

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA BUKKAL VE DİL
DORSUM MUKOZA HÜCRELERİN SİTOMORFOMETRİK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SERUM AMİLOİD A, C-REAKTİF
PROTEİN, INTERLÖKİN-6 VE LİPOPROTEİN-A DÜZEYLERİ İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf GÜZEL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatih BATTAL

Çanakkale/2021

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA BUKKAL VE DİL
DORSUM MUKOZA HÜCRELERİN SİTOMORFOMETRİK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SERUM AMİLOİD A, C-REAKTİF
PROTEİN, INTERLÖKİN-6 VE LİPOPROTEİN-A DÜZEYLERİ İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf GÜZEL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatih BATTAL

Çanakkale/2021

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2020-3407 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük katkıları bulunan, bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen tezimin hazırlanmasında emeği geçen hocam Doç. Dr. Fatih BATTAL'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarıma, uzmanlık eğitimim boyunca iyi ve kötü günlerimi paylaştığım çalışma arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın hazırlık aşamasındaki destek ve yardımları için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Arş. Gör. Dr. Serhat KAYA'ya ve değerli yorumları için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Zehra Safi ÖZ'e,

Çalışmamıza verdiği destekler nedeniyle Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine,

Bu süreçte her zaman bana destek olan, özveride bulunan, sabır gösteren sevgili eşim Nagihan ve oğlum Güney Arel'e, annem, babam, kardeşim ve zamansız kaybettiğim halama bana verdikleri moral ve çalışma gücünden dolayı sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Yusuf GÜZEL

ÖZET

AMAÇ: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanılı hastaların ataksız dönemde bukkal ve dil dorsum epitel hücrelerindeki sitomorfometrik değişiklikleri değerlendirmeyi ve subklinik inflamasyonu gösteren serum amiloid A, C-reaktif protein (CRP), lipoprotein A, Interlökin-6 düzeyleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Bu çalışmada, Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı ve kolşisin kullanan 40 hasta ve 32 sağlıklı kontrol grubunun dil dorsum ve bukkal mukozadan alınan sürüntü örneklerinin sitomorfometrik değerlendirmesi yapıldı. Sitomorfometrik analizler için oral mukoza yaymaları Papanicolaou tekniği kullanılarak boyandı. Nükleer ve sitoplazmik uzunluk ve alanlar dijital görüntü analizi kullanılarak ölçüldü. Her hasta için 20 bukkal ve 20 dil dorsum epitel hücresinin sitomorfometrik değerlendirilmesi yapıldı. Subklinik inflamasyonu gösteren serum amiloid A, C-reaktif protein, Lipoprotein A, Interlökin-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

BULGULAR: AAA tanılı hastaların bukkal ve dil dorsum mukoza hücrelerinin nükleus alanı, nükleer uzunluğu, nükleus/sitoplazma oranı, nükleer çevresi ve karyoreksis sıklığının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek değerler aldığı gözlemlendi ($p<0,05$). Hasta bireylerin CRP ortalaması olan $1,42 \pm 0,31$ mg/L ile kontrol grubunda gözlenen CRP ortalamasına ($1,23 \pm 0,32$ mg/L) kıyasla yüksek değerler aldığı ancak tüm olgularımızda CRP değerlerinin normal aralıkta olduğu gözlemlendi. Diğer akut faz reaktanlarının AAA ve kontrol gruplarında benzer dağılıma sahip olduğu görüldü ($p>0,05$).

SONUÇ: Çalışmamız AAA hastalarında oral mukoza hücrelerinde eksofoliyatif sitoloji ile morfolojik ve morfometrik değişiklik tespit edilebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda saptadığımız sitomorfometrik değişiklikleri yorumlayabilmek için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELEER: Ailevi Akdeniz Ateşı; Sitomorfometri; subklinik inflamasyon; hücre nükleusu; serum amiloid A proteini



ABSTRACT

OBJECTIVE: We aimed to evaluate the cytomorphometric changes in the buccal and dorsum epithelial cells of patients with familial Mediterranean fever (FMF) in the attack-free period and to investigate their relationship with serum amyloid A, C-reactive protein (CRP), lipoprotein A, Interleukin-6 levels, which indicate subclinical inflammation.

METHOD: In this study, cytomorphometric evaluation of swab samples taken from dorsum of tongue and buccal mucosa of 40 patients diagnosed with Familial Mediterranean Fever and using colchicine and 32 healthy control groups were performed. Oral mucosa smears were stained using the Papanicolaou technique for cytomorphometric analyses. Nuclear and cytoplasmic lengths and areas were measured using digital image analysis. Cytomorphometric evaluation of 20 buccal and 20 dorsum epithelial cells was performed for each patient. Serum amyloid A, C-reactive protein, Lipoprotein A, Interleukin-6 levels indicating subclinical inflammation were measured by ELISA method.

RESULTS: It was observed that the nuclear area, nuclear length, nucleus/cytoplasm ratio, nuclear circumference and frequency of karyorexis of the buccal and dorsum mucosa cells of the patients with FMF had higher values compared to the healthy control group ($p < 0,05$). It was observed that the patient individuals had higher values with a mean CRP of 1.42 ± 0.31 mg/L compared to the mean CRP observed in the control group (1.23 ± 0.32 mg/L), but CRP values were within the normal range in all of our cases. It was observed that other acute phase reactants had a similar distribution in AAA and control groups ($p > 0,05$).

CONCLUSION: Our study shows that morphological and morphometric changes can be detected by exfoliative cytology in oral mucosa cells in FMF patients. We think that more comprehensive studies should be done in order to interpret the cytomorphometric changes.

KEYWORDS: Familial Mediterranean Fever; cytomorphometry; subclinical inflammation; cell nucleus; serum amyloid A protein



İÇİNDEKİLER

<u>DİZİN</u>	<u>SAYFA NUMARASI</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR.....	x
TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe.....	2
2.3. Epidemiyoloji.....	2
2.4. Genetik.....	3
2.5. Genotip ve Fenotip İlişkisi.....	5
2.6. Patogeneze.....	6
2.7. Klinik Bulgular.....	8
2.7.1. Tekrarlayan ateş.....	9
2.7.2. Karın ağrısı.....	10
2.7.3. Göğüs ağrısı.....	10
2.7.4. Eklem bulguları.....	11
2.7.5. Cilt tutulumu.....	12
2.7.6. Skrotal tutulum.....	13
2.7.7. Vaskülitler.....	14

2.7.8. Kas bulguları.....	14
2.7.9. Nörolojik tutulum.....	14
2.7.10. Splenomegali ve hepatomegali.....	15
2.7.11. Gebelik ve fertilité.....	15
2.7.12. Amiloidoz.....	15
2.7.12. Diğér.....	17
2.8. Laboratuvar Bulguları.....	17
2.9. Tanı.....	19
2.10. Ayırıcı Tanı.....	21
2.11. Tedavi.....	24
2.11.1. Kolşisin tedavisi.....	24
2.11.2. IL-1 antagonist tedavisi.....	28
2.12. Ailevi Akdeniz Ateşî Hastalığının Ağırılığının Değérlendirilmesi.....	28
2.13. Oral Mukoza ve Eksfoliatif Sitoloji.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışma Grupları.....	35
3.2. Veri Toplama Araçları.....	37
3.2.1. Antropometrik ölçümler.....	37
3.2.2. Sosyodemografik ve klinik veri formu.....	37
3.2.3. Ailevi Akdeniz Ateşî İçin Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi (ISSF)	37
3.2.4. Oral Eksfoliatif İnceleme.....	38
3.2.5. DMFT indeksi.....	40
3.2.6. Oral pH Ölçümü.....	40

3.2.7. Ağız hijyeni ve diş sağlığı ile ilgili anket.....	41
3.2.8. Kan tetkiklerinin elde edilmesi.....	41
3.2.8.1. IL-6, CRP, SAA ve LpA ölçümü	41
3.2.9. Etik Kurul İzni	42
3.2.10. İstatistiksel Analiz	43
4.BULGULAR.....	44
5.TARTIŞMA.....	58
6.SONUÇLAR.....	69
7.KAYNAKLAR.....	72
8.EKLER.....	82
8.1 Hasta Formu.....	82
8.2 Ağız Diş Sağlığı Değerlendirme Anketi.....	83

KISALTMALAR ve SİMGELER

AA	Amiloid Associated
AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
AL	Amiloid Light Chain
b-2MG	Beta-2 mikroglobulin
CRP	C-reaktif protein
CyA	Sitoplazmik alan
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	Elektrokardiyogram
ELE	Erizipel benzeri eritem
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay testi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FCU	Ailesel Soğuk Ürtikeri
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HIDS	HiperIgD sendromu
HLA	Human Leucocyte Antigen
HSP	Henoch Schönlein Purpurası
IL	İnterlökin
ISSF	Ailevi Akdeniz Ateş İçin Uluslararası Şiddet Skoru Sistemi
LpA	Lipoprotein-A
MDA	Malondialdehit

MEFV	MEditerrenean FeVer
MICA	Majör histokompatibilite kompleks ilişkili gen A
MN	Mikronükleus
MWS	Muckle-Wells Sendromu
NA	Nükleer alan
NÇ	Nükleus çevresi
NF-κB	Nuclear Factor kappa B
PAN	Poliarteritis nodosa
PFAPA	Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu
r.p.m	Revolutions per Minute (dakikadaki devir sayısı)
SAA	Serum amiloid A
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNF	Tümör nekrozis faktör
TNFRSF1A	Tümör Nekrozis Faktör reseptörü süper ailesi Tip 1A
TRAP	Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>DİZİN</u>	<u>SAYFA NUMARASI</u>
Tablo 2.1 Tel-Hashomer AAA Tanı Kriterleri.....	19
Tablo 2.2 Livneh Kriterleri.....	20
Tablo 2.3 Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri.....	21
Tablo 2.4 Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar.....	22
Tablo 2.5 Periyodik ateş sendromları ayırıcı tanı.....	23
Tablo 2.6 Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Ağırlık Skorlama Sistemi.....	29
Tablo 4.1 AAA ve kontrol grubunun sosyodemografik ve antropometrik özellikleri.....	44
Tablo 4.2 AAA tanılı hastalarımızın illere göre kökenleri	44
Tablo 4.3 AAA tanılı hastalarda saptanan genetik mutasyonlar	46
Tablo 4.4 AAA tanılı hastalardaki semptomlar.....	48
Tablo 4.5 AAA hastalarının klinik özellikleri	49
Tablo 4.6 AAA ve sağlıklı kontrol grupları arasında CRP, SAA, IL-6, Lp-A ortalamaları ve arasındaki ilişki	50
Tablo 4.7 AAA ve sağlıklı kontrol gruplarında diş hekimine gitme ve fırçalama sorularının karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.8 AAA ve kontrol grubunun DMFT indeksleri ile tükürük pH'larının karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.9 AAA ve kontrol grubu arasındaki bukkal ve dil dorsum mukoza hücrelerinin sitomorfometrik değerlendirmelerinin karşılaştırılması	52

Tablo 4.10 AAA ve kontrol grupları arasında bukkal ve dil dorsum mukoza hücrelerinin sitomorfometrik değerlendirmesi ile CRP, SAA, IL6, LpA düzeyleri arasındaki ilişki.....	54
Tablo 4.11 Mutasyon gruplarına göre ISSF skoru arasındaki ilişki.....	56
Tablo 4.12 Mutasyon gruplarına göre CRP, SAA, IL6, LpA düzeyleri arasındaki ilişki.....	56
Tablo 4.13 Mutasyon gruplarına göre sitomorfometrik parametreler arasındaki ilişki.....	56
Şekil 2.1 MEFV geninde tanımlanan mutasyonlar.....	4
Şekil 2.2 Erizipel benzeri eritem	13
Şekil 2.3 Kolşisinin biyokimyasal görünümü.....	25
Şekil 2.4 Mukoza hücrelerinin sitomorfolojik değerlendirmesi	31
Şekil 2.5 Farklılaşmış bazal hücreler.....	33
Şekil 3.1 Çalışma grupları ve çalışma dışı bırakılan olgular.....	36
Şekil 4.1 AAA hastalarının kökenlerinin coğrafi bölgelere göre dağılımı	45
Şekil 4.2 AAA tanılı hastalardaki mutasyon grupları.....	46
Şekil 4.3 AAA tanılı hastalardaki mutasyonlar dağılımları.....	47
Şekil 4.4 AAA tanılı hastalardaki semptomlar.....	49
Şekil 4.5 Bukkal epitel hücreleri.....	53
Şekil 4.6 Bukkal ve dil dorsum hücrelerinde sitomorfometrik değerlendirme....	54

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA); otozomal resesif ve otoinflamatuvar bir hastalık olup; tekrarlayıcı ateş, karın ağrısı, artrit gibi poliserözit ataklarla seyreden bir hastalıktır. AAA'de oral aftlar ve peridontit nadir görülen mukokutanöz bulgulardan olup ataklar sırasında da görülebilmektedir (1). AAA hayat boyu süren bir hastalık olup tedavisinde kolşisin kullanılmaktadır (2).

AAA periyodik ataklarla seyreden bir hastalık olmasına rağmen, son veriler subklinik inflamasyonun da mevcut olduğunu göstermiştir (3,4). Livneh ve arkadaşları Interlökin-1 (IL-1), Interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktörü (TNF) atak sırasında hastalarda yüksek olduğunu saptamışlardır. Ancak IL-6'nın ataklar arasındaki dönemde de yüksek olması, devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceğini düşündürmüştür (5). Ataksız dönemdeki AAA tanılı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), lipoprotein a (LpA) ve özellikle SAA düzeylerinin anlamlı derece yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (3, 6-8).

İnflamasyon ile ilişki kronik hastalıklarda oral mukoza hücrelerinde sitomorfometrik değişiklikler meydana geldiği yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Literatürde diabetes mellitus, orak hücre anemi, Behçet hastalığı, periton diyalizi, renal transplantasyon hastalarında yapılmış çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen kronik otoinflamatuvar hastalık olan AAA'da oral mukoza hücrelerinin eksfoliyatif sitolojisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır (9-14). Multisistemik inflamatuvar hastalık olan Behçet hastalığında hücrelerin nükleer ve sitoplazmik alanlarının kontrol grubuna göre daha küçük olduğu saptanmıştır (10) . Tip II diyabetes mellitus tanılı hastalarda yapılan benzer çalışmada smear hücrelerinde binükleasyon ve nükleer membran düzensizliğine daha sık rastlandığı bulunmuştur (9). Çalışmamızda AAA tanılı hastaların ataksız dönemde bukkal ve dil dorsum epitel hücrelerindeki sitomorfometrik değişiklikleri değerlendirmeyi ve subklinik inflamasyonu gösteren SAA, CRP, LpA, IL-6 düzeyleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi tekrarlayan ataklar ile seyreden, ataklar sırasında ateş, peritonit, plörit, tek ya da çoklu eklem tutulumunun olduğu artralji veya artrit, geçici vasıfta deri döküntüleri ile seyreden otozomal resesif geçişli bir otoinflamatuvar hastalıktır (1, 15).

2.2. Tarihçe

AAA ilk kez 20.yüzyılın başında bildirilmiştir. 1908'de Janeway ve Mosenthal tekrarlayan ateş yükseklikleri, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kız olguyu "*An unusual paroxsymal syndrome*" adı ile tanımlamışlardır (16). 1945 yılında klinik bulgular bir araya getirilerek hastalığın özellikleri tanımlanmış ve 'benign paroksizmal peritonit' olarak adlandırılmıştır (17). Ülkemizde AAA hastalığının ilk bildirimi 1946 yılında Marmaralı tarafından "Garip bir karın ağrısı sendromu" adıyla Türk Tıp Mecmuasında yayınlanmıştır (18). 1951 yılında Mamau ve Kattan hastalığın ailesel geçiş gösterdiğini, bundan bir yıl sonra ise AAA hastalığının amiloidoz ile olan ilişkisini ve böbrek tutulumunu göstermişlerdir (19). İlk kez "Ailesel Akdeniz Ateşi" tanımı 1958 yılında İsrailli Heller kullanılmıştır (20). 1972 yılında AAA hastalığı açısından dönüm noktası olan kolşisinin tedavideki etkinliği Emir Özkan ve Goldfinger tarafından bildirilmiştir (21, 22). Goldfinger 25 ay süreyle kolşisin tedavisi alan hastalarında atakları önlediğini göstermiştir. Hastalığın moleküler patogenezi ise 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda yer alan Pysin/Marenostrin geninin izole edilmesi ile ortaya konmuştur (23).

2.3. Epidemiyoloji

Akdeniz kıyısında yaşayan Kuzey Afrikalı Yahudiler, Ermeniler, Türkler, Yunanlılar ve Araplar AAA hastalığının en sık görüldüğü toplumlar olmasına rağmen hastalık sadece bu toplumlarda sınırlı değildir. Özellikle 19. ve 20.

yüzyılda Avrupadaki göçler nedeniyle hastalık tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir (24). Halen Doğu Akdeniz kıyılarında bulunan etnik gruplarda taşıyıcılık ve hastalık sıklığı belirgin olarak yüksektir. Ermenilerde yapılan bir çalışmada taşıyıcılık oranı 1/7, hastalık prevalansı 1/500 olarak bildirilmiştir (25). Yahudi popülasyon üzerinde yapılan bir çalışmada özellikle Irak kökenli Yahudilerde taşıyıcılık sıklığı %25 olarak bildirilmiştir (26). Amerika Birleşik Devletleri'nde Aşkenazi Yahudileri ile Orta Doğu ve Ermenistan'dan gelen göçmenlerde AAA hastalığında sık rastlanmaktadır. Almanya'da AAA hastalarının çoğunu Türk kökenli hastalar oluşturmaktadır. Balkanlar'da Türkiye'den uzaklaştıkça AAA hastalarının sayısı ve *MEFV* mutasyonlarının görülme oranı azalmaktadır (27).

Tunca ve arkadaşlarının 2838 hasta ile yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, Türkiye'deki AAA hastalarının %70'inin Doğu ve Karadeniz Bölgesi kökenli, %24'ünün İç Anadolu ve düşük bir kısmının Ege Bölgesi kökenli olduğu rapor edilmiştir. AAA hastalığından etkilenen popülasyonun Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, kökleri Ankara, Tokat, Sivas, Kayseri gibi İç Anadolu; Kastamonu, Sinop gibi Batı Karadeniz; Gümüşhane, Giresun, Bayburt gibi Doğu Karadeniz; Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu'ya dayanan bireylerde daha sık olarak görüldüğü tespit edilmiştir (28).

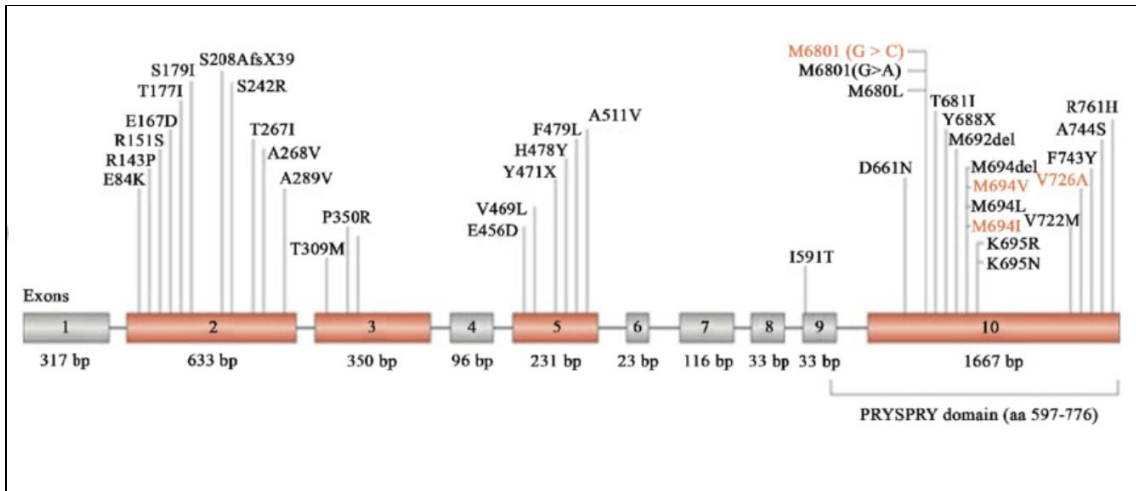
Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda taşıyıcılık 1/5, hastalık prevalansı ise 1/1073 olarak bildirilmiştir (28, 29). Söylemezoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada ülkemizde erkek/kadın oranının popülasyonda 1/1.16 olduğunu bildirmişlerdir (30). Özen ve arkadaşlarının 46813 çocuğu içeren çalışmasında kesin AAA tanılı çocukların sıklığı 2,8/10 000 olarak tespit edilmişken, bu hastalara olası AAA olarak değerlendirilen çocuklar da eklendiğinde sıklık 9,3/10 000 olarak bulunmuştur (31).

2.4. Genetik

Ailevi Akdeniz Ateşi otozomal resesif bir hastalık olarak kabul edilir ve etkilenen bireylerde 16. Kromozomun kısa kolunda bulunan *MEFV*

(**ME**diterranean **Fe**Ver) geninde biallelik patojenik mutasyonlar görülmektedir. Hastalıkla ilişkili olduğu saptanan MEFV geni iki farklı çalışma grubu tarafından (Uluslararası AAA Konsorsiyumu ve Fransız AAA Konsorsiyumu) klonlanmış ve MEFV geni olarak isimlendirilmiştir (32, 33). MEFV geni 16. kromozomun kısa kolu üzerinde 13.3 lokusunda (16p13.3) bulunur. 10 ekzon ve 9 intronu vardır ve 781 aminoasitten oluşan pyrin/marenostrin isimli proteini kodlar. Bu özellikle nötrofillerde bulunan ve nötrofil aktivasyonunu baskılayan düzenleyici bir proteindir (34).

En sık görülen beş mutasyon olan M694V, V726A, M694I, M680I ve E148Q, Ermeniler, Araplar, Yahudiler ve Türk AAA hastalarında bulunan kromozom mutasyonlarının yaklaşık yüzde 75'ini oluşturmaktadır. Bu mutasyonların dördü 10. ekzonda iken (M694V, V726A, M694I, M680I), E148Q mutasyonu 2. ekzonda yer almaktadır (Şekil 2.1) (35). Bunların arasında M694V mutasyonu, yüzde 20 ile 65 arasında değişen bir sıklıkta dört popülasyonun tamamında en sık görülen mutasyondur. Bununla birlikte, AAA için tanı kriterlerini karşılayan kişilerin yaklaşık yüzde 10 ile 20'sinde MEFV mutasyonu saptanamamıştır (36). Sadece tek alelde MEFV mutasyonu taşıyan kişilerde de fenotipik özellikler gösteren bir hasta grubu mevcuttur (30). Tek bir mutasyon taşıyan AAA hastalarının olması, hastalığın otozomal dominant olarak geçiş gösterip göstermediği sorusunu gündeme getirmektedir.



Şekil 2.1 MEFV geninde tanımlanan mutasyonlar (37)

Kromozomda meydana gelen delesyonlar, kodlanmış olan pirin proteinde önemli bir kusura neden olarak AAA hastalığının genetik temellerini kolaylıkla açıklayabilirken sessiz ya da anlamsız mutasyon taşıyan bireylerdeki AAA kliniğinin bulunmasının hala net bir açıklaması bulunmamaktadır. Tek bir *MEFV* mutasyon taşıyıcılarının %95'inden fazlası asemptomatik olduğundan, hastalığın fenotip özelliklerini etkileyen ek genetik ve çevresel faktörlerin olduğu varsayılmaktadır (30).

2.5. Genotip ve Fenotip İlişkisi

Yapılan çalışmalarda M694V homozigot mutasyona sahip bireylerde artrit, renal amiloidoz, erizipel benzeri döküntü ve splenomegali daha sık bildirilmiş olup bu hastalarda atak sıklığı ve atak sırasında daha yüksek ateş olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak bu hastalarda atakları önlemek için daha yüksek doz kolşisin ihtiyacı olduğu da belirtilmektedir (38-40). M694V mutasyonu kuzey Afrikalı Yahudilerin büyük bir kısmında pozitif olup daha yüksek amiloidoz sıklığı ile ilişkilidir. M694V mutasyonunun nispeten daha az görüldüğü Askenazi Yahudilerinde, düşük bir amiloidoz prevalansı ile daha hafif AAA kliniği görülmektedir (40). Ancak ülkemizde yapılan bir çalışmada Türklerde herhangi bir mutasyonun homozigot veya birleşik heterozigot taşıyıcılığının, hastalığın şiddeti ve amiloidoz gelişme riski ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (41).

Ekzon 2'de bulunan E148Q mutasyonu daha düşük penetransa sahip olduğu, homozigot E148Q mutasyonu olan bireylerde hastalığın daha hafif seyrettiği ve amiloidozun nadir olduğu bildirilmiştir. E148Q mutasyonunun bir polimorfizm mi yoksa hastalığa neden olan bir dizi değişiklik mi olduğu hala belirsizliğini korumaktadır (42).

Japonya'da AAA hastalarında bulunan mutasyonlar sıklıkla ekzon 2,3 ve 4'te bulunmaktayken; AAA kliniği genelde hafif olup düşük doz kolşisin ile kolaylıkla kontrol altına alınabilmektedir (43). *MEFV* geninde bir ya da hiç

mutasyon içermeyen bireylerin her iki allelde de mutasyon içeren bireylere göre hastalığı daha hafif geçirdiği bildirilmiştir (44).

AAA hastalığındaki değişik penetransların bulunması hastalığın seyrini değiştiren başka genetik faktörlerin olabileceğini düşündürmüştür. Başka bir genin *MEFV* geninin klinik ifadesini düzenleyebileceğine dair kanıt, farklı klinik özelliklere sahip AAA hastaları arasındaki majör histokompatibilite kompleks ilişkili gen A (*MICA*)'daki farklılığın ortaya çıkarılmasıyla elde edilmiştir. 151 hasta ve aile üyelerini beş ortak *MICA* alelinin varlığı açısından değerlendiren bir çalışmada, A-9 aleli, M694V homozigotlarında erken hastalık başlangıcı ilişkilendirilmiştir. A-4 alelinin ise hafif AAA kliniğiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (45).

Sonuç olarak hastalığın genotip-fenotip ilişkisi üzerinde net bir fikir birliği bulunmamakla beraber *MEFV* geninin fenotipi tek başına etkilemediği ve diğer tanımlanmayan genetik ve çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.

2.6. Patogenez

AAA hastalığının etyopatolojisi hakkında ortaya atılmış çok fazla hipotez bulunmaktadır. Hastalık ile ilgili ortaya konan başlıca patofizyolojik hipotezler; Mutant *MEFV* gen ürünü olan pyrinin (marenostrin) bozulmuş fonksiyonu, lipokortin yetersizliği, katekolaminlerin depolanma ve salıverilmesinde dengesizlik, C5a inhibitör proteininin yetersizliğidir. Fiziksel ve emosyonel stres, menstürasyon, enfeksiyonlar ve yüksek yağlı diyetle beslenme gibi durumlarında ataklarda rolü olduğu öne sürülmüştür.

AAA hastalığı ile ilişkisi ortaya konmuş olan *MEFV* geninin sentezlediği Pyrin proteininin patogenezde rol oynadığı yaygın olarak düşünülmektedir (33). *MEFV* geni; 781 aminoasitten oluşan pyrin/marenostrin de denilen 5 alt parçası olan, mikrotübüllerle birlikte olgun nötrofil ve monositlerden salınan sitoplazmik bir proteini kodlamaktadır (34). Pyrin proteininin AAA hastalığındaki fonksiyonu henüz iyi anlaşılamamış olmasına rağmen eksternal patojenler ve hücrel hasar oluşturan ajanlara karşı olan immün cevabın düzenlenmesinde etkin olduğu ileri

sürülmektedir (46). IL-1 beta sekresyonunu, NF-κB (Nuclear Factor kappa B) aktivasyonunu ve apoptozu baskılayarak inflamasyonda direkt veya indirekt bir “down regülatör” işlevi olduğu kabul edilmektedir (15). Pyrin proteininin nükleer lokalizasyon sinyali de içermesi proteinin çekirdekte bulunduğunu düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda monositlerde sitoplazmada, sinovyal fibroblastlarda ve nötrofillerde çekirdekte olduğunun gösterilmesi pyrinin bulunduğu hücreye göre farklı etkileşimlere girerek, ataklar sırasında ortaya çıkan farklı klinik tablolardan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Sonuç olarak ortaya çıkan mutant MEFV gen ürünü nötrofillerin üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu değiştirerek nötrofillerin bu dokulara yönelmesini kolaylaştırdığı kabul edilmiştir (1) (47).

Hastalığın patogenezi üzerinde ortaya atılan bir diğer hipotez inflamatuvar düzenleyicilerin sentezinde görev alan lipokortinin eksikliğidir. Lipokortinler, fosfolipidleri araşidonik aside çeviren fosfolipaz A2’yi inhibe ederler. Fosfolipaz A2 siklik adenosin monofosfat etkisi ile aktive edilmektedir. İnflamatuvar düzenleyicilerin yapımında yer alan lipokortin proteinlerinden birinin eksikliği halinde, adenilat siklaz aktivitesini arttıran her uyarının (katekolamin salınımı, stres) lipokortinlerin inhibe edici etkisinin olmaması nedeniyle ağrı, ateş ve enflamasyona neden olabileceği düşünülmüştür. Bu mekanizmayla AAA’nin neden steroid tedavisinden fayda görmediği de açıklanabilir (48).

Hastalığın patogenezi üzerinde ortaya atılan hipotezlerden bir diğeri lipooksijenaz yoludur. AAA hastalarında 5,9 ve 13-hidroksikozatetraenoik asit düzeylerinin arttığının gösterilmesi lipooksijenaz yolundaki enzim defektinin buna sebep olabileceğini düşündürmüştür. Bu yağ asitlerinin nötrofil agregasyonunu ve lizozomal enzimlerin salınımını artırarak inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir (49).

AAA hastalarında emosyonel stresin atakları tetiklemesinden yola çıkarak katekolamin metabolizmasındaki bozukluğun AAA patogenezinde rolü olabileceğini düşünülmüştür. AAA hastalarına semptomimetik etkinliği olan metaraminol infüzyonu ile endojen katekolamin deşarjı oluşturarak AAA benzeri semptom oluşturulmaya çalışılmış ve AAA hastalarında AAA ataklarına

benzeyen, bunlardan daha hafif ve kısa seyirli ataklar geliştirmesine rağmen sağlıklı olgularda ise hiçbir atak gelişmediğini gösterilmiştir (50).

C5a kompleman inhibitör eksikliğinin de AAA patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Sağlıklı insanlarda sinovial ve peritoneal sıvılarda bulunan özellikle nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktör olan C5a'nın aktivitesini engelleyen inhibitör protein bulunmaktadır. Bu proteinin eksikliği durumunda seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada AAA hastalarında eklemlerde ve periton sıvısında C5a inhibitör proteininin düşük olduğunu gösterilmiştir (51). Aynı zamanda pyrin proteinin C5a inhibitör proteinin biyosentezini aktive ettiği gösterilmiş olup bundan yola çıkarak MEFV mutasyonu olan bireylerde serozada meydana gelen önemsiz bir proinflamatuvar uyarının, yeterli inhibitör bulunmaması nedeniyle ataklara neden olabileceği ileri sürülmüştür (52).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında atak dönemlerinde akut faz reaktanlarının yükseldiğinin saptanması üzerine akut faz yanıtından sorumlu tutulan sitokinler üzerinde çalışılarak patogenezi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Atak döneminde IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. MEFV geninin aynı zamanda TNF-alfa ile regülasyonu arttırdığı bilinmektedir. Bu durum da tedavide anti-TNF ajanlarının etkili olabileceğini göstermektedir (53, 54). Yapılmış başka çalışmalarda ataksız dönemdeki AAA hastalarında ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında CRP değerlerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ataklar arasında saptanan akut faz değerlerinin yüksekliği bize subklinik inflamasyonu göstermekte ve ataklar arasında çıkan şikayetlerin bu inflamasyon kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir (55, 56).

2.7. Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz Ateşi tipik ve kendini sınırlayan ateş ve poliserözit ataklarıyla seyreden bir hastalıktır. AAA hastalarında ilk ataklar çoğunlukla yaşamın ilk 10 yılı içerisinde ortaya çıkmaktadır. İlk atak vakaların %65 inde 10 yaşından önce %90'ında ise 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Hastalığın

başlangıcının 50 yaşından sonra olması nadir görülmesine rağmen bildirilen vakalar da bulunmaktadır (25). Ataklar arasındaki sürenin düzensiz oluşu ve daha önceden belirlenemeyen bir zamanda ortaya çıkması atakların önemli özellikleridir. Ataklar farklı zamanlarda farklı klinik tablolarla ortaya çıkabildiği gibi, hep aynı semptomlara atak geçiren hastalar da vardır. Hastalığın sıklığı ve şiddeti yaş ilerledikçe azalır (1).

Ataklar sıklıkla ani başlangıçlı olup, ateş ve bir veya daha çok bölgede ortaya çıkan serözite bağlı ağrı ile başladıktan hemen sonra semptomlar şiddetlenmektedir. Bazı hastalarda atak öncesinde ortaya çıkan stereotipik hareketlerin de bulunduğu, huzursuzluk, anksiyete, sinirlilik, iştah artışı ya da tat algısındaki değişiklikler gibi prodromal dönem semptomları bildirilmiştir (24). Bir ile üç gün arasında seyreden ataklar tedavi edilmeden spontan olarak iyileşir. Ancak atağa eşlik edebilen artrit veya artralji varlığında semptomların remisyonu daha uzun sürebilmektedir. Ataklar arasında hastalar asemptomatiktir. Hastalar tek semptomlu ataklarla başvurabilmelerine karşın AAA' da en sık görülen atak biçimi ateş, karın ağrısı ve eklem bulgularının bir arada olduğu atak biçimidir (15).

AAA atağını tetkileyen faktörler olarak zorlu egzersiz, soğuk ortam ve kadınlarda menstruasyon, gebelik gibi durumlar bildirilmiştir (57).

Hastalar MEFV mutasyonu ile AAA'nın tipik bulgularını taşıyor ise Fenotip-I olarak adlandırılır; ancak hastalar ilk bulgu olarak amiloidoz ile karşımıza geliyorsa ve öncesinde AAA ile ilişkili herhangi bir atak geçirmedi ise Fenotip-II, eğer hiçbir klinik bulgu olmadan yalnızca genetik olarak AAA ile uyumlu ise Fenotip-III olarak adlandırılır (58).

2.7.1. Tekrarlayan ateş

Ailevi Akdeniz Ateşinde en sık görülen klinik bulgu ateştir. Hemen hemen tüm vakalarda ataklar sırasında bulunmaktadır (59). Ateş çoğunlukla 38-40°C arasında seyreder. Ancak hafif vakalarda subfebril ateşler de görülebilmektedir. Genellikle 12 saat ile üç gün arasında sürmektedir. Ateş atak süresi boyunca yüksek kalabilir. Kolşisin ile tedavi altında olan AAA hastalarında ateşsiz ataklar

da izlenebilmektedir. Özellikle küçük yaştaki çocuklarda ilk ve tek semptom olarak görülebilmektedir (15, 60).

2.7.2. Karın ağrısı

Karın ağrısı AAA'da ateşten sonra en sık görülen klinik bulgudur. Ailevi Akdeniz Ateşinin sık görüldüğü Orta Doğu toplumlarında neredeyse %95 sıklığında epizodik karın ağrısı izlenmektedir (25). Avrupa ve Japonya'daki hastalarda bu oran %80'in altında görülmektedir (61). Ağrı lokalize olarak başlayabilir ancak kısa süre içerisinde yaygınlaşarak ağır peritonit semptomlarıyla karşımıza gelebilir. Rebound, hassasiyet, tahta karın rijiditesi ve karında distansiyon oldukça sık görülen fizik muayene bulgularıdır. Bu muayene bulgularıyla hastanın tanısında gecikmeler yaşanabileceği gibi hastalar akut batın gibi değerlendirilerek opere edilebilmektedir. Hatta bu dönemlerde apendektomi oranı %40'lara ulaşabilmektedir (21). Ancak ateş ve ağrının kendiliğinden gerilemesi veya apendektomi sonrasında da ağrının tekrarlaması diğer tanılara yönlendirmektedir. Karın ağrısı ile başvuran hasta opere edilmezse rebound, tahta karın, rijidite gibi bulgular 6-20 saat sonra, karın ağrısı atağı ise 48 saat içerisinde gerileyecektir. Hasta opere edilirse peritonda hiperemi ve az miktarda nötrofilden zengin eksuda görülecektir. Nötrofilden zengin eksuda organize olarak fibröz adezyonlara ve çok nadir de olsa mekanik ileus oluşuna neden olabilmektedir (57).

2.7.3. Göğüs ağrısı

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı atakları etnik kökene göre farklılıklar göstermesine rağmen %33 ile 84 arasında değişen sıklıklarda göğüs ağrısı ile ortaya çıkmaktadır (59). Ermeni AAA hastalarında diğer etnik gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda plörit izlenmektedir. Ülkemizde 2005 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada bu oran %31 olarak saptanmıştır (28). Plörit göğüs ağrısının en sık nedeni olmakla beraber sıklıkla öksürük veya nefes alıp vermekle artan vasıfta olup genelde de tek taraflı olarak izlenmektedir.

Hastalarda genelde kostafrenik sinüste hafif bir plevral efüzyon ve atelaktazi de eşlik etmektedir. Plevral efüzyon eksuda tipindedir. Atak sonrasında çok hızlı geriler, 48 saat içinde kaybolur ve sekel bırakmaz. Plevra tutulumu M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda, diğer mutasyonlara göre daha sık görülmektedir (1, 62).

Perikardit AAA'lı hastaların %0,5'inde görülmektedir. Karakteristik ağrısı olan perikarditin EKG'de ST elevasyonları ekokardiografide perikardial effüzyona ait kanıtlar görülebilmekle beraber tamponatla komplike olmadıkça tanısı zordur (38).

2.7.4. Eklem bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında sık görülen atak kliniklerinden biri eklem bulgularıdır. Askenazi olmayan Yahudilerin %75 inde eklem ağrısı atakları olduğu bildirilmiştir. Kuzey Afrika kökenli Yahudilerde en sık olup, Irak kökenli Yahudiler, Ermeniler ve Türklerde daha düşük sıklıkta görülür. Çocuklarda erişkinlerden daha sıktır. Ülkemizde yapılan çalışmada artrit görülme sıklığı %47,4 olarak bildirilirken artralji, myalji gibi diğer belirtiler de değerlendirildiğinde hastaların %72 sinde kas-iskelet sistemi bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür. Plöritte olduğu gibi M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda diğer hastalara göre daha sık artrit tablosu izlenmektedir. M694V mutasyonu taşıyan Türk çocukların %44'ünde artrit ortaya çıkarken M680I mutasyonu taşıyan çocuklarda ise sadece %4 olarak saptanmıştır (28). En sık tutulan eklemler, alt ekstremitenin büyük eklemleri olmakla beraber nadiren de üst ekstremitelerde de büyük eklemlerde monoartrit görülebilmektedir. Sık görülen eklemlerin yanısıra omuz, temporomandibular ve sternoklavikular eklemler de etkilenebilir (25). AAA artrit ani başlangıçlıdır. Uzun süre ayakta kalmak ya da yürümek gibi küçük travmalar ya da eforla tetiklenebilir. AAA artritinin kendine özgü üç özelliği; ilk 24 saatte yüksek ateşle birlikte görülmesi, genellikle alt ekstremitenin büyük eklemlerinden birini (diz, ayak bileği, kalça) tutması ve belirti ve bulguların 24-48 saatte en şiddetli halini alıp, sonrasında sekel bırakmadan iyileşmesidir. Sıklıkla steril sinovyal effüzyon mevcuttur. Tutulan eklem oldukça şiş ve kızarıktır. Ayak

bileğinde oluşan artritlerin çoğunda ayak sırtında eritem gözlenmiştir. Eklem tutulumu çok nadiren oligo veya poliartiküler tipdedir. Artrit atakları birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden geçer (63). Yaklaşık %5 hastada artrit iyileşme sürecinin uzadığı bildirilmiştir. Bu hastalarda çoğunlukla kalça ve diz eklem tutulumu olup bulguların düzelmesi üç ayı bulabilmektedir (64). Erişkinlerde uzamış artritlerin bazılarında özellikle kalça artritinde eklem hasarı deformiteye neden olarak cerrahi replasman ihtiyacı doğurabilmektedir (65).

HLA-B27'nin negatif olduğu spondiloartropati Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında eklem tutulumunun daha nadir bir şeklidir. Erkek hastalarda daha sık rastlanan bu artropatide daha çok bel ve sırt ağrısı izlenirken daha nadir boyun ağrısı da görülebilmektedir. Ancak göğüs ön duvar ağrısı ve ekspansiyonda azalma gözlenmez. Radyolojik olarak önemli derecede omurga tutulumu (sindesmofitler, bambu kamışı görünümü) yoktur. Sakroileit iki veya tek taraflı gelişebilir. Kolşisin tedavisine yanıt vermeyen spondiloartropati ancak nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve ikinci basamak antiromatizmal ilaçlar ile tedavi edilebilmektedir (57, 66).

2.7.5 Cilt tutulumu

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının %12 ile 40'ında erizipel benzeri cilt bulguları bildirilmiştir (67, 68). Genellikle ayak sırtında, malleollar üzerinde ve tibia ön yüzünde görülür (Şekil 2.2). Kızarık, sıcak, şiş ve ağrılı bir lezyondur. Tek taraflı ya da simetrik olabilir. 2-3 gün içinde geriler. Erizipel benzeri eritem ayak bileğinde artritli olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır. Türklerde erizipel benzeri eritem %20,9 olarak saptanmıştır (28). Çocuklarda AAA'nin başlangıç bulgusu olabilen bu durum hastaların selülit gibi yanlış tanıları alıp gereksiz antibiyotik kullanımına sebep olabilmektedir (67). Bu döküntüler spontan iyileştiğinden antibiyotik gerektirmemektedir. Erizipel benzeri eritem dışında purpurik döküntüler, anjiyonörotik ödem, yüz ya da gövdede yaygın eritem, avuç içi ve ayak tabanlarında soyulma ile iyileşen eritem, Raynoud fenomeni, subkutan nodüller, tekrarlayan oral aftlar, psöriazis ve eritema nodozum da AAA'da görülebilen mukokutanöz lezyonlardır (1).



Şekil 2.2 Erizipel benzeri eritem (69)

2.7.6. Skrotal tutulum

Hastaların çok az bir kısmında izlenen skrotal tutulum genellikle tek taraflı, birkaç saat ile 4 güne kadar değişen sürelerde devam edebilmektedir. Etkilenen bölgede ateş, hassasiyet ve kızarıklık izlenir. Genellikle sekelsiz olarak 12-24 saat sonra kaybolur. Akut skrotum ve testis torsiyonuyla ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Opere edilen vakalarda testis ve epididimin normal, tunica vaginalisin ise kalın ve hiperemik olduğu izlenmiştir (39, 68, 70).

2.7.7. Vaskülitler

AAA tanılı hastalarda Poliarteritis nodosa (PAN) ve Henoch Schönlein Purpurası(HSP) gibi vaskülitlerin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada AAA tanılı hastalarda HSP sıklığı %7,2, PAN vaskülitinin sıklığının ise %0,8 olduğu belirlenmiştir. AAA ile birlikteki HSP'lerin çoğunun AAA kliniğinden önce başlaması nedeni ile HSP geçiren çocuklarda AAA mutlaka araştırılmalıdır. Vaskülitin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da immün kompleksler üzerinde durulmaktadır (71).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında PAN daha küçük yaşlarda ortaya çıkarken sıklıkla perirenal hematomla beraber görülmektedir. Ani başlayan karın ağrısı, karında palpabl kitle, hipotansiyon ve hemoglobin düşmesi perirenal hematomun önemli belirtileridir. Bu nedenle özellikle erken yaşta ortaya çıkan PAN ve renal hematom varlığında AAA mutlaka araştırılmalıdır. AAA ve Behçet Hastalığının birbirine benzeyen bazı özellikleri ve birlikte görüldüklerine dair yayınlar vardır ancak aralarındaki ilişki net olarak bilinmemektedir (71, 72).

2.7.8. Kas bulguları

AAA tanılı hastalarında kas ağrıları da izlenebilmektedir. Hafif kas ağrıları olarak ve hastaların yaklaşık %20 sinde görülen bu durum çoğunlukla geceleri olur, fiziksel egzersiz ile özellikle alt ekstremitelerde ağrı yerleşir ve dinlenmeyle genellikle iki gün içinde geriler. Febril miyalji ise ciddi yaygın miyalji, uzamış ateş ve periton irritasyon bulguları olmayan karın ağrısı ile karakterizedir ve 6 haftaya kadar uzayabilir. Yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve lökositoz saptanır. Ayırıcı tanıda kolşisin toksitesi sonucu gelişen nöropati ve myopati akılda tutulmalıdır. Kortikosteroidler tedavide oldukça etkindir (73, 74)

2.7.9. Nörolojik tutulum

Nörolojik tutulumlar içinde en sık görülen bulgu baş ağrısıdır. Hastalar sık olarak ataklara eşlik eden baş ağrılarından yakınırırlar. Nadiren aseptik menenjit de bildirilmiştir (15).

2.7.10. Splenomegali ve hepatomegali

AAA'lı hastaların %30-50'sinde splenomegali, %3 'ünde hepatomegali bildirilmiştir. Hepatomegali genellikle amiloid birikimi sonucuyla görülürken; splenomegali amiloidoz olmadan da saptanabilmektedir. Splenomegalinin inflamasyona reaktif olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (75, 76). Kolestatik sarılık da %5 oranında izlenebilirken prognozu kötü seyretmektedir(77).

2.7.11. Gebelik ve fertilité

İnfertilite özellikle kolşisin kullanmayan kadınlarda %30 oranında izlenmektedir. İnflamasyona sekonder gelişen pelvik yapışıklıklara abdominal atakların neden olduğu düşünülmektedir. AAA'da hastalığı bağlı erkek fertilitésinin etkilenmediği düşünülse de kolşisinin sperm yapımı ve fonksiyonu üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. AAA hastalarında kolşisinin olumsuz etkileri birkaç küçük çalışmada bildirilirken, deneysel çalışmalarda kolşisinin rutin plazma düzeylerinin 3000 katında sperm motilitesi üzerinde inhibitör etkisi görülmüştür (78).

2.7.12. Amiloidoz

Ailevi Akdeniz Ateşinin en ağır bulgusu karaciğerde üretilen SAA proteininin yıkım ürünü olan amiloid A proteininin dokularda depolanması sonucu gelişen amiloidozdur. AAA tanılı hastalarda önemli bir mortalite nedenidir (79). Amiloidoz; primer ve sekonder amiloidoz olmak üzere ikiye ayrılır. Primer amiloidoz AL (Amiloid Light Chain-hafif zincir amiloid) immunglobulin hafif zincirlerinden oluşur. Sekonder amiloidoz ise AA (Amiloid Associated) nonimmunglobulin proteinden oluşur. Bu protein karaciğerde inflamasyona cevap olarak üretilen Serum Amiloid A'nın terminal parçasından oluşmaktadır. AAA'da görülen amiloidoz; AA tipi sekonder amiloidozdur. Nadiren AAA hastalarında renal amiloidoz ilk ve tek belirti olarak ortaya çıkabilmektedir. (80). Renal amiloidoz progresif nefropatiye yol açarak hastalarda asemptomatik proteinüri ile başlayıp nefrotik düzeyde proteinüri ve son dönem böbrek yetmezliği gibi ağır tablolara neden olabilmektedir. Son

dönem böbrek yetmezliği tedavisiz hastalarda proteinüri başlangıcından 2 ile 13 yıl sonra görülmektedir (25). Amiloid birikimi ayrıca dalak, karaciğer, gastrointestinal sistemde, kalp, tiroid ve testislerde de görülmektedir. Gastrointestinal sistem amiloidozlu hastalar genellikle ishal ve emilim bozukluğu ile başvurur.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının görüldüğü toplumlarda amiloidoz prevelansının atakların sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsız olduğu kabul edilmektedir. Amiloidoz birikiminin tekrarlayan sistemik inflamasyona mı bağlı olduğu ya da altta yatan genetik mutasyonun süreci ne kadar etkilediği belirsizliğini korumaktadır. Kolşisin keşfinden önceki dönemde 40 yaş ve üzeri AAA hastalarında amiloidoz insidansı %60-75 olarak bildirilmiştir (25). Düzenli kolşisin kullanımı hastalarda amiloidoz insidansını belirgin şekilde azaltmış olmasına rağmen özellikle hastalığın yaygın olduğu veya kolşisine erişim sınırlı olduğu toplumlarda amiloidoz komplikasyonları ciddi bir sorun oluşturmaktadır (1, 59). Ülkemizde yapılan çok merkezli iki çalışmada amiloidoz sıklığı %12,9 ve %8,6 olarak bildirilmiştir (28, 81). Amiloidoz gelişimi için diğer risk faktörleri erkek cinsiyet, etnik köken (özellikle Doğu Akdenizdeki hastalar) ve pozitif AA amiloidoz aile öyküsünün varlığıdır. Ailede amiloidoz öyküsü bulunması amiloidoz gelişme riskinin 6 kat arttığı bildirilmiştir. MEFV gen mutasyonlarından sık görülen M694V ve V726A mutasyonu taşıyan hastalarda amiloidoz ve komplikasyonlarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Kolşisinin AAA tedavisinde kullanılmadığı dönemlerde de tüm hastalarda amiloidoz görülmemesi; etnik köken, kalıtım ve çevrenin amiloidoz riskini etkileyen faktörler olduğunu destekleyen bulgulardır (82, 83).

Serum amiloid A'nın plazmada yüksek miktarlarda bulunması AA proteinlerinin depolanmasına yol açmakta olduğu bilinse de bu yüksek SAA konstantrasyonları amiloidoz gelişimini göstermemektedir. Amiloidozda tanı yöntemi biyopsidir. Böbrek biyopsisi tanıda doğruluk oranı en yüksek olan yöntemdir. Karakteristik özelliği hemotoksilen-eozin boyama ile mezengial matrikste eozonofilik amorf depozitlerin izlenmesidir. Rektal submukozal biyopsi ise %70-80 doğruluk oranı ile şüpheli vakalarda en sık başvuru olan tanı yöntemidir. AAA tanısında dişeti ve kemik iliği biyopsileri kullanılmaktadır (84).

Amiloidoz gelişiminde erken dönemde idrarda proteinüri izlenmektedir. Bu nedenle AAA tanılı hastalar düzenli aralıklarda tam idrar tetkiki ile takip edilmeli proteinüri saptanan hastalarda mutlaka biyopsi ile amiloidoz varlığı araştırılmalıdır. Düzenli kolşisin kullanımının amiloidoz gelişimini engellediği, hatta gelişen amiloidozu bile gerilettiği bilinmektedir (28).

2.7.13.Diğer

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalardan elde edilen veriler doğrultusunda hastalığın ara sıra ortaya çıkan ataklardan çok daha fazlası olduğu düşünülmektedir. Özellikle ataksız dönemde saptanan artmış akut faz reaktanları hastalığın kronik otoinflamatuvar bir süreç olduğunu göstermektedir. Çocuklarda bu durum kronik normositik-normokromik anemi, splenomegali, azalmış kemik yoğunluğu, kalıcı olarak yükselmiş fibrinojen seviyeleri ve eritrosit sedimentasyon hızı ve büyüme geriliği gibi klinik inflamasyon belirtileriyle yansımaktadır (85-88).

2.8. Laboratuvar Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi için kesin tanı koydurabilecek bir laboratuvar testi yoktur. Ataklar sırasında lökosit sayısı, fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4, SAA, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP gibi akut faz reaktanları yüksek bulunur. Atak sonrasında genellikle normal değerlere gerilerler. Tanı için atak anında yüksek olan değerlerin atak sonrasında normale gerilemesi daha anlamlı kabul edilmektedir. Atak sırasında hematüri veya proteinüri de saptanabilmektedir. Ancak atak sırasında trombositoz görülmemekte ve ferritin düzeyleri artmamaktadır (89). Atak döneminde IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri de yüksek bulunurken, IL-6'nın ataklar arasındaki dönemde de yüksek olması devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceğini düşündürmüştür (5, 54, 89).

C-Reaktif Protein, 120 kDa ağırlığında, non-kovalent bağlı, beş özdeş alt birimden meydana gelen, "pentraxin" ailesinden, bir prototip "akut faz proteini"dir. CRP, sistemik inflamasyonun sık kullanılan ve oldukça hassas olan bir serum belirtecidir. CRP sadece inflamasyonun bir göstergesi değildir; klasik kompleman

yolunun aktivasyonu yoluyla, enfeksiyona karşı konak savunmasına katkıda bulunan bir proinflamatuvar aracı olarak da işlev görebilir. Karaciğerden IL-6 tarafından kontrol edilerek salgılanmaktadır (89).

Serum Amiloid A, AA amiloidozisde depolanan fibröz proteinin prekürsör proteinidir. SAA, inflamasyona sekonder oluşan IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin etkisiyle karaciğer hücrelerinde sentezlenir, bundan dolayı uzun süreli inflamasyonda SAA düzeyinde artış olur. Aynı zamanda akut faz belirleyicilerinden olan SAA, kronik inflamatuvar uyarı ile daha yüksek değerlere ulaşır. Hem CRP hem de SAA, kolşisin tedavisi alırken bile ataksız dönemlerde Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastaların %30-90'ında artmıştır. Ayrıca, *MEFV* mutasyonlu asemptomatik taşıyıcılarda da bu proteinlerin seviyelerinin arttığı görülmüştür. Bu da klinik olarak etkilenmemiş görülen hastaların da subklinik enflamasyona sahip olduğu anlamına gelmektedir (3,4, 89).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında ataksız dönemlerde serum homosistein ve LpA konsantrasyonlarının arttığını saptanmıştır. Subklinik inflamasyon belirteçleri olan yüksek homosistein ve LpA seviyelerinin ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği ve dolayısıyla kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (8).

Beta-2 mikroglobulin (b-2MG), düşük molekül ağırlıklı (11800 dalton) bir glikoproteindir. Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunur ve HLA- Class I molekülünün bir parçasıdır. Özellikle diyalize bağlı böbrek hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar ve neoplazilerde b-2MG düzeyleri yükselmektedir. İnflamatuvar bir hastalık olan AAA'da b-2MG artışı önemli tanı, tedavi ve takipte bir yol gösterici bir belirteçtir (90).

Ataklar sırasında geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir. Amiloidozu olmayan hastalarda idrar tetkikleri genellikle normaldir (15, 91).

2.9. Tanı

Ailesel Akdeniz Ateşi için spesifik bir tanı yöntemi yoktur. Tanı klinik bulgular, aile öyküsü, diğer hereditör periyodik ateş sendromlarının ekarte edilmesi ve kolşisin tedavisine cevaba göre konur. Hastaların atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi tanıda önemlidir. Hastanın etnik kökeni, atak dönemlerinde fibrinojen, CRP, lökosit sayısı, ESH ve SAA gibi akut faz belirteçlerinin yükselip atak sonrası dönemde normal seviyelerine inmesi tanı açısından önemlidir. MEFV gen mutasyon analizi kesin tanı koydurmaz. Sadece şüphelenilen hastalarda tanının desteklenmesi için kullanılır (2).

İlk kez 1967 yılında Sohar tanı kriterlerini geliştirmiştir. Daha sonra ise kısa süreli serözit ve ateş ataklarının varlığı, amiloidoz gelişimi ve kolşisin tedavisine alınan yanıt göz önüne alınarak Tel Hashomer tarafından yeni tanı kriterleri (Tablo 2.1) geliştirilmiştir (25). 1998’de Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen başka bir kriter seti (Tablo 2.2) de bulunmaktadır (92). Yalçinkaya ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada AAA’da yeni tanı kriterleri (tablo 2.3) oluşturulmuştur. Bu kriterler Tel-Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısallık yaklaşımında eksiklikleri olması sebebiyle geliştirilmiş ve hastaların klinik tanı almasında kolaylık sağlaması amaçlanmıştır (2).

Tablo 2.1 Tel-Hashomer AAA Tanı Kriterleri

Majör Kriterler -Tekrarlayıcı poliserözit ve ateşli ataklar -Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz -Sürekli kolşisin tedavisine iyi cevap
Minör Kriterler -Yineleyen ateşli ataklar -Erizipel benzeri eritem -Birinci derece akrabalarda AAA varlığı

Kesin Tanı: 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriter

Şüpheli Tanı: 1 majör ve 1 minör kriter

Tablo 2.2 Livneh Kriterleri (92)

Majör Kriterler 1.Yaygın Peritonit 2.Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 3.Yalnız ateş 4.Plörit (tek taraflı) veya perikardit 5.Eksik (inkomplet) abdominal ataklar
Minör Kriterler 1.İnkomplet abdominal ağrı atakları 2.İnkomplet göğüs atakları 3.İnkomplet artrit atakları 4.Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı 5.Kolşisine iyi yanıt
İnkomplet Ataklar 1.Vücut ısısının <38 derece 2.Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat – 1 hafta) 3.Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması 4.Lokalize abdominal ataklar 5.Spesifik eklemlerden başka tutulumu
Destekleyici Kriterler 1.Ailesinde AAA bulunması 2.Etnik köken 3.Atakların 20 yaşından önce başlaması 4.Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi 5.Atakların kendiliğinden geçmesi 6.Atakların arası semptom olmaması 7.Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, sedimentasyon, fibrinojen, SAA artışı) 8.Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri 9.Gereksiz laparotomi veta apendektomi öyküsü 10.Akraba evliliği

Kesin tanı: 1 major kriter ve en az 2 minör kriter veya

1 minör 5 destekleyici kriter veya;

1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5' inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

Tablo 2.3 Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri (2)

ATEŞ: Aksiller sıcaklık >38C, 6-72 saat süren, >3 atak
KARIN AĞRISI: 6-72 saat süren, >3 atak
GÖĞÜS AĞRISI: 6-72 saat süren, >3 atak
ARTRİT: 6-72 saat süren, >3 atak, oligoartrit
Ailede AAA öyküsü olması

Yukarıdakilerden 2 veya daha fazla kriterin olması ile tanı konulur.

2.10. Ayırıcı Tanı

Multisistemik klinik bulgunun görülmesi sebebiyle ayırıcı tanı yapılırken pek çok hastalık göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 2.4). Bu hastalıklar arasında akut batın yapabilen cerrahi hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, akut intermittant porfiriya, pankreatit, abdominal epilepsi ve vaskülitler sayılabilmektedir. Ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken ve dikkatle değerlendirilmesi gereken diğer bir hastalık grubu ise tekrarlayan ateş sendromlarıdır (Tablo 2.5) (15).

Tablo 2.4 Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar

Ateşli karın ağrısı atakları	Ateşsiz karın ağrısı atakları
Piyelenofrit İdrar yolu infeksiyonları Kolesistit Pelvik infamatuvar hastalık Pankreatit Behçet Hastalığı İnflamatuvar barsak hastalıkları Hiper IgD sendromu (HIDS) Kronik divertikulit/ apandisit	Nefrolitiazis Kolelitiazis Peptik ülser Ovulasyon\menstruasyon Orak hücreli anemi Abdominal epilepsi Hereditör anjioödem Porfiri Abdominal anjina
Sadece ateşli ataklar	Göğüs ağrısı atakları
PFAPA HIDS Crohn hastalığı Alerjik reaksiyon Sıklık nötropeni Lenfoma Malarya	İnfeksiyöz Plöroperikardit Otomimmün Plöroperikardit Rekürren benign perikardit Rekürren pulmoner emboli Plöropnömoni
Eklem atakları	Skrotal ataklar
Behçet hastalıkları Reiter sendromu Spondiloartropati Sarkoidoz Juvenil idiyopatik artrit Gut Menisküs yırtığı Septik artrit Romatizmal ateş	Testis torsiyonu Epididimit Orşit Behçet hastalığı

Tablo 2.5 Periyodik ateş sendromları ayırıcı tanı (15)

	PFAPA	HIDS	TRAP	FCU/MWS	AAA
Kalıtım	?	OR	OD	OD	OR
Gen	?	MVK	TNFSFIA	CIAS1	MEFV
Başlangıç yaşı	Okul öncesi	Bebeklik	Değişken	Neonatal/bebeklik	Çocukluk çağı
Atak süresi	3-6 gün	3-5 gün	Günler-haftalar	<24 saat	12-72 saat
Ataklar arası süre	3-6 hafta	Haftalar- aylar	Haftalar-aylar	Değişken	Haftalar- aylar
Kusma	+	+			+
İshal	+	+	+		
Karın ağrısı	++	+	+		
Peritonit	++		+		
Plörit	+		++		
Döküntü		++(değişken)	++(gezici)	++(ürtiker)	Erizipel benzeri
İşitme			Sağırılık		
Mukozal tutulum	Aftöz ülserler, farenjit	Aftöz ülserler			
Eklemler tutulumu	Artralji	Artralji, oligoartrit	Artralji	Artralji	Monoartrit
Baş ağrısı	+	+	++	+	
Miyalji		Nadir	++	+	Nadir
Lenfadenopati	++	++	+		
Splenomegali		+	+		
Amiloidoz			+	FCU+ MWS++	+
Tanıda kullanılan testler		Serum IgD ve IgA'da yükseklik	Serum çözünebilen TNFRSFIA		Kolşisin cevabı

PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu, HIDS: HiperIgD sendromu, TRAP: Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom, MWS: Muckle-Wells Sendromu, FCU: Ailesel Soğuk Ürtikeri, TNFRSFIA: Tümör Nekrozis Faktör reseptörü süper ailesi Tip 1A

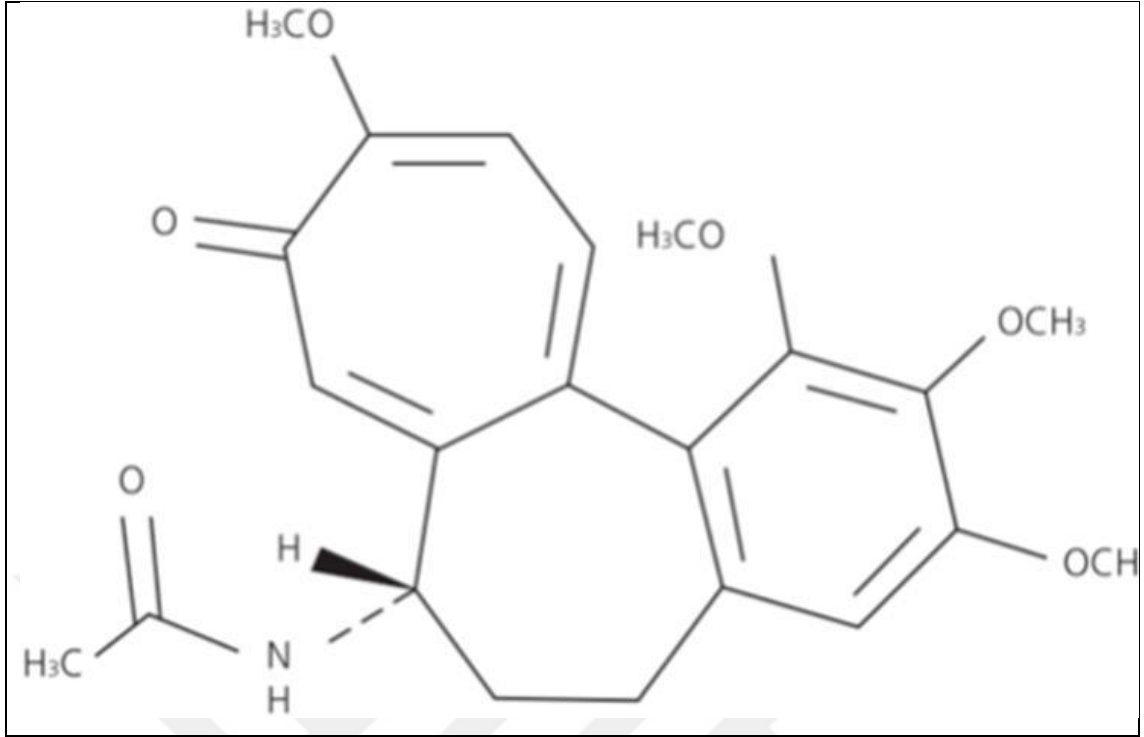
2.11 Tedavi

Ailevi Akdeniz Ateşi tedavisinin amacı, akut atakları azaltmak, ataklar arasındaki subklinik inflamasyonu en aza indirmek ve amiloidozun gelişmesini ve ilerlemesini önlemektir. 1972 yılına kadar olan süreçte AAA tedavisine yönelik psikoterapi, antibiyotik tedavisi, düşük yağlı diyet, analjezik, klorokin, fenilbutazon gibi ilaçlar denenmesine rağmen belirgin bir sonuç alınamamıştır. 1967 yılında Sohar ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada oral ve intravenöz kolşisin kullanımı etkisiz olarak belirtilmiştir (25). 1967 de yapılan çalışmada bildirilen kolşisinin etkisizliğinin tedavinin akut atak sırasında verilmesine bağlı olduğunu düşünen Emir Özkan ve Goldfinger'ın 1972 yılında, eşzamanlı olarak yayınladıkları çalışmalarında olumlu sonuçlar bildirmesinden günümüze kadar geçen süreçte AAA hastalarındaki ana tedavi kolşisindir (21, 22).

2.11.1 Kolşisin tedavisi

Kolşisin insanların yüzyıllardan beri bitkilerden elde ederek kullandığı bir ilaçtır. Özellikle colchicum autumnale (acı çiğdem) bitkisinin toprak altında kalan soğan kısmı ve zambakgillerden Gloriosa superba kolşisin içerir. "Colchicum" adı bu bitkilerin bolca bulunduğu ve günümüz Gürcistan topraklarında bulunan efsanevi Colchis vadisinden gelmektedir.

Kolşisin ile ilgili ilk yazılı belge Ebers papirüsüdür (MÖ 1500). Bugünkü Çukurova bölgesinde doğan Yunanlı botanikçi Pedanius Dioscorides, De Materia Medica kitabında "colchicum" isminde bildirdiği bitkinin artiküler ağrılar için kullanıldığını anlatmaktadır. Baron von Störck (1763), kolşisinin gut ve ödem tedavisinde etkin olduğunu bildirmiş, kendisi de gut hastası olan Benjamin Franklin (1706-1790) kolşisini ABD'ye tanıtan kişi olmuştur. 1820 yılında Pelletier ve Caventou bitkiden kolşisini izole etmişlerdir. Fakat ilacın kimyasal yapısı Corrodi ve Hardegger tarafından ancak 1955 yılında belirlenmiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Kolşisinin biyokimyasal görünümü (93)

Kolşisinin nötrofillerdeki mikrotübüllerle etkileşerek onları depolimerize eder, ağızdan alındıktan sonra granüositlerde birikir. Pyrinin daha çok granüositlerde üretildiği ve mikrotübüllerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Birçok farklı çalışmada lökositlerdeki yüksek doz kolşisin ile lökositlerin adezyon, mobilizasyon ve lizozom degranulasyonu gibi fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ancak en güçlü etkisinin lökosit kemotaksisinde olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte kolşisinin polimorfonükleer hücreler tarafından üretilen inflamatuvar sitokinlerin serum düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Kolşisinin lökositlere olan bu özel affinitesinin nedeni ise bilinmezliğini korumaktadır (94).

AAA tedavisinde iki temel amaç vardır. Birincisi klinik atakları önlemek, ikincisi kronik subklinik inflamasyonu, akut faz reaktanlarından özellikle SAA proteininin yükselmesini ve amiloid A birimi ile diğer uzun dönem komplikasyonlarını engellemektir. Atakları azaltarak yaşam kalitesinin iyileştirilmesi çoğu hastada ulaşılabilir bir hedeftir. Bununla birlikte, özellikle M694V için homozigot mutasyonu gibi şiddetli AAA formları olan hastalarda

atakların tamamen kesilmesi mümkün olmayabilir. Ataklar arasında normal SAA düzeyi hastalarda amiloidoz gelişimini büyük ölçüde engelleyebilmektedir. Bu durum özellikle ailesinde AA amiloidoz öyküsü olan hastalarda önemli bir hedeftir (95).

Kolşisin tedavisi, AAA tanısı konulur konulmaz hemen başlatılmalı ve hayat boyu sürdürülmelidir. Bununla birlikte, birkaç (beşten fazla) yıldır asemptomatik olan ve ataksız dönemlerde dahi yüksek akut faz yanıtın olmadığı, nadir heterozigot AAA mutasyonuna sahip hastalarında kolşisini kesmek mümkün olabilir (96, 97). Çocuklarda kolşisin dozu vücut ağırlığına ve hastanın yaşına göre düzenlenir. Çocuklarda altı yaşa kadar 0,3-1,8 mg/gün; 6-12 yaş arası çocuklarda 0,9-1,8 mg/gün; 12 yaş ve üzeri adolesan yaş grubunda 1,2-2,4 mg/gün dozunda; günde iki doza bölerek kullanım önerilmektedir. Basitçe 5 yaşından küçük çocuklarda 0,5 mg/gün; 5-10 yaş arası çocuklarda 1 mg/gün; 10 yaşından büyük çocuklarda 1,5 mg/gün ile tedavi başlanabilir. Atakları devam eden, kolşisinden fayda görmeyen hastalarda tercihen 0,25 mg/gün dozunda artışlarla en fazla 2 mg/güne kadar yükseltilebilir. Eğer hastanın kullandığı ilaç dozu 1,5 mg/gün geçiyor ise doz ikiye bölünebilir. Sadece atak sırasında kolşisin alındığında etkili değildir. Ana etkisi düzenli kullanıldığında görülmektedir. Bazen yalnızca tek bir dozun bile atlanması atağa sebep olabilmektedir. Kolşisin tedavisi bu nedenle yaşam boyu sürmekte ve büyük bir titizlikle uygulanması gerekmektedir. Böbrek nakli olanlar, amiloidoz gelişenler daha yüksek dozlarda 2mg/gün'ün üzerinde kolşisin tedavisine ihtiyaç duyabilmektedir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise tedavi izleminde dikkat edilmelidir. Ağır böbrek yetmezliği olan (Glomerüler filtrasyon hızı; GFR<10ml/dk) hastalarda doz %50 azaltılmalıdır (98).

Özkaya ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama kolşisin dozu $0,03 \pm 0,02 \text{ mg/kg/gün}$ ve $1,16 \pm 0,45 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 5 yaş altı çocukların 16-20 yaşlarındaki ergenlere kıyasla 2,5-3 kat daha fazla doz ihtiyacı olduğunu gösterilmiştir (99).

Kolşisinin kollojen transportunu inhibe edebilmesi nedeniyle uzun dönem kullanımından sonra AAA hastalarındaki amiloidoz sıklığında ciddi düşüş olduğu

gözlemlenmiştir. Tedavi ile amiloidoza bağlı proteinüride azalma veya kaybolma sağlandığı görülmüştür (94).

Terapötik doz aralığında güvenli bir ilaç olan kolşisinin en sık görülen yan etkilerinden olan gastrointestinal yan etkilerin doza bağımlı olduğu düşünülmektedir. Kolşisinin laktoz emilim bozukluğuna yol açan enzim inhibisyonu ve hafif steatoreye yol açması gastrointestinal yan etkilerden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Gaita kıvamında yumuşama, ishal, karın ağrısı ve karında şişkinlik görülebilir. İshal süresince hastanın kolşisin düzeyi azaltılabilir, ishal geçtiğinde ise hastanın dozu kullanılan doza yükseltilebilir. Diğer sık karşılaşılan yan etkiler ise; transaminaz yüksekliği, laktoz intoleransı, myopati, nöropati, pansitopeni ve nadiren olabilen erizipel benzeri döküntüdür (28, 94).

Kolşisin tedavisinin büyüme ve gelişme geriliğinin aksine kilo alımını artırdığı ve büyümeyi hızlandığı gösterilmiştir (100).

Kolşisin karaciğerdeki sitokrom P450 sistemi ile metabolize olduğu için bu enzimleri etkileyen makrolidler ve siklosporin ile etkileşime girebileceği akılda tutulmalıdır. Kolşisin toksikasyonu dehidratasyon, şok, akut böbrek yetmezliği, alopesi, kemik iliği yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma, epileptik konvulziyonlar ve ölüme sebep olabilir. Kolşisin intoksikasyonuna bağlı ölümlerin 7 mg/gün dozunun üzerine çıktığında görüldüğü bildirilmiştir. İlacın birçok yaşamsal organı etkilemesi nedeniyle toksikasyonun tedavisi zordur ve tedavi çoğunlukla destekleyicidir (94, 98).

Kolşisinin 6 ay uzun süre maksimum tolere edilen dozda verilmesine rağmen ayda bir veya daha fazla atak geçirmeye devam eden hastaların kolşisine yanıt vermediği veya kolşisin direnci olduğu düşünülmelidir (95). Kolşisin direnci maksimum tolere edilen kolşisin dozunun alınmasına rağmen 3 ay boyunca her ay bir atak geçirilmesi veya akut faz reaktanlarından en az ikisinde artış (CRP, ESH ve SAA'da artış) olmasıdır (101).

2.11.2 IL-1 antagonist tedavisi

Ailevi Akdeniz Ateşi patogeneğinde IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış sekresyonlarının olduğu gösterildikten sonra kolşisin dirençli AAA hastaların tedavisinde IL-1 antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Kanakinumab yüksek affiniteli monoklonal IL-1 β antikorudur ve 4 haftalık yarılanma ömrüne sahiptir. IL-1 β 'ya bağlanarak reseptör ile iletişimi engeller böylelikle fonksiyonel olarak sitokin biyoaktivasyonunu inhibe eder. Rilonacept uzun etkili bir IL-1 inhibitörüdür. Anakinra IL-1 reseptör antagonist rekombinant formudur ve IL-1 reseptörüne bağlanarak hem IL-1 α hem de IL-1 β aktivasyonunu engeller. Birçok küçük seri çalışmasında anakinranın sistemik amiloidozlu hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Anti-TNF ve anti-IL6 gibi diğer biyolojik ajanlar AAA tedavisinde önerilen diğer ajanlar olmakla birlikte henüz bu ajanlarla ilgili yeterli kontrollü çalışma bulunmamaktadır (102, 103).

2.12. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığının Ağırılığının Değerlendirilmesi

AAA'da hastalık ağırlık değerlendirilmesi için en sık kullanılan skorlamalar Pras ve Mor skorlama sistemleridir. Pras skorlama sisteminde hastalığın başlangıç yaşı, aylık atak sayısı, artrit akut ya da uzamış olma durumu, erizipel benzeri eritemin olup olmadığı, amiloidoz gelişip gelişmediği ve kullandığı kolşisin dozuna göre hastalara belirli puanlar verilmekte ve bu puanlamaya göre hastalık hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılmaktadır (104). Mor skorlama sistemi ise hastalığın başlangıç yaşı, erizipel benzeri eritemin olup olmadığı, hastalık seyri boyunca ve ataklarda tutulan bölge farklılığı ve plevra tutulumu ile gerçekleşen atak sayısı göz önünde bulundurularak yapılan skorlama sistemidir (105). Pras ve Mor skorlama sistemlerinin değerlendirildiği çalışmada iki hastalık skorlama sisteminin çocuklarda duyarlılık ve özgüllüğü karşılaştırılmış; her iki skorlama sisteminin de istatistiksel olarak birbirleriyle tutarlı olmadığı gösterilmiş ve çocuklarda yeni bir hastalık ağırlık skorlama sisteminin geliştirilmesi gerektiği savunulmuştur (106).

2016 yılında Demirkaya ve arkadaşları Uluslararası AAA grubu uzmanlarının geliştirdiği AAA'lı hastalarda hastalık şiddetinin belirlenmesinde

ortak bir görüş sağlamak için geniş kabul görecektir rehberi (ISSF) bildirdiler. AAA hastaları için 9 parametre ile 10 puan üzerinden yapılan bir skorlama sistemi geliştirdiler (Tablo 2.6) (107)

Tablo 2.6 Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Ağırlık Skorlama Sistemi (107)

Kriter	Puan
1) Kronik sekel (amiloidoz, büyüme gelişme geriliği, anemi, splenomegali)	1
2) Organ disfonksiyonu (nefrotik düzeyde proteinüri, AAA ilişkili)	1
3) Organ yetmezliği (kalp, böbrek vb. AAA ilişkili)	1
4a) Atak sıklığı (1 ayda ortalama 1 yada 2)	1
4b) Atak sıklığı (1 ayda ortalama atak sıklığı 2'den fazla)	2
5) Ataksız dönemde, son ataktan 2 haftadan uzun artmış akut faz reaktanı (CRP, SAA, ESR, Fibrinojenden herhangi biri)	1
6) Tek akut atakta birden fazla bölge tutulumu (perikardit, plevrit peritonit, sinovit, ELE, testis tutulumu, miyalji)	1
7) Hastalık seyri boyunca 2' den farklı tipte atak varlığı (izole ateş, perikardit, plevrit, peritonit, sinovit, testis tutulumu, miyalji)	1
8) Atak süresi (1 yılda en az 3 tane 72 saatten uzun süren atak)	1
9) Bacak ağrısı (uzun süre ayakta kalma ile ve / veya egzersiz ile ortaya çıkan, diğer sebeplerin dışlandığı ağrı)	1

2 ve altı puan hafif, 3-5 puan orta, 6 ve üzeri puan ciddi hastalık olarak sınıflandırılmaktadır.

2.13. Oral Mukoza ve Eksfoliatif Sitoloji

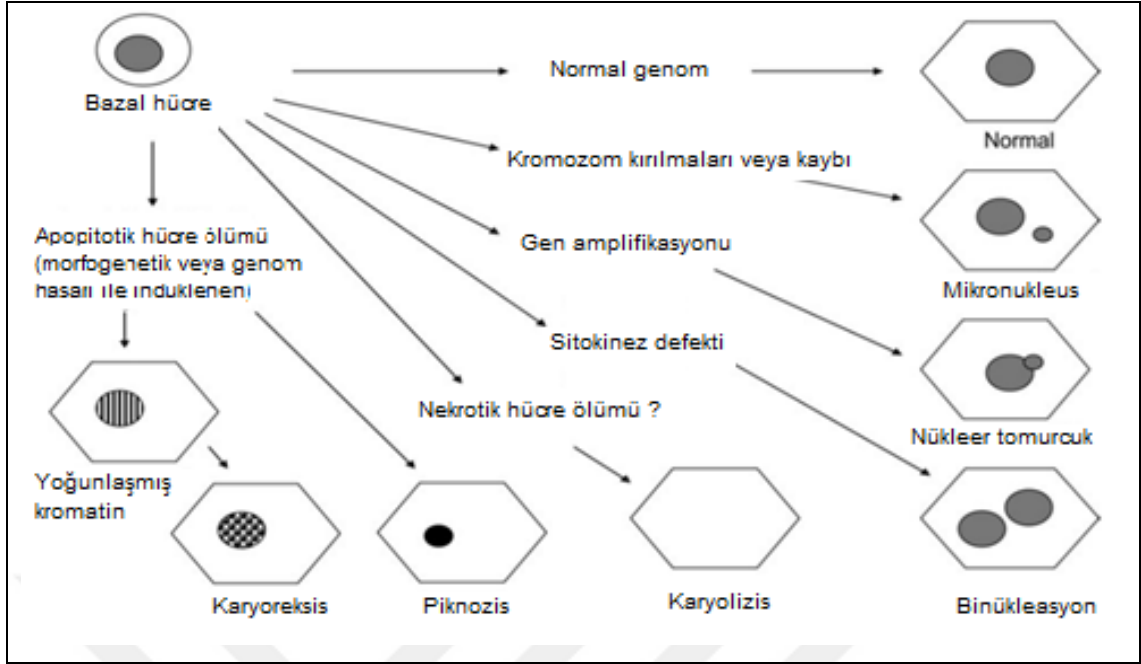
Oral mukoza epitel dilde endoderm, dudak, yanak, diş eti, vestibulum oris, damak ve ağız tabanında ise ektodermden köken almaktadır. Dudakların iç kısmı, yanaklar, dilin alt yüzeyi, ağız tabanı ve yumuşak damak non-keratinize epitel ile kaplı iken dil dorsum, sert damak ve diş eti epiteli keratinize epitel ile kaplıdır (108).

Bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar, immün sistem değişiklikleri, diyabetes mellitus, Behçet hastalığı gibi sistemik otoinflamatuvar hastalıklar,

neoplaziler alkol ve sigara gibi kronik alışkanlıkların ağız mukozasında değişikliğe yol açtığı bilinmektedir. Oral mukozadaki lezyonları teşhisi için kullanılan tekniklerin çoğunu insizyonel ve eksizyonel biyopsiler oluşturur. Özellikle çocuk hastalarda biyopsi işleminin zorluğu non-invaziv ve ağrısız bir işlem olan eksfoliatif sitolojinin uygun bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir (9-11, 109-111).

Eksfoliatif sitoloji temelde boyanmış ve fikse edilmiş smear hücrelerinin mikroskopik olarak incelenmesi esasına dayanır. Bu teknik ile incelenen örneklerin kullanılan yazılım aracılığıyla objektif ölçümleri ve aynı zamanda görüntülerin kaydı da yapılabilir. Ayrıca bu teknikle hücrelerin yapısındaki değişikliklere bakılarak diyabet gibi ağız ilgilendiren bozuklukların erken teşhisinde bize yardımcı olmakta ve böylece hastalar yönlendirilebilmektedir. Böylelikle oral eksfoliatif sitoloji hastalığın kontrolü, teşhisi ve önlenmesinde önemli rol oynar (9, 110-112)

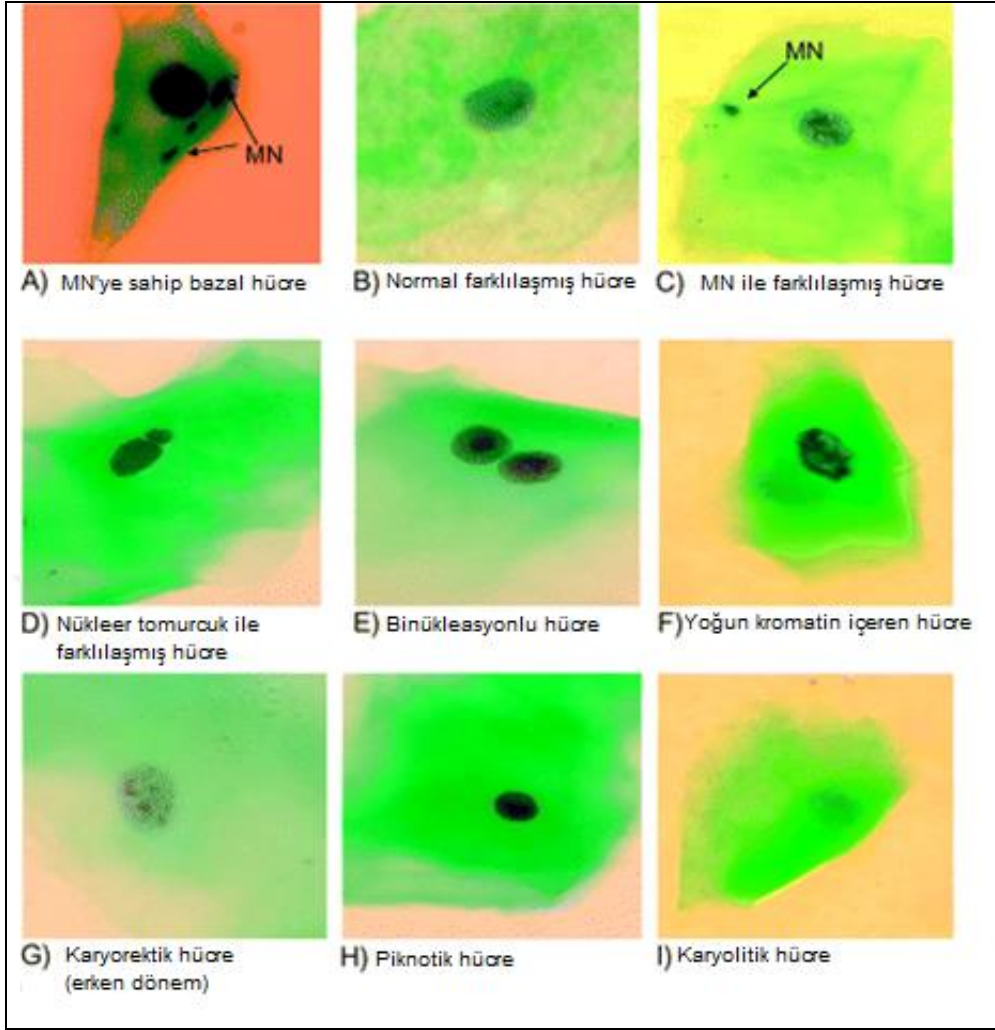
Oral eksfoliatif sitolojide hücreler ağız yıkama yoluyla doğal olarak, fırça (cytobrush) yardımıyla veya mukozanın kazınması gibi yöntemlerle toplanabilirler. Maksimum miktarda hücre toplanmasına ve toplanan bu hücrelerin mikroskop camına uniform olarak yayılması bu teknikte önemlidir. Oral lezyonların doğru tanımlanabilmeleri amacıyla nükleer DNA içeriğinin incelenmesi ve bilgisayarlı görüntü analizi ile nükleer ve sitoplazmik alan ve volüm ölçümleri gibi kantitatif teknikler uygulanmaktadır. Bilgisayarlı görüntü analizi ile eksfoliye mukoza hücrelerinin sitomorfometrisi de incelenebilmektedir.



Şekil 2.4 Mukoza hücrelerinin sitomorfolojik değerlendirmesi (113)

Tolbert ve arkadaşları oral mukoza hücrelerinin sitomorfometrik değerlendirmesi için kriterler belirlemiştir. Bu kriterler, bazal hücreleri nükleer morfolojisine göre normal ve anormal olarak kabul edilen hücreler arasında ayırım yapabilmeyi hedeflemektedir (Şekil 2.4) (114). Anormal kabul edilen nükleer morfolojilerin DNA hasarı veya hücre ölümünün bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Bazal hücrelerin nükleus/sitoplazma oranı, bazal hücrelerden farklılaşarak meydana gelen normal hücrelere göre daha büyüktür (Şekil 2.5 A). Homojen olarak boyanmış bir çekirdeğe sahiptir ve farklılaşmış bazal hücrelere (normal hücreler) kıyasla boyut olarak daha küçüktür. Bazal hücreler mikronükleus (MN) içerebilir. Normal farklılaşmış hücreler; genellikle oval veya yuvarlak şekilli, tek tip boyanmış bir çekirdeğe sahiptir (Şekil 2.5 B). Bazal hücrelerden daha büyük boyutları ve daha küçük nükleus/sitoplazma oranı ile ayırt edilirler. Bu hücrelerde çekirdek dışında DNA içeren yapılar görülmez. Bu hücrelerin bazal hücrelere göre terminal olarak farklılaştığı kabul edilir çünkü bu popülasyonda mitotik hücre gözlenmez. Mikronükleuslu hücrelerin hem bir ana çekirdeği hem de mikronükleuslar olarak adlandırılan bir veya daha fazla küçük çekirdeği vardır (Şekil 2.5 A ve C). MN'ler genellikle yuvarlak veya ovaldir ve çapları ana çekirdeğin çapının 1/3 ile 1/16'sı arasında değişebilir. MN'li hücreler

genellikle bir MN içerir. MN'li hücrelerdeki çekirdekler, normal hücrelerin veya ölmekte olan hücrelerin morfolojisine (yani yoğun kromatin hücreler) sahip olabilir. Mikronükleusların varlığı, nükleer bölünme sırasında meydana gelen kromozom kaybı veya parçalanmanın göstergesidir (115). Nükleer tomurcuklu hücrelerde (Şekil 2.5 D) nükleer tomurcuk ve çekirdek genellikle çok yakındır ve birbirine bağlı gibi görünürler. Nükleer tomurcuk, çekirdek ile aynı morfolojiye ve boyama özelliklerine sahiptir; bununla birlikte, çapı ana çekirdeğin çapının $\frac{1}{2}$ ile $\frac{1}{4}$ ü kadar değişebilir. Bu morfolojiye yol açan mekanizma bilinmemekle birlikte, amplifiye DNA veya DNA onarım komplekslerinin ortadan kaldırılmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (116). Binükleasyonlu hücrelerin bir yerine iki çekirdeği vardır (Şekil 2.5 E) Çekirdekler genellikle birbirine çok yakındır. Çekirdekler normal hücrelerde gözlenenle aynı morfolojiye sahiptir. Bu hücrelerin önemi bilinmemektedir, ancak son nükleer bölünmeyi takiben başarısız sitokinezin göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Yoğunlaşmış kromatin hücreleri nükleuslarında benekli veya çizgili bir görünüme sahip olan yoğunlaşmış veya kümelenmiş kromatin bölgeleri vardır (Şekil 2.5 F). Bu hücreler, kesin olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen, apoptozun erken evrelerinde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Karyoreksiz nükleer kromatin agregasyonunun (yoğunlaştırılmış kromatin hücrelere göre) daha ileri bir görünümü ile karakterizedir, bu da çekirdeğin parçalanmasına yol açmaktadır (Şekil 2.5 G). Apoptozisin geç aşamalarında ortaya çıktığı düşünülse bile henüz kesin olarak kanıtlanamamıştır. Piknotik hücreler tek tip fakat yoğun bir şekilde boyanmış nükleer materyale sahip küçük bir çekirdeğe sahiptir (Şekil 2.5 H). Nükleer çap, normal farklılaşmış hücrelerdeki bir çekirdeğin üçte ikisi kadardır. Piknotik hücrelerin kesin biyolojik önemi bilinmemekle birlikte, bu hücrelerin bir tür hücre ölümü geçirdiği düşünülmektedir; ancak, kesin mekanizma bilinmemektedir. Karyolitik hücrelerde çekirdek DNA'dan tamamen yoksundur. Bu hücreler nükleusu yokmuş gibi görünür (Şekil 2.5 I). Hücre ölümü sürecinde geç bir aşamayı temsil etmeleri muhtemel olmasına rağmen yine kesin olarak kanıtlanmamıştır (113).



Şekil 2.5 Farklılaşmış bazal hücreler (113)

Cowpe ve arkadaşları 1985 yılında Papanicolaou boyası ile boyanmış smearlarda nükleus ve sitoplazmik alan oranı ile malign değişiklikleri tespit edilebileceğini ileri sürmüştür (117). Ogden ve arkadaşları oral kanserlerin erken tanısı için eksfoliatif sitolojiyi önermişler ve nükleer alan (NA), sitoplazmik alan (CyA) ve nükleer alan/sitoplazmik alan (NA/CyA) değerlerinin sitomorfometrik olarak ölçülmesiyle objektif sonuçlara ulaşılabileceği gösterilmiştir (118). Alberti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 2 diyabetli hastalarda nükleer alanlarda bir artış olduğunu ve NA/CyA oranlarının arttığını göstermişlerdir (9). Benzer şekilde Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada binükleasyon ve nükleer membran düzensizliğinin kontrol grubuna göre daha sık izlendiği gösterilmiştir (119). Kronik inflamasyon ile ilişkili hastalıkların seyri sırasında da oral mukoza

hücrelerinde sitomorfometrik değişiklikler meydana gelmektedir (11). Behçet hastalığı gibi otoimmün inflamatuvar hastalığa sahip hastalarda yapılan bir çalışmada nükleer alan, sitoplazmik alan ve çekirdek-sitoplazma oranının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (10). Öz ve arkadaşlarının 44 genital kandidiazisi olan ve 44 sağlıklı kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada; candida ile enfekte grupta mikronükleus, binükleasyon ve perinükleer halo sıklığı ile NA/CyA oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (120). Paraizo ve arkadaşları 20 orak hücre anemisi tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada hasta grupta nükleus alanının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptamışlardır (12).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Grupları

Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Uygulama ve Araştırma Hastanesi Genel Pediatri ve Adölesan polikliniğinde AAA tanısı ile takip edilen 4 yaş-18 yaş arasındaki, en az 6 aydır kolşisin kullanan hastalar elektronik bilgi belge yönetim sistemi üzerinden tarandı. Veri tabanına kayıtlı telefon numaralarından hastalar arandı. AAA tanısıyla takip edilen hastaların tamamı (toplam 67 hasta) arandı. Hastalara ve/veya ebeveynlerine çalışmanın içeriği, amacı, bireysel ve bilimsel faydaları anlatıldı. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ve katılımı onaylayan ilk 40 hasta ebeveynlerinden yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı reddeden 8 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Dört hastaya kolşisin başlanmaması, 4 hastanın atak döneminde olması, 2 hastada tip 1 diyabetes mellitus, 1 hastada Behçet Hastalığı tanısı olması üzerine çalışma dışı bırakıldı. Sağlıklı kontrol grubu için toplam 42 aile ve çocuk ile görüşüldü. 8 olgu çalışmaya katılmayı kabul etmedi. 2 olgu ek hastalığının bulunması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Toplam 40 AAA tanılı hasta, 32 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

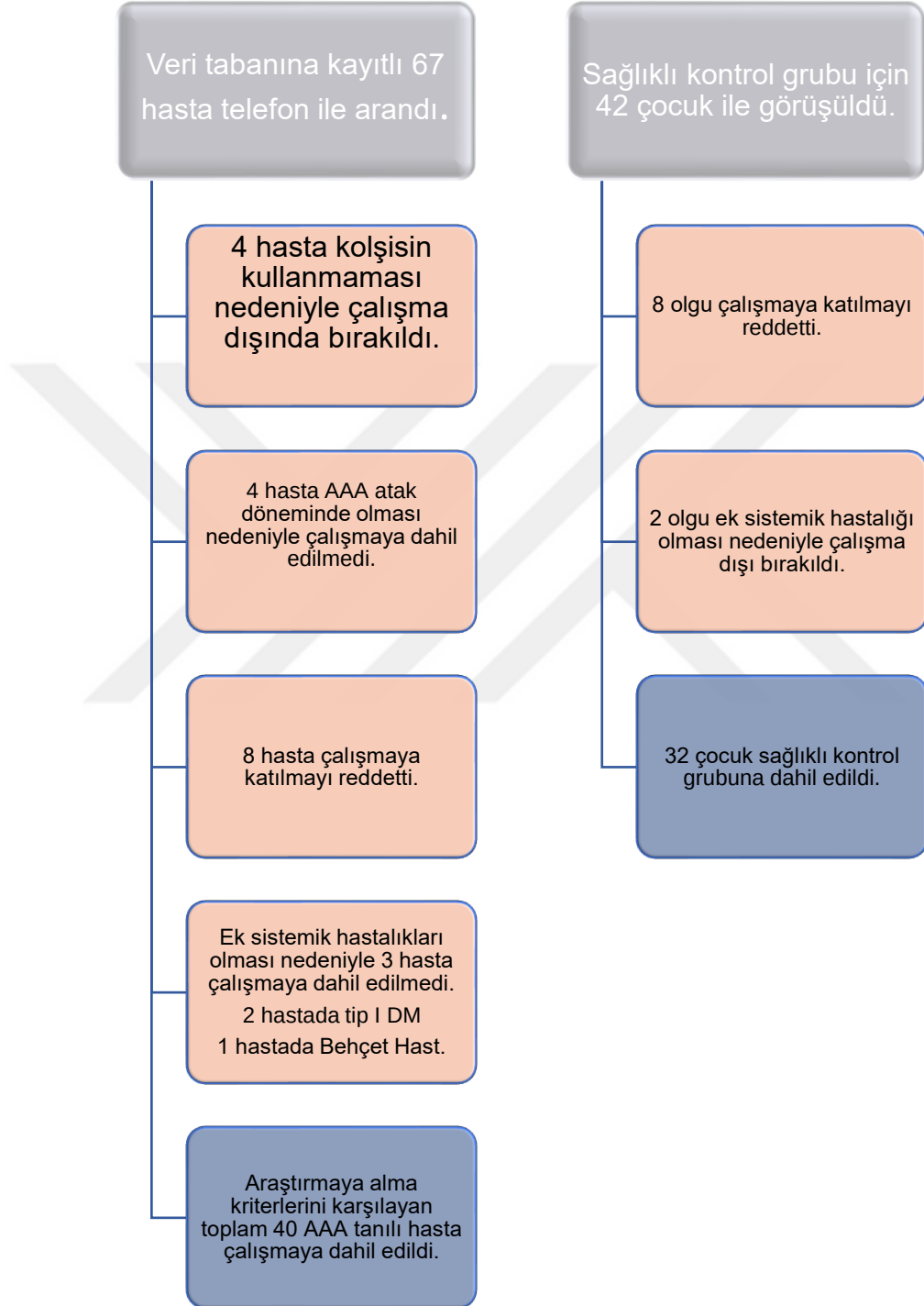
Araştırmaya alma ölçütleri.

- 4-18 yaş arasında AAA tanısıyla takip ediliyor olmak
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak
- AAA hastalığının ataksız döneminde olmak
- Ağız mukoza sitolojisinde değişikliğe neden olan ek romatolojik, hematolojik ve enfeksiyöz hastalıkların olmaması
- Ağız içi hijyeni ile ilgili hastalığının bulunmaması
- Kolşisin dışında ilaç kullanım öyküsünün bulunmaması
- Sitomorfometrik değerlendirme için gerekli olan ağız su ile gargara yapacak koordinasyona sahip olma

Araştırmaya almama ölçütleri:

- Çalışma için onam vermemek

- 4 yaşımdan küçük olmak
- 18 yaşımdan büyük olmak



Şekil 3.1 Çalışma grupları ve çalışma dışı bırakılan olgular

3.2 Veri Toplama Araçları

3.2.1 Antropometrik ölçümler

Tüm olguların vücut ağırlığı ve boy ölçümleri Genel Pediatri Polikliniği'nde yapıldı. Ağırlık ölçümü sabah aç karnına, ayakkabılar çıkartıldıktan ve sadece iç çamaşırları varken, boş mesane ile yapıldı. Boy ölçümü manuel olarak stadiometre ile yapıldı. Ağırlık ve boy ölçümü için ONCOMED Electronic Body Scale SC-105 kullanıldı. Boy persentilinin belirlenmesi için Türk çocuklar için olan büyüme eğrileri kullanıldı (121). Tüm antropometrik ölçümler aynı yöntemle ve aynı kişi tarafından yapıldı.

3.2.2 Sosyodemografik ve klinik veri formu

Araştırma ekibi tarafından hazırlanan formda olgunun doğum tarihi, cinsiyeti, yaşadığı yer, anne-baba doğum yerleri, akrabalık durumu, boy, kilo, bilinen ek kronik hastalığının olup olmadığı sorgulandı. Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda ise ayrıca hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, semptomları, ilaç başlama zamanı, ilacı düzenli kullanıp kullanmadığı, ilacın dozu, tedavi yanıtı, MEFV gen mutasyon tipi, herhangi bir komplikasyon gelişip gelişmediği dosyalarından tarandı.

3.2.3 Ailevi Akdeniz Ateşi İçin Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi (ISSF):

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının şiddet skorlaması için hastalarımıza 9 başlıktan oluşan ISSF uygulandı; bu ölçek kronik sekel, organ disfonksiyonu, organ yetersizliği, atak sıklığı, atağın süresi, ataksız periyotlarda artmış akut faz reaktan yüksekliği, egzersizle bacak ağrısı, hastalığın seyri sırasındaki atak tipleri ve tutulumlarını içermektedir.

1) Kronik sekel (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegaliyi içerir): 1 puan

2) Organ disfonksiyonu (AAA ile ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri): 1 puan

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

Toplam skor: 10 puan

6 ve üstü puan: şiddetli hastalık,

3-5 puan: orta şiddetli hastalık,

2 ve altı puan: hafif şiddette hastalık

3.2.4 Oral Eksfoliatif İnceleme

Çalışmaya katılmayı kabul eden ataksız dönemdeki AAA tanılı hastaların bukkal ve dil dorsumundan örnek alınmadan önce ağızlarını su ile gargara yaparak temizlemeleri istendi. Bu nedenle su ile gargara yapamayacak olan 4 yaş altı ve koordinasyonu olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ardından cytobrush fırça (Medbar, smear fırçası 21101) yardımı ile dil dorsumu ve bukkal mukozadan alınan smear örnekleri lam (HistoBond, beyaz, buzlu) üzerine yayıldı

ve saf alkol ile fikse edildi. Sonrasında Papanicolau metodu ile boyama işlemine başlandı.

Boyama Metodunun Uygulanması

1. %95'lik etanolde 15 dakika tespit edildi
2. Çeşme suyuna 10 defa daldırıldı. (Hidrasyon)
3. Hematoksilen Harris Çözeltisi'nde 2 dakika boyandı.
4. Çeşme suyuna 10 defa daldırıldı.
5. Asit alkol çözeltisi hızlıca birkaç kez daldırılıp çıkarıldı.
6. Çeşme suyuna 10 defa daldırıldı.
7. %95'lik etanole 10 kez daldırıldı (dehidrasyon). Ayrı şalelerde 2-3 defa aynı işlem gerçekleştirildi.
8. Papanicolaou, OG-6 boyasında 2 dakika boyandı.
9. %95'lik etanole 10 kez daldırıldı (dehidrasyon). Ayrı şalelerde 2-3 defa aynı işlem gerçekleştirildi.
10. Papanicolaou, EA-50 boyasında 5 dakika boyandı.
11. %95'lik etanole 10 kez daldırıldı (dehidrasyon). Ayrı şalelerde 2-3 defa aynı işlem gerçekleştirildi.
12. Hava ile kurumaya bırakıldı.

Elde edilen numuneler Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık uygulama ve Araştırma Hastane Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde bulunan ışık mikroskobunda (SOIF B203 Binoküler Laboratuvar Mikroskobu) incelendi. 40'lık büyütme ile elde edilen görüntüler bilgisayar ortamına bir video-kamera (Celestron Digital Microscope Imager 2MP) aracılığı ile aktarıldı. Işık mikroskobu üzerine monte edilmiş, renkli video-kamera yardımıyla bilgisayar monitörüne aktarılan görüntülerin, özel bir bilgisayar programı (Celestron S-viewer Software) kullanılarak analizi yapıldı. Ölçüm yapılacak alan, ışık mikroskobunda seçildi. Daha sonra 20X büyütmede görüntü netleştirilip sabitlendi ve 40X büyütmede ölçüme başlandı. Ölçümlerde hücre nükleus ve sitoplazma çevresi mouse ile işaretlendi. Her hastadan bukkal ve dil dorsumundan yapılan yayma

örneklerinden ayrı ayrı 20'şer toplamda 40 hücre ölçümü yapıldı. Hücrelerin tekrar sayılmasının önüne geçmek için tarama sağdan sola sonrasında aşağı ve yukarı olacak şekilde sistematik örnekleme yolu seçildi. Çalışmada toplam 2800 hücre değerlendirildi. Her hücrenin nükleus genişliği ve uzunluğu ölçüldü. Sitomorfolojik değerlendirmesi de yapılan hücrelerin nükleus ve sitoplazmalarına ait ortalama alanları ve çevre uzunlukları bilgisayar yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplandı. Her hücrenin sitomorfolojik değerlendirmesi yapılarak karyoreksis, karyolizis, karyopiknozis, mikronukleus, binukleasyon, perinukleer halo açısından durumu değerlendirildi. Olgulara ait değerler, protokol numarasından oluşan dosya adıyla kaydedildi.

3.2.5 DMFT indeksi

Ağızda bulunan diş çürüğünün değerlendirilmesinde, çürük, kayıp ve dolgulu diş sayısını gösteren dmft/DMFT (decayed, missing, filled teeth) indeksi kullanılmaktadır. Bu indekste, süt dişleri ve daimî dişler ayrı ayrı değerlendirilirken d=süt dişinde çürük, D=daimî dişte çürük, m=süt dişinde kayıp, M=daimi dişte kayıp, f=süt dişinde dolgu, F=daimi dişte dolgu olarak gösterilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) diş çürüklerini çok düşük (0.0-1.1 DMFT), düşük (1.2-2.6 DMFT), orta (2.7-4.4 DMFT), yüksek (4.5-6.5 DMFT), çok yüksek (>6.6 DMFT) olmak üzere 5 grupta sınıflandırmaktadır (122).

DMFT= Saptanan çürük diş sayısı + dolgulu diş sayısı + Çürük nedeniyle çekilmiş diş sayısı

3.2.6 Oral pH Ölçümü

Oral pH, su ile gargara sonrasında indikatör kağıdı (Whatman 1 dispenser, EU) ile dil üzerinde temas ettirildi. Renk değişiminin ölçekteki karşılığı oral pH değeri olarak kabul edildi.

3.2.7 Ağız hijyeni ve diş sağlığı ile ilgili anket

Çalışmaya katılan olgulara diş fırçalama durumu, diş fırçalama sıklığı ve diş hekimine başvuruyla ilgili toplamda 3 soru soruldu (EK-2).

3.2.8 Kan tetkiklerinin elde edilmesi

Hastalardan alınan kan örnekleri prospektif olarak toplandı. Serum amiloid A, CRP, lipoprotein a ve IL-6 düzeyi için sarı kapaklı vakumlu plastik jelli tüp içerisine 3 cc venoz kan alındı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisinde bulunan santrifüj cihazında (YUDA 800D santrifüj cihazı, Çin) 10 dk süre ile 3500 r.p.m'de santrifuj edildi. Daha sonrasında kalan serum kısmı eppendorf tüplerine alınarak uygun şartlarda, Biyokimya Laboratuvarı içerisinde bulunan soğutucu içerisinde -40°C uygun şartlarda saklandı. Numuneler toplandıktan sonra kuru buz ile -80°C' de uygun ortam ısısı sağlanarak Elisa kitlerinin satın alındığı firma olan LIGAND BİYOTEKNOLOJİ LTD. ŞTİ. laboratuvarına nakledildi. IL-6, CRP, Serum amiloid A ve LpA gibi araştırma parametreleri laboratuvarında bulunan Biotek-ELx808(Winooski, Vermont, ABD) marka ELISA cihazında çalışılmıştır. Tüm konsantrasyon/absorbsiyon grafik eğrileri ve sonuçlarla ilgi hesaplamalar Biotek-ELx808 cihazına (Winooski, Vermont, ABD) ait program üzerinde yapılmıştır. IL-6, CRP, SAA ve Lp-a düzeyleri için SunRedBio marka hazır kit (Shanghai Sunredbio Technology Co,Ltd, Çin) kullanıldı. Tüm ölçümler üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde gerçekleştirildi.

3.2.8.1 IL-6, CRP, SAA ve LpA ölçümü

1. Örnekler, ölçüm yapılmadan bir gece önce 4°C sıcaklıktaki buzdolabına alındı.
2. ELISA yöntemi ile çalışılmadan önce serum örneklerinin 1,5 saat oda ısısında beklemesine izin verildi. Daha sonra örnekler vorteks kullanılarak karıştırıldı.
3. Standart kuyulara: 50 µl seyreltilmiş standart kondu ve sıfır kuyusuna 50 µl Standart/örnek seyreltici eklendi daha sonra da 50 µl biyotinlenmiş antijen

Çalışma solüsyonu eklendi. Örnek kuyulara: 50 µl örnek ve 50 µl biyotinlenmiş antiġen çalışma solüsyonu eklendi.

4. Yavaşça sallandı ve ELISA pleytinin üştü kapatılıp +37°C'de 60 dakika inkübasyon yapıldı.

5. İlk yıkama: Pleytin üştü dikkatlice çıkarıldı ve sıvı uzaklaştırıldı. Her kuyuya yıkama tamponu eklemek için pleyt kurutuldu ve bırakmadan önce 30 saniye bekletildi. Bu süreç 5 kez tekrarlandı ve kurutuldu böylece yıkama işlemi tamamlandı.

6. Daha sonra standart ve örnek kuyularına 50 µl avidin-HRP eklendi ve pleyt sealer kapatılıp 37°C de 60 dakika inkübasyon yapıldı.

7. İkinci yıkama: İlk yıkamada yapılan işlemlerin aynısı tekrar yapıldı.

8. Renklendirme: Her kuyuya önce 50 µl renkli substrat A ve sonra 50 µl renkli substrat B kondu. Dikkatlice sallanıp karıştırıldıktan sonra renklenme için 10 dakika karanlıkta bekletildi.

9. Reaksiyonu durdurmak için her kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklendi.

10. Ölçüm: Sıfır ayarında blank kuyucuġu kullanıldı ve 450 nm dalga boyunda her kuyucuktaki absorbands değeri (OD değeri) ölçüldü. Ölçüm stop solüsyon eklendikten sonra 10 dakika içinde yapıldı.

11. Hesaplama: Konsantrasyon ve OD değeriine göre standart eġrinin regresyon denklemi hesaplandı. Human IL-6 için sensivite 2.112 ng/L ve tespit aralıġı 3→600 ng/L, Human SAA için sensivite 1.05µg/ml ve tespit aralıġı 2→35µg/ml, Human CRP için sensivite 0.02mg/L ve tespit aralıġı 0,1→6 mg/L ve Human Lp-a için sensivite 4.025 µg/ml ve tespit aralıġı 5→1000µg/ml idi.

3.2.9 Etik Kurul İzni

anakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan 16.07.2020 tarihli, 2011-KAEK-27/2020-E.2000077554 sayılı etik kurul onayı alındı.

3.2.10 İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş, normal dağılıma sahip özelliklerin olgu ve kontrol grupları arası karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip özelliklerin Mutasyon grupları arası karşılaştırılmasında ANOVA (post hoc=LSD), normal dağılmayan karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis (Post hoc=Dunn) testi kullanıldı. Kategorik özelliklerin gruplarla ilişkisi Pearson ya da Kesin Ki kare testi ile incelendi. Nicel değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile hesaplandı. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ve medyan değerleri ile sunulurken, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verildi. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) Windows version 23.0 paket programı kullanılmış ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Araştırmamıza 40 (%55,6) hasta, 32 (%44,4) kontrol grubu olmak üzere toplamda 72 olgu alındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması $11,53 \pm 3,49$ yıl, hasta grubunda ise $9,47 \pm 3,61$ yıl olarak saptandı (Tablo 4.1). Hasta bireylerin yaş ortalaması kontrol grubunda gözlenen yaş ortalamasına kıyasla daha düşük saptandı ($p=0,017$). Diğer özelliklerin hasta ve kontrol gruplarında benzer dağılıma sahip olduğu görüldü ($p>0,05$). Çalışmamıza katılan AAA tanılı hastalarda erkek/kadın oranı 1.6/1 olarak tespit ettik.

Tablo 4.1 AAA ve kontrol grubunun sosyodemografik ve antropometrik özellikleri

	AAA grubu ORT $\pm$ SS	Kontrol grubu ORT $\pm$ SS	Test	p
Yaş (yıl)	9,47 $\pm$ 3,61	11,53 $\pm$ 3,49	t=-2,45	0,017
Ağırlık persentil	60,38 $\pm$ 21,22	51,56 $\pm$ 22,43	t=1,71	0,092
Boy persentil	58,58 $\pm$ 24,62	52,58 $\pm$ 25,8	t=1,01	0,318
Erkek/Kız	25/15	13/19	Ki Kare=3,42	0,650

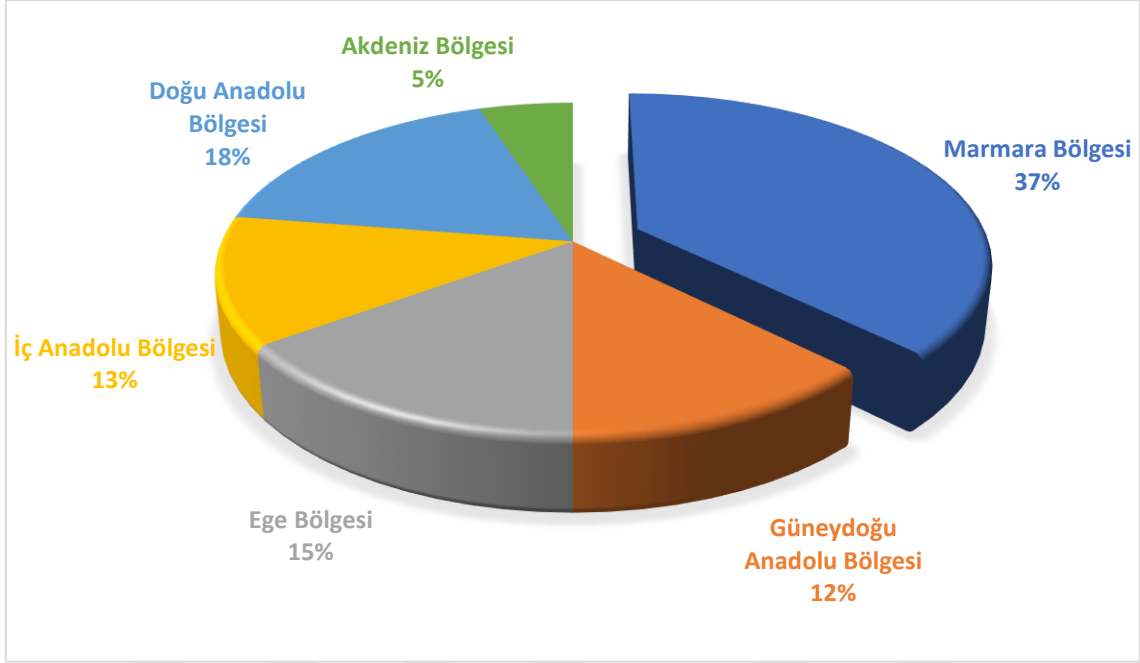
SS:Standart Sapma, ORT: ortalama

Tablo 4.2 AAA tanılı hastalarımızın illere göre kökenleri

Şehirler	n (%)
Çanakkale	15 (37,5)
Gaziantep	4 (10)
Muğla	3 (7,5)
Van	3 (7,5)
Niğde	3 (7,5)
Elazığ	2 (5)
Konya	2 (5)
Muş	2 (5)
Aydın	1 (2,5)
Mardin	1 (2,5)
Malatya	1 (2,5)
Adana	1 (2,5)
Osmaniye	1 (2,5)
Balıkesir	1 (2,5)

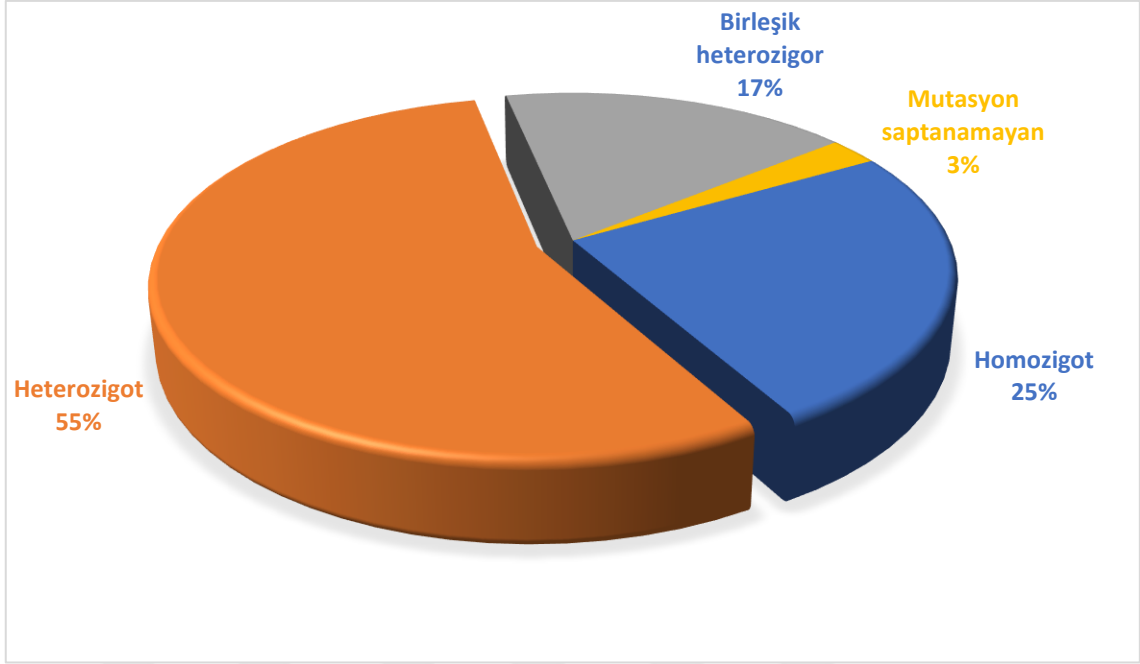
n: sayı, %:sütun yüzdesi

Hastalarımızın kökenlerinin şehirlere göre olan dağılımı tablo 4.2 de gösterilmiştir. Hastalarımızın %37,5 oran ile büyük çoğunluğunun Çanakkale kökenli olduğu görülmektedir. Çanakkale'yi sırasıyla %10 ile Gaziantep, %7,5 ile Muğla, Van ve Niğde illeri takip etmektedir.



Şekil 4.1 AAA tanılı hastaların kökenlerinin coğrafi bölgelere göre dağılımı

Şekil 4.1'de AAA hastalarımızın kökenlerinin coğrafi bölgelerdeki dağılımına bakıldığında en yoğun Marmara Bölgesi olduğu görülmektedir. Marmara Bölgesini sırasıyla Doğu Anadolu (%18) ve Ege Bölgesi (%15) izlemektedir.



Şekil 4.2 AAA tanılı hastalardaki mutasyon grupları

AAA hastalarımızın mutasyon gruplarına göre dağılımı Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarımızın %25 (n=10) ‘inde homozigot, %55 (n=22)’inde heterozigot ve %17 (n=7)’sinde birleşik heterozigot mutasyon saptanırken %3 (n=1) hastamızda mutasyon saptanamamıştır.

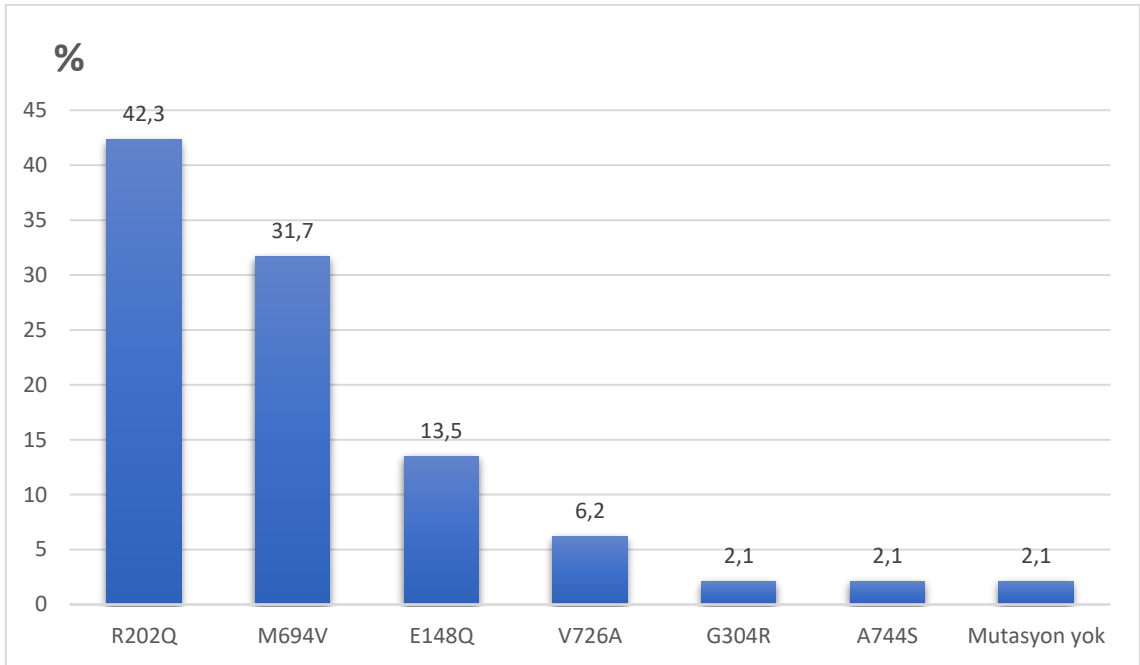
Tablo 4.3 AAA tanılı hastalarda saptanan genetik mutasyonlar

Genetik mutasyon	n (%)
R202Q heterozigot	8 (%20)
R202Q heterozigot + M694V heterozigot	6 (%15)
R202Q homozigot	6 (%15)
E148Q heterozigot	5 (%12,5)
M694V heterozigot	5 (%12,5)
M694V homozigot	3 (%7,5)
V726A heterozigot	2 (%5)
G304R heterozigot	1 (%2,5)
A744S heterozigot	1 (%2,5)

E148Q homozigot	1 (%2,5)
M694V heterozigot + V726A heterozigot	1 (%2,5)
Mutasyon yok	1 (%2,5)

n: sayı, %:sütun yüzdesi

Hastalarımızda saptanan genetik mutasyonlar Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Çalışmamızda AAA grubunda en sık mutasyon R202Q heterozigot mutasyon %20 (n=8) olarak saptandı. %15 (n=6) ile ikinci sıklıkta R202Q homozigot ve R202Q + M694V birleşik heterozigot mutasyon görüldü.



Şekil 4.3 AAA tanılı hastalardaki MEFV mutasyonu allel sıklığı

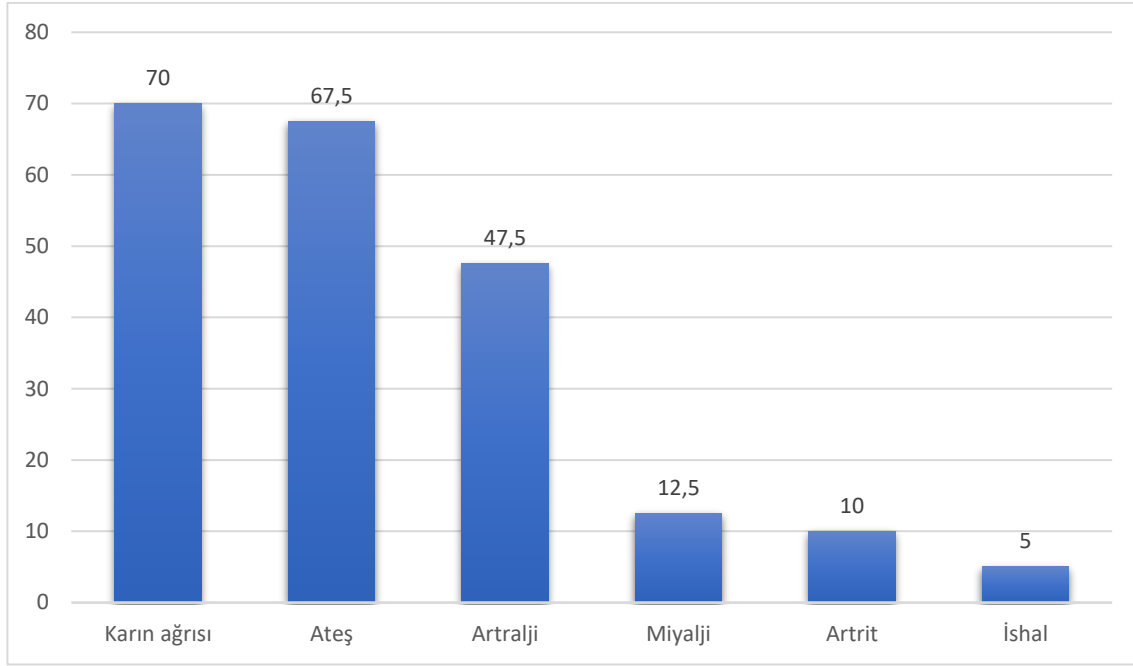
Hastalarımızda görülen mutasyonlar Şekil 4.3'te sıralanarak gösterilmiştir. Çalışmamızda R202Q mutasyonun %42,3 ile daha sık olduğunu tespit ettik. R202Q mutasyonunu sırasıyla M694V (%31,7), E148Q (%13,5) ve V726A (%6,2) mutasyonları takip etti.

Tablo 4.4 AAA tanılı hastalardaki semptomlar

Semptom	n (%)
Ateş + karın ağrısı + artralji	9 (22,5)
Ateş + karın ağrısı	6 (15)
Karın ağrısı	5 (12,5)
Ateş	3 (7,5)
Karın ağrısı + artralji	3 (7,5)
Ateş + artralji	3 (7,5)
Artrit	2 (5)
Ateş + karın ağrısı + kas ağrısı	2 (5)
Ateş + artralji + kas ağrısı	2 (5)
Artralji +karın ağrısı + ishal	2 (5)
Ateş + artrit	1 (2,5)
Karın ağrısı + miyalji	1 (2,5)
Ateş+ artrit+ karın ağrısı	1 (2,5)

n: sayı, %:sütun yüzdesi

AAA tanılı hastalarımızda ateş, karın ağrısı ve artralji beraberliğinin %22,5 (n=9) ile en sık klinik tablo olduğu görüldü. İkinci sıklıkta ateş ve karın ağrısı, üçüncü sıklıkta ise sadece karın ağrısının olduğu saptandı (tablo 4.4).



