALTINDAĞ / ANKARA
	TELEFON	0312 305-61 83 - 61 84
	FAKS	
	E-POSTA	suetikkurul@hotmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ. DR. SEMANUR ÖZDEL			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ÇOCUK ROMATOLOJİ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ	-----			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	----			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-----			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒ RETROSPEKTİF		
	Diğer ise belirtiniz UZMANLIK TEZİ			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) TANILI ÇOCUKLARDA GENOTİP FENOTİP İLİŞKİSİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	E-2022/06-352

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022-352	Tarih: 01/06/2022				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. ŞENAY SAVAŞ ERDEVE

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şenay ŞAVAŞ ERDEVE	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	KATILMADI
Doç. Dr. Ali FETTAH	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU	Yenidoğan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Melikşah KESKİN	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Etik Kurul Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. Ali FETTAH

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) TANILI ÇOCUKLARDA GENOTİP FENOTİP İLİŞKİSİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	E-2022/06-352

Prof. Dr. Ayşe KARAMAN	Çocuk Cerrahisi	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Fatma Nur ÖZ	Çocuk Enfeksiyon	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Elif YILMAZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Semanur ÖZDEL	Çocuk Romatoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒
Dr. Öğret. Üyesi Hülya ŞİRİN	Halk Sağlığı	ANKARA GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Emine POLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Murat BÜYÜKŞEKERCİ	Farmakoloji	ANKARA MESLEKİ VE ÇEVRESEL HASTALIKLARI HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğret. Üyesi Gülbahar BÖYÜK	Fizyoloji	ANKARA MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Ali Ömür GÜLTEKİN	Avukat	ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Kenan AKSİN	Sivil Savunma Sorumlusu	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Muhammed TEKTAŞ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu:

Medeni durumu:

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili:

II- Eğitimi

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık
Eğitimi (2019-2023)

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (2012-2018)

III- Unvanları

Tıp doktoru (2018)

IV- Mesleki Deneyimi

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
/ Asistan Doktor (Temmuz 2019-halen)

Yeşilhisar Toplum Sağlığı Merkezi/ Pratisyen Hekim (2018-2019)

V- Diğer Bilgiler

Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu

Neonatal Resüsitasyon Programı Kursu

Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı