



T.C

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) TANILI HASTALARDA ATAK
DURUMUNU BELİRLEMEDE IMMATUR GRANÜLOSİT
YÜZDESİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Pelin ÖZCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT 2023



T.C

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) TANILI HASTALARDA ATAK
DURUMUNU BELİRLEMEDE IMMATUR GRANÜLOSİT
YÜZDESİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Pelin ÖZCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Arif İsmet ÇATAK

TOKAT 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Erhan KARAASLAN, Doç. Dr. Ali GÜL, Doç. Dr. Ergün Sönmezgöz, Dr. Öğretim Üyesi Tuba KASAP ve Prof. Dr. Şahin TAKÇI' ya ;

Tez çalışmamın hazırlık süresince, ihtiyaç duyduğum anlarda yol gösteren, tecrübelerini paylaşan sayın tez danışmanı hocam Dr. Öğretim Üyesi Arif İsmet ÇATAK'a;

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştđđım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tüm asistan arkadaşlarıma ;

Bu günlere gelmemde destek olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili anne ve babama, her zaman bana destek olan sevgili eşim Uzm. Dr. Samet ÖZCAN ve çocuklarım Muhammed ÖZCAN, Zeyneb Eslem ÖZCAN ve Beren Duru ÖZCAN' a sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif kalıtılan; peritonit, plevrit, artrit(serözit) ve yineleyen ateş atakları ile karakterize bir hastalıktır. Çoğunlukla Akdeniz bölgesi çevresinde Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi kökenli bireylerde görülmektedir. AAA pirin proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelmektedir. Prognozu en çok etkileyen komplikasyon amiloidoz gelişimi ve renal tutulumdur.

İmmatür granülositler yenidoğan ve gebeler dışında periferik kanda görülmeyen, kemik iliğinde bulunan granülosit öncüllerinin ortak ismidir. Rutin tam kan sayımı ile kısa sürede IG sayısı (IGS) ve IG yüzdesi (IG%) kolayca elde edilebilir, ek kan-zaman gerektirmez. İnflamasyonun erken tanısında ve inflamasyonu dışlamada faydalıdır.

Çalışmamıza Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne ve Çocuk Acili'ne AAA atak ile başvuran, yaşları 1 ay-17 yaş arasında değişen 96 AAA tanılı hasta ve 68 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Atak ve atak dışı dönemde bakılan NLO(mutlak nötrofil sayısı/mutlak lenfosit sayısı), TLO(mutlak trombosit sayısı/mutlak lenfosit sayısı), MPV, SII(mutlak nötrofil sayısıXtrombosit sayısı/mutlak lenfosit sayısı) gibi subklinik/klinik inflamasyon belirteçlerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı; atak dönemindeki immatür granülosit yüzdesini (IG%) ise diğer enfeksiyon belirteçleriyle karşılaştırmayı ve atak dönemini belirlemede IG % etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniği'ne ve Çocuk Acili'ne 01/06/2022 -30/01/2023 tarihleri arasında başvuran AAA tanılı 1 ay-17 yaş arası 96 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalardan atak döneminde ve atak sonrası en az 2 hafta süre sonrası yapılan kontrol muayenesinde Hemogram, CRP, Sedim, SAA tetkikleri alındı. Hemogramda bakılabilen parametrelerden NLO, TLO, SII değerleri hesaplandı. Atak döneminde alınan tetkiklerde bakılan IG sayısı, IG %, NLO, TLO, SII değerleri atak sonrası dönem ile karşılaştırıldı.

Kontrol grubunda enfeksiyon ve kronik hastalığı olmayan 68 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubundan alınan NLO, TLO, Sİİ ve IG %'si atak ve atak dışı dönemdeki AAA hastaları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: NLO, TLO değeri atak döneminde atak arası dönemle karşılaştırdığında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p<0,001$); atak dışı dönemle kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanamadı (sırasıyla $p=0,321$, $p=0,277$); atak sırasında ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$). Sİİ ise atak dönemi ve ataksız dönemdeki AAA hastaları karşılaştırılığında atak döneminde anlamlı oranda yüksek bulunurken ($p<0,001$); sağlıklı kontrol grubundaki hastalarla atak arası dönemdeki hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,434$). Atak sırasında ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$).

Çalışmamızda atak döneminde bakılan IG% ve IGS atak sonrası döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken ($p<0,001$), atak dışı ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanamadı (sırasıyla $p= 0,581$, $0,446$); atak sırasında da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$). ROC analizi sonucunda AAA atağı öngörmek için IG% değerinin cut-off değeri 0,3 olarak bulundu. (%81,3 sensivite,%85,4 spesifite) AAA hastalarında atak olma olasılığını tahmin etmek için IG yüzdesinin eğrisinin (AUC) altındaki alan % 95 güven aralığı (CI) ile 0.891 idi (0.844-0.938) ($p<0,001$).

Sonuç: NLO, TLO ve Sİİ ucuz ve kolayca bulunabilen, kolayca hesaplanabildiği için AAA hastalarında sıklıkla kullanılabilir, sistemik inflamasyonun önemli belirteçleri olabilirler. Ataksız hastalar ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı için NLO,TLO VE Sİİ'nin subklinik inflamasyon belirteci olarak kullanılması doğru olmayabilir.

Çalışmamızda atak döneminde bakılan IG % ve IGS atak sonrası döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken ($p<0,001$);ROC analizi sonucunda AAA atağı öngörmek için IG% değerinin cut-off değeri 0,3 olarak bulundu. (%81,3 sensivite,%85,4 spesifite) AAA hastalarında atak olma olasılığını tahmin etmek için IG yüzdesinin eğrisinin (AUC) altındaki alan % 95 güven aralığı (CI) ile 0.891 idi ($p<0,001$).Buda bize atak tanısını öngörmeye IG % nin kullanılabilir bir parametre olduğunu düşündürdü.

ANAHTAR KELİMELEER: Ailesel Akdeniz Ateşı, çocuk, amiloidoz,
immatur granulosit



ABSTRACT

Aim/Background: Familial Mediterranean Fever (FMF) is inherited autosomal recessively; exotically with episodes of peritonitis, pleuritis, arthritis (serositis) and recurrent fever. It is mostly seen in individuals of Turkish, Armenian, Arab and Jewish origin around the Mediterranean region. It is caused by mutations in the MEFV gene, which encodes the AAA pyrin protein. The complications that most affect the prognosis are the development of amyloidosis and renal involvement.

Immature granulocytes are the common name of granulocyte (neutrophil) precursors found in the bone marrow, which are not found in peripheral blood except in the neonatal period. With routine hemogram analysis, IG number and IG percentage are obtained in a short time, repeatable, does not require additional blood, additional time. It is useful in the early diagnosis of inflammation and in excluding inflammation.

Our study included 96 patients with a diagnosis of FMF and 68 healthy children aged between 1 month and 17 years, who applied to the Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Pediatrics Outpatient Clinic and Pediatric Emergency Department with a FMF attack. We aimed to compare subclinical/clinical inflammation markers such as NLR(absolute neutrophil count/absolute lymphocyte count), TLR (absolute platelet count/absolute lymphocyte count), MPV, and SII (absolute neutrophil count X platelet count/absolute lymphocyte count), which were measured in the attack and non-attack periods, with the control group to compare the percentages of immature granulocytes (IG %) in the attack period with other infection markers and to evaluate the effectiveness of IG % in determining the attack period.

Materials and Methods: 96 patients aged 1 month to 17 years a diagnosis of FMF who applied to Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Pediatrics Polyclinic and Pediatric Emergency between 01/06/2022 -30/01/2023 were included in the study. Hemogram, Sedim, CRP, SAA tests were taken from the patients participating in the study during the attack period and at least 2 weeks after the attack. NLR, TLR, SII values were calculated from the parameters that could be measured in the hemogram. The number of IG, IG %, NLR, TLO, and SII values in

the examinations taken during the attack period were compared with the post-attack period.

In the control group, 68 patients without infection and chronic disease were included in the study retrospectively. NLR, TLR, SII and IG numbers from the control group were compared with FMF patients in the attack and non-attack phase.

Results: NLR ,TLR value was found to be statistically significantly higher during the attack period when compared to the period between attacks ($p<0.001$); No significant difference was found between the non-attack period and the control group ($p=0.321$, $p=0.277$); during the attack, it was significantly higher when compared to the control group ($p<0.001$). SII was found to be significantly higher in the attack period compared to FMF patients in the attack and attack-free period ($p<0.001$); there was no significant difference between the patients in the healthy control group and the patients in the period between attacks ($p=0.434$). During the attack, it was significantly higher when compared to the control group ($p<0.001$).

In our study, while the IG % and IGS measured during the attack period were statistically significant compared to the post-attack period ($p<0.001$), no significant difference was found between the non-attack and control groups ($p= 0.581$, 0.446 , respectively), it was also significantly higher during the attack when compared to the control group ($p<0.001$)

As a result of ROC analysis, the cut-off value of IG % was found to be 0.3 to predict FMF attack. (81.3% sensitivity, 85.4% specificity). The area under the curve (AUC) of the percentage of IG to estimate the probability of having an attack in FMF patients was 0.891 (0.844-0.938) with a 95% confidence interval (CI) ($p<0.001$).

Conclusion: NLR, TLR, and SII can be important markers of systemic inflammation that can be used frequently in FMF patients because they are inexpensive, readily available, and easily calculated. Since there is no significant difference between relapse-free patients and control groups, it may not be appropriate to use NLR, TLO, and SII as subclinical inflammation markers. In our study, IG % and IGS measured during the attack period were found to be statistically significant compared to the post-attack period ($p<0.001$); As a result of ROC analysis, the cut-off value of IG % was found to be 0.3 to predict FMF attack. (81.3% sensitivity, 85.4% specificity) The area under the curve (AUC) of the percent IG to

predict the probability of having an attack in FMF patients was 0.891 with a 95% confidence interval (CI) ($p < 0.001$). This made us think that IG % is a useful parameter in predicting the diagnosis of relapse.

KEYWORDS: Familial Mediterranean Fever, child, amyloidosis, immature granulocyte



KISALTMALAR

AAA: AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

IGS: IMMATUR GRANULOSİT SAYISI

IG%: IMMATUR GRANULOSİT YÜZDESİ

NLO: NÖTROFİL TROMBOSİT ORANI

TLO: TROMBOSİT LENFOSİT ORANI

SII: SİSTEMİK İNLAMATUAR İNDEKS

MPV: ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ

CRP: C-REAKTİF PROTEİN

ESH: ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

AFR: AKUT FAZ REAKTANI

MEFV: MEDİTERREAN FEVER

DIC: YAYGIN DAMAR İÇİ KOAGULASYON

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. MEFV geninin yapısı ve mutasyonların gen üzerindeki dağılımı (30).....	5
Tablo 2. AAA hastalığının sık görüldüğü etnik gruplarda en sık gözlenen MEFV mutasyonları(31)	5
Tablo 3. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında temel klinik özelliklerin farklı popülasyonlar arasındaki prevalansı.....	8
Tablo 4. Tel Hashomer kriterleri.....	13
Tablo 5. Livneh Kriterleri.....	13
Tablo 6. Yalçınkaya ve Özen'in (6) önerdiği yeni AAA tanı kriterleri.....	15
Tablo 7. Pras skorlaması.....	15
Tablo 8. Herediter tekrarlayan ateş sendromlarının klinik özellikleri, ailesel otoinflamatuar hastalıklar(49)	18
Tablo 9. Vaka ve kontrollerin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	26
Tablo 10. AAA hastası olanların ailesinde AAA hastalığı olma sıklığı.....	26
Tablo 11. Hastaların şikâyet başlama, tanı ve mevcut yaşları.....	27
Tablo 12. Mutasyon türlerinin sıklıkları.....	29
Tablo 13. Hastaların atak sırasındaki laboratuvar değişkenleri.....	31
Tablo 14. Hasların atak dışındaki laboratuvar değişkenleri.....	32
Tablo 15. Kontrollerin laboratuvar değişkenleri.....	33
Tablo 16. Hastaların atak sırasındaki ve atak dışındaki laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 17. Hastaların atak dışındaki durumları ile kontrollerin laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 18. Hastaların atak sırasındaki durumları ile kontrollerin laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 19. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 20 Cinsiyete göre mutasyon sıklıklarının karşılaştırılması.....	39
Tablo 21. Atak sırasındaki biyokimyasal değişkenlerin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	40
Tablo 22. Atak dışındaki biyokimyasal değişkenlerin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	41

Tablo 23. AAA hastalarında ek hastalık sıklıklarının cinsiyete göre karşılaştırılması.....	42
Tablo 24. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin mutasyon gruplarına göre incelenmesi.....	42
Tablo 25. Atak sırasındaki şikayetlerin ile mutasyon gruplarına göre sıklıkları.....	43
Tablo 26. Hastaların atak sırasındaki biyokimyasal değişkenlerinin mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması.....	44
Tablo 27. Hastaların atak dışındaki biyokimyasal değişkenlerinin mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması.....	45
Tablo 28. Hastalarda ek hastalık eşlik etme sıklıklarının mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması.....	46
Tablo 29. IG (%) yüzde değeri ile atak arasındaki ilişkinin ROC analizi ile incelenmesi.....	46
Tablo 30. IG % 0,3 kesim noktasının atak öngörmedeki sensitivite ve spesifite değerleri.....	47
Tablo 31. IG % 0,3 kesim noktasının atak öngörmedeki sensitivite ve spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri.....	47
Tablo 32. Hastaların atak sırasındaki biyokimyasal değişkenlerinin birbirleri ile korelasyonları.	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Olguların cinsiyetleri.....	25
Şekil 2. AAA hastalarında ailede AAA olma sıklığı.....	26
Şekil 3 Hastaların şikâyet başlama, tanı konma ve mevcut yaşları.....	27
Şekil 4 AAA hastaların atak sırasındaki şikâyet sıklıkları.....	28
Şekil 5 Mutasyon türlerinin sıklıkları.....	30
Şekil 6 Hastalarda ek hastalık görülme.....	33
Şekil 7. Hastaların aile öyküsünün cinsiyete göre karşılaştırılması.....	37
Şekil 8 Cinsiyete göre atak sırasındaki şikâyetlerin karşılaştırılması.....	38
Şekil 9. IG % yüzde değeri ve atak arasındaki ilişkinin grafiği.....	46

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR.....	x
TABLOLAR DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
İÇİNDEKİLER.....	xiv
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.....	6
2.1.6 Klinik bulgular.....	6
2.1.7 Laboratuvar Bulguları.....	10
2.1.8 Uzun dönem komplikasyonlar.....	10
2.1.9 Klinik Tanı.....	12
2.1.10 hastalık ağırlık skorlaması.....	15
2.1.11 Ayırıcı tanı.....	16
2.1.12 TEDAVİ.....	19
2.1.12.1 Kolşisin.....	19
2.1.12.2 Anakinra.....	20
2.1.12.3 Rilonasept.....	20
2.1.12.4 Canakinumab.....	20
2.2 Hematolojik Parametreler.....	20
2.2.1 İmmatur Granulosit.....	21
2.2.2 Nötrofil/Lenfosit Oranı.....	21
2.2.3 Trombosit Lenfosit Oranı (TLO)	22
2.2.4 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	22

2.2.5 Sistemik immün-inflamatuar indeks (SII)	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. İstatistik yöntem	24
4. BULGULAR.....	25
4.1.Hastaların cinsiyetleri.....	25
4.2. Hasta grubunda aile öyküsü olma sıklığı.....	26
4.3.Hastaların yaşları ve tanımlayıcı özellikleri.....	27
4.4 Hastaların atak sırasında şikâyetleri.....	28
4.5 Mutasyon Türleri.....	28
4.6 Hastaların atak sırasındaki laboratuvar değişkenleri.....	30
4.7 Hastaların atak dışındaki laboratuvar değişkenleri.....	31
4.8 Kontrollerin laboratuvar değişkenleri.....	32
4.9 Hasta grubunda olanlardaki ek hastalık sıklıkları.....	33
4.10 AAA hastalarının atak içi ve atak dışı biyokimyasal karşılaştırmaları.....	34
4.11 AAA hastalarının atak dışı durumlarının kontroller ile karşılaştırması.....	35
4.12 AAA hastalarının atak sırasındaki durumları ile kontrollerin biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırmaları.....	36
4.13 Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	37
4.14 AAA hastalarında cinsiyete göre aile öyküsü sıklığı karşılaştırması.....	37
4.15 Hastaların atak sırasındaki şikâyetlerin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	38
4.16 AAA hastalarında mutasyon sıklıklarının cinsiyete göre karşılaştırılması.....	38
4.17 AAA hastalarında atak sırasındaki biyokimyasal değişkenlerin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	39
4.18 AAA hastalarında atak dışındaki biyokimyasal değişkenlerin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	40
4.19 AAA hastalarında ek hastalık sıklığının cinsiyete göre karşılaştırılması.....	41
4.20 Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin mutasyon gruplarına göre incelenmesi....	42
4.21 Atak sırasındaki şikâyetlerin sıklıklarının mutasyon gruplarına göre incelenmesi:	43
4.22 Hastaların atak sırasındaki biyokimyasal değişkenlerinin mutasyon tipine göre karşılaştırılması.....	43

4.23 Mutasyon tipine göre hastaların atak dışındaki biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırılması.....	44
5.TARTIŞMA.	50
6.KAYNAKLAR.....	58



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA; Familial Mediterranean Fever, FMF) kendi kendini sınırlayan ateş ve serozit (peritonit, plevrit, perikardit, sinovit) atakları ile seyreden otozomal resesif geçiş gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların ataklar arasında herhangi bir semptomu yoktur. Atakların süre ve sıklığı, kişiden kişiye değişmekle birlikte klinik özellikler 6 ila 96 saat arasında ortaya çıkar ve tedavisiz düzelir (1).

AAA, en sık görülen periyodik ateş sendromudur ve Türkler, Ermeniler, Yahudiler ve Araplarda sık olarak görülmektedir (2).

Sorumlu gen Mediterranean Fever (MEFV) geni olarak adlandırılmış olup 1997 yılında saptanmıştır ve 16. Kromozomun kısa kolunda bulunur. Bu gende; ekzon 10, nükleotid 3505, aminoasit 781 adet bulunmakta olup pyrin proteini kodlamaktadır. Pyrin proteini, hücrede interlökin-1 β (IL-1 β) salınımına neden olur. Mutasyona uğramış pyrin proteini kontrolsüz IL-1 β salınımıyla, aşırı inflamatuvar yanıtı neden olur. MEFV geninde 200'den çok mutasyon saptanmıştır, en sık görülenler M694V, M680I, M694I ve V726A mutasyonlarıdır (3,4).

Ailevi Akdeniz ateşinde görülen klasik klinik tablo eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları (AFR) yüksekliği ile seyreden yüksek ateş ve ağrı ataklarıdır (5).

Kesin tanı için atakların ve genetik mutasyonun olması önemlidir. AAA tanısında Tel Hashomer kriterleri, Livneh kriterleri ve 2009 yılından beri Yalçınkaya ve arkadaşlarının belirlediği kriterler kullanılmaktadır (6,7).

Ailevi Akdeniz ateşinde proteinüri, nefrotik sendrom hatta kronik böbrek yetmezliğine kadar gidebilen sekonder amiloidoz en önemli komplikasyondur. M694V homozigot varlığında amiloidoz oluşum riski daha yüksektir (8,9).

İmmatür granülosit yenidoğan dönemi dışında periferik kanda görülmeyen, kemik iliğinde bulunan nötrofil öncüllerine verilen ortak isimdir (10,11).

İnflamatuvar hastalıkların tanısına yardımcı olabilecek hızlı sonuç veren belirteçler kullanılmakta ve yenileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. CRP, prokalsitonin, total lökosit sayısı, immatür nötrofillerin toplam nötrofil sayısına (IT oranı) oranı en sık kullanılan belirteçlerdir. Halen sensivite ve spesifitesi yüksek olan

kullanılabilir bir laboratuvar yöntemi yoktur. Bu yüzden daha basit ölçülebilen laboratuvar belirteçleri araştırılmaktadır (12).

Son zamanlarda erişkinlerde yapılan çalışmalarda IG yüzdesi(IG%) değerinin yeni bir enflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (10-12).

Çalışmamızda, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne ve Çocuk Acili'ne AAA atak ile başvuran, yaşları 1 ay-17 yaş arasında değişen 96 AAA tanılı hasta ve 68 sağlıklı çocukta atak ve atak dışı dönemde bakılan NLO(mutlak nötrofil sayısı/mutlak lenfosit sayısı),TLO (mutlak trombosit sayısı/mutlak lenfosit sayısı),MPV ,SII (mutlak nötrofil sayısıXtrombosit sayısı/mutlak lenfosit sayısı) gibi subklinik/klinik inflamasyon belirteçlerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı; atak dönemindeki immatür granülosit sayısı (IGS) ve immatür granülosit yüzdesini (IG %) ise diğer enfeksiyon belirteçleriyle karşılaştırmayı ve atak dönemini belirlemede IG % etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2 .GENEL BİLGİLER

2.1.AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1 Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi, ateş ve serözit atakları ile karakterize, ikincil amiloidoz gelişimine neden olabilen, otozomal resesif kalıtılan otoinflamatuvar hastalıktır (1,13,14). Ataklara neden olan herhangi bir patojen veya eksojen bir antijene spesifik T-hücre olmadığından dolayı otoinflamatuvar hastalık (OİH) olarak tanımlanmaktadır (15,16). Hastalık Akdeniz kökenli toplumlarda Türk, Ermeni, Arap ve Ashkenazi olmayan Yahudi ırklarında sıktır (2). AAA herediter periyodik ateş sendromları arasında en sık karşılaşılan hastalıktır (15,17). AAA başlangıç yaşı hastaların üçte ikisinde 5 yaşından öncedir. Ataklarda görülen ateş serözal inflamasyonla ilişkilidir ve peritonit (%95, aralık %89-96), plörit (%45, %33-53), skrotit (%3) ve perikardit (%1) oranında görülür. En sık görülen deri lezyonu ise alt ekstremitelerde erizipel benzeri eritemdir (17).

2.1.2 Tarihçe

1908 yılında, 16 yaşında Yahudi bir çocukta yineleyen ateş, karın ağrısı ve lökosit yüksekliği ile ilk kez Janeway ve Mosenthal tarafından tanımlanan hastalık " Unusual paroksizmal syndrom" olarak adlandırılmıştır (18). 1945 yılında altı hastalık vaka serisi Amerikalı araştırmacı Siegal tarafından yapılarak hastalık "Benign Paroksizmal Peritonitis" olarak tanımlanmıştır (19). 1958 yılında Heller ve arkadaşları ilk kez "Ailevi Akdeniz Ateşi" tanımını yapmış ve aynı yazarlar 1961 yılında hastalığın otozomal resesif katıldığını ortaya koymuşlardır. Türkiye'de belirlenen ilk vaka 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından " Garip bir Karın Ağrısı Sendromu" olarak bir erişkinde bildirilmiştir (20). 1967 yılında AAA tanısında en yaygın kullanılan Tel Hashomer kriterleri belirlenmiştir. 1972 yılında Goldfinger tarafından kolşisinin AAA ataklarını önlediği bildirilmiştir (21). 1992 yılında Ailevi Akdeniz ateşi geni (MEFV; Mediterranean Fever) 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) tanımlanmıştır. Amerikalı ve Fransız iki grup 1997 yılında MEFV genini pozisyonel klonlamıştır (22,23).

2.1.3 Epidemiyoloji

Hastalık Akdeniz kökenli toplumlarda Türk, Ermeni, Arap ve Aşkenazi olmayan Yahudi ırklarında siktir. Aşkenazi olmayan Yahudilerde AAA prevalansı 1/250 ile 1/500 arasında değişmektedir (2). AAA prevalansının en yüksek olduğu ülke Türkiye'dir. Türklerde prevalansı 1:150 ile 1:10000 arasında değişmekle birlikte yaklaşık olarak 1:1000 kabul edilmektedir. İç Anadolu bölgesinde bu oran 1/395 tir (2,24). Taşıyıcı sıklığı Türklerde ve Kuzey Afrikalı Yahudi nüfusta 1/5, Ermeni nüfusta 1/7, . Aşkenaz Yahudileri arasında ise 1/11' dir(2). Ülkemizden uzaklaştıkça Balkan ülkelerinde AAA sıklığı ve MEFV gen mutasyonu taşıyıcılığında azalma görülmektedir (25). Semptomların yaklaşık hayatın ilk 10 yılı içinde başlar. Hastaların yaklaşık %90'i 20 yaş öncesi tanı almaktadır. AAA erkeklerde daha sık görülmekle beraber ve E/K oranı 2:1 dir (6,26).

2.1.4 Genetik

AAA'nın kalıtımı OR olarak bilinir, ancak diğer monogenik Mendelian hastalıklardaki gibi bir kalıtım söz konusu değildir (1). Son yapılan çalışmalarda kalıtım ve patogenezin karmaşık bir mekanizmasının olduğunu ortaya koymuştur (27). Sorumlu MEFV (Mediterranean Fever) geni 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) tanımlanmıştır. Fransız ve Amerikan iki ayrı araştırma grubu (Fransız AAA ve Uluslararası AAA Konsorsiyumu) MEFV genini 1997 yılında pozisyonel olarak klonlanmıştır (22,23). Bu gende; ekzon 10, nükleotid 3505 adet bulunmakta olup 15 kilobazlık bir gendir ve 781 aminoasitlik ' pyrin /marenostri' proteini kodlamaktadır (3,4,28). Bu protein lökositler üzerinde inflamasyonun regülasyonunda rol oynamaktadır.

Akdeniz bölgesinde AAA vakalarının %85'i ekzon 10 ve ekzon 2'de kodlanmıştır . En sık rastlanan 5 mutasyondan M694I, M694V, M680I, V726A, ekzon 10 üzerinde; E148Q ekzon 2 üzerinde yer almaktadır (2,29,30).(tablo 1) M694V mutasyonunun Non-askenazi Yahudiler'inde ve Türkler'de; M680I mutasyonunun Ermeniler'de; V726A mutasyonunun Askenazi ve Irak Yahudiler'inde; M694I mutasyonunun ise Araplar'da sık olduğu gösterilmiştir (28,31).(tablo 2) Genetik kalıtım genellikle homozigot veya birleşik heterozigot şeklinde görülmektedir. Hastaların beşte birinde tek mutasyon saptanmakta (taşıyıcı)

veya mutasyon saptanamamaktadır. Bu nedenle genetik incelemenin tanıdaki yeri kısıtlıdır (15,28).

Türk araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda, Anadolu'da en sık görülen mutasyonların sırasıyla M694V (%51,4) , M680I (%14,4) ve V726A (%8,6) olduğu saptanmıştır (1).

Tablo 1: MEFV geninin yapısı ve mutasyonların gen üzerindeki dağılımı (30)

EKZON 1	EKZON 2	EKZON 3	EKZON 5	EKZON 9	EKZON 10
R42W S108R L110P	A138G E148V E148Q E163A E167D E167K R202Q E230K A230G T267I	P369S R408Q	F479L E474K H478Y	I591T R501G	V726A E656A R653H S675N G678E M680L M680I(G/A) M680I (G/C) Y688X M694del M694V T681I I692del

Tablo 2: AAA hastalığının sık görüldüğü etnik gruplarda en sık gözlenen MEFV mutasyonları(31)

Türkler	M694V,M680I,V726A,E148Q
Ermeniler	M694V,M680I,V726A,E148Q
Kuzey Afrikalı Yahudiler	M694V,E148Q
Iraklı Yahudiler	V726A,M694V,E148Q,M680I
Aşkenaz Yahudiler	E148Q,V726A
Araplar	V726A,M680I,M694V,M694I,E148Q
Japonlar	M694I,(L110P;E148Q),R761H,E84

2.1.5 Patogenez

Hastalıkla ilişkili Akdeniz Ateşi (MEFV) geni, 16. kromozomda bulunur ve 781 amino asitlik pirin adı verilen proteini kodlar, pirin asıl olarak nötrofillerde ve miyeloid kemik iliği öncüllerinde eksprese edilir (9,28). Bu genin ürettiği pirin proteini; inflamatuvar yanıtta ve İnterlökin-1 beta üretiminde rol oynayan inflamazom işlevinin bir bileşenidir ve doğal bağışıklık sisteminde büyük rol oynar (32).

Hücre zarında bulunan eksojen ve endojen patojenleri algılayan reseptörler, inflamazom aktivitesine sebep olur ve MEFV mutasyonu olan hastalarda mutasyona uğrayan pirin proteini normal haline göre daha az fosforile edilmesi sonucunda prokaspaz kaspaz'a dönüşür. pro IL-1beta ve pro IL-18 i kaspaz molekülü tarafında aktif formalarına dönüştürülerek inflamasyonu başlatılır. Defektif pirin proteini eksojen bir etki olmasa bile inflamazom oluşumuna; İnterlökin1,İnterlökin-18 gibi mediyatörlerin salınımına ve sonrasında meydana gelen kemotaksis ve nötrofili ile inflamasyon yanıtı sonucu AAA ataklarının gelişmesinde rol oynar (33).

2.1.6 Klinik bulgular

Hastalık ilk on yaşta ortaya çıkar ve hastaların %90'ı ilk ataklarını 20 yaşından önce geçirir. Hastalık ateş (%96), peritonit (%91), plörezi (%57), artrit/artralji (%45), erizipel benzeri eritem (%13) ve amiloidoz (%2) ile kendini gösterir. Nadiren görülen şikayetler baş ağrısı, aseptik menenjit ve laboratuvar değerlendirmesinde proteinüridir.

Klinik özellikler 6 ila 96 saat arasında ortaya çıkar ve herhangi bir tedavi gerektirmeden düzelir. Bulantı, kusma, miyalji, artralji, baş ağrısı, nefes darlığı, sırt ağrısı, kabızlık ve ishal gibi bazı prodromal semptomlar oluşabilir. Ataklar arasında hastaların şikayeti yoktur. Soğuğa maruz kalma, stres, adet döngüsü, enfeksiyonlar, egzersiz ve yağdan zengin öğünler gibi bazı olaylar atakları tetikleyebilir. Helicobacter pylori ile enfekte olan hastaların daha sık ve şiddetli atak geçirdiği gösterilmiştir (1,9).

2.1.6.1 Ateş

Ateş 38 ile 40°C arasında değişir ve 12 ile 72 saat arasında sürer. Küçük çocuklarda ateş AAA'nın ilk ve tek semptomu olabilmektedir. Yüksek ateşe genellikle yorgunluk, baş ağrısı, miyalji, artralji, halsizlik, bel ağrısı gibi nonspesifik bulgular eşlik eder. Kolşisin tedavisi alan hastalarda akut ataklar ateşsiz görülebilmektedir (1,9,31,34).

2.1.6.2 Karın ağrısı

Karın ağrısı, AAA'nın sık görülen bir başka klinik özelliğidir ve hastaların %95'inde görülür. Ağrı fokal başlayıp yayılabilir. Kabızlık ve daha az sıklıkla ishal görülebilir. Ataklar yaklaşık 1 ila 3 gün sürer. Peritonit kendiliğinden düzelse de tekrarlayan ataklar pelvik adezyonlara bağlı barsak tıkanıklıklarına ve kadın infertilitesine neden olabilir. Karın ağrısının klinik tablosu, akut peritonite benzeyebilir. Bazen röntgen görüntüleme sonuçları ileusu gösterir. Bu klinik belirsizlikler nedeniyle bazı hastalarda gereksiz operasyonlar ve apendektomiler yapılmaktadır (1,9,34).

2.1.6.3 Göğüs ağrısı

Göğüs ağrısı plevra inflamasyonuna veya subdiyafragmatik inflamasyondan kaynaklı yansıyan ağrıya veya perikardite bağlı olabilir. Tek taraflı göğüs ağrısı genellikle plevra tutulumuna bağlıdır ve bu duruma geçici plevral efüzyon eşlik edebilir, sıvı ekdüsatiftir ve nötrofil hakimiyeti vardır. Plevral ağrı genellikle 3 gün sürer bazen 1 haftaya kadar uzayabilir. Hastaların %2,4'ünde perikardit gelişebilir, ancak genellikle tamponad veya konstriktif perikardite neden olmaz (1,34).

2.1.6.4 Eklem ağrısı

AAA'nın sıklıkla gözlenen bir başka şikayettir. Sefaradik yahudilerin %16'sında eklem ağrısı hastalığın ilk belirtisi olarak görülür ve Sefaradik hastalarının %75'i küçük travmalar veya uzun süreli yürüme gibi eforla tetiklenebilen ani eklem ağrısı atakları yaşar. Yahudi ırkında artrit görülme sıklığı fazladır.(tablo 3) Artritli hastaların amiloidoz riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Diz, dirsek, ayak bileği ve kalça sıklık sırasına göre en çok etkilenen eklemlerdir ve artrit genellikle monoartiküler veya oligoartiküler şekildedir. Bacaklara travma veya uzun

sürekli egzersizli artrit tetikleyebilir. Artrit genellikle nonerozivdir. Hastalardan alınan sinovyal aspirasyonda tipik olarak steril, pürülan ve yoğundur; sıvıdaki polimorfonüveli lökosit sayısı mm³ te 200-100.000 arasında değişebilmektedir (1,34). Bu yüksek olabilen nötrofil sayısı nedeniyle bazı hastalar yanlılıkla septik artrit tanısı alabilirler (35).

Artritin sadece %5'i eklemden erozyona neden olur ve yıkımın çoğu kalça ekleminde görülür. Kronik artritli bazı hastalarda sakroiliak eklem tutulumu ve röntgende spinal görüntüde hafif değişiklikler olabilir. Ancak bu klinik tabloya sahip hastalar HLA-B27 için seronegatifdir (1,34)

Tablo 3 Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında temel klinik özelliklerin farklı popülasyonlar arasındaki prevalansı.

Semptom	Türk %	Yahudi %	Arap %	Ermeni %	Japon %
Ateş	93	100	100	100	95
Peritonit	94	95	82	96	62
Artrit	47	77	37	37	31
Plevrit	31	40	43	87	36
Ele	21	46	3	8	0

2.1.6.5 Kas ağrısı

Uzun süre ayakta durmakla veya egzersiz sonrası alt ekstremitelerde miyalji siktir. Miyalji ateş ile ilişkili değildir ve kolşisin tedavisi ile önlenemez. Dinlenme veya nonsteroid antiinflatuar ilaçlara yanıt verir.

Uzamış febril miyalji ise kas tutulumunun en ağır formudur, en az 5 gün ile 8 haftaya kadar uzayabilen ağrılı miyalji atakları görülür. Ataklar yüksek akut faz reaktanları, normal serum kreatinin kinaz (CK) ve özgül olmayan EMG bulguları ile beraberdir (34,36).

Eforla beraber kas ağrısı, AAA'nın tipik bir bulgusudur. AAA hastalığı olan çocuklarda genellikle baldır ve uyluk kaslarının daha çok etkilenir. Tipik ataklar şeklinde değildir ve kolşisin ile önlenemez. Akut faz yüksekliği ve ateş eşlik etmez.

Ortalama 48-72 saat sürer. Genellikle istirahat veya nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAID) ile şikayetler azalır (34,36,37).

2.1.6.6 Erizipel Benzeri Eritem

AAA olan hastalarda en tipik cilt lezyonu erizipel benzeri eritem olup, %12-40 hastada görüldüğü bildirilmiştir. Lezyon tipik olarak hassas, deriden kabarık ve eritemlidir ve genelde bacak alt kısımlarında, ayak bileği veya ayağın dorsumunda oluşur. Erizipel benzeri deri bulguları, enfeksiyöz bir erizipel veya selülit olarak yanlış teşhis edilebilir. Lezyon genellikle 24-48 saat sürer ve tedavisiz düzelir (1,34).

2.1.6.7 Skrotal Tutulum

Erkeklerin %5'inden azında skrotal tutulum görülmektedir. Genellikle tek taraflıdır ve kızarıklık, şişlik, ağrı görülür. Ayrıcı tanısında testis torsiyonu akılda bulundurulmalıdır. Tekrarlayan tutulumlarla birlikte hidrosel, adezyon ve strangülasyon sonucu nekroze olan ve orşiektomi yapılan vakalar olduğu bilinmektedir (34,36).

2.1.6.8 Vaskülit

İmmünoglobulin A vaskülit (Henoch-Schönlein purpura [HSP]) ve klasik poliarterit nodoza gibi vaskülitler, Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında daha yüksek insidansa sahiptir. Bu hastaların çoğunda hastaların *MEFV* geninde en az tek bir M694V mutasyonu vardır. Vaskülitlerin patogenezi henüz bilinmemekle beraber immün kompleks mekanizması olabileceği düşünülmektedir (34,38).

Çocukluk ve gençlik dönemlerinde ortaya çıkan PAN'da AAA mutlaka sorgulanmalıdır (39). Bazı çalışmalar Behçet sendromu, ankilozan spondilit ve inflamatuvar barsak hastalıklarının AAA hastalarında daha yaygın olduğunu öne sürmekle birlikte bu ilişki tartışmalıdır (34).

2.1.6.9 Diğer Bulgular

Genellikle ataklar hafif baş ağrısı eşlik edebilir ve net olmamakla beraber aseptik menenjit de nadir bir bulgu olarak görülebilir. Ataklar kendi kendini sınırlayan, ateş, baş ağrısı ve meningismus belirtileriyle görülmektedir (34,40).

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda %30-40 oranında splenomegali, %3 oranında hepatomegali inflamasyona sekonder reaktif bir durum olarak ortaya çıkmaktadır. Amiloid birikimi de nadiren hepatosplenomegaliye neden olabilmektedir (16). AAA hastalarında nadir bir klinik belirti de optik nörittir (39).

2.1.7 Laboratuvar Bulguları

AAA hastalarında spesifik tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. AAA atakları lökositoz artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) fibrinojen, haptoglobin, C3, C4, ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarında artış ile karakterizedir (1,9,34,39).

Atak döneminde hastaların tümünde CRP, %90'ında ESR, %60'ında fibrinojen artmakta ve %50'sinde ise lökositoz görülmektedir (39). Serozal sıvılarda C5a inhibitörü aktivitesi azalmıştır. Ataklarda trombositoz ve ferritin düzeylerinde artış görülmemektedir. Hastanın atak sırasında bakılan sinovial sıvısında protein artışı ve nötrofil hâkimiyeti vardır (16,39).

Ayrıca atak esnasında IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar mediatör düzeylerinin arttığı; vasküler endotelden salgılanan nitrik oksit seviyesinin azaldığı; geçici proteinüri ve hematürinin görülebileceği de belirlenmiştir. Amiloidoz gelişimi çoğunlukla AFR yüksek seyreden hastalarda olmakla beraber, devamlı proteinüri varlığında renal amiloidoz mutlaka düşünülmelidir (1,9,16,39).

Atak sonrasında AFR genellikle normal seviyeye dönerken; subklinik inflamasyonun devam ettiği hastalarda ataklar arasında da yüksek kalmaya devam edebilir. Ataklar arasında yüksek SAA ile kendini gösteren kronik, klinik olarak sessiz inflamasyon hastaların %30'unda bulunabilir (1,9,16).

Ayrıca kolşisin tedavisinin yan etkisi olabilen lökopeni ve kronik inflamasyon sonucu oluşan normositik normokromik aneminin takibi için tam kan sayımı yapılmalıdır (1).

2.1.8 Uzun dönem komplikasyonlar

AAA hastalarında uzun dönemde çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunlardan en önemlisi ve mortalitenin en önemli sebebi sekonder amiloidozdur (1).

2.1.8.1 Sekonder Amiloidoz

AAA'da prognozunu belirleyen en önemli faktör amiloidozun varlığıdır. Ailevi Akdeniz Ateşinde sekonder gelişen amiloidoz AA fibriller yapıdadır. Amiloidoz gelişimine neden olan protein akut faz reaktanı olan SAA proteininin ürünüdür (1,28 ,41).

AAA hastalarında proteinüri amiloidozun ilk klinik belirtisidir (1,28,39). Proteinüri nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir. Hastalar genellikle normotansif ve non-hematüriktir (39,41). Son dönem böbrek yetmezliği proteinüriden yaklaşık 2 ila 13 yıl sonra gelişir (1,42).

Kolşisin tedavisi sonrası amiloidoz insidansında azalma görülmüştür ancak çalışmalar etnik kökenin, genetik ve çevresel faktörlerin amiloidoza yakalanma riskini etkilediğini ortaya koymuştur. Bazı genetik faktörlerin de amiloidoz gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. V726A ve E148Q gibi mutasyonların daha düşük amiloidoz insidansı ve daha hafif hastalık kliniği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Şiddetli hastalık kliniğinin 694'te belirlenen mutasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kolşisin tedavisiyle kişinin ortalama yaşam beklentisi sağlıklı kişiyle benzerdir (39,43). AAA hastalarında inflamasyonun şiddeti ile amiloidoz sıklığı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Atak öyküsü olmadanda amiloidoz gelişen hastalar olabilmekte ve hastalık nefropati ile kendini göstermektedir. Bu durum hastalarda subklinik bir inflamasyon olduğunu düşündürür ve atak olmadan amiloidoz ve nefrotik sendrom gelişebileceğini göstermektedir. AAA tanılı hastalar amiloidoz birikimi açısından düzenli yapılan idrar tetkiki ile değerlendirilmelidir. Amiloidoz tanısı organ biyopsisinde amiloid birikiminin gösterilmesi ile konur, sıklıkla renal ve rektal biyopsi kullanılır. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda da kolşisin dozu en az 2mg/gün olarak verilmelidir (1,39,44).

2.8.1.2 Diğer komplikasyonlar

AAA hastalarında tekrarlayan peritonit atakları sonucunda adezyonlar ve ince bağırsak obstrüksiyonları görülebilmektedir. Kolşisinin adezyon gelişimini de engellediği bilinmektedir (9,34,45).

Kolşisinin tedavisinden önce, pelvik adezyonlar ve obstrüksiyonlar nedeniyle kadın hastalarda infertilite görülebilmekteydi. Testiküler amiloidozdan nedeniyle erkek hastalarda azospermi veya sperm penetrasyonunda azalma olabileceği düşünülmektedir (34).

Depresyon, kardiyak disfonksiyon ve okul veya iş başarısında azalma AAA'nın diğer olası komplikasyonlarındanıdır (1).

2.1.9 Klinik Tanı

AAA hastalığında kesin tanı koyduran spesifik bir muayene bulgusu ve bir laboratuvar tetkiki yoktur. AAA tanısı; klinik şikayetler, aile öyküsü, laboratuvar ve genetik testler, tedaviye yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının ekartasyonu ile konmaktadır. AAA hastalığı tanısında genetik testler tanıyı destekleyicidir ancak kesin tanı koydurmaz. Hastanın atak sırasında atağa eşlik eden inflamatuvar bulguların varlığı [lökositoz, sedimantasyon (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen yükselmesi] ve bu değerlerin atak sonrası normale gelmesi tanıya koymada yardımcıdır. Testlerin yüksek bulunmasının vücutta herhangi bir inflamasyon varlığını gösterir AAA'ya özgü değildir (1,34,39). Hastalığın tanısında bazı tanı kriterleri kullanılmaktadır. Genetik olarak mutasyon saptanamayan atakları tipik olmayan hastalarda 3-6 ay süreyle kolşisin tedavisi başlanarak atakların şiddetinde ve sıklığında azalma olup olmadığı izlenebilir. Her iki allelde mutasyon saptanan hastalara AAA tanısı koyularak ömür boyu tedavi başlanır (46,47).

İlk kez 1967 yılında Sohar tarafından, daha sonra Tel Hashomer tarafından seröz zarların tutulumu ve ateş ataklarının olması, amiloidoz gelişimi ve kolşisin tedavisine alınan cevap göz önüne alınarak tanı kriterleri geliştirilmiştir (7). (Tablo 4) (tablo 5).

Tablo 4: Tel Hashomer kriterleri

Majör kriterler
1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları 2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması 3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör kriterler
1. Tekrarlayan ateş atakları 2. Erizipel benzeri eritemin varlığı 3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör +2 minör kriter, Muhtemel tanı: 1 majör + 1 minör kriter

Tel Hashomer kriterlerinden başka kullanılan bir diğer kriter de Livneh ve arkadaşları tarafından 1998'de geliştirilen kriterlerdir (7).

Tablo 5: Livneh Kriterleri

Majör kriterler: Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38 °C ve üzerinde olması) 1. Yaygın peritonit 2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4. Yalnızca ateş 5. İnkomplet abdominal ataklar
Minör kriterler: 1. İnkomplet göğüs atakları 2. İnkomplet artrit atakları 3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı 4. Kolşisine iyi cevap
İnkomplet ataklar:

Vücut ısısının < 38 derece olması Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta) Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması Lokalize abdominal ataklar Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu
Destekleyici Kriterler: <ol style="list-style-type: none">1. Ailesinde AAA bulunması2. Etnik köken3. Atakların 20 yaşından önce başlaması4. Atağın ciddi yatak istirahat gerektirmesi5. Atakların kendiliğinden geçmesi6. Ataklar arası semptom olmaması7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı)8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi varlığı10. Akraba evliliği
Kesin tanı: <p>1 major kriter veya; En az 2 minör kriter veya; 1 minör 5 destekleyici kriter veya; 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir</p>

Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından 2009 yılında Tel Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısal yaklaşımda bazı eksikliklerinin olması nedeni ile çocuk hastalar için yeni Ankara tanı kriterleri oluşturulmuştur (6). (Tablo 6)

2009 yılında Yalçinkaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MEFV mutasyonu olan AAA hastaları ile AAA kliniğine benzeyen, tekrarlayan ateş atakları olan kontrol grubu hastalar incelenmiş. AAA tanı kriterinde olan karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit veya aksiller >38 °C ateş ile seyreden üç ve üzeri ataklar tanı kriteri olarak kabul edilmiştir. AAA tanısında en yüksek sensitivite ve spesifiteye beş

kriterden en az 2 tanesinin olmasının sahip olduğu, bu nedenle de AAA tanısında bu 5 kriterden en az 2'sinin olması gerektiği bildirilmiştir (6).

Tablo 6 Yalçınkaya ve Özen'in (6) önerdiği yeni AAA tanı kriterleri

Tanı kriteri	Tanımlama
Axiller Ateş	>38° C, 6–72 saat boyunca, ≥3 atak
Karın ağrısı	6–72 saat boyunca, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6–72 saat boyunca, ≥3 atak
Artrit	6–72 saat boyunca, ≥3 atak, oligoartrit
Aile öyküsü	

2.1.10 hastalık ağırlık skorlaması

AAA hastalarında hastalığın şiddetini belirleyebilmek için çocuklarda modifiye Pras skorlaması geliştirilmiştir. Puanlama sisteminde, 3-5 hafif, 6-8 orta ve > 9 ciddi hastalığı düşündürür (48).(tablo 7)

Tablo 7 Pras skorlaması

1.Başlangıç yaşı	4.erizipel benzeri eritem
<6 yaş: 4 puan	Varsa :2 puan
6-10 yaş:3 puan	5.Amiloidoz
>10 yaş:2 puan	Varsa :3 puan
2.Atak sıklığı	6.Atakları kontrol eden kolşisin dozu
Ayda>2 atak:3 puan	Uygun dozdan*düşük doz:0 puan
Atak 1-2 atak:2 puan	Uygun doz:1 puan
Ayda<1 atak:1 puan	Uygun dozdan yüksek doz:2 puan
3.Eklem tutulumu	
Uzamış artrit:3 puan	
Akut eklem tutulumu:2 puan	

Uygun doz; <5 yaş için 0,5 mg/gün 5-10 yaş için 1 mg/gün >10 yaş için 1,5 mg/gün

2.1.11 Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda temel olarak periyodik ateş sendromları düşünülmelidir. Periyodik ateş sendromları, otoantikorların ve antijene spesifik T hücrelerinin bulunmadığı, tekrarlayan ateş ve inflamatuvar ataklarla karakterize bir grup otoinflamatuvar hastalıktır (39,49).(tablo 8)

2.1.11.1 Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit Sendromu (PFAPA)

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit Sendromu'nun karakteristik bulguları tekrarlayan, 3-5 gün kadar süren ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopatidir. Tonsillerinde farenjit, aftöz stomatit, ve servikal lenfadenopati ve ateş görülebilir. Ateş 38.5-39°C düzeyinde ve dirençlidir. Oral aftlar ağrılıdır. Ateş atakları tipik olarak iki ila sekiz haftada bir ortaya çıkar; çoğu çalışmada ortalama dört hafta olarak belirtilmiştir.

Akut faz reaktanları atak esnasında belirgin artmıştır. Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 2.8 yıldır. Bulgular tek doz 1-2 mg/kg prednizolon ile dramatik şekilde düzelir. Ataklarda tonsillerde görülen aftöz lezyonlar ve tek doz steroid uygulaması sonrası ateşin hızla düşmesi tanı koydurucudur.

Ataklar tipik olarak 10 yaşında durur. Hastaların az bir kısmı erişkin dönemde atak geçirmeye devam edebilir (49,50,51,52).

2.1.11.2 Hiper-IgD sendromu (Mevalonat kinaz eksikliği)

Tipik olarak karın ağrısı, LAP ve yüksek serum immünoglobulin D (IgD) seviyesi ile ilişkili yineleyen ateşli ataklarla karakterize, otozomal resesif geçişli nadir rastlanan genetik bir hastalıktır. Serum IgD düzeyi genelde 100 IU/ml üzerinde olmakla beraber küçük çocuklarda normal olabilir. Mevalonat kinaz genindeki mutasyonlarla mevalonat kinaz enzim aktivitesinde azalma vardır. Ataklar sıklıkla 1 hafta içinde sonlanmakla birlikte AAA ataklarından daha uzun sürmektedir. Ataklarda ateş, peritonitin olmadan karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal sık görülür.

Yaygın makülopapüler döküntü, simetrik oligoartrit ve servikal lenfadenopati görülebilir (49,51,52).

Ataklar kolşisin tedavisine yanıtıdır; tedavide NSAİİ, kortikosteroidler, IL-1 antagonistleri kullanılabilir.

2.1.11.3 TRAPS (Tümör nekroze edici faktör reseptör bozukluğu ile birlikte olan periyodik sendrom)

TRAPS 12. kromozomun kısa kolunda yer alan TNFr1A (tümör nekrozis faktör reseptör süper aile tip 1A) genindeki mutasyondan kaynaklanır ve OD kalıtılır. Ateşli ataklar günler hatta haftalar boyu sürer ve düzensizdir. Ataklar kas ağrıları ile başlar, sonra ateş görülür, deride ağrılı migratuar selülit andıran döküntü görülebilir. TRAPS'ın önemli ve diğer sendromlardan farkı da periorbital ödem, kızarıklık ve konjunktivit görülmesidir. Akut faz reaktanları yükselir, TNF reseptör düzeyi ise düşük seviyededir. Sistemik amiloidoz % 15 oranında görülebilir. Tedavide kolşisin işe yaramaz. Tedavi de IL-1 ya da TNF- α antagonistleri kullanılır (49,52,53).

2.1.11.4. Kriopyrin ilişkili Periyodik Sendrom(CAPS)

Kriopyrin ilişkili periyodik sendrom (CAPS), kriopyrini kodlayan NLRP3/CIAS1 genindeki mutasyonlar neticesinde meydana gelir. Hafiften ağıra doğru 3 farklı şekilde karşımıza çıkabilir: ailesel soğuk ürtiker tip 1 (FCAS1), Muckle-Wells sendromu (MWS) ve kronik infantil nörolojik kutanöz artropati sendromu (CINCA). Ortak özellikleri tekrarlayan ürtikeryal döküntüler görülmesidir. FCAS1'de oluşan ürtikeryal cilt döküntüsü soğuğa maruziyet sonrası birkaç saat sonra başlar ve bir günden kısa sürer. MWS'de ateş ve ürtiker görülmekle beraber ataklara artrit de eşlik edebilir; renal amiloidoz ve işitme kaybı da görülebilir. CINCA'da şikayetler yenidoğan döneminde başlar. Sürekli olan cilt döküntüsü, nörolojik bulgular ve artrit siktir. Patella ve epifizlerde hipertrofi karakteristiktir ve yüz görünümleri dismorfiktir. Hastalarda görme kaybı, işitme kaybı ve renal amiloidoz sık görülür (49,51,52).

2.1.11.5 Siklik n6tropeni

Siklik n6tropeni 19p13.3 bölgesindeki n6trofil elastez geninde mutasyon sonucu meydana gelen beş yaş altı çocuklarda gör6len OD kalıtılan bir hastalıktır. Miyeloid seride maturasyon duraklaması ile karakterizedir. 21 gün arayla meydana gelir, 3-5 gün kadar sürer ve n6tropeni ve ateş eşlik eder. Beraberinde gingivit, stomatit, ishal, servikal lenfadenit gör6lebilir. Ateş PFAPA veya hiper IgD sendromundaki kadar yüksek ve dirençli değildir. Tanısı atak dönemlerinde n6tropenin gösterilmesi veya genetik tanı ile mümkündür. Rekombinan gran6losit koloni stim6lan fakt6r tedavide kullanılır (49,53).

Tablo 8. *Herediter tekrarlayan ateş sendromlarının klinik özellikleri, ailesel otoinflamatuar hastalıklar(49)*

Sendrom	PFAPA	Hiper IgD sendromu	Siklik n6tropeni	AAA	TRAPS	Kriyoprino-patiler
Genetik mutasyon	Bilinmiyor	MVK/OR	ELA2/OD	MEFV/OR	TNFr1A/OD	CIAS1/OD
Başlama yaşı (yıl)	0-14	0,5-3	0-5	1-20	0-53	YD/E
Düzenli ateş/ ateşin süresi	Evet/4-5 gün	Bazen/4-6 gün	Evet/3-5 Gün	Hayır/1-3 gün	Hayır/günlerden haftalara	Hayır/değişken
AFR/atak arasında	Yüksek/normal	Yüksek/normal	Yüksek/Normal	Yüksek/hafif yüksek	Yüksek/yüksek	Yüksek/yüksek
Döküntü	nadir	Mak6lopap6ler	Bakteriyel sel6lit	Erizipeloid eritem	Migratuar eritem	Ürtiker
Diğer semptomlar	Farenjit, servikal LAP, aftöz 6lser	Karın ağrısı, artralji, servikal adenit	Gingivit, peri-odontit, ağız 6lserleri	Karın ağrısı, artrit, pl6rit, amiloidoz	Miyalji, periorbital eritem, karın ağrısı, amiloidoz	Kompleks semptomlar
Tedavi	Steroid, tonsillektomi	Kesin değil	G-CSF	Kolşisin	Steroid, etanersept	Soğuktan korunma, ana kinra

Ailevi Akdeniz Ateşi ayırıcı tanısında kollajen doku hastalıkları ve inflamatuvar barsak hastalıkları da akılda bulundurulmalıdır. Karın ağrısı ataklarında akut apandisit, yangısal bağırsak hastalıkları, akut pankreatit, perforo ülser, intestinal obstrüksiyon, kolesistit, abdominal epilepsi, divertikülit, pelvik inflamatuvar hastalık, piyelonefrit, idrar yolu enfeksiyonu, porfiriya, orak hücreli anemi, abdominal anjina gibi hastalıklar gözden kaçırılmamalıdır.

Eklem atakları olduğunda septik artrit, ARA, spodiloartropati, juvenil romatoid artrit, maligniteler, Behçet hastalığı ve travma ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda pnömoni otoimmün plevroperikardit, rekürren bening perikardit, enfeksiyöz plevrit, enfeksiyöz perikardit, rekürren pulmoner emboli ayırıcı tanıda düşünülmelidir (54).

2.1.12 TEDAVİ

2.1.12.1 Kolşisin

Tedavide ilk başlanması gereken ilaç kolşisindir. Kolşisin hücre içi mikrotübül sistemini beta-tubulin polimerizasyonunu engelleyerek etkiler ve nötrofillerin membranındaki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. Böylece nötrofillerin aktivasyonunu engelleyerek seröz zarlarda nötrofillerin birleşimini ve endotel ile etkileşimini bozar. Ayrıca pirin inflammasomunu baskılayarak IL1-b uyarılmasına engel olmaktadır. Böylece atak sıklığı azalarak uzun dönemde subklinik inflamasyon suprese edilir ve amiloidoz gelişimi de engellemektedir (1,2,47,55).

Kolşisinin günlük başlangıç dozu yaşa göre ayarlanmaktadır; 5 yaş altındaki hastalarda ≤ 0.5 mg (tabletler 0.6 mg içeriyorsa ≤ 0.6 mg), 5-10 yaş arasındaki hastalarda 0.5-1 mg (tabletler 0.6 mg içeriyorsa 0.6-1.2 mg), 10 yaş üzerinde ise 1-1.5 mg (tabletler 0.6 mg içeriyorsa 1.2-1.8 mg) olarak belirlenmiştir (56). Renal tutulum varlığında kolşisin dozu günlük 2 mg'a kadar çıkılabilmektedir (2,47).

Kolşisin ishal, karın ağrısı ve bulantı kusma gibi gastrointestinal sistem yan etkilerine neden olabilmektedir, ishal doz bağımlıdır, tedavi başlanırken düşük doz başlanır kademeli olarak doz arttırılır. Diğer yan etkiler saçlarda dökülme, lökopeni, trombositopeni, nöropati, karaciğer hasarı ve testis fonksiyon bozukluklarıdır (2,57).

Kolşisin doz aşımında dehidratasyon, şok ve akut böbrek yetmezliğine giden bozukluklara, saç dökülmesi, yaygın damar içi koagülasyon (DIC), karaciğer yetmezliği, koma ve ölüm görülebilir (57,58).

Kolşisin direnci olan hastalarda ikinci basamak tedavi için IL-1 İnhibitörleri kullanılır. AA amiloidozis saptanan hastalarda kolşisin tedavisine devam edilmekle birlikte biyolojik ajanlara geçiş önerilmektedir (2).

2.1.12.2 Anakinra

AAA lı hastalarda sentezlenen mutasyonlu pirin proteinin aktive ettiği IL-1beta aktivasyonunu baskılayarak etki gösterir. Yarılanma ömrü 4-6 saattir ve başlangıç dozu 1-2 mg/kg/gündür. En yaygın yan etkisi enjeksiyon bölgesinde oluşan reaksiyonlardır (59).

2.1.12.3 Rilonasept

Rilonasept IL-1 sinyal yolağını engelleyen IL1-b reseptör füzyon proteindir. Yarı ömrü 6.3-8.6 gündür. Haftalık dozlar şeklinde kullanılır. En yaygın yan etkisi enjeksiyon bölgesinde oluşan reaksiyonlardır (60).

2.1.12.4 Canakinumab

Kanakinumab monoklonal IL-1b antagonistidir. Yarı ömrü 21-28 gündür. Her 4-8 haftada bir 150-300mg dozunda subkutan yolla uygulanır . En uzun yarı ömürlü IL-1 antagonisti ajanıdır. İyi tolere edilmektedir (61).

2.2 Hematolojik Parametreler

Hematopoez kemik iliğinde bulunan hücrelerin yapım sürecidir. Eritropoez gebeliğin 20. gününde yolk kesesinde başlar. 6. Haftadan, fetal yaşamın 6-7. ayına kadar dalak ve karaciğerde üretilir. Plasenta da hematopoeze katkı sağlar. Fetal yaşamın 7. Ayından itibaren ise kemik iliği hematopoezin en önemli yeri konumuna gelir (62,63).

Hematopoezin oluşturan hücreler multipotent kök hücrelerdir. Bu kök hücrelerden lenfoid ve myeloid dizi öncülleri oluşur. Lenfoid kök hücreler B ve T lenfositlere farklılaşırken, myeloid hücreler ise megakaryosit, eritroid, granülosit, monosit, eozinofil ve bazofillere farklılaşır (62,63).

2.2.1 İmmatur Granulosit

İmmatür granüositler kemik iliğinde bulunan nötrofil öncü hücrelerinin ortak adıdır. Yenidoğanlar ve gebeler dışında, periferik kanda görülmesi ciddi bir enfeksiyonu, enflamasyonu veya kemik iliğindeki bir patolojiyi düşündürür (10,11).

Periferik yaymada IG görmek zor bir işlemdir. Hemogram cihazları ile IG sayısı ve IG%’ si doğru ve hızlı bir şekilde hesaplanabilmektedir. IG%’ nin inflamasyonun erken tanısında ve inflamasyonu dışlamada kullanılabileceği düşünülmektedir. CRP, prokalsitonin sepsis-inflamasyon olmasa da artabilir. Bazı belirteçler düşmeye başlarken IG sepsis ve enflamasyon da yüksek kalır.

İnflamatuvar hastalıkların teşhisinde, hızlı sonuçlanan belirteçler kullanılmakta ve yenileri araştırılmaktadır. En sık kullanılan inflamatuvar belirteçler; CRP, prokalsitonin, WBC, immatür granulositlerin toplam nötrofil sayısına (IT oranı) oranıdır. Günümüzde spesifite ve sensivitesi yüksek olan ideal bir laboratuvar tetkiki yoktur. Bu yüzden ucuz, kolay bakılabilen laboratuvar belirteçleri araştırılmaktadır (10,11,12).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar IG yüzdesinin yeni bir sepsis-enflamasyon belirteci olabileceğini düşündürmektedir (10,11,12).

2.2.2 Nötrofil/Lenfosit Oranı

Sistemik inflamasyonda nötrofillerin, lenfositlerin rol oynadığı yapılan bilinmektedir. Nötrofili ve lenfositopeni doğal bağışıklık sisteminin inflamasyona verdiği yanıtıdır. Sistemik inflamasyonda G-CSF uyarısı ile nötrofili gerçekleşmektedir. Lenfositopeni ise lenfositlerin RES, karaciğer ve dalakta marjinasyonu sonucu oluşur (64,65) .

Nötrofil lenfosit oranı (NLO); toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi sonucu elde edilen basit, kullanım kolay olan inflamatuvar bir belirteçtir (66,67). IL-8 nötrofil kemotaksisi ve degranülasyonunu ile; IL-6 da kemik iliğinde nötrofil üretimini arttırarak NLO düzeyinde artışa neden olmaktadır (68).

NLO, hemogram tetkikinden elde edilen ucuz ve kolay yöntemdir. HT, DM, astım gibi hastalıklarda inflamasyonu değerlendirmede; meme, over, prostat gibi bazı malign hastalıklarda da prognozu belirlemede kullanılabileceğini gösteren

çalışmalar mevcuttur (69). AAA' de nötrofilin hakim olduğu lökositoz görülür ve NLO artmış bulunur.

2.2.3 Trombosit Lenfosit Oranı (TLO)

İnflamatuvar olaylarda trombosit sayısında yükselme ve lenfosit sayısında düşüş görülmektedir. Bunun sonucun olarak TLO'da artış görülür. TLO ile ilgili kronik inflamatuvar ve malign hastalıklarda prognozu belirlemede etkili faktör olduğu ile ilgili çalışmalar yapılmış, aynı zamanda akut koroner sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğinde mortalite ile ilişkisi olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (70).

2.2.4 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Ortalama trombosit hacmi, trombositlerin büyüklüğünü gösterir. Trombosit aktivitesini tahmin etmek için kullanılır. Trombosit sentezi inflamatuvar olaylarda artar. Böylece perifere geçen genç trombositler daha büyük hacimli olur. Sonuç olarak inflamasyonun akut döneminde MPV'nin arttığı, kronik dönem de yıkım olduğundan dolayı MPV'nin azaldığı gösterilmiştir (71).

2.2.5 Sistemik immün-inflamatuvar indeks (SII)

Hemogram parametreleri ile oluşturulmuş yeni bir inflamatuvar belirteçtir. Nötrofil sayısının trombosit sayısı ile çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile bulunur. Stres karşısında nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında ise düşüş görülür. Kronik inflamatuvar olaylarda trombosit sayısında artış görülür. Tüm bu parametreler birleştirilerek SII'yı oluşturmuştur, bu değer inflamasyon belirteci olarak kullanılmasını öneren yakın tarihli çalışmalar mevcuttur (72,73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

01/06/2022 -30/01/2023 tarihleri arasında tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniği ve Çocuk Acili'ne başvuran AAA tanısı ile düzenli aralıklarla izlenen yaşları 1 ay-17 yaş arasında değişen 96 hasta ve sağlıklı 68 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 12.05.2022 tarihli 22-KAEK -114 kayıt numaralı onayı ile gerçekleştirildi.

Tel Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı almış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. AAA atağı sırasında bakılan akut faz reaktanlarının yüksekliği ve aktif şikayet varlığı ile AAA atağı doğrulandı, öte yandan atak sonundan en az 15 gün sonraki başvuruda akut faz reaktanlarının normal olduğu ve yakınmalarının olmaması ile hastaların AAA ataksız dönemde olduğu varsayıldı. AAA atak tanısı koyulan 1 ay- 17 yaş arasında 96 hastadan başvuru esnasında ve atak dışı dönemde Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), Serum Amiloid A (SAA), Fibrinojen, C-Reaktif Protein (CRP), Hemogram düzeyleri görüldü. Sİİ indeksi (mutlak nötrofil sayısı X trombosit sayısı / mutlak lenfosit sayısı); NLO (mutlak nötrofil / mutlak lenfosit sayısı); TLO (mutlak trombosit sayısı/mutlak nötrofil sayısı); IG % (Immatur granulosit sayısı/ WBC X100) olarak hesaplandı.

Hastaların demografik verileri (yaşı, cinsiyeti, boyu kilosu), tanı yaşı, atak sayısı ve atak esnasındaki şikayetleri, genetik mutasyonu, aile öyküsü varlığı, hastalığın süresi, tedavi dozu ve süresi, atak ve atak dışı dönemde ESH , SAA, Fibrinojen, CRP ,IG sayısı, NLO, TLO, MPV düzeyleri kaydedildi.

AAA tanısı dışında konjenital anomali, metabolik, renal, endokrin ve enfeksiyon hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu olarak, hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip, kan örneği verirken aktif enfeksiyonu, kronik hastalığı olmayan 68 hasta retrospektif olarak hastane otomasyon sistemi üzerinden çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne ve Çocuk Acili'ne AAA atak ile başvuran, yaşları 1 ay-17 yaş arasında değişen 96 AAA tanılı hasta ve 68 sağlıklı çocukta atak ve atak dışı dönemde bakılan NLO, TLO, MPV, SII gibi subklinik/klinik inflamasyon belirteçlerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı; atak dönemindeki IGS

ve IG % ise diğer enfeksiyon belirteçleriyle karşılaştırmayı ve atak dönemini belirlemede IG yüzdesi etkinliğinin değerlendirmeyi amaçladık.

3.1. İstatistik yöntem

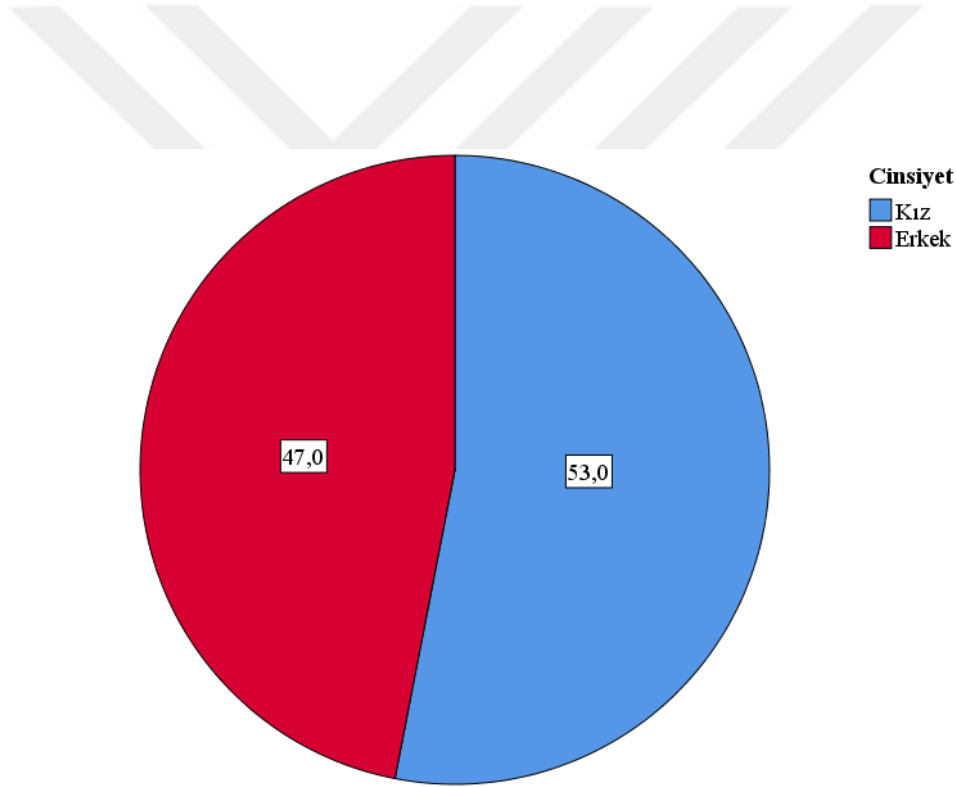
Öncelikle değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri (ortalama, ortanca,%25 ve %75 çeyreklik değerler ve sayı ve yüzde) bulundu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uymadığı görüldü. İki grup karşılaştırılırken normal dağılmayan sayısal değişkenlerde Mann-Whitney U test kullanıldı. İkiden çok değişkenin karşılaştırıldığı durumlarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımlı gruplarda sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. IGO yüzdesinin atak durumunu öngörmede kullanılıp kullanılmayacağı ROC “Receiver Operating Characteristic” analiz yöntemi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasında korelasyon olup olmadığı Spearman korelasyon analizi yöntemi kullanıldı. Sonuçların değerlendirmesinde “Statistical Package for Social Sciences” SPSS 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne ve Çocuk Acil Servisi'ne başvuran, yaşları 1 ile 17 yıl arasında değişen Tel –Hashomer kriterlerine göre tanı almış 96 AAA atak hastası ve aynı yaş grubunda sağlıklı 68 kontrol grubu çocuk çalışmaya alındı.

4.1.Hastaların cinsiyetleri:

Olguların 87'si kız (%53), 77'si (%47) erkek olarak bulundu (Şekil 1). Bu oran hasta grubunda 47 kız (%49), 49 erkek (%51) kontrol grubunda ise 40 kız (%58,8),28 erkek (%41,2) olarak bulunmaktaydı. Vaka ve kontrol grupları arasındaki cinsiyet farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. (p 0,276) (tablo 9)

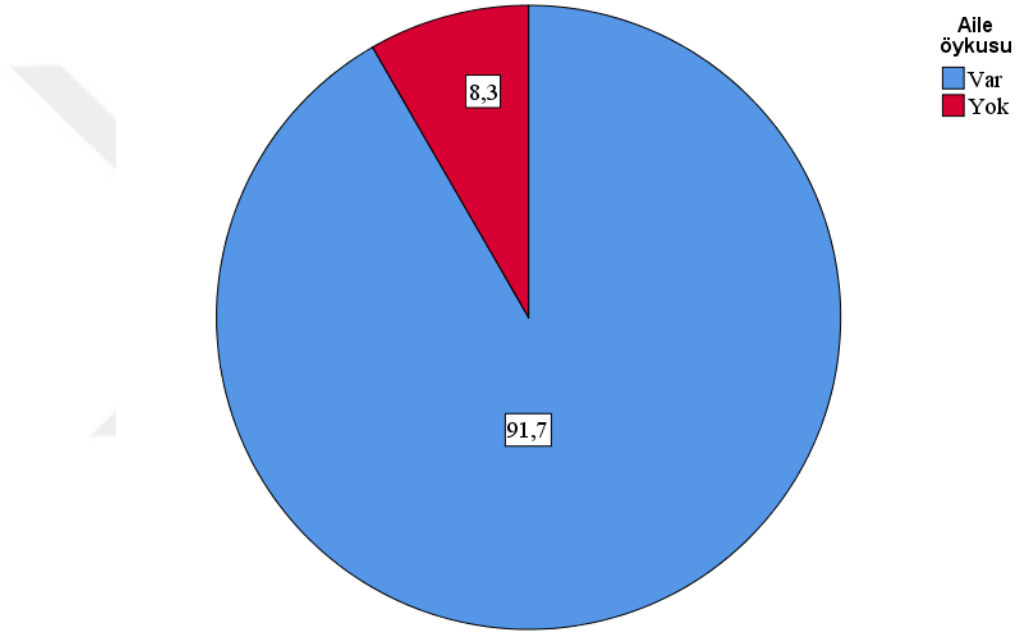


Şekil 1.Olguların cinsiyetleri

	Kız		Erkek		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Vaka	47	49	49	51	0,276
Kontrol	40	58,8	28	41,2	

4.2. Hasta grubunda aile öyküsü olma sıklığı

Çalışmaya katılan 88 (%91,7) hastanın ailesinde AAA öyküsü mevcutken , 8 (%8,3) hastanın ailesinde AAA öyküsü olmadığı öğrenildi. (Şekil 2)



Şekil 2. AAA hastalarında ailede AAA olma sıklığı

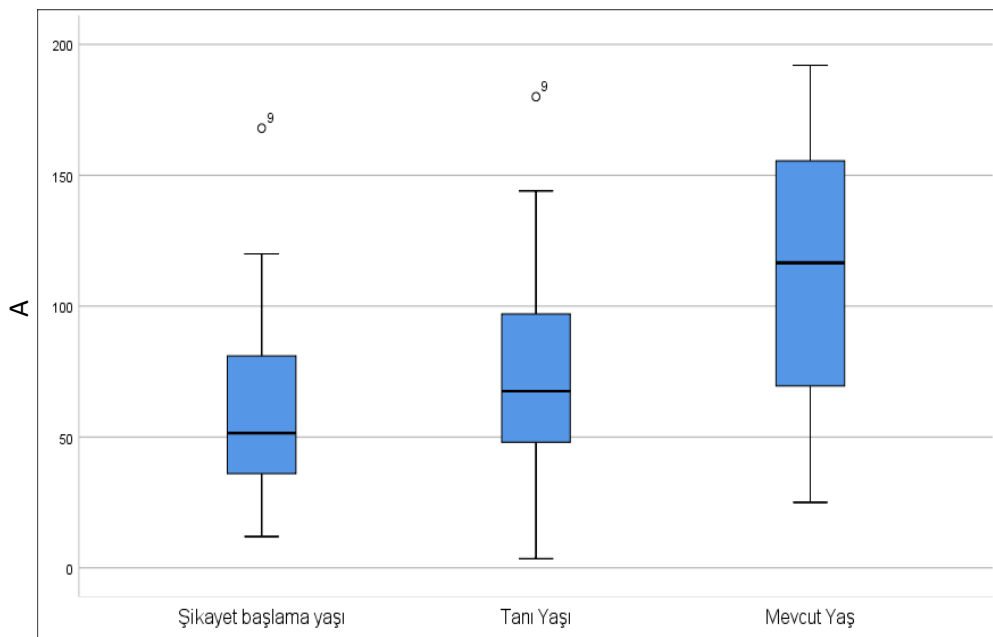
Aile öyküsü	Sayı	Yüzde
Var	88	91,7
Yok	8	8,3

4.3.Hastaların yaşları ve tanımlayıcı özellikleri

Çalışmaya katılan AAA hastalarının yaş ortalaması $114,9 \pm 49,6$ ay iken kontrol grubunun yaş ortalaması 101 ± 54 ay idi ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p = 0,090$). AAA hastalarının boyları $134,7 \pm 24,1$; kontrol grubunu ise $129,1 \pm 29,2$ cm idi ($p = 0,182$). AAA hastalarının kilosu $34,6 \pm 17,4$, kontrol grubunun ise $31,6 \pm 19$ idi ($p = 0,282$).

Hastaların şikâyet başlama yaşları $51,5$ ($36-82,5$) ay [ortanca(%25-%75)], tanı yaşları $67,5$ ($48-97,5$) ay ve mevcut yaşları $116,5$ ($69,25-157,25$) aydı. (Tablo 11) (Şekil 3).

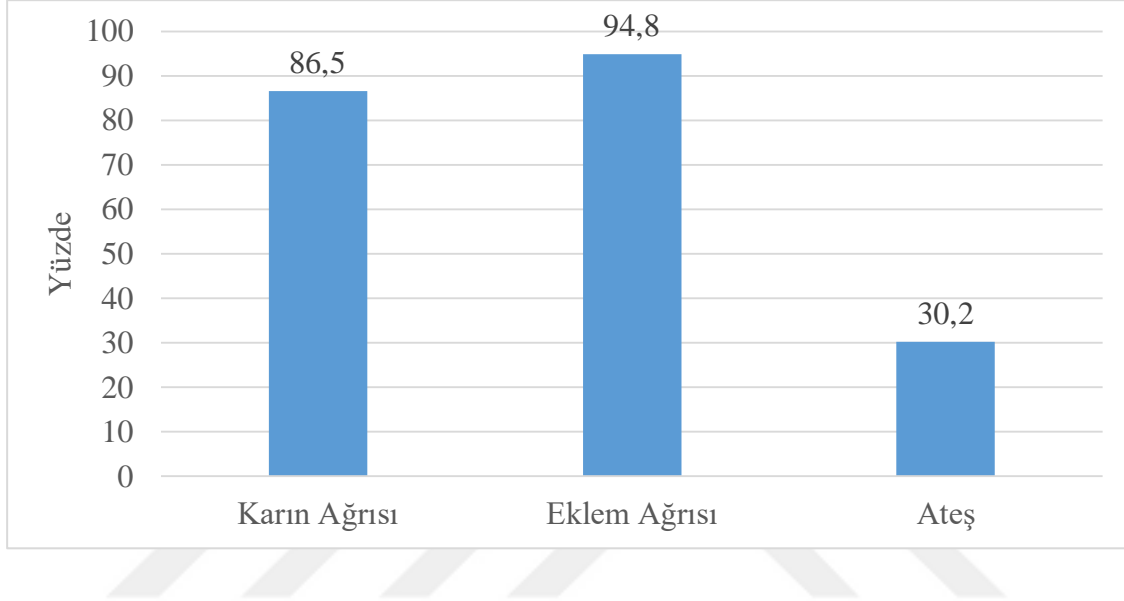
	Ortanca (%15-75)
Şikâyet başlama yaşı (Ay)	51,5 (36-82,5)
Tanı yaşı (Ay)	67,5 (48-97,5)
Mevcut yaş (Ay)	116,5 (69,25-157,25)



Şekil 3 Hastaların şikâyet başlama, tanı konma ve mevcut yaşları

4.4 Hastaların atak sırasında şikâyetleri

AAA hastalarının atak sırasındaki şikâyetleri incelendiğinde 91'inde (%94,8) karın ağrısı 83'ünde (%86,5) ateş, ve 29'unda (%30,2) eklem ağrısı olduğu görüldü. (Şekil 4)

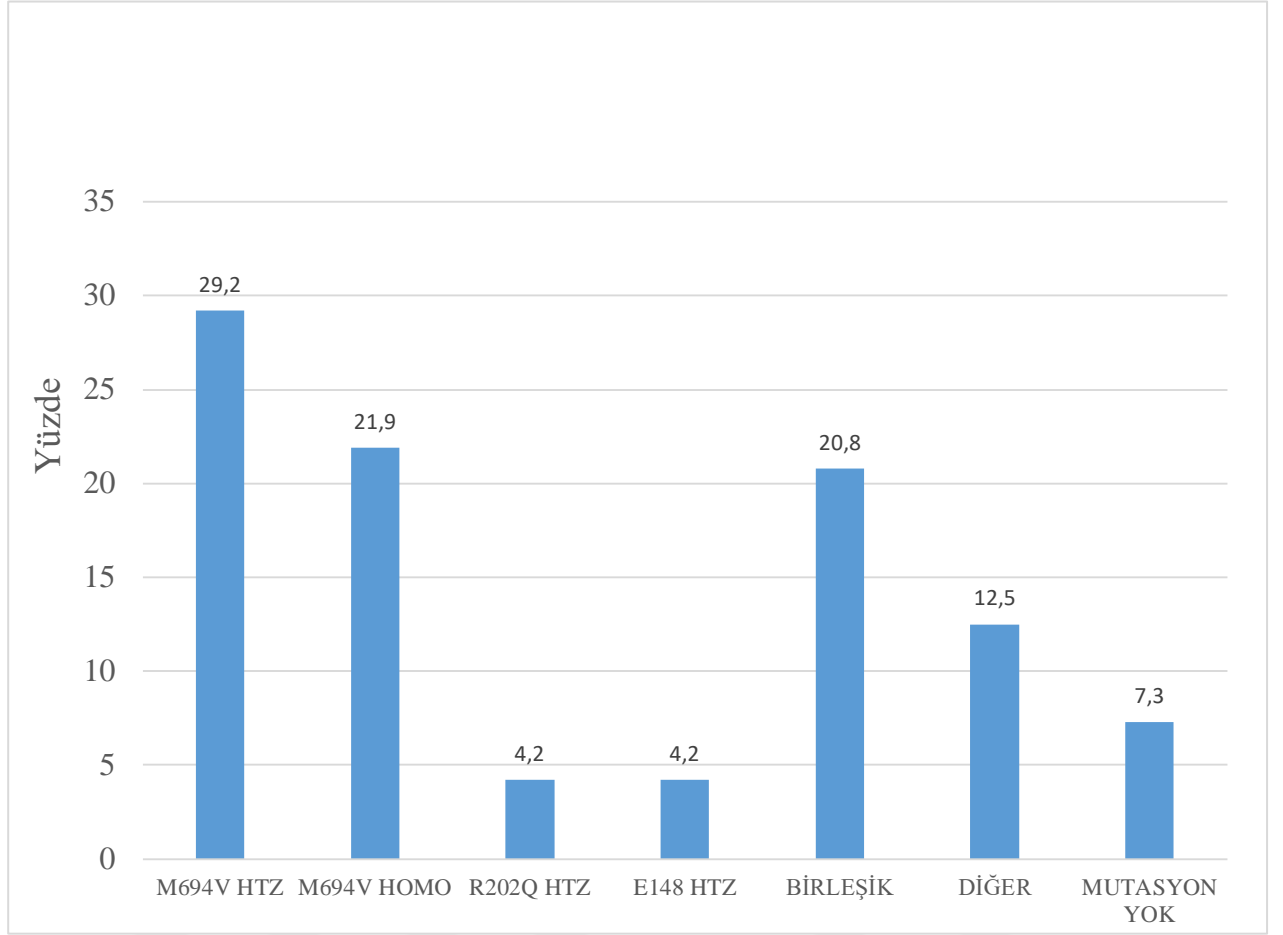


Şekil 4 AAA hastaların atak sırasındaki şikâyet sıklıkları

4.5 Mutasyon Türleri

AAA hastalarındaki mutasyon türleri incelendiğinde en sık mutasyonun 28 hastada (%29,2) görülen M694V heterozigot olduğu, bu mutasyonu 21 hasta (%21,9) ile M694V homozigot izlediği görülmüştür. Hastaların 20'sinde (%20,8) birleşik mutasyon görülmüştür. Hastaların 12'sinde (%12,5) diğer mutasyon türlerine rastlanırken 7 hastada (%7,3) mutasyon saptanmamıştır. Mutasyon türleri Tablo 12' de ve Şekil 5 ' te özetlenmiştir.

Tablo 12 Mutasyon türlerinin sıklıkları	
Mutasyon türü	Sayı (Yüzde)
M694V HETEROZİGOT	28(29,2)
M694V HOMOZİGOT	21(21,9)
R202Q HETEROZİGOT	4(4,2)
E148 HETEROZİGOT	4(4,2)
BİRLEŞİK	20(20,8)
DİĞER	12(12,5)
MUTASYON YOK	7(7,3)



Şekil 5 Mutasyon türlerinin sıklıkları

4.6 Hastaların atak sırasındaki laboratuvar değişkenleri

AAA hastalarının atak sırasındaki SAA düzeyleri 273,5 (63,5-550) [ortanca(%25-%75)] mg/L, CRP düzeyleri 32 (18,4-82,5) mg/L, Fibrinojen düzeyleri 379,5 (313-453) mg/L, IG yüzdesi 0,390 (0,315-0,490) , IGS 0,04 (0,030-0,055) olarak bulundu. Hastaların atak sırasındaki laboratuvar değişkenlerinin sonuçları Tablo 13'te görülmektedir.

Tablo 13 Hastaların atak sırasındaki laboratuvar değişkenleri	
SAA (mg/L)	273,5 (63,5-550)
CRP (mg/L)	32 (18,4-82,5)
Fibrinojen (mg/L)	379,5 (313-453)
Sedim (mm/saat)	29 (20-44)
Prokalsitonin (ng/ml)	0,1 (0,1-0,1)
Beyaz Küre ($10^3/ \text{mm}^3$)	10,5 (7,8-13,2)
Nötrofil ($10^3/\text{mcl}$)	6,4 (4,5-8,9)
Lenfosit ($10^3/\text{mcl}$)	2,1 (1,6-3,1)
Trombosit ($10^3/ \text{mm}^3$)	296,7 (245,5-359)
MPV(fl)	9 (8,5-9,6)
IG (%)	0,390 (0,315-0,490)
NLO	3,2 (1,6-5,3)
TLO	139,2 (93,4-178,1)
Sİİ	813,2 (487,4-1573)
IGS	0,040 (0,030-0,055)

4.7 Hastaların atak dışındaki laboratuvar değişkenleri

AAA hastalarının atak dışındaki SAA düzeyleri 9,6 (4-13) mg/L, CRP düzeyleri 1,6 (0,5-3,8) mg/L fibrinojen düzeyleri 258,5 (215,5-308,5) mg/L, IG % 0,20 (0,145-0,260) olarak , IGS ise 0,020 (0,010-0,020) bulundu. Hastaların atak sırasındaki laboratuvar değişkenlerinin sonuçları Tablo 14'te görölmektedir.

Tablo 14. Hasların atak dışındaki laboratuvar değışkenleri	
SAA (mg/L)	9,6 (4-13)
CRP (mg/L)	1,6 (0,5-3,8)
Fibrinojen (mg/L)	258,5 (215,5-308,5)
Sedim (mm/saat)	9,5 (5-14)
Prokalsitonin (ng/ml)	0,1 (0-0,1)
Beyaz Küre (10 ³ /mm ³)	7,5 (6,3-9,8)
Nötrofil (10 ³ /mcl)	3,4 (2,6-5)
Lenfosit (10 ³ /mcl)	3 (2,2-3,8)
Trombosit (10 ³ /mm ³)	309,5 (269,5-369)
MPV(fl)	9,4 (8,9-9,8)
IG(%)	0,200 (0,145-0,260)
NLO	1,2 (0,9-1,7)
TLO	102,2 (84,9-128,9)
Sii	343,4 (272,4-485,5)
IGS	0,020 (0,010-0,020)

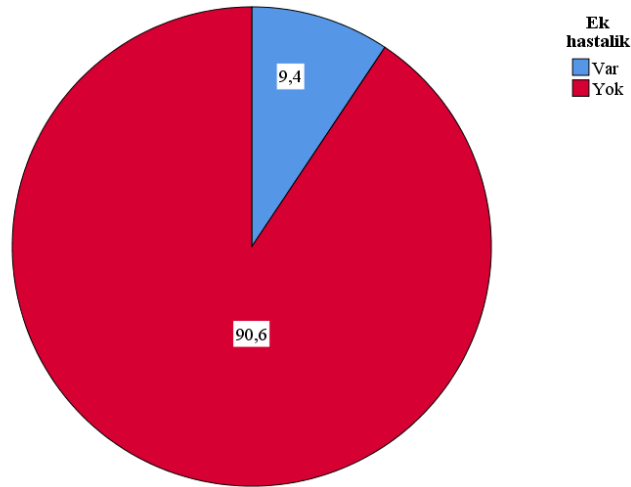
4.8 Kontrollerin laboratuvar değışkenleri

Kontrollerin SAA düzeyleri 3,5 (2,5-7) mg/L, CRP düzeyleri 0,4 (0,3-1,1) mg/L fibrinojen düzeyleri 241 (212-268) mg/L, IG % 0,205 (0,150-0,280), IGS ise 0,020 (0,010-0,020) olarak bulundu. Kontrollerin laboratuvar değışkenlerinin sonuçları Tablo 15'te görölmektedir.

Tablo 15 Kontrollerin laboratuvar değişkenleri	
SAA (mg/L)	3,5(2,5-7)
CRP (mg/L)	0,4(0,3-1,1)
Fibrinojen (mg/L)	241(212-268)
Sedim (mm/saat)	6(4-9)
Beyaz Küre (10 ³ / mm ³)	7(6,2-9)
Nötrofil (10 ³ /mcl)	3,2(2,5-4)
Lenfosit (10 ³ /mcl)	3(2,4-3,9)
Trombosit (10 ³ / mm ³)	325(269,5-388)
MPV(fl)	9,4(8,9-9,8)
IG %	0,205(0,150-0,280)
NLO	1,1(0,8-1,6)
TLO	108,5(85,8-138,5)
Sİİ	363(210,8-442,5)
IGS	0,020(0,010-0,020)

4.9 Hasta grubunda olanlardaki ek hastalık sıklıkları

Hasta grubundaki 9 kişide (%9,4) eşlik eden hastalık öyküsü varken, 87 hastada (%90,6)' eşlik eden hastalık yoktu. (Şekil 6)



Şekil 6 Hastalarda ek hastalık görülme

4.10 AAA hastalarının atak içi ve atak dışı biyokimyasal karşılaştırmaları

Hastaların atak sırasındaki ve atak dışındaki biyokimyasal değişkenleri karşılaştırıldığında atak sırasında SAA, CRP, fibrinojen, sedimantasyon, beyaz küre, nötrofil, NLO, TLO, Sİİ ve IGS, IG %'si düzeylerinin anlamlı oranda daha yüksek ($p<0,001$), lenfosit, MPV ve trombosit düzeylerinin ise anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,049$). Atak sırasında ve atak dışındaki prokalsitonin düzeyleri arasında fark yoktu. Atak sırasındaki ve atak dışındaki biyokimyasal değişkenlerin karşılaştırması Tablo 16'da görülmektedir.

Tablo 16 Hastaların atak sırasındaki ve atak dışındaki laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması			
	AAA Atak	AAA Atak Dışı	p
SAA (mg/L)	273,5(63,5-550)	9,6(4-13)	<0,001
CRP (mg/L)	32(18,4-82,5)	1,6(0,5-3,8)	<0,001
Fibrinojen (mg/L)	379,5(313-453)	258,5(215,5-308,5)	<0,001
Sedim (mm/saat)	29,0(20-44)	9,5(5-14)	<0,001
Prokalsitonin (ng/ml)	0,1(0,1-0,1)	0,1(0-0,1)	0,068
Beyaz Küre ($10^3/mm^3$)	10,5(7,8-13,2)	7,5(6,3-9,8)	<0,001
Nötrofil ($10^3/mcl$)	6,4(4,5-8,9)	3,4(2,6-5)	<0,001
Lenfosit ($10^3/mcl$)	2,1(1,6-3,1)	3(2,2-3,8)	<0,001
Trombosit ($10^3/mm^3$)	296,7(245,5-359)	309,5(269,5-369)	0,049
MPV(fl)	9,0 (8,5-9,6)	9,4(8,9-9,8)	<0,001
IG %	0,390(0,315-0,490)	0,200(0,145-0,260)	<0,001
NLO	3,2(1,6-5,3)	1,2(0,9-1,7)	<0,001
TLO	139,2(93,4-178,1)	102,2(84,9-128,9)	<0,001
Sİİ	813,2(487,4-1573)	343,4(272,4-485,5)	<0,001
IGS	0,040(0,030-0,055)	0,020(0,010-0,020)	<0,001

4.11 AAA hastalarının atak dışı durumlarının kontroller ile karşılaştırması

AAA hastalarının atak dışı durumları ile kontrol grubunun biyokimyasal değişkenleri karşılaştırıldığında hastalarda SAA, CRP, sedimentasyon ($p < 0,001$) ve fibrinojen ($p = 0,031$) değerlerinin kontrollerden daha yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, diğer değişkenler arasında anlamlı fark olmadığı bulundu. AAA atak dışı hastalarında IG % 0,200 (0,145-0,260), kontrol grubunda ise 0,205(0,150-0,280) bulundu ($p = 0,581$), bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların atak dışı durumları ile kontroller arasındaki biyokimyasal değişkenlerin karşılaştırması Tablo 17’de görülmektedir.

Tablo 17 Hastaların atak dışındaki durumları ile kontrollerin laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması			
	FMF atak dışı	Kontrol	p
SAA (mg/L)	9,7(4-13)	3,5(2,5-7)	<0,001
CRP (mg/L)	1,6(0,5-3,8)	0,4(0,3-1,1)	<0,001
Fibrinojen (mg/L)	259(216-309)	241(212-268)	0,031
Sedim (mm/saat)	10(5-14)	6(4-9)	<0,001
Beyaz Küre ($10^3 / \text{mm}^3$)	7,5(6,3-9,8)	7(6,2-9)	0,191
Nötrofil ($10^3 / \text{mcl}$)	3,4(2,6-5)	3,2(2,5-4)	0,123
Lenfosit ($10^3 / \text{mcl}$)	3(2,2-3,8)	3(2,4-3,9)	0,839
Trombosit ($10^3 / \text{mm}^3$)	309,5(269,5-369)	325(269,5-388)	0,281
MPV(fl)	9,4(8,9-9,8)	9,4(8,9-9,8)	0,894
IG %	0,200(0,145-0,260)	0,205(0,150-0,280)	0,581
NLO	1,2(0,9-1,7)	1,1(0,8-1,6)	0,321
TLO	102,2(84,9-128,9)	108,5(85,8-138,5)	0,277
Sİİ	343,4(272,4-485,5)	363(210,8-442,5)	0,434
IGS	0,020(0,010-0,020)	0,020(0,010-0,020)	0,446

4.12 AAA hastalarının atak sırasındaki durumları ile kontrollerin biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırmaları

AAA hastalarının atak durumları ile kontrol grubunun biyokimyasal değişkenleri karşılaştırıldığında hastalarda SAA, CRP, fibrinojen, sedimantasyon, beyaz küre, nötrofil, IG %, NLO, TLO, Sİİ ve IGS (p <0,001) düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek, lenfosit (p<0,001), MPV (p=0,004) ve trombosit düzeylerinin ise (p=0,037) daha düşük olduğu görüldü. Hastaların durumları ile kontrollerin biyokimyasal değişkenlerin karşılaştırması Tablo 18’de görülmektedir.

Tablo 18 Hastaların atak sırasındaki durumları ile kontrollerin laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması			
	AAA atak	Kontrol	p
SAA (mg/L)	273,5(63,5-550)	3,5(2,5-7)	<0,001
CRP (mg/L)	32(18,4-82,5)	0,4(0,3-1,1)	<0,001
Fibrinojen (mg/L)	379,5(313-453)	241(212-268)	<0,001
Sedim (mm/saat)	29(20-44)	6(4-9)	<0,001
Beyaz Küre (10 ³ / mm ³)	10,5(7,8-13,2)	7(6,2-9)	<0,001
Nötrofil (10 ³ /mcl)	6,4(4,5-8,9)	3,2(2,5-4)	<0,001
Lenfosit (10 ³ /mcl)	2,1(1,6-3,1)	3(2,4-3,9)	<0,001
Trombosit (10 ³ / mm ³)	296,7(245,5-359)	325(269,5-388)	0,037
MPV (fl)	9,0(8,5-9,6)	9,4(8,9-9,8)	0,004
IG %	0,390(0,315-0,490)	0,205(0,150-0,280)	<0,001
NLO	3,2(1,6-5,3)	1,1(0,8-1,6)	<0,001
TLO	139,2(93,4-178,1)	108,5(85,8-138,5)	<0,001
Sİİ	813,2(487,4-1573)	363(210,8-442,5)	<0,001
IGS	0,040(0,030-0,055)	0,020(0,010-0,020)	<0,001

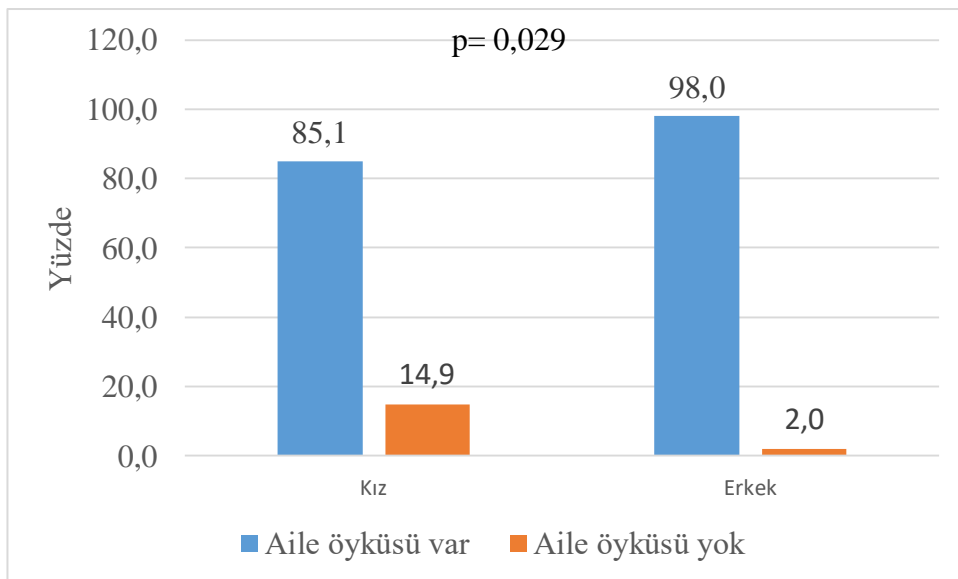
4.13 Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

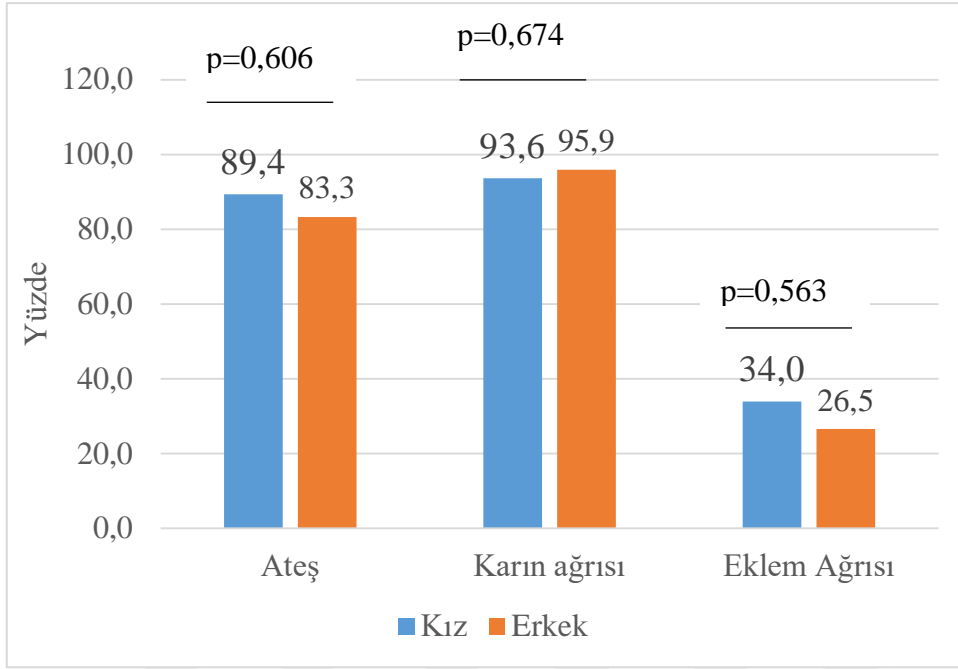
Hastaların boy, kilo, yaş, tanı yaşı ve şikâyet başlama yaşları cinsiyete göre karşılaştırıldığında kızlar ve erkekler arasında fark olmadığı görüldü. Tanımlayıcı özelliklerin cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 19 'da görülmektedir.