Şekil 4.4 AAA tanılı hastalardaki semptomlar

AAA hastalarımızın semptomlarını şekil 4.4 de gösterilmiştir. Hastalarımızda saptanan en sık semptom %70 ile karın ağrısı olmuştur. İkinci sıklıkta %67,5 ile ateş görülürken üçüncü sırayı ise %47,5 ile artralji almıştır.

Tablo 4.5 AAA hastalarının klinik özellikleri

	Ort.±SS (min-maks)
Semptomların başlama yaşı (yıl)	3,97±2,62 (0,8-10)
AAA hastalığı tanı alma yaşı (yıl)	6,33±3,17 (1-16)
Kolşisin kullanma süresi (yıl)	3,31±2,53 (0,5-11)
Kolşisin dozu	n (%)
0-0,5 mg	15 (37,5)
0,6-1 mg	22 (55)
1,1-1,5 mg	2 (5)
1,6-2 mg	1 (2,5)
Tedavi yanıt	n (%)
Tam yanıt	23 (57,5)
Kısmi yanıt	17 (42,5)
Düzenli ilaç kullanımı	n (%)
Kullanıyor	33 (82,5)

Kullanmıyor	7 (17,5)
Kolşisin doz artırımı	n (%)
Olmuş	11 (27,5)
Olmamış	29 (72,5)
Ailede AAA öyküsü	n (%)
Var	21 (52,5)
Yok	19 (47,5)
Akraba evliliği	n (%)
Var	5 (12,5)
Yok	35 (87,5)
ISSF skoru	n (%)
Hafif (2 puan ve altı)	18 (45)
Orta (3-5 puan)	15 (37,5)
Ağır (6 puan ve üzeri)	7 (17,5)

n: sayı, %:sütun yüzdesi, SS:Standart Sapma, ORT: ortalama

AAA tanılı hastaların klinik özellikleri tablo 4.5'te gösterilmiştir. Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarımızın semptom başlama yaşı $3,97 \pm 2,62$ yıl olarak tespit edilmiş olup; hastalığın tanı alma yaşı $6,33 \pm 3,17$ yıl olarak saptanmıştır. Hastalarımızın ortalama kolşisin kullanma süresi $3,31 \pm 2,53$ yıldır. Hastalarımızın %12,5 (n=5)'inde akraba evliliği, %52,5(n=21)'inde ise ailede AAA tanılı hasta öyküsü vardı. ISSF skorlamasına göre değerlendirildiğinde hastalarımızın %45 (n=18)'inin hafif, %37,5 (n=15)'inin orta ve %17,5 (n=7)'inin ağır şiddette kliniği olduğunu saptadık.

Tablo 4.6 AAA ve sağlıklı kontrol grupları arasında CRP, SAA, IL-6, Lp-A ortalamaları ve arasındaki ilişki

	AAA grubu ORT $\pm$ SS	Kontrol grubu ORT $\pm$ SS	Test	p
CRP	1,42 $\pm$ 0,31 mg/L	1,23 $\pm$ 0,32 mg/L	U=2,52	0,014
SAA	0,89 $\pm$ 0,19 μ g/ml	0,89 $\pm$ 0,09 μ g/ml	U=492	0,093
IL-6	1,46 $\pm$ 0,44 ng/L	1,37 $\pm$ 0,26 ng/L	U=636	0,964
LpA	0,88 $\pm$ 0,32 μ g/ml	0,88 $\pm$ 0,22 μ g/ml	U=606,5	0,704

SS:Standart Sapma, ORT:ortalama, U değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastaları ve kontrol gruplarında CRP, SAA, IL-6, LpA ortalamalarının karşılaştırılması tablo 4.6'da sunulmuştur. Hasta bireylerin CRP

ortalaması olan $1,42 \pm 0,31$ mg/L ile kontrol grubunda gözlenen CRP ortalamasına ($1,23 \pm 0,32$ mg/L) kıyasla yüksek değerler aldığı ancak tüm olgularımızda CRP değerlerinin normal aralıkta olduğu gözlemlendi ($p=0,014$). Diğer akut faz reaktanlarının AAA ve kontrol gruplarında benzer dağılıma sahip olduğu görüldü ($p>0,05$).

Tablo 4.7 AAA ve sağlıklı kontrol gruplarında diş hekimine gitme ve fırçalama sorularının karşılaştırılması

		AAA grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
Diş fırçalama durumu	Fırçalıyor	35 (87,5)	29 (90,6)	0,606
	Fırçalamıyor	5 (12,5)	3 (9,4)	
Fırçalama sıklığı	Hiç	5 (12,5)	3 (9,4)	0,484
	Ara sıra	20 (50)	12 (37,5)	
	Günde 1 defa	7 (17,5)	5 (15,6)	
	Günde 2 defa	8 (20)	11 (34,4)	
	Günde 3 defa	0 (0)	1 (3,1)	
Diş hekimine gitme durumu	Gidiyor	20 (50)	15 (46,9)	0,792
	Gitmiyor	20 (50)	17 (53,1)	

n: sayı, %:sütun yüzdesi

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hasta ve kontrol gruplarında diş sağlığı ile ilgili soruların karşılaştırılması tablo 4.7’de sunulmuştur. AAA tanılı hastaların %87,5’inin, kontrol grubunun ise %90,6’sının dişlerini fırçaladığı saptandı. Hasta ve kontrol grubunun diş fırçalama sıklığı ile diş hekimine gitme durumunun da benzer dağılıma sahip olduğu görüldü ($p>0,05$).

Tablo 4.8 AAA ve kontrol grubunun DMFT indeksleri ile tükürük pH’larının karşılaştırılması

	AAA grubu ORT $\pm$ SS	Kontrol grubu ORT $\pm$ SS	Test	p
DMFT indeksi	2,60 $\pm$ 2,01	1,88 $\pm$ 1,50	U=521	0,167
Tükürük pH	6,95 $\pm$ 0,88	6,92 $\pm$ 0,94	z=-0,48	0,632

SS:Standart Sapma, ORT: ortalama U değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

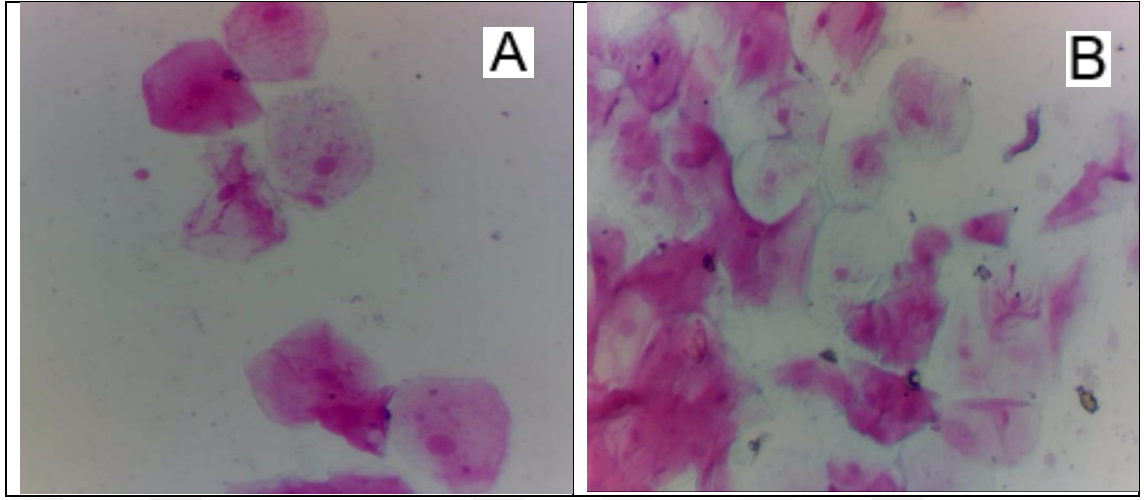
AAA tanılı hasta ve kontrol gruplarında demografik özellikler, DMFT indeks ortalamalarının ve tükürük pH'larının karşılaştırılması tablo 4.8 de sunulmuştur. DMFT indeksi AAA tanılı grupta $2,60 \pm 2,01$, kontrol grubunda ise $1,88 \pm 1,50$ olarak tespit edildi. DMFT indeksleri ile tükürük pH ortalamalarının benzer dağılıma sahip olduğu görüldü ($p > 0,05$).

Tablo 4.9 AAA ve kontrol grubu arasındaki bukkal ve dil dorsum mukoza hücrelerinin sitomorfometrik değerlendirmelerinin karşılaştırılması

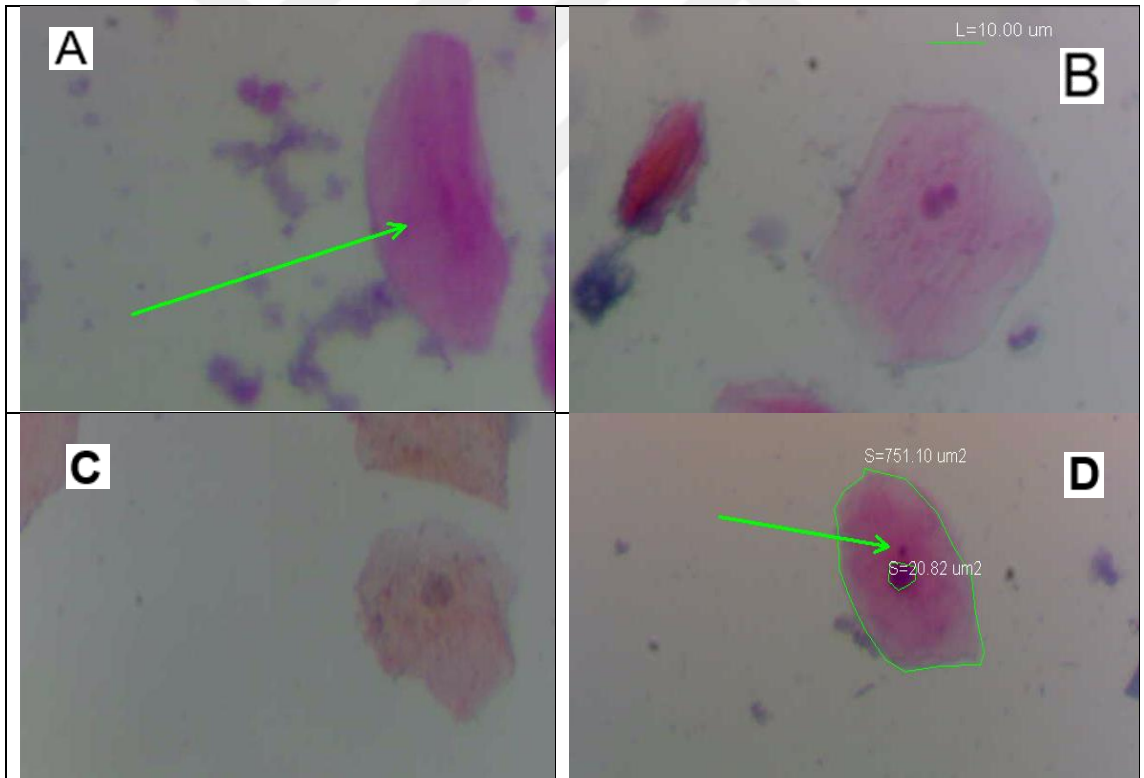
Sitomorfometrik parametre	Site	AAA grubu ORT $\pm$ SS	Kontrol grubu ORT $\pm$ SS	Test	p
Nükleus alanı	bukkal dil dorsum	29,95 $\pm$ 5,83 25,1 $\pm$ 4,27	23,91 $\pm$ 4,05 21,15 $\pm$ 3,86	t=4,98 U=279,5	0,001 0,001
Nükleer uzunluk	bukkal dil dorsum	5,24 $\pm$ 0,57 4,95 $\pm$ 0,84	4,5 $\pm$ 0,37 4,31 $\pm$ 0,6	t=6,41 U=283	0,001 0,001
Nükleer genişlik	bukkal dil dorsum	6,42 $\pm$ 0,9 5,78 $\pm$ 0,9	7,01 $\pm$ 4,58 5,82 $\pm$ 1,06	U=537,5 U=563,5	0,245 0,386
Sitoplazma alanı	bukkal dil dorsum	1199,12 $\pm$ 760,95 862,44 $\pm$ 193,51	1066,16 $\pm$ 184,34 898,03 $\pm$ 248,73	U=624 U=604,5	0,856 0,687
NA/CyA	bukkal dil dorsum	0,03 $\pm$ 0,01 0,03 $\pm$ 0,01	0,03 $\pm$ 0,01 0,03 $\pm$ 0,01	U=298 U=419,5	0,001 0,012
Nükleer çevre	bukkal dil dorsum	33,31 $\pm$ 2,93 30,52 $\pm$ 2,91	29,92 $\pm$ 1,94 27,93 $\pm$ 2,15	U=189 U=304	0,001 0,001
Mikronükleus oranı	bukkal dil dorsum	0,07 $\pm$ 0,05 0,09 $\pm$ 0,07	0,05 $\pm$ 0,05 0,07 $\pm$ 0,05	U=519 U=558	0,154 0,334
Binükleus oranı	bukkal dil dorsum	0,01 $\pm$ 0,02 0,02 $\pm$ 0,06	0 $\pm$ 0,01 0,01 $\pm$ 0,02	U=600 t=0,90	0,377 0,372
Karyoreksis oranı	bukkal dil dorsum	0,24 $\pm$ 0,1 0,19 $\pm$ 0,09	0,16 $\pm$ 0,08 0,12 $\pm$ 0,08	U=347 U=336,5	0,001 0,001
Karyopiknozis oranı	bukkal dil dorsum	0,04 $\pm$ 0,04 0,09 $\pm$ 0,06	0,03 $\pm$ 0,06 0,08 $\pm$ 0,06	U=544,5 U=463,5	0,228 0,339
Karyolizis oranı	bukkal dil dorsum	0,06 $\pm$ 0,07 0,09 $\pm$ 0,08	0,06 $\pm$ 0,07 0,11 $\pm$ 0,08	U=634,5 U=582,5	0,948 0,507
Perinükleer halo oranı	bukkal dil dorsum	0,03 $\pm$ 0,05 0,02 $\pm$ 0,03	0,02 $\pm$ 0,05 0,03 $\pm$ 0,05	U=570 U=560	0,313 0,280

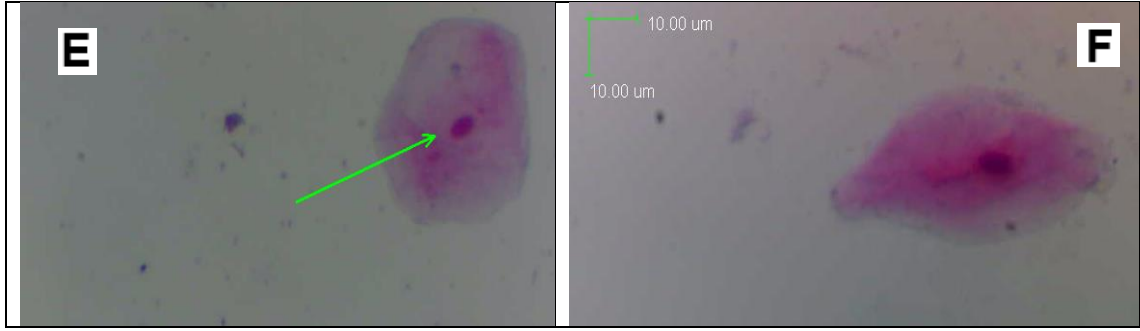
Ölçümlerde alan olarak ifade edilen değerlerin birimi: μm^2 , uzunluk birimi ise μm 'dir. U değeri Mann Whitney U testinden, t değeri Student t testinden elde edildi. SS:Standart Sapma, ORT:ortalama

Ailevi Akdeniz Ateşi ve kontrol grubu arasındaki bukkal ve dil dorsum mukoza hücrelerinin sitomorfometrik değerlendirmesinin (Şekil 4.5 ve 4.6) karşılaştırılması tablo 4.9'da sunulmuştur. Çalışmamızda AAA tanılı hastaların bukkal ve dil dorsum mukoza hücrelerinin nükleus alanı, nükleer uzunluğu, NA/CyA, nükleer çevresi ve karyoreksis sıklığının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek değerler aldığı gözlemlendi ($p < 0,05$).



Şekil 4.5 Bukkal epitel hücreleri (A-Hasta, B- kontrol grubu (Papx40) ile elde edilen görüntüler)





Şekil 4.6 Bukkal (A,C,D) ve dil dorsum (B,E,F) hücrelerinde sitomorfometrik değerlendirme (A-Karyolizis, B- Binukleasyon, C-Karyoreksis, D-Mikronukleus, E-Perinukleer Halo, F-Normal Epitel Hücresi) (Pap x 40)

Tablo 4.10 AAA ve kontrol grupları arasında bukkal ve dil dorsum mukoza hücrelerinin sitomorfometrik değerlendirmesi ile CRP, SAA, IL6, LpA düzeyleri arasındaki ilişki

Sitomorfometrik parametre	Site		CRP	SAA	IL-6	LpA
Nükleus alanı	Bukkal	r	-0,028	-0,006	0,039	-0,007
		p	0,815	0,962	0,744	0,955
	Dil dorsum	r	-0,074	0,009	-0,017	0,058
		p	0,536	0,938	0,891	0,630
Nükleer uzunluk	Bukkal	r	0,536	0,938	0,891	0,630
		p	0,176	0,381	0,094	0,096
	Dil dorsum	r	-0,040	-0,021	0,056	0,161
		p	0,736	0,860	0,639	0,176
Nükleer genişlik	Bukkal	r	-0,061	-0,016	-0,160	0,077
		p	0,613	0,897	0,180	0,520
	Dil dorsum	r	-0,197	0,012	-0,111	-0,052
		p	0,097	0,919	0,353	0,664
Sitoplazma alanı	Bukkal	r	-0,040	-0,097	-0,062	0,028
		p	0,736	0,417	0,605	0,817
	Dil dorsum	r	0,076	-0,102	0,068	0,124
		p	0,524	0,393	0,573	0,298
NA/CyA	Bukkal	r	0,003	0,035	-0,025	-0,099
		p	0,981	0,773	0,834	0,408
	Dil dorsum	r	-0,069	0,102	-0,136	-0,148
		p	0,564	0,394	0,254	0,216
Nükleer çevre	Bukkal	r	0,003	0,006	0,025	0,058
		p	0,977	0,959	0,838	0,628
	Dil dorsum	r	0,014	0,047	0,065	0,116
		p	0,914	0,847	0,735	0,516

		p	0,908	0,696	0,585	0,332
Mikronukleus oranı	Bukkal	r	0,164	-0,059	0,051	0,169
		p	0,168	0,625	0,672	0,155
	Dil dorsum	r	0,146	0,011	0,088	0,283*
		p	0,222	0,926	0,465	0,016
Binukleus oranı	Bukkal	r	0,197	-0,023	0,130	0,070
		p	0,097	0,845	0,277	0,562
	Dil dorsum	r	-0,037	0,149	0,086	0,096
		p	0,756	0,213	0,473	0,423
Karyoreksis oranı	Bukkal	r	-0,147	0,065	0,019	-0,079
		p	0,218	0,588	0,875	0,509
	Dil dorsum	r	-0,228	-0,099	-0,196	-0,329*
		p	0,054	0,410	0,099	0,005
Karyopiknozis oranı	Bukkal	r	0,090	0,027	0,136	-0,005
		p	0,450	0,823	0,256	0,966
	Dil dorsum	r	0,198	-0,026	0,023	-0,092
		p	0,096	0,830	0,845	0,444
Karyolizis oranı	Bukkal	r	-0,095	-0,079	0,046	-0,043
		p	0,430	0,510	0,704	0,722
	Dil dorsum	r	-0,138	-0,079	-0,009	-0,212
		p	0,248	0,507	0,937	0,074
Perinükleer halo oranı	Bukkal	r	0,183	0,233*	0,182	-0,021
		p	0,124	0,049	0,125	0,861
	Dil dorsum	r	0,069	-0,088	0,041	-0,039
		p	0,566	0,461	0,732	0,748

Ölçümlerde alan olarak ifade edilen değerlerin birimi: μm^2 , uzunluk birimi ise μm 'dir. r: Pearson Korelasyon katsayısı, * $p<0.05$

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalar ve kontrol grupları arasında bukkal ve dil dorsum mukoza hücrelerinin sitomorfometrik değerlendirmesi ile CRP, SAA, IL6, LpA arasındaki ilişki tablo 4.10'da sunulmuştur. Buna göre; SAA değeri ile bukkal perinükleer halo oranı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($r=0,233$, $p=0,049$). Lipoprotein-a değeri ile dil dorsum mikronukleus oranı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($r=0,283$, $p=0,016$), dil dorsum karyoreksis oranı arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($r=-0,329$, $p=0,005$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi.

Tablo 4.11 Mutasyon gruplarına göre ISSF skoru arasındaki ilişki

ISSF skoru	Homozigot n (%)	Heterozigot n (%)	Birleşik heterozigot n (%)	Test	p
Hafif	5 (50)	11 (50)	1 (14,3)	Ki kare=5,45	0,245
Orta	2 (20)	9 (40,9)	4 (57,1)		
Ağır	3 (30)	2 (9,1)	2 (28,6)		

n: sayı, %:sütun yüzdesi

Tablo 4.12 Mutasyon gruplarına göre CRP, SAA, IL6, LpA düzeyleri arasındaki ilişki

	Homozigot ORT±SS	Heterozigot ORT±SS	Birleşik heterozigot ORT±SS	Test	p
CRP (mg/L)	^B 1,6±0,3	^B 1,39±0,29	^A 1,21±0,26	KW-H=7,21	0,027
SAA (µg/ml)	^B 1,01±0,32	^A 0,86±0,11	^A 0,82±0,05	KW-H=6,78	0,034
IL-6 (ng/L)	1,41±0,49	1,53±0,48	1,29±0,17	KW-H=1,08	0,581
LpA (µg/ml)	0,95±0,36	0,83±0,33	0,84±0,07	F=0,51	0,604

KW-H değeri Kruskal Wallis F değeri ANOVA testinden elde edildi. ORT: ortalama, SS: Standart Sapma, Satırlardaki (^{A,B}) farklı üst indisler ANOVA post hoc testi (LSD) yada Kruskal Wallis Dunn testi sonucu istatistiksel anlamlılığı ($p<0,05$) ifade etmektedir.

Tablo 4.13 Mutasyon gruplarına göre sitomorfometrik parametreler arasındaki ilişki

Sitomorfometrik parametre	Site	Homozigot ORT±SS	Heterozigot ORT±SS	Birleşik heterozigot ORT±SS	Test	p
Nükleus alanı	Bukkal	30,02±3,49	29,12±6,03	32,95±7,78	F=1,14	0,332
	Dil dorsum	24,97±5,11	23,98±3,25	28,81±4,65	F=3,81	0,032
Nükleer uzunluk	Bukkal	5,37±0,54	5,23±0,66	5,14±0,23	F=0,34	0,717
	Dil dorsum	4,97±0,69	4,78±0,73	5,55±1,2	F=2,38	0,110
Nükleer genişlik	Bukkal	^A 6,15±0,84	^A 6,3±0,91	^B 7,24±0,58	F=4,15	0,025
	Dil dorsum	^A 5,44±0,88	^A 5,63±0,79	^B 6,61±0,77	F=4,89	0,013
Sitoplazma alanı	Bukkal	994,54±178,5	1310,62±1009,0	1117,79±158,18	KW-H=2,56	0,278
	Dil dorsum	852,15±165,0	855,26±225,63	874,08±135,91	F=0,03	0,971
NA/CyA	Bukkal	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	KW-H=1,30	0,521
	Dil dorsum	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0	F=0,42	0,658
Nükleer çevre	Bukkal	33,21±2,07	32,84±3,06	35,13±3,42	F=1,66	0,204

	Dil dorsum	30,00±3,00	29,96±2,61	32,93±3,08	F=3,21	0,052
Mikronukleus oranı	Bukkal	0,08±0,06	0,07±0,05	0,06±0,04	KW-H=0,56	0,752
	Dil dorsum	^A 0,04±0,05	^B 0,1±0,07	^B 0,12±0,04	KW-H=8,95	0,011
Binukleus oranı	Bukkal	0±0	0,01±0,02	0,01±0,02	KW-H=1,99	0,368
	Dil dorsum	0,02±0,03	0,03±0,08	0,02±0,03	KW-H=0,44	0,803
Karyoreksis oranı	Bukkal	0,23±0,08	0,26±0,12	0,22±0,08	F=0,43	0,657
	Dil dorsum	0,19±0,06	0,19±0,08	0,26±0,11	KW-H=2,65	0,266
Karyopiknozis oranı	Bukkal	0,03±0,04	0,03±0,04	0,06±0,04	KW-H=4,42	0,109
	Dil dorsum	0,11±0,07	0,08±0,06	0,1±0,07	KW-H=0,82	0,660
Karyolizis oranı	Bukkal	0,07±0,09	0,06±0,07	0,04±0,04	KW-H=0,16	0,920
	Dil dorsum	0,1±0,07	0,11±0,08	0,04±0,04	KW-H=4,52	0,104
Perinükleer halo oranı	Bukkal	0,03±0,05	0,02±0,04	0,04±0,06	KW-H=0,62	0,733
	Dil dorsum	0,02±0,03	0,02±0,03	0,01±0,02	KW-H=1,24	0,539

Ölçümlerde alan olarak ifade edilen değerlerin birimi: μm^2 , uzunluk birimi ise μm 'dir. KW-H değeri Kruskal Wallis F değeri ANOVA testinden elde edildi. ORT: ortalama, SS: Standart Sapma, Satırlardaki (^{A,B}) farklı üst indisler ANOVA post hoc testi (LSD) yada Kruskal Wallis Dunn testi sonucu istatistiksel anlamlılığı ($p<0,05$) ifade etmektedir.

Mutasyon gruplarına göre ISSF skoru, CRP, IL-6, LpA, SAA ve sitomorfometrik değerlendirmeleri arasındaki ilişki tablo 4.12, tablo 4.13 ve tablo 4.14'te sunulmuştur. Sonuçlara göre birleşik heterozigotlu olgularda homozigot ve heterozigotlu bireylere kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük CRP değeri ($p=0,027$), daha düşük bukkal nükleer genişlik değeri ($p=0,025$), daha yüksek dil dorsum nükleer genişlik değeri ($p=0,013$) gözlemlendi. Homozigot mutasyona sahip AAA hastalarında ise heterozigot ve birleşik heterozigot mutasyonlu hastalara kıyasla anlamlı düzeyde düşük dil dorsum mikronukleus oranı ($p=0,011$), yüksek SAA düzeyi saptandı ($p=0,034$).

5.TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastaların ataksız dönemde bukkal ve dil dorsum epitel hücrelerindeki sitomorfometrik değişiklikleri değerlendirmeyi ve subklinik inflamasyonu gösteren SAA, CRP, LpA, IL-6 düzeyleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda kolşisin kullanan AAA tanılı hastaların oral mukoza hücrelerinde eksfoliatif sitoloji ile morfolojik ve morfometrik değişiklikler tespit edilebileceğini gösterdik. Literatüre baktığımızda; çalışmamız AAA tanılı hastalarda oral mukoza hücrelerini sitomorfometrik değerlendirmesini yapan ilk çalışmalardan biridir.

Ailevi Akdeniz Ateşi dünya genelinde nadir bir hastalık olmasına rağmen taşıyıcılık ve hastalık insidansı bizim de içinde bulunduğumuz Doğu Akdeniz Kuşağı toplumlarında oldukça yüksektir (1). Söylemezoğlu ve arkadaşlarının 2015 yılında 217 hasta ile yaptıkları çok merkezli bir çalışmada erkek/kadın oranının popülasyonda 1/1.16 ile kadın lehine olduğunu bildirdiler (30). Tunca ve arkadaşları 2005 yılında 2838 hasta ile yaptığı çok merkezli çalışmada bu oranı 1.2/1 oranında erkek lehine olduğu tespit edilmiştir (28). Çağlar ve arkadaşları 2018 yılında 81 hasta ile yaptıkları çalışmada erkek/kadın oranını 1,31:1 olarak bildirdiler (123). Biz de çalışmamızda erkek/kadın oranı 1.6/1 olarak erkek lehine tespit ettik. Bulgularımız ve literatür bilgilerinden yola çıkarak AAA hastalığında belirgin bir cinsiyet baskınlığı olmadığını söyleyebiliriz.

Yalçinkaya ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada tanı yaşı $11,9 \pm 9,61$ yıl, tanıda gecikme süresi $5,67 \pm 2,7$ yıl olarak bulmuşlardı (41). 2008 yılında Düşünsel ve arkadaşlarının çalışmasında ise tanı yaşı $9,7 \pm 3,7$ yıl tanı gecikme süresi 2 yıl olarak bulundu (124). Yılmaz ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları 261 AAA tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada semptomların başlangıç yaşını 72,9 ay, tanı alma yaşının ise 104,8 ay olduğunu bildirdiler (86). Çalışmamızda AAA tanılı hastaların semptomlarının başlangıç yaşını ortalama $3,97 \pm 2,62$ yıl, tanı alma ortalama yaşının ise $6,33 \pm 3,17$ yıl olduğunu tespit ettik. Bizim çalışmamızda ise tanıda gecikme süresi 2,36 yıl olarak saptadık. Son yıllarda AAA farkındalığının ve klinik tecrübelerin artması destekleyici bir bulgu

olan genetik tetkiklere erişimin kolaylaşması nedeniyle tanıda gecikme süresi giderek azalmaktadır.

Otozomal resesif kalıtım paterni gösterdiği için akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. 2018 yılında Yavuz ve arkadaşlarının 54 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ailesinde akraba evliliği olan 18 (%33,39) hasta, ailesinde AAA öyküsü olan 33 (%61,1) hasta saptamışlardır (125). Çağlar ve arkadaşlarının 81 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 54 (%66,7) hastanın ailesinde akraba evliliği tespit etmişlerdir (123). Çalışmamızda akraba evliliği %12,5 hastamızda görülürken ailede AAA öyküsü %52,5 olarak belirledik. Hastalarımızın büyük çoğunluğunun %37,5 ile Çanakkale kökenli olması ve bölgemizde akraba evliliklerinin Türkiye ortalamasının çok altında olması nedeniyle hastalarımızdaki akraba evliliği oranı literatürden düşük saptamıştır (126). Hastalığın otozomal resesif kalıtım göstermesi nedeniyle akraba evlilikleri ve ailede AAA öyküsü hastalığı tanı ve takibi açısından önem arz etmektedir.

Türk AAA çalışma grubu, 2005 yılında 2838 hasta ile yaptığı çok merkezli çalışmada Türkiye'deki AAA hastalarının %70'inin Doğu ve Karadeniz Bölgesi, %24'ünün İç Anadolu ve düşük bir kısmının Ege Bölgesi kökenli olduğunu bildirdiler (28). Çalışmamızda AAA hastalarımızın kökenlerinin coğrafi bölgelerdeki dağılımına bakıldığında büyük çoğunluğun (%37) Marmara Bölgesinden olduğu görülmektedir. Marmara Bölgesini sırasıyla %18 ile Doğu Anadolu ve %15 ile Ege Bölgesi izlemektedir. Sıklığın illere göre dağılıma bakıldığında ise sırasıyla Çanakkale (%37,5), Gaziantep (%10), Muğla (%7,5), Van (%7,5) ve Niğde (%7,5) olarak belirlenmiştir. Çanakkale ilinin bulunduğu coğrafya, göç oranının düşük olması ve diğer çalışmalara oranla örneklem sayısının az olması nedeniyle ülke genelinde yapılan çalışmalardaki verilerden farklı bir sonuç elde edildi.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda en sık görülen beş mutasyon olan M694V, V726A, M694I, M680I ve E148Q, Ermeniler, Araplar, Yahudiler ve Türk AAA hastalarında bulunan kromozom mutasyonlarının yaklaşık yüzde 75'ini oluşturmaktadır (35). Etem ve arkadaşlarının 2010 yılında 415 AAA hastası ile

yaptığı çalışmada allel sıklığını M694V için %31, E148Q için %27, M680I için %14, V726A için %14 olarak tespit edilmiştir (127). Çekin ve arkadaşları 2017 yılında 517 hasta ile yaptıkları çalışmada allel sıklığını M694V için %48, E148Q için %18, M680I için %15, V726A için %12,5 saptamışlardır (128). Çalışmamızda ise daha önceki literatür çalışmalarından farklı olarak R202Q mutasyonun %42,3 ile daha sık olduğunu tespit ettik. R202Q mutasyonunu sırasıyla M694V (%31,7), E148Q (%13,5) ve V726A (%6,2) takip etti. Bernot ve arkadaşları 1998 yılında yapmış oldukları bir çalışmada R202Q değişiminin pyrin proteinin N-terminalinde meydana gelen bir polimorfizm olduğunu bildirmişlerdir (129). Kandur ve arkadaşları R202Q mutasyonunun, AAA'nın inflamatuvar fenotipi ile ilişkili olduğunu ve bu mutasyonun bulunduğu hastalarda özellikle artrit görülebileceğini bildirmişler (130). Ülkemizde Çomak ve arkadaşlarının R202Q mutasyonu olan 225 çocuk hasta ile yaptığı çalışmada MEFV genindeki R202Q değişikliğinin AAA'nın hafif fenotipi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (131). Yunanistanda Giaglis ve arkadaşlarının 140 sağlıklı kontrol ve 152 AAA tanılı hasta arasında yapmış oldukları bir çalışmada R202Q gen değişimine rastladıklarını, R202Q homozigotluğu AAA fenotipi ile korelasyonunu ve aynı zamanda sağlıklı kişiler arasında da R202Q heterozigotluğunun (%25) yaygın olduğunu göstermişlerdir (132). Çalışmamızdaki R202Q mutasyon sıklığının Çanakkale ilinin bulunduğu coğrafi bölgeden kaynaklandığını düşündük.

Ailevi Akdeniz Ateşinde ataklar sırasında en sık görülen şikayetler karın ağrısı, ateş, göğüs ağrısı ve artritir (35, 58). Türkiye AAA Çalışma Grubu'nun geniş kapsamlı çalışmasında semptom sıklıkları sırası ile peritonit (%94), ateş (%93), erizipel (%50), artrit (%47) ve plörit (%31) olarak bildirilmiştir (28). Tanatar ve arkadaşlarının 2020 yılında 1291 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %84,7'si karın ağrısı, %82,4'ü ateş, %38,5'i eklem ağrısı ile başvurmuşlardır (133). Özcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 205 AAA tanılı hastanın %88,8'inde karın ağrısı, %87,3'ünde ateş, %45,9'unda eklem tutulumu ve %33,7'sinde göğüs ağrısının olduğu saptandı (134). Çalışmamızda saptanan en sık semptom %70 ile karın ağrısı olmuştur. İkinci sıklıkta %67,5 ile ateş görülürken üçüncü sırayı ise %47,5 ile artralji almıştır. Pediatrik hastalar ile yapılan çalışmalarda çocuk hastalarda ateş şikayetlerinin erişkinlere göre daha

düşük saptandığı görülmektedir. Ağrı ya da başka lokalize inflamasyon bulgularının eşlik etmediği kısa süreli izole ateş yükselmeleri özellikle çocuk hastalarda görülüp birkaç saat sürebilmektedir. Bu kısa süreli atakların viral üst solunum yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyöz etkenlerden kaynaklandığı düşünülmekte. Karın ağrısı sıklığını Sohar ve arkadaşları %92,7, Türk AAA çalışma grubuna göre %93,7 olarak saptanmıştır (25, 28). Bizim çalışmamızda ise karın ağrısı en sık semptom olarak görülmesine rağmen, %70 sıklık ile diğer çalışmalara göre ile daha düşük saptanmıştır. Hasta grubumuzda genetik olarak sık görülen R202Q mutasyonlarının fenotipik farklılığının bu sonuca neden olabileceğini düşündük. Karın ağrısının sık görülmesi nedeniyle tekrarlayan karın ağrısı öyküsü bulunan ve akut batın kliniğiyle başvuran hastalarda AAA atağı ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

Kolşisin AAA hastalarında etkinliği tartışmasız tek tedavi yöntemidir. Düzenli kolşisin tedavisinin atakların sayısı ve şiddetini azaltmasının yanında tüm hastalarda amiloid gelişimini önlediği gösterilmiştir (94). Bu nedenle düzenli ilaç kullanımı büyük önem arz etmektedir. Çalışmamıza katılan hastaların %82,5'inin düzenli ilaç kullandığı görüldü. Hastalarımızın %27,5'inde ise tedavi başlangıcından sonra uygun doza ulaşabilmek için doz artırımı yapıldığı saptandı. Hastalarımızın ortalama kolşisin dozunun 1,6 mg/gün olduğu görüldü. Çocuklarda kolşisin dozu vücut ağırlığına ve hastanın yaşına göre düzenlenir. Çocuklarda altı yaşa kadar 0,3-1,8 mg/gün; 6-12 yaş arası çocuklarda 0,9-1,8 mg/gün; 12 yaş ve üzeri adolesan yaş grubunda 1,2-2,4 mg/gün dozunda; günde iki doza bölerek kullanım önerilmektedir (98).

Kolşisin kullanımı ile hastaların yaklaşık %60'ında tam yanıt alınırken; %20- 30'unda kısmi yanıt, %5-10'unda tedaviye yanıtızsızlık söz konusudur (1). Çalışmaya katılan hastalarımızın %57,5'inde kolşisine tam yanıt, %42,5 inde ise kolşisine kısmi yanıtı vardı. Hastalarda kolşisin yanıtızsızlığının oluşmasında; ilaç uyumsuzluğu, genetik faktörler, çevresel faktörler, kolşisin dozu ve kullanılan diğer ilaçlarla etkileşim rol oynamaktadır (101). Çalışmamıza katılan hastalarımızdan hiçbirinde kolşisin direnci ve kolşisin dışında herhangi bir ilaç

kullanım öyküsü yoktu. Çalışma katılan hastalarımızın büyük bir kısmının düzenli kolşisin kullanımı, kolşisin dışında herhangi bir ilaç kullanımlarının olmaması ve genotipik özellikler nedeniyle hastalarımızda kolşisin direnci saptamadığımızı düşündük.

2016 yılında Demirkaya ve arkadaşlarının Uluslararası AAA grubu uzmanlarının geliştirdiği AAA'lı hastalarda hastalık şiddetinin belirlenmesinde ortak bir görüş sağlamak üzere bir rehber bildirdiler. Demirkaya ve arkadaşlarının AAA üzerine 2016 yılında yaptığı şiddet skorlaması olarak ISSF kullanılan geniş çaplı çalışmanın sonuçlarına baktığımızda 162 pediatrik hastanın 71 tanesi hafif-orta şiddette (%44), 91 tanesi ağır şiddette (%56) saptanmıştır (107). Bilge ve arkadaşlarının 2020 yılında 150 AAA hastası ile yaptıkları bir çalışmada; ISSF skorlarına göre %40,6'sının hafif, %46,6'sının orta ve %12,6'sının ağır şiddette olduğu tespit edilmiştir (135). Özdemir ve arkadaşlarının 160 hasta ile yaptığı bir çalışmada ISSF'ye göre hafif, orta ve ağır hastalıklar sırasıyla %21,3, %70,5 ve %8,1'idi. ISSF sınıflamasına göre hastalarımızın 18 tanesi hafif şiddette (%45), 15 tanesi orta şiddette (%37,5), 7 tanesi ağır şiddette (%17,5) saptandı. Bizim çalışmamıza katılan hastaların şiddet dağılımına bakıldığında ağırlıklı olarak hafif gruptan oluştuğunu görmekteyiz. Bunun değerlendirilen popülasyonlar arasındaki genotipik farklılıklara ve tedavi başarısına bağlı olabileceği düşündük.

Ailevi Akdeniz Ateşinde oral aftlar ve peridontit nadir görülen mukokutanöz bulgulardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda AAA tedavisinde kullanılan kolşisinin, mikrotübüler proteinlere bağlanma ve bunun sonucunda granulositlerin hareket ve fagositozunun bozulması gibi antiinflamatuvar etkilerinin tekrarlayan oral afta fayda ettiği; oral aftın tekrarlamasını, aftın sayı, büyüklük ve ağrısını azalttığı saptanmıştır (136). Sezer ve arkadaşları, 97 AAA tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada M694V homozigot mutasyona sahip olan hastaların periodontit görülme olasılığının diğer AAA hastalarına göre 3,5 kat daha fazla olduğunu bildirdiler. Kolşisin tedavisinin mikrotübüller üzerindeki etkisi dışında osteoblast ve osteoklast üzerinde de düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden kolşisin tedavisinin periodontal hasardan koruyucu olduğu düşünülmüştür (137). Kolşisin kullanan AAA tanılı ve kontrol grubunun ağız

hijyen ve diş sağlığını değerlendirdiğimizde DMFT indeksi ile tükürük pH'sının her iki grupta da benzer dağılımda olduğunu saptadık. Anket sorularına verilen cevaplara göre; diş hekime gitme, diş fırçalama durumu ve sıklığı açısından kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Çalışmamızda AAA tanılı hastalarımız ile sağlıklı kontrol grubu arasında ağız-diş sağlığı açısından anlamlı bir farklılık oluşmadığını saptadık. Hastalarımızın düzenli kolşisin kullanan ve ağırlıklı olarak hafif şiddette klinikte hastalardan oluşması nedeniyle ağız-diş sağlığı açısından kontrol grubuyla benzer dağılım elde ettiğimizi düşünüdük.

Ailevi Akdeniz Ateşi ataklarının hastalığın buzdağının görünen yüzünü oluşturduğu düşünölmektedir. Özellikle ataksız dönemdeki akut faz reaktanlarının yüksekliği hastalığın kronik bir inflamatuvar süreç olduğunu göstermektedir. Hem CRP hem de SAA, kolşisin tedavisi alırken bile ataksız dönemlerde Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastaların %30-90'ında artmıştır. Bu da klinik olarak etkilenmemiş görölen hastaların da subklinik enflamasyona sahip olduğu anlamına gelmektedir (3-4, 89). Tunca ve arkadaşları da yapmış oldukları çalışmada ataksız dönem AAA hastalarında ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında CRP değerlerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (138). Korkmaz ve arkadaşları 49 AAA tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada CRP düzeyinin ataklar arası dönemde de kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (89). Benzer bulgular başka araştırma grupları tarafından da bildirilmiştir (139). Yapılan alışmalarda IL-1, IL-6 ve TNF atak sırasında hastalarda yüksek bulunurken, IL-6'nın ataklar arasındaki dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünölmüştür (5, 89). Akut faz yanıtı üzerine Notamicola ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada da AAA hastalarının atak dışı dönemlerinde bakılan İL-1b, İL-6 ve İL-8 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu saptanmış ve bunun da AAA hastalarında olduğu düşünölen subklinik inflamasyonun kanıtı olduğu belirtilmiştir (140). AAA hastalarında ataksız dönemlerde serum homosistein ve LpA konsantrasyonlarının da arttığını saptanmıştır (7). Ataksız dönemdeki AAA tanılı hastalarımızla kontrol grubunun CRP değerlerini karşılaştırdığımızda; hasta bireylerin CRP ortalamasının sağlıklı

kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu ancak tüm olgularımızda CRP değerlerinin normal aralıkta olduğu gözlemlendi ($p=0,014$). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz subklinik inflamasyon belirteçleri olan SAA, IL-6, LpA değerlerinin de AAA ve kontrol gruplarında benzer dağılıma sahip olduğu görüldü ($p>0,05$).

Eksfoliatif sitoloji boyanmış ve fikse edilmiş smear hücrelerinin mikroskopik olarak incelenmesi esasına dayanır. Bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar, immün sistem değişiklikleri, diyabetes mellitus, Behçet hastalığı gibi sistemik otoinflamatuar hastalıklar, neoplaziler alkol ve sigara gibi kronik alışkanlıkların ağız mukozasında değişikliğe yol açtığı bilinmektedir. Alberti ve arkadaşlarının Tip 2 diyabetli hastalarda yaptıkları çalışmada nükleer alanlarda ve NA/CyA oranlarının arttığını göstermişlerdir (9). Benzer şekilde Öz ve arkadaşlarının Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada binükleasyon ve nükleer membran düzensizliğinin kontrol grubuna göre daha sık izlendiği gösterilmiştir (119). Erol ve arkadaşlarının otoimmün inflamatuvar hastalık olan Behçet hastalarında yaptığı çalışmada nükleer alan, sitoplazmik alan ve çekirdek-sitoplazma oranının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (10). Öz ve arkadaşlarının 44 genital kandidiazisi olan ve 44 sağlıklı kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada; candida ile enfekte grupta mikronükleus, binükleasyon ve perinükleer halo sıklığı ile NA/CyA oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (120). Paraizo ve arkadaşları 20 orak hücre anemisi tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada hasta grupta nükleus alanının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptamışlardır (12). Ogden ve arkadaşları sigara içen hastaların bukkal mukozalarını değerlendirdikleri çalışmalarında benzer şekilde nükleus alanını kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmiştir (109). Çalışmamızda kolşisin kullanan AAA tanılı hastaların bukkal ve dil dorsum mukoza hücrelerinin nükleus alanı, nükleer uzunluk ortalaması, NA/CyA, nükleer çevre ve karyoreksis sıklığının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek değerde olduğunu tespit ettik ($p<0,05$). Ancak elde ettiğimiz sonuçları değerlendirmek istediğimizde, literatürde kronik otoinflamatuar hastalık olan AAA'da oral mukoza hücrelerinin eksfoliatif sitolojisini değerlendiren bir çalışmaya rastlayamadık. Kolşisin etkisini hücre mitozunda önemli olan

mikrotubullerin birimi olan tubuline bağlanıp mikrotubul polimerizasyonunu inhibe ederek göstermektedir. Böylece mitoz zehri gibi hareket ederek ilgili hücreyi apoptoza sürüklemektedir (141). Çalışmamızda AAA grubunda tespit ettiğimiz ve apoptozisin geç dönemlerinde olduğu düşünülen karyoreksis oranındaki artışın kolşisin ve hastalığın inflamatuvar süreçlerinden kaynaklandığını düşündük. Demir ve arkadaşları AAA hastalarının ince barsak mukozasını kapsül endoskopiyle değerlendirdiği bir çalışmada hastalarının yarısında altta yatan inflamasyon veya kronik kolşisin maruziyeti ile ilişkili olabilecek mukozal defektler tespit ettiler. Mitotik değişiklikler olmaksızın nonspesifik kronik inflamasyonun saptanması, mukozal defektlerin otoinflamatuvar süreçle ilişkili olabileceği düşündürmüştür (142). Hart ve arkadaşlarının AAA hastalarının ince barsak biyopsilerini inceledikleri çalışmada ise kolşisin ile tedavi edilen AAA hastalarında artmış mitotik hıza sahip hiperplastik kript-villus atrofi paterni ile karakterize edilen bir mukozal hasar ortaya konulmuştur. Bu durum, hücre döngüsünde bir artışın göstergesidir ve güçlü bir mitotik aktivite inhibitörü olarak bilinen kolşisinin beklenenin tersine bir durumdur (143). Kolşisinin epidermolizis bülloza hastalığında antikor sekresyonunu baskıladığı düşünülmektedir. Kolşisin tedavisi ile serumda tip 7 kollajene karşı oluşan antikorların seviyesinde azalma gösterilmiştir. Klinik olarak, mukozal erozyonlarda, özafagus stenozunda, disfaji semptomları ve kütanöz erozyonlarda iyileşme saptanmıştır (144). Sonuç olarak çalışmamız AAA hastalarında oral mukoza hücrelerinde eksfoliatif sitoloji ile morfolojik ve morфометrik değişiklik tespit edilebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda saptadığımız sitomorfometrik değişiklikleri yorumlayabilmek için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Ailevi Akdeniz Ateşi patogenezinde rol oynadığı ileri sürülen bazı faktörler vardır. Arasidonik asit metabolitleri, polimorfonükleer lökosit, genetik mutasyonlar ve oksidatif stres bu faktörlerden bazılarıdır. Emerit ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, fosfolipaz A2'nin artmış aktivesi, arasidonik asit oksidasyon ürünlerinin kaynağı olarak düşünülmüştür. AAA'lı hastalarda, yağ asitlerinin metabolizması sırasında lipid peroksidasyon ürünlerinin artışı, AAA patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığını düşündürmektedir (145). Hücre içerisinde herhangi bir sebeple artmış olan serbest radikaller ve lipid

peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA), hücre çekirdeğinde DNA ile reaksiyona girmektedir. DNA'nın yapısında baz değişmelerine ve DNA'da zincir kırılmalarına sebep olarak kromozom anomalilerine ve sitotoksositeye neden olmaktadır (146). Sayal ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada plazma MDA seviyesinin yüksek bulunması da AAA'lı hastaların patogenezinde oksidatif stresin varlığını desteklemektedir (147). Ancak AAA'lı hastalarda, artmış oksidatif stresin semptomların bir sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda tespit ettiğimiz sitomorfometrik değişikliklere AAA hastalarında olan oksidatif stresin de yol açmış olabileceğini düşündük.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalar ile kontrol grupları arasında oral mukoza hücrelerinin morfometrik değerlendirmeleri ile CRP, SAA, IL-6, LpA arasındaki ilişki incelendiğinde; SAA değeri ile bukkal perinükleer halo oranı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($r=0,233$, $p=0,049$). Hücre iskeleti filamanlarının bozulması sonucunda nükleus oluşmasına engel olarak binükleasyon ve perinükleer halo oluşturduğu düşünülmektedir. Akut faz reaktanı olan SAA düzeyinin artışı inflamasyon şiddetindeki artışı göstermektedir. İnflamatuvar süreçlerdeki artış da mikrotübülleri etkileyerek perinükleer halo oluşumuna neden olabileceği düşündürmüştür. Lipoprotein-a değeri ile dil dorsum mikronükleus oranı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($r=0,283$, $p=0,016$), dil dorsum karyoreksis oranı arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($r=-0,329$, $p=0,005$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi.