	Kadın	Erkek	p
Yaş (ay)	118,6±48,3	111,3±51,1	0,473
Boy (cm)	134,8±21,5	134,7±26,6	0,982
Vücut ağırlığı (Kg)	33,7±16,4	35,6±18,4	0,591
Tanı yaşı (ay)	75,2±34,9	70±36,1	0,473
Şikâyet başlama yaşı (ay)	60,3±28,1	57,2±32,4	0,614

4.14 AAA hastalarında cinsiyete göre aile öyküsü sıklığı karşılaştırması

Hastaların aile öykülerinin cinsiyete göre karşılaştırması yapıldığında kız hastaların 40'ında (%85,1) aile öyküsü varken erkek hastaların 48'inde (%98) aile öyküsü vardı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,029) (şekil 7)





Şekil 8 Cinsiyete göre atak sırasındaki şikâyetlerin karşılaştırılması

4.15 Hastaların atak sırasındaki şikâyetlerin cinsiyete göre karşılaştırılması

Cinsiyete göre atak sırasındaki şikâyetlerine bakıldığında kızların %89,4'ünde ateş, erkeklerin %83,3'ünde ateş olduğu görüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,606$) Benzer şekilde karın ağrısı ve eklem ağrısı şikâyetlerinde de kızlar ve erkekler arasında fark yoktu. Cinsiyete göre şekil durumları şekil 8 de görülmektedir. (Şekil 8)

4.16 FMF hastalarında mutasyon sıklıklarının cinsiyete göre karşılaştırılması

Hastalardaki mutasyon sıklıklarının cinsiyete göre karşılaştırması yapıldığında mutasyon sıklıklarının kızlar ve erkekler arasında farklı olmadığı bulundu. Tablo 20'de mutasyon sıklıklarının cinsiyete göre karşılaştırması görülmektedir.

Tablo 20 Cinsiyete göre mutasyon sıklıklarının karşılaştırılması			
Mutasyon türü	Kız	Erkek	p
M694V HETEROZİGOT	9(19,1)	19(38,8)	0,295
M694V HOMOZİGOT	12(25,5)	9(18,4)	
R202Q HETEROZİGOT	2(4,3)	2(4,1)	
E148 HETEROZİGOT	4(8,5)	0(0)	
BİRLEŞİK	11(23,4)	9(18,4)	
DİĞER	5(10,6)	7(14,3)	
MUTASYON YOK	4(8,5)	3(6,1)	

4.17 AAA hastalarında atak sırasındaki biyokimyasal değişkenlerin cinsiyete göre karşılaştırılması

AAA hastalarının atak sırasındaki biyokimyasal değişkenlerinin cinsiyete göre karşılaştırması yapıldığında fibrinojen kızlarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,031$), diğer parametrelerin hiç birinde kızlar ve erkekler arasında anlamlı fark olmadığı bulundu. Tablo 21’de hastaların atak sırasındaki biyokimyasal değişkenlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 21 Atak sırasındaki biyokimyasal değişkenlerin cinsiyete göre karşılaştırılması			
	Kız	Erkek	p
SAA (mg/L)	277(56-550)	261,2(68,9-550)	0,727
CRP (mg/L)	33(19-90,2)	31(18,3-79)	0,623
Fibrinojen (mg/L)	402(329-478)	363(302-430)	0,031
Sedim (mm/saat)	35(21-55)	26,5(18,5-38,5)	0,083
Prokalsitonin (ng/ml)	0,1(0,1-0,2)	0,1(0,1-0,1)	0,596
Beyaz Küre ($10^3/ mm^3$)	10,5(7,7-14)	10,6(8,2-12,8)	0,673
Nötrofil ($10^3/ mm^3$)	6,4(4,7-9,6)	6,8(3,7-8,9)	0,883
Lenfosit ($10^3/10^3$)	2,2(1,7-2,9)	2(1,4-3,1)	0,668
Trombosit ($10^3/ mm^3$)	316(250-363)	285(230-335)	0,117
MPV(fl)	9,2(8,6-9,5)	8,9(8,4-9,6)	0,335
IG %	0,390(0,300-0,500)	0,390(0,320-0,470)	0,875
NLO	3(1,8-5,3)	3,3(1,5-5,3)	0,985
TLO	144,3(107,5-183)	136,3(86,5-174,7)	0,486
Sİİ	827,2(550-1785)	760(480-1566)	0,403
IGS	0,040(0,030-0,060)	0,040(0,030-0,050)	0,431

4.18 AAA hastalarında atak dışındaki biyokimyasal değişkenlerin cinsiyete göre karşılaştırılması

AAA hastalarının atak dışındaki biyokimyasal değişkenlerinin cinsiyete göre karşılaştırması yapıldığında trombosit sayılarının atak dışında kızlarda daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,007$). Diğer değişkenlerin hiç birinde kızlar ve erkekler arasında fark yoktu. Tablo 22’de hastaların atak dışındaki biyokimyasal değişkenlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 22 Atak dışındaki biyokimyasal değişkenlerin cinsiyete göre karşılaştırılması			
	Kız	Erkek	p
SAA (mg/L)	9(3,8-15)	10(4,4-13)	0,991
CRP (mg/L)	1,1(0,4-4)	1,9(0,6-3,6)	0,435
Fibrinojen (mg/L)	258(217-302)	259(211-310)	0,830
Sedim (mm/saat)	11(6-14)	9(5-14)	0,353
Prokalsitonin (ng/ml)	0,1(0,1-0,2)	0(0-0,1)	0,290
Beyaz Küre ($10^3/ \text{mm}^3$)	7,5(6,5-10)	7,5(6-9,6)	0,663
Nötrofil ($10^3/\text{mcl}$)	3,3(2,8-5,2)	3,6(2,5-4,7)	0,383
Lenfosit ($10^3/\text{mcl}$)	3,1(2,6-3,7)	2,6(2,2-3,9)	0,457
Trombosit ($10^3/ \text{mm}^3$)	333(296-384)	294(243-342)	0,007
MPV(fl)	9,5(9-9,8)	9,2(8,9-9,9)	0,219
IG%	0,180(0,140-0,270)	0,200(0,150-0,260)	0,215
NLO	1,1(0,9-1,8)	1,2(1-1,6)	0,860
TLO	102,3(84-131,4)	102(86,4-126,4)	0,642
Sİİ	358,6(291-512,4)	337(242,6-437)	0,149
IGS	0,010(0,010-0,020)	0,020(0,010-0,020)	0,626

4.19 AAA hastalarında ek hastalık sıklığının cinsiyete göre karşılaştırılması

AAA hastaları ek hastalık sıklığı açısından cinsiyete göre karşılaştırıldığında ek hastalık sıklığı açısından fark olmadığı görüldü ($p=0,738$). (Tablo 23'de özetlenmiştir.)

Tablo 23 AAA hastalarında ek hastalık sıklıklarının cinsiyete göre karşılaştırılması.				
Ek hastalık		Kız	Erkek	p
	Var	5(10,6)	4(8,2)	0,738
	Yok	42(89,4)	45(91,8)	

4.20 Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin mutasyon gruplarına göre incelenmesi

Hastaların yaş, cinsiyet ve diğer tanımlayıcı özellikleri mutasyon gruplarına göre incelenmesi sonucunda yaş, boy ve vücut ağırlıkları arasında fark olduğu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,035$, $p=0,039$ olarak bulundu.), diğer değişkenler arasında fark olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 24’de özetlenmiştir.

Tablo 24. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin mutasyon gruplarına göre incelenmesi						
		M694V Homozigot	M694V Heterozigot	Birleşik	Diğer	p
Cinsiyet						0,230
	Kadın	9(32,1)	12(57,1)	11(55,0)	11(55,0)	
	Erkek	19(67,9)	9(42,9)	9(45,0)	9(45,0)	
Yaş (Ay)		75(55,5-118,5)	131(110-180)	143(108,5-162)	111,5(65-146,5)	0,002
Boy (cm)		123,5(107,5-139,5)	145(134-161)	139(129,5-160)	130,5(112,5-147,5)	0,035
Vücut ağırlığı		20,8(17,5-42,5)	40(25,4-55)	36(28-52)	26,5(19,5-38)	0,039
Tamı yaşı		60(44,5-97,5)	77(48-84)	66(48-108)	72(50,5-94)	0,898
Aile öyküsü						0,631
	Var	27(96,4)	19(90,5)	20(100)	18(90)	
	Yok	1(3,6)	2(9,5)	0(0)	2(10)	
Şikâyet başlama yaşı		48(36-72)	55(36-72)	54(36-90)	59,5(45-84)	0,768

4.21 Atak sırasındaki şikâyetlerin sıklıklarının mutasyon gruplarına göre incelenmesi:

Atak sırasındaki şikâyetler ile mutasyon grupları arasında ilişki olup olmadığı araştırıldığında fark olmadığı bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 25’de özetlenmiştir.

Tablo 25 Atak sırasındaki şikâyetlerin ile mutasyon gruplarına göre sıklıkları.						
		M694V Homozigot	M694V Heterozigot	Birleşik	Diğer	p
Atak sırasında ateş						0,469
	Var	24(85,7)	20(95,2)	17(85)	16(80)	
	Yok	4(14,3)	1(4,8)	3(15)	4(20)	
Atak sırasında karın ağrısı						0,255
	Var	27(96,4)	21(100)	19(95)	18(90)	
	Yok	1(3,6)	0(0)	1(5)	2(10)	
Atak sırasında eklem ağrısı						0,383
	Var	5(17,9)	7(33,3)	6(30)	8(40)	
	Yok	23(82,1)	14(66,7)	14(70)	12(60)	

4.22 Hastaların atak sırasındaki biyokimyasal değişkenlerinin mutasyon tipine göre karşılaştırılması

Hastaların atak sırasındaki biyokimyasal değişkenleri mutasyon gruplarına göre karşılaştırılınca atak sırasındaki NLO ve lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (sırayla $p=0,037$ ve $p=0,046$). Mutasyon grupları arasında diğer değişkenler açısından fark olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 26’da özetlenmiştir.

Tablo 26 Hastaların atak sırasındaki biyokimyasal değişkenlerinin mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması.					
	M694V Homozigot	M694V Heterozigot	Birleşik	Diğer	p
SAA (mg/L)	328,5(154,6-550)	318(54-550)	230,5(112,8-550)	207,5(33,8-423,5)	0,546
CRP (mg/L)	28,8(18,5-50,5)	46,6(24,5-84)	37,4(18,7-106,5)	31,5(15,6-100,5)	0,626
Fibrinojen (mg/L)	367(311-434,5)	394(319-453)	365(305-454)	399(342-465)	0,474
Sedim (mm/saat)	26(19,5-39)	35(22-51)	31(17,5-38,5)	29(21-48)	0,503
Prokalsitonin (ng/ml)	0,1(0,1-0,1)	0,1(0,1-0,1)	0,1(0,1-0,1)	0,1(0,1-0,3)	0,983
Beyaz Küre (10 ³ /mm ³)	11,1(7,8-13,8)	9,3(7,8-12,8)	11,5(8,4-12,7)	10,3(6,8-12,3)	0,660
Nötrofil (10 ³ /mcl)	7,8(4,1-9,4)	5,8(4,4-9,6)	8,1(5,6-11,3)	6,3(3,3-8,3)	0,214
Lenfosit (10 ³ /mcl)	2,6(1,7-4,1)	2(1,7-2,7)	1,8(1,3-2,2)	2,3(1,5-3,8)	0,046
Trombosit (10 ³ /mm ³)	318(261,5-362)	283(231-349)	292,5(244-342)	291,5(253,5-359,5)	0,748
MPV (fl)	8,9(8,4-9,8)	9(8,6-10)	9,1(8,7-9,6)	8,9(8,6-9,4)	0,668
IG %	0,390(0,360-0,480)	0,350(0,260-0,400)	0,405(0,33-0,5)	0,400(0,310-0,600)	0,223
NLO	2(1,3-5,6)	3,1(1,9-5,3)	4,2(3,2-9,4)	2,2(1,6-4,4)	0,037
TLO	116,1(80,8-169,4)	144,3(107,5-159)	153,1(138,8-209,6)	130(65,6-203,9)	0,065
Sİİ	667,5(437-1579,5)	760(481,8-1677)	1136,5(763,5-2855,5)	793,6(462-1108,5)	0,056
IGS	0,040(0,030-0,060)	0,030(0,020-0,050)	0,040(0,030-0,075)	0,040(0,030-0,050)	0,335

4.23 Mutasyon tipine göre hastaların atak dışındaki biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırılması

Hastaların atak dışındaki biyokimyasal değişkenleri mutasyon gruplarına göre karşılaştırılınca atak dışında lenfosit, trombosit, NLO ve Sİİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (sırayla p=0,019, ve p=0,011, p=0,012 ve p=0,010). Mutasyon grupları arasında diğer değişkenler açısından fark olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 27 'de özetlenmiştir.

Tablo 27 Hastaların atak dışındaki biyokimyasal değişkenlerinin mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması.					
	M694V Homozigot	M694V Heterozigot	Birleşik	Diğer	p
SAA (mg/L)	9,7(5,6-13)	8,8(3,5-13)	9,5(4,8-17)	7,2(3,8-12)	0,712
CRP (mg/L)	1,1(0,4-2,6)	1,9(0,4-10)	1,6(0,9-3,8)	1,2(0,5-3,2)	0,586
Fibrinojen (mg/L)	246(207-291)	256(211-309)	282,3(212-298)	286(249,5-315)	0,132
Sedim (mm/saat)	7,5(5-13)	12,5(5,5-17,5)	11(7-14)	9(5,5-15,5)	0,396
Prokalsitonin (ng/ml)	0(0-0)	.(-.)	0,2(0,2-0,2)	0(0-0,1)	0,289
Beyaz Küre (10 ³ /mm ³)	8,3(6,2-10,1)	7,1(6,2-7,8)	7,2(6,4-9,9)	7,7(6,9-10,8)	0,275
Nötrofil (10 ³ /mcl)	3,3(2,3-5,1)	3,7(3,1-5,5)	3,6(2,9-5,3)	3,2(2,7-4,4)	0,505
Lenfosit (10 ³ /mcl)	3,3(2,5-4,3)	2,6(2,3-3,1)	2,6(2,3-3,2)	3,6(2,6-5,4)	0,019
Trombosit (10 ³ /mm ³)	313(297,5-379,5)	267(235-310)	329,5(275-368)	327,5(295-407,5)	0,011
MPV (fl)	9,3(8,7-9,8)	9,5(9,2-10)	9,2(9-9,9)	9,4(8,9-9,7)	0,442
IG %	0,200(0,150-0,260)	0,150(0,140-0,200)	0,195(0,155-0,285)	0,220(0,135-0,275)	0,402
NLO	1(0,7-1,4)	1,2(1,1-1,8)	1,5(1,1-1,9)	1(0,8-1,5)	0,012
TLO	98,9(70,2-132,3)	102(87-117)	117,4(91,4-139,7)	98,3(71,2-128)	0,392
Sii	302(213-368,3)	346,7(313,6-472)	438,7(355-520,8)	297,5(269,5-484,5)	0,010
IGS	0,020(0,010-0,020)	0,010(0,010-0,020)	0,02(0,01-0,025)	0,020(0,010-0,020)	0,063

Hastalara diğer hastalıkların eşlik etme sıklıklarının mutasyon tipine göre karşılaştırılması:

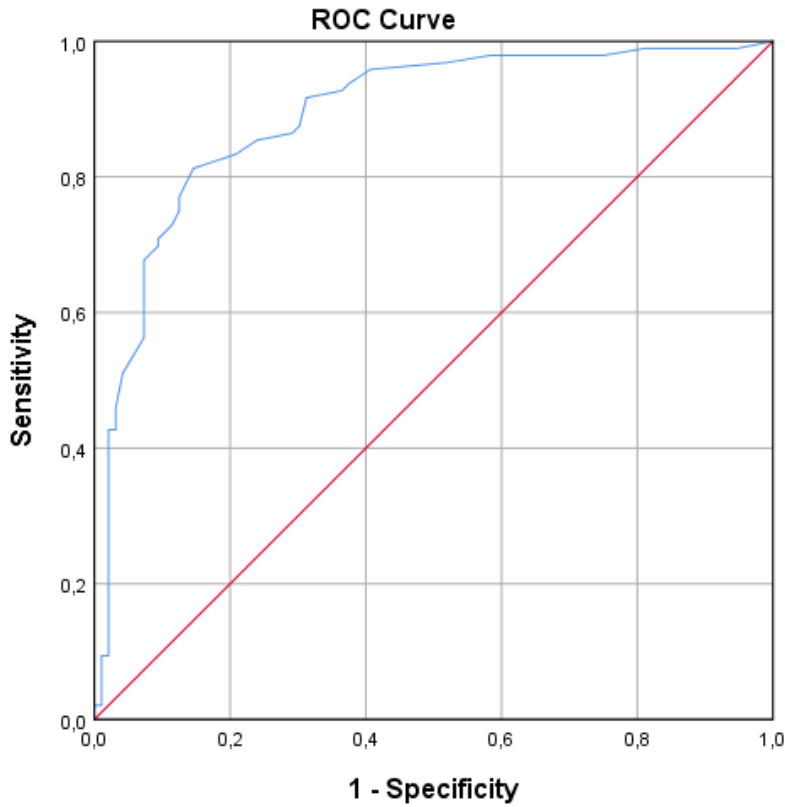
Hastalarda mutasyon tipine göre ek hastalık eşlik etme sıklıklarının farklı olmadığı bulundu (p=0,943). Sonuçlar Tablo 28' de özetlenmiştir.

Tablo 28 Hastalarda ek hastalık eşlik etme sıklıklarının mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması					
Ek hastalık	M694V Homozigot	M694V Heterozigot	Birleşik	Diğer	p
Var	3(10,7)	2(9,5)	2(10)	2(10)	0,943
Yok	25(89,3)	19(90,5)	18(90)	18(90)	

Hastaların atak ve atak dışındaki IG yüzdelerinin atak öngörüsündeki yeri:

IG %'si ile atak arasındaki ilişki ROC analizi incelendiğinde eğri altındaki alanın (AUC) 0,891 ve güven aralığının 0,844-0,938 olduğu aralarındaki ilişkinin anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,001$). Sonuçlar Tablo 29 'da ve Şekil 9'da görülmektedir.

Tablo 29. IG (%) yüzde değeri ile atak arasındaki ilişkinin ROC analizi ile incelenmesi			
	Eğri altındaki alan	%95 Güven aralığı	p
IG (%) yüzdesi ve Atak olma arasındaki ilişki	0,891	0,844-0,938	<0,001



Şekil 9. IG % yüzde değeri ve atak arasındaki ilişkinin grafiği

ROC analizine göre atak öngörüsü için sensitivite ve spesifite toplamı en yüksek olan değer araştırıldı ve IG % 0,295 değeri sensitivite ve spesifite toplamının en yüksek olduğu değer olarak bulundu. IG % değeri 0,295 değerine yakın olan 0,3'e yuvarlandı ve 0,3 değerinin sensitivite ve spesifite değeri bulundu. Sonuçlar Tablo 30'da özetlenmiştir.

Tablo 30 . IG % 0,3 kesim noktasının atak öngörmedeki sensitivite ve spesifite değerleri					
		Atak	Atak Dışı	Toplam	p
IG % <0,3	Sayı	18	82	100	<0,001
	Satır Yüzdesi	18,0	82,0	100,0	
	Sütun Yüzdesi	18,8	85,4	52,1	
	Ara toplam	94,0	42,7	52,1	
IG % ≥0,3	Sayı	78	14	92	
	Satır Yüzdesi	84,8	15,2	100,0	
	Sütun Yüzdesi	81,3	14,6	47,9	
	Ara toplam	40,6	7,3	47,9	
Toplam	Sayı	96	96	192	
	Satır Yüzdesi	50,0	50,0	100,0	
	Sütun Yüzdesi	100,0	100,0	100,0	
	Toplam	50,0	50,0	100,0	

Tablo 31. IG % 0,3 kesim noktasının atak öngörmedeki sensitivite ve spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri				
	Sensitivite	Spesifite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer
IG % 0,3 kesim noktası	81,3	85,4	84,8	82,0

Hastaların atak sırasındaki biyokimyasal değişkenleri arasındaki korelasyonlar:

Hastaların atak durumundaki biyokimyasal değişkenleri arasındaki korelasyon araştırıldı ve akut faz reaktanları olan CRP, Fibrinojen Sedimantasyon ve SAA arasında pozitif zayıf korelasyonlar bulundu. IG % ile trombosit sayısı arasında pozitif zayıf anlamlı bir korelasyon bulundu. (Korelasyon katsayısı 0,222 ve $p=0,030$),benzer şekilde IG% ile SAA arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı.(Korelasyon katsayısı 0,250 ve $p=0,014$) Korelasyon analizlerinin sonuçları Tablo 32’de görülmektedir



Tablo 32 Hastaların atak sırasındaki biyokimyasal değişkenlerinin birbirleri ile korelasyonları.

		SAA												
CRP	Korelasyon	0,419												
	p	<0,001	CRP											
Fibrinojen	Korelasyon	<0,001	0,552											
	p	0,006	<0,001	Fibrinojen										
Sedimentasyon	Korelasyon	0,209	0,371	0,431										
	p	0,042	<0,001	<0,001	Sedimentasyon									
Prokalsitonin	Korelasyon	0,009	0,080	-0,032	-0,074									
	p	0,972	0,760	0,904	0,777	Prokalsitonin								
WBC	Korelasyon	0,253	0,347	0,195	0,107	0,213								
	p	0,013	0,001	0,060	0,304	0,411	WBC							
Nötrofil	Korelasyon	0,267	0,291	0,120	0,042	0,446	0,882							
	p	0,009	0,004	0,250	0,684	0,073	0,000	Nötrofil						
Lenfosit	Korelasyon	-0,065	-0,014	0,024	0,176	-0,335	0,269	-0,075						
	p	0,529	0,894	0,821	0,089	0,189	0,008	0,469	Lenfosit					
Trombosit	Korelasyon	0,188	0,085	0,166	0,468	0,178	0,202	0,069	0,315					
	p	0,067	0,412	0,109	0,000	0,494	0,048	0,503	0,002	Trombosit				
MPV	Korelasyon	-0,159	-0,045	-0,164	-0,274	-0,277	-0,134	-0,048	-0,193	-0,388				
	p	0,121	0,662	0,114	0,007	0,281	0,193	0,641	0,060	<0,001	MPV			
IG%	Korelasyon	0,250	0,005	-0,046	0,169	0,342	0,172	0,197	0,160	0,222	-0,133			
	p	0,014	0,958	0,656	0,101	0,180	0,094	0,055	0,120	0,030	0,195	IGO		
NLO	Korelasyon	0,220	0,204	0,029	-0,139	0,771	0,456	0,673	-0,579	-0,128	-0,018	0,070		
	p	0,031	0,046	0,783	0,178	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,214	0,863	0,496	NLO	
TLO	Korelasyon	0,116	-0,004	-0,052	-0,053	0,662	-0,162	0,097	-0,696	0,106	-0,083	0,177	0,651	
	p	0,261	0,969	0,618	0,612	0,004	0,114	0,348	0,000	0,303	0,422	0,085	<0,001	TLO
Sii	Korelasyon	0,278	0,239	0,111	-0,003	0,818	0,537	0,684	-0,455	0,165	-0,047	0,096	0,891	0,602
	p	0,006	0,019	0,289	0,975	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,109	0,647	0,352	<0,001	<0,001

5.TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), otozomal resesif geçiş gösteren, dünyada en sık görülen, tekrarlayan ateş ve serözit ataklarıyla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. Atakların süre ve sıklığı, kişiden kişiye değişmekle birlikte klinik özellikler 6 ila 96 saat arasında ortaya çıkar ve herhangi bir tedavi olmaksızın yavaş yavaş düzelir (1,2). Ailevi Akdeniz Ateşi, çocuklarda tekrarlayan ateş ve karın ağrısı ataklarında ayırıcı tanıda mutlaka akılda bulundurulmalıdır (7). AAA tanısı; klinik bulgular, laboratuvar ve genetik testleri, aile öyküsü, tedaviye cevap ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının ekartasyonu ile konmaktadır. AAA hastalığı tanısında genetik analiz tanıyı desteklemektedir ancak kesin tanı koydurucu değildir. AAA tanısında Tel Hashomer kriterleri, Livneh kriterleri ve 2009 yılından beri Yalçınkaya ve arkadaşlarının belirlediği kriterler kullanılmaktadır (6,7). AAA için tanı koyduran spesifik bir laboratuvar tetkiki yoktur. AAA atakları lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptogloblin, C3, C4 ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarında artış ile karakterizedir (1,9,34). Düzensiz tedavi alan veya tedavi başlanmayan hastalarda özellikle böbrek olmak üzere diğer organlarda amiloidoz birikimi olmakta ve morbidite ile mortaliteyi etkilemektedir (8,9).

Çalışmamızda, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde en az 6 ay süreli takipli olan yaşları 1 ay-17 yaş arasında değişen 96 AAA tanılı hastanın atak ve atak dışı dönemde bakılan NLO, TLO, SII gibi inflamasyon/subklinik inflamasyon belirteçlerini yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile arasından anlamlı fark saptanmayan 68 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmayı; atak dönemini öngörmeye immatür granülosit (IG) yüzdesinin etkinliğinin belirlenmesi ve geleneksel akut faz reaktanları ve biyokimyasal markerlara göre kullanılabilirliğinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Çalışmamıza katılan vaka grubunun 47'si kız (%49) , 49'u erkek (%51); kontrol grubunun 40'ı kız (%58,8), 28'si erkek (%41,2) olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,276$). Çalışmamıza katılan vaka grubunun yaş ortalaması $114,9 \pm 49,6$ ay, kontrol grubunun yaş ortalaması 101 ± 54 ay olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,09$).

Ailevi Akdeniz Ateşi esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve her iki cinsten de benzer sıklıkta görülmektedir. Cinsiyetler açısından dağılım değerlendirildiğinde hastalarımızın 47'si (%49) kız, 49'u (%51) erkek idi (kız/erkek oranı 1:1,04). Bu oran Türk AAA çalışma

grubunun 1,2:1 oranı ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttu.

Çalışmamızda Majeed ve ark. (74) tarafından 476 Arap kökenli AAA hastası çocukta bulunan %54 kız, %46 erkek oranı ile karşılaştırıldığında da erkek baskınlığı mevcuttu. Çalışma sonucumuz bu sonuçla da uyumlu olmamakla beraber hasta sayımızın düşük olması gerçek popülasyonu yansıtmamış olabilir. Diğer taraftan 2007 yılında Demir ve ark. (75) yaptığı çalışmada hastaların Kız:Erkek oranı 1.1:1 olarak belirlenmiştir. Sonuçların değişken olması bu konuda daha geniş kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiğini düşündürmüştür.

AAA semptomlarının başlama yaşıyla ilgili olarak literatürde farklı bilgiler yer almaktadır. FMF başlangıç yaşı hastaların üçte ikisinde 5 yaşından öncedir (17). Çalışmamızda tanı yaşı en küçük 12 ay, en büyük yaş ise 144 ay idi. Çalışmamıza katılanların yaş ortalaması $114,9 \pm 49,6$ ay, şikayetlerin başlama yaşı $58,7 \pm 30,2$ tanı yaşı ortalaması $72,5 \pm 35,4$ ay idi tanıda gecikme $13,8 \pm 5,2$ ay olarak kaydedildi. Çalışmamız tanı yaşı ve şikayetlerin başlangıç yaşı açısından bakıldığında 2003 yılında Delibaş ve ark. (76) yaptığı çalışma ile Topaloğlu ve ark. (77) yaptığı çalışmalara benzer yaş ortalamaları olduğu görüldü. Yalçinkaya ve ark. (78) yaptıkları çalışmada tanı yaşı $11,9 \pm 9,61$ yıl, tanıda gecikme süresi $5,67 \pm 2,7$ yıl, 2005 yılında Topaloğlu R. ve ark. (79) çalışmasında tanı yaşı 8,5 (3,5-16) yıl, tanıda gecikme süresi 2,5 yıl olarak bildirmişlerdir. Düşünel ve ark. (80) 2008 yılında yaptığı çalışmada ise tanı yaşı $9,7 \pm 3,7$ yıl tanı gecikme süresi 2 yıl bulundu. 2016 yılında Demirkaya ve ark. (81) ise yaptıkları çalışmada, ortalama hastalık başlangıç yaşını 3,4 yıl ve tanı yaşını 5,4 yıl ve ortalama tanı gecikmesini ise 2 yıl olarak saptamışlardır. Yıllar içerisinde tanıya kadar geçen sürede azalma hastalık farkındalığının giderek arttığını düşündürmektedir. Tanıda gecikme süresinin kısalması amiloidoz gelişimini önlemek açısından son derece önemlidir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama şikayet başlama yaşı ve tanı yaşı, Yalçinkaya ve ark. (78) çalışmasına göre daha erken, diğer çalışmalara göre ise daha geç olduğu belirlendi. Çalışmamızda tanıda gecikme süresi ortalama $1,1 \pm 0,4$ yıl olup bu değer Yalçinkaya (78), Topaloğlu (79), Düşünel(80), Demirkaya ve ark. (81) yaptığı çalışmaları da dahil literatürdeki çalışmalara göre oldukça düşük olarak saptandı. Bunun sebebinin, bizim bölgemizde hastalığın sık görülmesi ve hastalık bilincinin yüksek olmasından dolayı olduğu düşünüldü.

Hastalıktan sorumlu MEFV geni tarafından kodlanan pyrin proteini, aktif IL-1 β üretimini sağlayan inflamatuvar kompleksin bir parçasıdır. Başlıca 5 mutasyon (M694V, M694I,

M680I, V726A, E148Q), AAA'lı olguların yaklaşık %74'ünden sorumludur (3). Günümüzde MEFV geninde 200'den çok mutasyon saptanmıştır, ülkemizde sırasıyla en sık görülenler M694V, M680I, V726A, M694I ve E148Q olarak saptanmıştır (3,4). Özdemir ve ark. (82) çalışmasında en sık saptanan mutasyonlar sırası ile M694V, E148Q, R202Q, P369S, V726A ve M680I olarak saptanmış olup heterozigot ve homozigot tüm mutasyonların %54,3'ünün M694V mutasyonlarının oluşturduğu görülmüştür. Etem ve ark. (83) ülkemizde yaptığı çalışmada ise mutasyon sıklığı M694V için %31, E148Q için %27, M680I için %14 ve V726A için %14 olarak tespit edilmiştir. Tokat bölgesinde 2009 yılında Şahin ve ark. (84) yaptığı çalışmada 375'i çocuk, 554'ü yetişkin olan FMF hastalarında 233 hastada M694V (45 adet homozigot), 88'inde M680I (G/C) (7 adet homozigot), 90'ında E148Q (1 adet homozigot), 49'unda V726A (1 adet homozigot), 21'inde R761H (1 adet homozigot) mutasyonu tespit edilmiştir. Yalçinkaya ve ark [85] çalışmalarında, en sık (%67,2) M694V geninde mutasyon tespit edilmiştir. Ürdün'de Arap etnik kökenli 196 çocuk hastada Alyzoud ve ark. (86) yaptığı çalışmada ise, MEFV mutasyonlarının sıklığı sırası ile M694V (%50), V726A (%21,4), E148Q (%19,4), M680I (%15,8) ve M694I (%9,7) olarak saptanmıştır. Çin'de Li ve ark. (87) yaptıkları çalışmada ise hastaların 6'sında E148Q homozigot, 1'inde E148Q/F636Y birleşik heterozigot ve 1'inde L110P homozigot mutasyon saptanmış olup; E148Q mutasyonu Çinli çocuklarda en sık görülen mutasyon (%64) olarak literatüre geçmiştir. Bizim çalışmamızda M694V heterozigot mutasyonu %29,2, M694V homozigot mutasyonu %21,9 oranla en sık saptanan mutasyonlar olup bunu sırası ile birleşik mutasyonlar; R202Q HTZ (%4,2), E148Q HTZ (%4,2), %12,5 diğer mutasyonlar mutasyonları izlemekteyken %7,3 hastada mutasyon saptanmadı. Çalışmamızdaki mutasyonların sıklığı, Akdeniz ülkelerinden bildirilen çalışmalarla uyumlu iken, Li ve ark. (87) Çin'de yaptıkları çalışma ile uyumlu değildi. Bunun sebebinin etnik kökenin farklı olması ve yapılan çalışmadaki vaka sayısının az olması nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Abuhandan ve ark. (88) ülkemizde yaptığı çalışmada olguların % 26,9' unun anne baba arasında yakın akrabalık ve % 25,8'inin ailelerinde AAA öyküsü olduğu görüldü. Alyzoud ve ark. (86) çalışmasında, %29,1 oranında ailede AAA öyküsü saptanmıştır. Yine ülkemizde yapılan çalışmalarda ailede AAA pozitiflik öyküsü %20 ile %60 arasında değişen oranlar belirtilmiştir (89). Bizim hastalarımızın %91,7 'sinin yakın akrabalarında AAA öyküsü vardı. Bu durum ülkemizde yapılan AAA çalışma grubunun çalışmalarına göre oldukça yüksek bulundu. Bizim çalışmamız da aile öyküsü olan çocukların AAA yönünden izleminin önemi bir kez daha göstermiş oldu.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında en sık görülen semptomlar ateş, karın ağrısı, artralji/artrit olmakla birlikte göğüs ağrısı ve erizipel benzeri eritem nadir görülen diğer şikayetlerdir (17). Türk toplumuda dahil olmak üzere genel olarak tüm toplumlarda karın ağrısı ve ateş en sık görülen bulgu olarak bildirilmiştir (1,9,79). Bizim çalışmamızda atak sırasındaki şikâyetler incelendiğinde 91'inde (%94,8) karın ağrısı, 83'ünde (%86,5) ateş, ve 29'unda (%30,2) eklem ağrısı olduğu görüldü. Yapılan çalışmalara bakacak olursak; 2005 yılında Tunca ve ark. (90) yaptığı çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde karın ağrısının en sık klinik bulgu olduğu (%93,7), ikinci sırada %92,5 ile ateş şikayetine geldiği tespit edilmiştir. Yine üçüncü sırada %47,4 oranıyla eklem şikayetlerinin olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızın klinik bulgularının sıklık ve sıralamasının literatüre uyumlu olduğu görüldü. Karın ağrısı çalışmamızdaki AAA olgularında en sık saptanan klinik bulgu idi. Sohar ve ark. yaptığı çalışmada ise ateş % 96 oranıyla ilk sırada iken, karın ağrısı %92,7 oranıyla ikinci sırada bildirilmiştir (42). Li ve ark. (87) çalışmasında ise ateş (%100) en sık görülen semptom olup ardından eklem tutulumu (%63,6), cilt döküntüsü (%54,5), karın ağrısı (%36,4) oranında görülmüş. Bu çalışmalardaki sonuçların AAA'da görülen semptomların bölgesel farklılıklar gösterdiğini desteklemektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında atak esnasında yükselen ESR, CRP, SAA, fibrinojen gibi akut faz reaktanları atak sonrasındaki semptomsuz dönemde genellikle normal düzeye dönerken; AFR subklinik inflamasyonun devam ettiği hastalarda ataklar arasında da yüksek kalmaya devam edebilir. Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde SAA, CRP, fibrinojen ve sedim düzeyleri atak dışı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. AAA hastalarında atak sonrası dönemde de devam eden ve hastalığın prognozunda önemli olan subklinik inflamasyon AAA'nın en önemli komplikasyonu olan amiloidoz gelişimine ve sonuçta da KBY kadar gidebilen renal tutulumu yol açar (1,9,16) Hastalarda görülebilecek komplikasyonları tahmin etmek amacıyla subklinik inflamasyonu gösterecek yeni kolay ölçülebilir parametreler araştırılmaktadır. Bu amaçla son dönemlerde NLO, TLO, Sİİ ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Başaran ve ark. (91) 160 pediatrik AAA hastası (atak anında 70 hasta ile ataksız dönemde 90 hasta) ve 74 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada ve NLO grupları arasında karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda atak döneminde bakılan NLO, ataksız dönemde bakılan NLO'ya göre yüksek saptanmasına rağmen, ataksız dönemde bakılan NLO sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Uluca ve ark. (92) 232 pediatrik hasta (75 atak sırasında, 157 ataksız dönemde) ve 77 sağlıklı gönüllüde yapılan bir diğer

çalışmada da benzer şekilde NLO atak döneminde yüksek, ataksız dönemde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır. Yetişkinler üzerinde Ahsen ve ark. (93) tarafından 62 hasta ve 41 kontrol grubu arasında yapılan diğer bir çalışmada da ataksız dönemde bakılan NLO'nun hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve bu çalışmada NLO değerinin subklinik inflamasyonu belirlemede kullanılabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da ilk iki çalışmaya benzer şekilde NLO değeri atak dönemde atak arası dönemle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek ($p<0,001$) bulunurken atak dışı dönemle kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanamadı ($p=0,321$), atak sırasında da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Uslu ve ark. (94) tarafından yapılan farklı bir çalışmada atak arası dönemde NLO hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu. Bizim çalışmamız NLO'nun subklinik inflamasyon belirteci olarak değil de inflamasyon belirteci olarak kullanılmasının daha uygun olacağını düşündürmüştür.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz basit, ucuz ve kolay hesaplanabilir diğer bir parametre ise TLO'dur. Birçok inflamatuvar hastalıklarda, malignensilerde artış gösterdiği bilinmektedir. Özer ve ark. (95) yaptığı AAA tanılı ataksız dönemdeki 153 pediatrik hasta ve 90 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada TLO, NLO ataksız AAA döneminde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış ancak NLO subklinik inflamasyonda daha güvenilir bir marker olduğu belirtilmiştir. Yorulmaz ve ark. (96) 143 AAA tanılı hasta ve 143 kontrol grubu üzerinde yaptığı diğer bir çalışmada atak döneminde bakılan TLO değerinin ataksız dönemde bakılandan anlamlı düzeyde yüksek olduğu, ataksız dönemde bakılan TLO değerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda bu çalışmayla benzer şekilde TLO atak döneminde atak arası döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek bulunurken ($p<0,001$); bu çalışmadan farklı olarak atak arası dönem ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,277$); atak sırasında kontrol grubuna göre de anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0,001$). Yine aynı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde NLO değerinin atak döneminde ataksız dönem ve kontrol grubundaki değerlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak ataksız dönem ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir.

Yorulmaz ve ark. (96) yaptığı çalışmada atak sırasında bakılan MPV değerleri kontrol grubuna göre yüksek iken; akut atak ve atak dışı dönem arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Özer ve ark. (95) yaptığı çalışmada atak arası dönemdeki AAA hastalarında bakılan MPV değerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Uluca ve ark (92) yaptığı

çalışmada MPV ve NLO değerlerini atak ve atak arası dönemde karşılaştırmışlardır. NLO atakta anlamlı yüksek bulunmuş olup MPV değerlerinde anlamlı fark bulunmamışlardır. Deveci ve ark. (97) yaptığı atak arası 55 atak dışı AAA hastası ve 30 kontrol grubunun dahil olduğu çalışmada MPV, NLO değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Bizim çalışmamızda ise MPV değeri atak döneminde atak dışı döneme göre anlamlı oranda düşük ($p<0,001$) saptanmış olup; atak dışı ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,894$). Atak dönemindeki AAA hastalarıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında ise MPV değeri anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,004$). Bizim çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalarla uyum sağlamamaktadır. Yine bizim çalışmamızdan farklı şekilde Duksal ve ark. (98) yaptığı 368 AAA tanılı çocuk hasta ve 379 sağlıklı çocuğun dahil edildiği çalışmada ise atak döneminde olmayan çocuk hastada MPV kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur. Şahin ve ark. (99) 60 atak hastası, 120 atak arası dönemde olan hasta ve 75 kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada MPV 'nin atak ve atak arası dönemde anlamlı düzeyde fark olmadığı ancak bizim çalışmamıza benzer şekilde atak dönemindeki hastada kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar bu konuda daha çok çalışma yapılması gerektirdiğini düşündürmektedir.

Son yıllarda yeni inflamatuvar belirteçlerinin AAA hastalarında araştırıldığı çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Sİİ'nin AAA hastalarıyla ilgili yapılan çalışmaları literatürde kısıtlıdır. 2020 yılında Ulu ve ark. (100) yaptığı ilk çalışmada ataksız dönemdeki AAA hastaları ile sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış, Sİİ AAA hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve Sİİ'nin AAA hastalarında subklinik inflamasyonun bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (100). Bizim çalışmamızda da atak dönemi ve ataksız dönemdeki AAA hastaları karşılaştırıldığında Sİİ atak döneminde anlamlı oranda yüksek bulunurken ($p<0,001$), Ulu ve ark. yaptığı çalışmayla uyumsuz olarak sağlıklı kontrol grubundaki hastalarla atak arası dönemdeki hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,434$). Bu farklılık daha çok sayıdaki hastada benzer çalışmaların yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, yeni nesil hemogram cihazlarında otomatik olarak ölçülebilen immatür granülosit (IG) yüzdesinin ciddi inflamasyonu öngörmede iyi bir marker olarak kullanılabileceği saptamıştır. Miyelosit, metamyelosit, promiyelositler IG oluşturur. İmmatür granülosit sayısı ve yüzdesi hızlı, basit, ekstra maliyete ve kan alınmasına sebep olmadan otomatik olarak ölçülebilmektedir. Yaşa göre normal değerleri değişmekle birlikte 10 yaş ve altındaki çocuklarda için IG yüzdesi sınır değeri %0.3 olarak belirlenmiştir. IG yüzdesinin enfeksiyon, sepsis ve inflamasyon belirteci olarak değerlendirildiği çocuk hastaları

kapsayan çalışmalar sınırlıdır ve çoğunluğu neonatal sepsis ile ilgilidir. Bununla birlikte IG yüzdesinin geleneksel belirteçlerine göre inflamasyonu öngörme durumu halen net değildir (10,11). Ayres ve ark. (101) 301 yetişkin hastada yaptıkları çalışmada IG yüzdesi sınır değeri 2'nin altında olan hastalarda sepsis tanısını %90,9 spesifisite ve %38,5 sensitivite ile dışladıklarını ve IG yüzdesinin sepsis hastalarında erken tanıda kullanılabilecek bir marker olduğunu belirtmişlerdir. Güngör ve ark. (102) 36 ay altı hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyonu belirlemede IG yüzdesini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada IG yüzdesi için sınır değeri > 0.35 olarak belirlendiğinde, ciddi bakteriyel enfeksiyonu öngörülmesinde duyarlılık %75.4, özgüllük %76.6 olarak bulunmuştur. IG yüzdesinin ciddi bakteriyel enfeksiyonu tahmin etmede diğer biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında, daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlardır. Ünal ve ark. (103) 96 yetişkin hasta üzerinde yaptığı çalışmada akut nekrotizan pankreatit hastalarında akut pankreatit tanımlı hastalara göre IG yüzdesinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışma da diğer çalışmalar gibi inflamatuvar olaylarda IG yüzdesi düzeyinin arttığı görüşünü desteklemektedir. Bedel ve ark. (104) 227 hasta üzerinde yaptığı hafif şiddetli akut pankreatit ayırımında IG sayısı ve IG yüzdesinin şiddetli akut pankreatit ayırımında diğer inflamatuvar belirteçlerden daha duyarlı olduğu gösterildi. Güngör ve ark. (105) 251 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise komplike apandisit tanısında IG yüzdesinin kullanılabileceği sonucuna varmışlardır. Güngör ve ark. (106) 75 HSP tanımlı çocuk hasta üzerinde yaptığı çalışmada iç organ tutulumunu öngörmek için IG yüzdesi cut-off değeri 0,45 olarak belirtildiğinde duyarlılık %77,1, özgüllük %85 olarak bulundu ve iç organ tutulumu olan hastalarda IG yüzdesi anlamlı oranda yüksek bulundu.

Bu yapılan çalışmalar bize inflamatuvar olaylarda IG yüzdesinin arttığını göstermektedir. Literatürde AAA hastalarında IG yüzdesi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda atak döneminde bakılan IG yüzdesi ve IGS atak sonrası döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$) ;atak dışı ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanamadı (sırasıyla $p=0,581$, $p=0,446$). Çalışmamızda yapılan ROC analizi sonucunda AAA atağı öngörmek için IG yüzdesi cut-off değeri 0,3 olarak bulundu (%81,3 sensitivite, %85,4 spesifite). AAA hastalarında atak olma olasılığını tahmin etmek için IG yüzdesinin eğrisinin (AUC) altındaki alan % 95 güven aralığı (CI) ile 0.891 idi (0.844-0.938) ($p<0,001$). Buda bize atak tanısını öngörmede IG yüzdesinin kullanılabilir bir parametre olduğunu düşündürdü. Atak anındaki IG yüzdesi ile trombosit sayısı arasında pozitif anlamlı bir korelasyon bulundu (Korelasyon katsayısı 0,222 ve $p=0,030$), benzer

şekilde IG yüzdesi ile SAA arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı (Korelasyon katsayısı 0,250 ve $p=0,014$).

Bu çalışmanın en büyük sınırlaması, geriye dönük tasarımı, tek merkezli verileri yansıtması ve vaka sayısının az olmasıdır. Bununla birlikte, ilk kez değerlendirilen bir marker olması, kolay ve ucuz bir şekilde elde edilmesi bu çalışmanın güçlü yönüdür.

Sonuç olarak bu çalışma hem atak hem atak arası dönemdeki hastaları kapsamı açısından önemlidir. NLO, TLO ve Sİİ ucuz ve kolayca bulunabilen, kolayca hesaplanabildiği için AAA hastalarında sıklıkla kullanılabilir, sistemik inflamasyonun önemli belirteçleri olabilirler. Ataksız hastalar ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı için NLO, TLO ve Sİİ'nin subklinik inflamasyon belirteci olarak kullanılması doğru olmayabilir. AAA için atağı öngörmede IG yüzdesinin hemogram cihazı kullanılarak otomatik olarak kolayca ve hızlı bir şekilde ölçülebilmesi, ek maliyet ve kan örneği gerektirmemesi kullanılabilirliği açısından dikkat çekicidir. Fakat AAA hastalarında atağı öngörmede pediatrik yaş grubunda IG yüzdesinin kullanımı için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

1. Saglam C, Polat A, Demirkaya E, ve ark. Recent advances in the management of children with familial mediterranean fever. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 2013; 8(2): 233-245.
2. Onen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatology International*. 2006; 26: 489–496.
3. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 635–641.
4. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever. Clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*. 2007; 65: 318–242006; 26(6): 489-496.
5. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapcopur Ö, ve ark. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 79–81.
6. Yalçınkaya F, Özen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 395–398.
7. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1879–1885.
8. Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean Fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28: 523–529.
9. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of Familial Mediterranean Fever. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 388–390.
10. Briggs C, Kunka S, Fujimoto H, et al. "Evaluation of Immature Granulocyte Counts by the XE-IG Master: Upgraded Software for the XE-2100 Automated Hematology Analyzer", *Laboratory Hematology* 2003; 9: 117-124.
11. Frings DP, Montag B, Heydorn A, et al. "Immature Granulocytes, Immature Myeloid Cells and Outcome in Adult Severe Sepsis and Septic Shock", Poster at 16th Annual Congress European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). 2003; October 5- 8.
12. Bruegel M, Fiedler GM, Matthes G, et al. "Reference Values for Immature Granulocytes in Healthy Blood Donors Generated on the Sysmex XE-2100 Automated Hematology Analyser", *Sysmex Journal International*. 2004; 14: 5-7.
13. Çobankara V, Balkarlı A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Medical Journal*.2011; 4(2): 86-98.
14. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 227-233.

15. Turkish FMF Study Group. "Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study." *Medicine* 2005; 84(1): 1-11.
16. Amanda K, Ombrello C, Kastner DL. Hereditary Periodic Fever Syndromes and Other Systemic Autoinflammatory Diseases. *Nelson Textbook of Pediatrics* 20th edition. 2016; 163: 1193-1204.
17. Grateau G. "Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes," *Rheumatology* 2004; 43(4): 410-415.
18. Janeway , Theodore C, Mosenthal O. "an Unusual Paroxysmal Syndrome, Probably Allied To Recurrent Vomiting," *Archives of Internal Medicine* 1908; 2(3): 214-225.
19. Siegal S. "Benign Paroxysmal Peritonitis Second Series," *Gastroenterology* 1949; 12,2: 234-247
20. Marmaralı A. "Garip bir karın ağrısı." *Türk Tıp Cem Mec.* 1946; 12
21. Goldfinger S." Colchicine for familial Mediterranean fever." *The New England journal of medicine* 1972; 287 :1302.
22. The French FMF Consorsium. Candidate gene for familial Mediteranean fever. *Natur Genet* 1997; 17: 25-31.
23. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely the cause familial Mediteranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
24. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean Fever: An Updated Review. *Eur J Rheumatol.* 2014;1(1): 21-33.
25. Debeljak M, Toplak N, Abazi N, et al. The Carrier Rate And Spectrum Of MEFV Gene Mutations In Central And Southeastern European Populations. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33(6 Suppl 94): 19-23.
26. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25(12): 2445–2449.
27. Ozen S, Batu E.D. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years?. In: *Seminars in immunopathology.* Springer Berlin Heidelberg, 2015; 363-369.
28. Bakkaloglu A. "Familial Mediterranean fever," *Pediatric Nephrology* 2003; 18: 853-859.
29. Yilmaz E, Ozen S, Balcı B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet,* 2001; 9(7): 553-555

30. Touitou, Isabella. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European journal of human genetics*. 2001; 9(7): 473.
31. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever In The World. *Arthritis & Rheumatism*. 2009; 61(10): 1447-1453.
32. Stehlik C, Reed JC. The pyrin connection: Novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med*. 2004; 200(5): 551-558.
33. Park YH, Wood G, Kastner DL, et al. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat. Immunol*. 2016; 17(8), 914-921.
34. Ben-Chetrit E. Clinical Manifestations And Diagnosis Of Familial Mediterranean Fever. In: Monica Ramirez Curtis MG, Editor. Uptodate 2020.
35. Uthman I. The Arthritis Of Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*. 2005; 32(11): 2278
36. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The Changing Face Of Familial Mediterranean Fever. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*. 1996; 26(3): 612-627.
37. Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H, et al. Familial Mediterranean Fever Protracted Febrile Myalgia In Children: Report Of Two Cases. *Rheumatol Int*. 2005; 25(5): 398-400.
38. Flatau E, Kohn D, Schiller D, et al. Official Journal of the American College of Rheumatology Schönlein- henoch syndrome in patients with familial mediterranean fever. 1982; 25: 42-47.
39. Üstebay S, Üstebay D, Yılmaz Y. Ailevi Akdeniz Ateşi Familial Mediterranean Fever *JAREM* 2015; 5: 89-93.
40. Capron Dr. J, Grateau G, Steiche O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial mediterranean fever? A systematic review. *Clinical and Experimental Rheumatology*. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31: 127-132.
41. Kivity S, Danilesko I, Ben-Zvi I, et al. Serum Amyloid A Levels in Kidney-Transplanted patients with Familial Mediterranean Fever-Amyloidosis. *Imaj* 2011; 13: 202-205.
42. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-253.
43. Kavak US, Özen S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Sted* 2003; 12: 137-140.
44. Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ve amiloidoz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2003; 12: 1-7.

45. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, et al. Reduction Of Peritoneal Adhesion Formation By Colchicine: A Comparative Study In The Rat. *Fertility And Sterility*. 1983; 40(3): 369-372.
46. Barron KS, Kastner DL. Periodic Fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia. 2016;609-626.
47. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017; 36: 1707-1713.
48. Ozen S, Aktay N, Lainka E, et al. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009. 68(2): p. 246- 248
49. Ünüvar E. Çocuklarda periyodik ateş sendromları. *ANKEM Dergisi* 2010; 24: 164-167
50. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1071- 80.
51. Özçakar ZB , Çakar N, Uncu N, et al. Familial Mediterranean fever-associated diseases in children, *QJM: An International Journal of Medicine* . May 2017;110(5): 287–290
52. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31(4): 596-609.
53. Cudrici C, Deutch N, Aksentijevich I. Revisiting TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Current Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(9):3263.
54. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14(3):477-498.
55. Park YH, Wood G, Kastner DL, et al. Pypin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016 Jul 19; 17(8): 914–921.
56. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR Recommendations For The Management Of Familial Mediterranean Fever. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 2016;75(4):644-651.
57. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007; 119(2): 474-483.
58. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, et al. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Semin Arthritis Rheum*. 1991; 21(3): 143-155.

59. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(4): 854-862.
60. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Riloncept for colchicineresistant or -intolerant familial Mediterranean fever: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012 Oct 16; 157(8): 533–541.
61. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 2018; 378(20): 1908-1919.
62. Christensen JL, Wright DE, Wagers AJ, et al. Circulation and chemotaxis of fetal hematopoietic stem cells. *PLoS Biol.* 2004; 2(3): 75.
63. Bonnet D. Hematopoietic stem cells. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2003 Aug; 69(3): 219-229.
64. Ayala A, Herdon CD, Lehman DL, et al. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators. *Blood.* 1996 May 15;87(10):4261-4275.
65. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999 Jul; 27(7): 1230-1251.
66. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int.* 2013; 17(3): 391-396.
67. Balta S, Demirkol S, Celik T, et al. Association between coronary artery ectasia and neutrophil-lymphocyte ratio. *Angiology.* 2013 Nov; 64(8): 627–632.
68. Morizawa Y, Miyake M, Shimada K, et al. Correlation of Immune Cells and Cytokines in the Tumor Microenvironment with Elevated Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio in Blood: An Analysis of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer Invest.* 2018; 36(7): 395-405.
69. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012; 5(1): 2. Published 2012 Jan 26.
70. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int.* 2013;17(3):391-396.
71. Gasparyan AY, Ayyazyan L, Mikhailidis DP, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58.

72. Sun Y, Li W, Li A-J, et al. Increased systemic immuneinflammation index independently predicts poor survival for hormone receptornegative, HER2-positive breast cancer patients. *Cancer management and research*. 2019;11: 3153.
73. Ustundag Y, Huysal K, Gecgel SK, et al. Relationship between C-reactive protein, systemic immune-inflammation index, and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation. *Int J Med Biochem*. 2018; 1(1): 24-28.
74. Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H, et al. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile [published correction appears in *QJM* 1999 Sep;92(9):545]. *QJM*. 1999; 92(6): 309-318.
75. Demir A, Çocukluk çağı AAA hastalarında klinik ve epidemiyolojik özelliklerin belirlenmesi ve bu özelliklerle sık görülen mutasyonlar arasındaki ilişkilerin araştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul 2007.
76. Delibaş A. AAA olan çocuk hastalarda fenotip-genotip karşılaştırılması ve serum amiloid A genotipi ile klinik ve genetik bulguların karşılaştırılması. (Nefroloji Uzmanlık Tezi) 2003.
77. Yalçinkaya F, Akar N, Misirlioglu M. Familial Mediterranean fever--amyloidosis and the Val726Ala mutation. *N Engl J Med*. 1998;338(14):993-994.
78. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis [published correction appears in *Rheumatology (Oxford)* 2000 Oct;39(10):1170]. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(1):67-72.
79. Topaloglu R, Ozaltın F, Yılmaz E, et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):750-752.
80. Duşunsel R, Dursun I, Gündüz Z, et al. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int*. 2008;50(2):208-212.
81. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, et al. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6): 1051-1056.
82. Özdemir FMA, Gülez N, Makay B. Evaluation of the international severity score for FMF (ISSF) scores in Turkish children diagnosed with FMF: a single-center experience. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3219-3225

83. Etem EO, Deveci SD, Erol D, et al. Familial mediterranean Fever: a retrospective clinical and molecular study in the East of anatolia region of Turkey [published correction appears in Open Rheumatol J. 2010;4:23]. Open Rheumatol J. 2010; 4:1-6. Published 2010 Jan 29.
84. Şahin Ş, Özyurt H, Akbaş A, et al. Tokat Bölgesinde Fmf Hastalığında Mefv Geninde Sık Görülen Mutasyonlar. Türk Klinik Biyokimya Derg 2009; 7(3): 81-86.
85. Yalçinkaya F, Tekin M, Cakar N, et al. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. QJM. 2000;93(10):681-684.
86. Alzyoud R, Alsweiti M, Maittah H, et al. Familial Mediterranean fever in Jordanian Children: single centre experience. Mediterr J Rheumatol. 2018;29(4):211-216. Published 2018 Dec 18.
87. Li J, Wang W, Zhong L, et al. Familial Mediterranean Fever in Chinese Children: A Case Series. Front Pediatr. 2019;7:483. Published 2019 Nov 19.
88. Abuhandan M, Kaya C. , Güzelçiçek A. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. Dicle Tıp Dergisi. 2015; 42(1): 61-65.
89. Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(6 Suppl 94):S152-S155.
90. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1-11.
91. Basaran O, Uncu N, Celikel BA, et al. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial Mediterranean fever patients. J Res Med Sci. 2017;22:35. Published 2017 Mar 15.
92. Uluca Ü, Ece A, Şen V, et al. Usefulness of mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio for evaluation of children with Familial Mediterranean fever. Med Sci Monit. 2014; 20: 1578-1582. Published 2014 Sep 5.
93. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. Inflammation. 2013;36(6):1357-1362.
94. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever?. Biomed Res Int. 2013; 2013: 185317.

95. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 298-303. Published 2015 Jan 23.
96. Yorulmaz A, Akbulut H, Taş SA, et al. Evaluation of hematological parameters in children with FMF. *Clin Rheumatol.* 2019;38(3):701-707.
97. Deveci H. , Demir AK. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Ataklar Arası Dönemde Ortalama Trombosit Hacmi ve Nötrofil/Lenfosit Oranı. *Gaziosmanpaşa Tıp Dergisi.* 2021; 12(1) : 19-25.
98. Duksal F, Güven AS, Arslan M, et al. Ailevi Akdeniz Ateşli Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacmi Ve Trombosit Dağılım Genişliğinin Değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri.* 2020; 18(2): 208-219.
99. Sahin S, Senel S, Ataseven H , et al. Does mean platelet volume influence the attack or attack-free period in the patients with Familial Mediterranean fever? *Platelets.*2013; 24(4): 320-323.
100. Ulu S, Kazan S, Tunca O ; Systemic Immüne-Inflammation Index As A Marker Of Subclinical Inflammation in Patients with Familial Mediterranean Fever. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences.* 2020; 7(2): 60- 65.
101. Ayres LS, Sgnaolin V, Munhoz TP. Immature granulocytes index as early marker of sepsis. *Int J Lab Hematol.* 2019; 41(3): 392-396.
102. Güngör A, Göktuğ A, Tekeli A, et al. Pediatrik ciddi bakteriyel enfeksiyonun öngörülmesinde olgunlaşmamış granülosit yüzdesinin doğruluğunun değerlendirilmesi. *Uluslararası laboratuvar hematolojisi dergisi.* 2021; 43(4): 632–637.
103. Ünal Y, Barlas AM. Role of increased immature granulocyte percentage in the early prediction of acute necrotizing pancreatitis. Role of increased immature granulocyte percentage in the early prediction of acute necrotizing pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019; 25(2): 177-182.
104. Bedel C, Korkut M, Selvi F. Acil serviste akut pankreatitin şiddetini tahmin etmede yeni belirteçler: Olgunlaşmamış granülosit sayısı ve yüzdesi. *Lisansüstü Tıp Dergisi,* 2021; 67(1): 7–11.
105. Güngör A, Göktuğ A, Güneylüoğlu MM, et al. Utility of biomarkers in predicting complicated appendicitis: can immature granulocyte percentage and C-reactive protein be used. *Postgrad Med.* 2021;133(7):817-821.

106. Güngör T, zdel S, akici EK, et al. An Assessment on the Effectiveness of the Immature Granulocyte Percentage in Predicting Internal Organ Involvement Among Children With Henoch-Schönlein Purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022; 44(2): 413- 417.