Genotip-fenotip üzerine yapılan çalışmalarda M694V homozigot mutasyona sahip bireylerde artrit, renal amiloidoz, erizipel benzeri döküntü ve splenomegali daha sık bildirilmiş olup bu hastalarda atak sıklığı ve atak sırasında daha yüksek ateş olduğu ve atakların remisyonu için daha yüksek doz kolşisin ihtiyacı olduğu saptanmıştır (38). Ekzon 2'de bulunan E148Q mutasyonu daha düşük penetransa sahip olduğu ve homozigot E148Q mutasyonu olan bireylerde hastalığın daha hafif seyrettiği ve amiloidozun nadir olduğu bildirilmiştir (67). Ülkemizde Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise Türklerde herhangi bir mutasyonun homozigot veya birleşik heterozigot taşıyıcılığının, hastalığın şiddeti ve amiloidoz gelişme riski ile ilişkili olmadığı

bildirilmiştir (41). Çalışmamızda mutasyon gruplarına göre yaptığımız değerlendirmede homozigot mutasyonu olan AAA hastalarının diğer gruplara oranla anlamlı düzeyde daha yüksek SAA düzeyi ve daha düşük dil dorsum mikronükleus oranına sahip olduğunu tespit ettik. Birleşik heterozigot mutasyonlu AAA hastalarının anlamlı düzeyde daha düşük CRP ve bukkal nükleer genişlik değeri saptanırken, daha yüksek dil dorsum nükleer değer gözlemlendi. Genotip-fenotip ilişkisi üzerinde net bir fikir birliği bulunmamakla beraber MEFV geninin fenotipi tek başına etkilemediği ve diğer tanımlanmayan genetik ve çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız kolşisin kullanan AAA tanılı hastaların oral mukoza hücrelerinde eksfoliatif sitoloji ile morfolojik ve morfometrik değişiklikler tespit edilebileceğini gösterdi. Çalışmamızda saptadığımız sitomorfometrik değişiklikleri yorumlayabilmek için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın güçlü yanları;

Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hastaların oral mukoza eksfoliatif sitolojisinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak değerlendiren ilk çalışmalardan biridir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

Çalışmamıza katılan olguların ağız sağlık ve hijyenini değerlendirirken sadece DMFT indeksi, tükürük pH'sını kullandık. Ağız sağlık ve hijyeninin değerlendirmesinde hastanemizde diş hekimi polikliniği bulunmaması nedeniyle diş hekimi tarafından yapılamamıştır. Diş sağlığı üzerine yapılan anket sorularımız ile öznel bir değerlendirme yapılmış olup sonuç subjektiftir.

6. SONUÇLAR

1- Otozomal resesif kalıtım paterni gösteren AAA hastalarında yaptığımız çalışmamızda erkek/kadın oranı 1.6/1 olarak erkek lehine tespit ettik. Bulgularımız ve literatür bilgilerinden yola çıkarak AAA hastalığında belirgin bir cinsiyet baskınlığı olmadığını söyleyebiliriz.

2- Çalışmamızdaki AAA tanılı hastalara baktığımızda literatürle benzer şekilde semptomların başlangıç yaşının ortalama $3,97 \pm 2,62$, tanı alma ortalama yaşının ise $6,33 \pm 3,17$ yıl olduğunu tespit ettik. Özellikle 5 ile 15 yaş arası belirgin olarak sayının arttığını görüyoruz bu bilgiler ışığında bu yaş grubu hastalarda ayırıcı tanılarda AAA hastalığını düşünmenin oldukça önemli olduğunu söyleyebiliriz.

3- Çalışmamızda akraba evliliği %12,5 hastamızda görülürken ailede AAA öyküsü %52,5 olarak belirledik. Hastalığın otozomal resesif kalıtım göstermesi nedeniyle akraba evlilikleri ve ailede AAA öyküsü hastalığı tanı ve takibi açısından önem arz etmektedir.

4- Çalışmamızda ise daha önceki literatür çalışmalarından farklı olarak R202Q mutasyonun %42,3 ile daha sık olduğunu tespit ettik. R202Q mutasyonunu sırasıyla M694V (%31,7), E148Q (%13,5) ve V726A (%6,2) takip etti. Çalışmamızdaki R202Q mutasyon sıklığının coğrafi bölgeden kaynaklandığını düşündük.

5-Bizim çalışmamızda saptanan en sık semptom %70 ile karın ağrısı olmuştur. İkinci sıklıkta %67,5 ile ateş görülürken üçüncü sırayı ise %47,5 ile artralji almıştır. Hasta grubumuzda genetik olarak sık görülen R202Q mutasyonlarının fenotipik farklılığının bu sonuca neden olabileceğini düşündük.

6- Hastalarımızın ortalama kolşisin dozunun 1,6 mg/gün olduğu görüldü. Çalışmaya katılan hastalarımızın %57,5'inde kolşisine tam yanıt, %42,5 inde ise kolşisine kısmi yanıtı vardı. Hiçbir hastamızda kolşisin direnci ve kolşisin dışında ilaç kullanım öyküsü yoktu.

7- ISSF sınıflamasına göre hastalarımızın 18 tanesi hafif şiddette (%45), 15 tanesi orta şiddette (%37,5), 7 tanesi ağır şiddette (%17,5) saptandı. Bizim çalışmamıza katılan hastaların şiddet dağılımına bakıldığında ağırlıklı olarak hafif gruptan oluştuğunu görmekteyiz. Bu durumun değerlendirilen popülasyonlar arasındaki genotipik farklılıklara ve tedavi başarısına bağlı olabileceği düşünüldü.

8- Çalışmamızda AAA tanılı hastalarımız ile sağlıklı kontrol grubu arasında ağız-diş sağlığı açısından anlamlı bir farklılık oluşmadığını saptadık. Hastalarımızın düzenli kolşisin kullanan ve ağırlıklı olarak hafif şiddette klinikte hastalardan oluşması nedeniyle ağız-diş sağlığı açısından kontrol grubuyla benzer dağılım elde ettiğimizi düşündük.

9- Ataksız dönemdeki AAA tanılı hastalarımızla kontrol grubunun CRP değerlerini karşılaştırdığımızda; hasta bireylerin CRP ortalamasının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu ancak tüm olgularımızda CRP değerlerinin normal aralıkta olduğu gözlemlendi ($p=0,014$).

10- Çalışmamızda AAA tanılı hastaların bukkal ve dil dorsum mukoza hücrelerinin nükleus alanı, nükleer uzunluk ortalaması, NA/CyA, nükleer çevre ve karyoreksis sıklığının hasta bireylerde kontrol bireylerde gözleneneye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek değerlerde gözlemlendi.

11- SAA değeri ile bukkal perinükleer halo oranı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($r=0,233$, $p=0,049$). İnflamatuvar süreçlerdeki artış mikrotübüllerin etkilenmesini neden olarak perinükleer halo oluşumuna neden olabileceği düşündürmüştür.

12- Çalışmamızda mutasyon gruplarına göre yaptığımız değerlendirmede homozigot mutasyonu olan AAA hastalarının diğer gruplara oranla anlamlı düzeyde daha yüksek SAA düzeyi ve daha düşük dil dorsum mikronükleus oranına sahip olduğunu tespit ettik. Birleşik heterozigot mutasyonlu AAA hastalarının anlamlı düzeyde daha düşük CRP ve bukkal nükleer genişlik değeri saptanırken, daha yüksek dil dorsum nükleer değer gözlemlendi.

13- Çalışmamız kolşisin kullanan AAA tanılı hastaların oral mukoza hücrelerinde eksfoliatif sitoloji ile morfolojik ve morfometrik değişiklikler tespit

edilebileceğini göstermiştir. Çalışmamızda saptadığımız sitomorfometrik değişiklikleri yorumlayabilmek için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.



7. KAYNAKÇA

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351(9103):659-664.
2. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009;48(4):395-8.
3. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4):509-514.
4. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):746-750.
5. Livneh A, Lidar M. Familial Mediterranean Fever:clinic molecular and management advance. *Neth J Med*. 2007;65(9):318-24.
6. Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, et al. Evaluation of intima media thickness of the common and internal carotid arteries with inflammatory markers in familial Mediterranean fever as possible predictors for atherosclerosis. *Rheumatol Int*. 2008;28(12):1211-1216.
7. Peru H, Altun B, Doğan M, Kara F, Elmaci AM, Oran B. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2008;27(6):689-694.
8. Karatay S, Yildirim K, Uyanik A, et al. Increased serum concentrations of homocysteine and lipoprotein (a) in familial Mediterranean fever. *Ann Clin Lab Sci*. 2010;40(1):10-14.
9. Alberti S, Spadella CT, Francischone TR, Assis GF, Cestari TM, Taveira LA. Exfoliative cytology of the oral mucosa in type II diabetic patients: morphology and cytomorphometry. *J Oral Pathol Med*. 2003;32(9):538-543.

10. Aktunc E, Oz ZS, Bektas S, Altinyazar C, Koca R, Bostan S. Cytomorphometric Characteristics of Buccal Mucosal Cells in Behçet's Disease Patients. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2016; 2016: 6035801.
11. Jajarm HH, Mohtasham N, Moshaverinia M, Rangiani A. Evaluation of oral mucosa epithelium in type II diabetic patients by an exfoliative cytology method [published correction appears in *J Oral Sci*. 2009 Sep;51(3):493.
12. Paraizo JU, Rech IA, Azevedo-Alanis LR, Pianovski MA, De Lima AA, Machado MÂ. Cytomorphometric and cytomorphologic analysis of oral mucosa in children with sickle cell anemia. *J Cytol*. 2013;30(2):104-108.
13. Keles M, Tozoglu U, Unal D, et al. Exfoliative cytology of oral mucosa in kidney transplant patients: a cytomorphometric study. *Transplant Proc*. 2011;43(3):871-875.
14. Tozoğlu U, Keleş M, Ünal D, Uyanık A. Cytological analysis of the oral cells of chronic renal failure patients: a cytomorphometric study. *Turk J Med Sci* 2012; 42: 1443-1448.
15. Kasapçopur Ö, Arısoy N; Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases. *Türk Pediatri Arşivi*, 2006;41:9- 17.
16. Janeway TC, Mosenthal HO: An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians* 1908 23:504-518.
17. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Gastroenterology* 1949;12(2):234-247.
18. Marmaralı, A, Garip bir karın ağrısı sendromu, *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*, No:12, 1946.
19. Mamou, H, Cattani, R. La maladie periodique. *Semaine des hopitaux*. 1952; 1062-70.
20. Heller, H, Sohar, E, Sherf, L. Familial Mediterranean fever. *Archives of Internal Medicine* 1958;102(1):50-71.

21. Özkan, E, Okur, Ö, Ekmekçi, A, Özcan, R, Tag, T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Medical Bulletin of Istanbul* 1972;5:44-49.
22. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972;287(25):1302.
23. International FMF Consortium. Ancient Missense Mutations in a new member of the roret gene family are likely to cause Familial Mediterranean Fever. *Cell* 1997;90(4):797-807.
24. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2006;33(6):1089-1092.
25. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967;43(2):227-253.
26. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007;65(9):318-324.
27. 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;33:19-23.
28. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1–11.
29. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep* 2010;37:93-98.
30. 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;33:152-155.
31. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloğlu A, Koroğlu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-2449.

32. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797-807.
33. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25-31.
34. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*. 2009;146(5):467-478.
35. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):473-483.
36. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:34.
37. Mneimneh S, Naous A, Naja Z, Naja Z, Naja A, Megarbane A, Rajab M. Familial Mediterranean Fever: Clinical and Genetic Characteristics among Lebanese Pediatric Population. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*, 2016;6:63-73.
38. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever. *QJ Med*. 1997; 90(10):643-7.
39. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg*. 1994;81:894-96.
40. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2000;27(7):1703-1707.
41. Yalçinkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M Genotype-phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: Evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology* 2000;39:67-72.

42. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, et al. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat* 2000; 15:385-390.
43. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(6):337-343.
44. Koné Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(11):1275-1279.
45. Touitou I, Picot MC, Domingo C, et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1):163-169.
46. Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med*. 2004;200(5):551-558.
47. Matzner Y, Partridge RE, Levy M, Babior BM. Diminished activity of a chemotactic inhibitor in synovial fluids from patients with familial Mediterranean fever. *Blood*. 1984;63(3):629-633.
48. Shohat M, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JI. Hypothesis: Familial Mediterranean fever - a genetic disorder of the lipocortin family? *Am J Med Genet*. 1989;34:163-167.
49. Aisen PS, Haines KA, Given W. Circulating hydroxy fatty acids in familial Mediterranean fever. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82:1232-1236.
50. Barakat MH, Mahlas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis Pathogenesis of acute inflammation: The retention leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother* 1989;43:763-69.
51. Matzner Y, Ayeshe S, Hochner-Celniker D, et al. Proposed mechanism of inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med*. 1990;150:1289-1291.

52. Matzner Y, Abedat S, Shapiro B, Eisenberg S, Stepensky P, Calco S, Azar Y, et al. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood* 2000;96:727-731.
53. Ozgocmen S, Ozcakar L, Ardicoglu O, Kocakoc E, Kaya A, Kiris A. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clin Rheumatol* 2006;25:83-87.
54. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI. Serum sIL-2r, IL6, IL-10 and TNF-alpha level in Familial Mediterranean Fever patients. *Clin Rheumatol* 2003;22:99–101.
55. Ozcakar Z.B, Yalçinkaya F, Yuksel S. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in Familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol* 2006;25:149–152.
56. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26(3):612-627.
57. Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Klinik Romatoloji Ege Romatoloji* 1999;467-473 .
58. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(9):853-859.
59. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1447-1453.
60. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, Berkun Y. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *J Rheumatol.* 2010 Apr;37(4):865-869.
61. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, et al. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):439.
62. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chetrit E, Cattan D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial

Mediterranean fever (FMF). European Journal of human genetics. 1998;6(1):95-97.

63. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 2005;32(5):859–862.

64. Borman P, Gökoğlu F, Taşbaş O, Yilmaz M, Yorgancıoğlu ZR. Familial Mediterranean fever-related spondyloarthropathy. Singapore Med J. 2009;50(3):116–119.

65. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, Kamali S, Dalkilic E, Gul A, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: Analysis of 401 cases. Int J Clin Pract. 2005;59(2):202–205.

66. Önen F. Ailevi Akdeniz Ateşi Artriti. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı, 2006;8:21-26.

67. Lidar M, Doron A, Barzilai A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27:912-915.

68. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. N Engl J Med. 2001;345(24):1748-1757.

69. Acar EM, Şaş S. Ailesel Akdeniz Ateşi Atağına Eşlik Eden Erizipel Benzeri Eritem. Dicle Medical Journal 2017;44(1):115-118.

70. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. Pediatr Surg Int. 2000;16:72-74.

71. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, Tüzüner N et al. Vasculitis in Familial Mediterranean Fever. J Rheumatol 1997;24:323-327.

72. Gökçe İ, Altunraş Ü, Filinte D, Alpay H. Polyarteritis nodosa in case of familial Mediterranean fever. The Turkish Journal of Pediatrics 2018;60:326-330.

73. Duru NS, Civilibal M, Karakoyun M ve ark, Protacted febril myalgia in two children with familial Mediterranean fever. *Pediatrics International* 2010;52:137-140.
74. Peru H, Karagül C, Karagöl HİE. Uzamış febril miyalji ile ortaya çıkan ailesel Akdeniz ateşi olgusu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2008;61:93-95.
75. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006;26(6):489–496.
76. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Topaloğlu R, Arslan Ş. Familial mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-623.
77. Şahan C, Cengiz K. İntrahepatik kolestazla başvuran amiloidozlu Ailevi Akdeniz Ateşi olgusu. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005;2:117-120.
78. Levy M, Ben-Chetrit E. Reproductive system in Familial Mediterranean Fever:an overview. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:916-919.
79. Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med.* 2005;5(3): 87-98.
80. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med* 1961; 107:539-550.
81. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):741-745.
82. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007;56:1706-1712.

83. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet*. 2004; 5:4.
84. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14(3):477–498.
85. Celkan T, Celik M, Kasapçopur O, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005;22(8):657-665.
86. Yılmaz E, Dinçel N, Sözeri B, Özdemir K, Bulut İ, Berdeli A. Familial Mediterranean fever in children from the Aegean region of Turkey: gene mutation frequencies and phenotype–genotype correlation *Turk J Med Sci*. 2015;45: 1198-1206.
88. Frensdorff A, Sohar E, Heller H. Plasma fibrinogen in familial Mediterranean fever. *Ann. Intern. Med*. 1961;55:448–455.
89. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazıcı H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;6:79-81.
90. Örün E, Yalçınkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003;12:1-7.
91. Ibrahim GH, Khalil FA, Mostafa F, Fawzy MS, Said M, Omar AE, et al. Analysis of common MEFV mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever: molecular characterisation of the disease. *Br. J. Biomed. Sci*. 2010;67:202–207.
92. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-1885.
93. Zakhireh B, Malech HL. The effect of colchicine and vinblastine on the chemotactic response of human monocytes. *J Immunol* 1980;125:2143-2153.

94. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28(1):48–59.
95. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75:644-651.
96. Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, Amselem S, Jéru I. FMF in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1654-1662.
97. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, Lidar M, Kivity S, Livneh A. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease-a case control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:3.
98. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: Literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119(2):474–483.
99. Ozkaya N, Yalçinkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2003;22:314–317.
100. Yoldaş TC, Cakar N, Basaran O, Acar B, Uncu N, Caycı FS. The effect of colchicine on physical growth in children with familial mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1604–1607.
101. Erden A, Batu ED, Sarı A, Sönmez HE, Armagan B, Demir S, et al. Which definition should be used to determine colchicine resistance among patients with familial Mediterranean fever? *Clin Exp Rheumatol* 2019;36:97–102.
102. Basaran O, Uncu N, Celikel BA, Taktak A, Gür G, Cakar N. Interleukin-1 targeting treatment in familial mediterranean fever: An experience of pediatric patients. *Mod Rheumatol*. 2015;25(4):621–624.
103. Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:523–529.

104. Pras E, Livneh A, Jr JEB, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical Differences Between North African and Iraqi Jews With Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Genet.* 1998;75:216–219.
105. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P. Evaluation of Disease Severity in Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;5(6):57–64.
106. Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH, Polat A, Karaoglu A, Sari E, et al. Concise report Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? *Rheumatolog.* 2012;51:743–748.
107. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M. (FAVOR) Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1051-1056.
108. Özbayrak S, Ağız Hastalıkları Atlası; Tanı Kriterleri, Ayırıcı Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Quintessence Yayıncılık. İstanbul, P:1, 2003.
109. Ogden GR, Cowpe JG, Gren MW. Quantitative exfoliative cytology of normal buccal mucosa: effect of smoking. *J Oral Pathol Med.* 1990;19:53–55.
110. Mealey BL. Impact of advances in diabetes care on dental treatment of the diabetic patient. *Compend Contin Educ Dent* 1998;19:41-44.
111. Diniz FM, Garcia GA, Crespo AA, Martins CJL, Gandara RJM. Applications of exfoliative cytology in the diagnosis of oral cancer. *Med Oral* 2004; 9:355–361.
112. Ogden GR. The future role for oral exfoliative cytology. *Oral oncology* 1997; 33: 2-4.
113. Thomas, P, Hecker J, Faunt J, Fenech M. Buccal micronucleus cytome biomarkers may be associated with Alzheimer's disease. *Mutagenesis* 2007;22(6), 371–379.
114. Tolbert PE, Shy CM, Allen JW. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: a field test in snuff users. *Am. J. Epidemiol.* 1991;134:840–850.

115. Fenech M, Morley AA. Cytokinesis-block micronucleus method in human lymphocytes: effect of in vivo ageing and low dose Xirradiation. *Mutat. Res.* 1986;161:193–198.
116. Fenech M, Crott JW. Micronuclei, nucleoplasmic bridges and nuclear buds induced in folic acid deficient human lymphocytes evidence for breakage fusion bridge cycles in the cytokinesis block micronucleus assay. *Mutat. Res.* 2002;504:131–136.
117. Cowpe JG, Longmore RB, Green MW. Quantitative exfoliative cytology of normal oral squames: an age, site and sex-related survey. *J R Soc Med.* 1985; 78:995-1004.
118. Ogden GR, Cowpe JG, Wight AJ. Oral exfoliative cytology: review of methods of assesment. *J Oral Pathol Med.* 1997;26:201–205.
119. Oz ZS , Bektas S, et al. Nuclear morphometric and morphological analysis of exfoliated buccal and tongue dorsum cells in type-1 diabetic patients. *J Cytol.* 2014;31(3):139–143.
120. Oz ZS, Dogan GB, Ozdamar SO. Evaluation of Micronuclei, Nuclear Anomalies and the Nuclear/Cytoplasmic Ratio of Exfoliated Cervical Epithelial Cells in Genital Candidiasis. *Acta cytologica*, 2015;59;180–186.
121. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2008;(51):1-14.
122. Altun C, Güven G, Başak F, Akbulut E. Altı-onbir yaş grubu çocukların ağız diş sağlığı yönünden değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Derg* 2005;47:114-119.
123. Çağlar A, Özçelik G, Akıncı N, et al. Genotype-phenotype correlation in pediatric patients with Familial Mediterranean Fever. *İzmir Dr.Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2018;8(2):144-150.
124. Düşünsel R, Dursun İ, Gündüz Z, Poyrazoğlu H, Gürgöze MK, Dünder M. Genotype,- phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in Turkish population *Peidatrics International*, 2008;50:208-212 .

125. Yavuz S, Selçuk D.N, Elevli M. Relationship Among Clinical, Laboratory Findings, Disease Severity Scores and Genetic Mutations in Patient with Familial Mediterranean Fever. Med Bull Haseki 2018;56:58-64.
126. İllere göre evlenme sayısı ile akraba evliliği sayısı ve oranı (25 Şubat 2021). www.tuik.gov.tr.
127. Etem EO, Deveci SD, Erol D. Familial Mediterranean Fever: a retrospective clinical and molecular study in tehe East of Anatolia region of Turkey. Open Rheumatol J. 2010;4:1-6.
128. Cekin N, Akyurek ME, Pinarbasi E, Ozen F. MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever. Gene 2017;626:9–13.
129. Bernot A, da Silva C, Petit JL. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF) . Hum Mol Genet 1998;7:1317-1325.
130. Kandur Y, Kocakap D, Alpcan A, Tursun S. (2021). Clinical significance of MEFV gene variation R202Q. Clinical rheumatology, 10.1007/s10067-021-05906-1.
131. Comak E, Akman S, Koyun M, Dogan CS, Gokceoglu AU, Arikan Y, Keser I. Clinical evaluation of R202Q alteration of MEFV genes in Turkish children. Clinical rheumatology 2014;33(12):1765–1771.
132. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. Clin Genet 2007;71:458-467.
133. Tanatar A, Sönmez HE, Karadağ ŞG, et al. Performance of Tel-Hashomer, Livneh, pediatric and new Eurofever/PRINTO classification criteria for familial Mediterranean fever in a referral center. Rheumatol Int. 2020;40(1):21-27.
134. Özcan G. Mefv Mutasyonu Saptanmayan Ailevi Akdeniz Ateşli Hastaların Demografik Ve Klinik Özellikleri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 2017.

135. Bilge YNŞ, Bodakçi E, Bilgin M, Kaşifoğlu T. Comparison of clinical features in FMF patients according to severity scores: An analysis with the ISSF scoring system. *Eur J Rheumatol*. 2020;7(2):68–70.

136. Cameron Hardy. Safety and Efficacy of Colchicine in the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis Cameron Hardy School of Physician Assistant Studies. Paper 254.

137. Sezer U, Şenyurt SZ, Özdemir EÇ, et al. Relationship between periodontal destruction and gene mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1841-1847.

138. Tunca M, Kırkali G, Soytürk, Akar s, Pepys M, Hawkins P. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet (Research letters)*1999;353(9162):1415.

139. Drenth PH, Poland D, Livneh A, van Dijk W. Acute and chronic inflammation in FMF attacks and evidence for acute phase reaction in MEFV heterozygotes. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:2.

140. Notamicola C, Didelot M.N, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun* 2002;3(1):43-45.

141. Lange, U., C. Schumann, and K.L. Schmidt, Current aspects of colchicine therapy classical indications and new therapeutic uses. *Eur J Med Res*, 2001. 6(4):150-160.

142. Demir A, Akyüz F, Göktürk S, Evirgen S, Akyüz U, et al. Small bowel mucosal damage in familial Mediterranean fever: results of capsule endoscopy screening. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2014;49(12):1414–1418.

143. Hart J, Lewin KJ, Peters RS, Schwabe AD. Effect of long-term colchicine therapy on jejunal mucosa. *Digestive diseases and sciences* 1993;38(11):2017–2021.

144. Adachi A, Komine M, Suzuki M, et al. Oral colchicine monotherapy for epidermolysis bullosa acquisita: mechanism of action and efficacy. *J Dermatol* 2016;43:1389-1391.
145. Emerit I, Arutyunyan R, Sarkisian T, et al. Oxyradical-mediated chromosome damage in patients with familial Mediterranean fever. *Free Radic Biol Med*. 1993;15:265-271.
146. Rifat N. Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. Ed: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry*. WB Saunders Comp. Philadelphia 1999;809-861 .
147. Sayal A, Tüzün A, Degertekin B et al. Plasma MDA levels, GSH-Px activities and nitrite/nitrate levels in patients with Familial Mediterranean Fever. *Toxicology Letters* 2010;196:330-351.

EK-1

HASTA FORMU

HASTA KODU	
TC kimlik no	
Adı soyadı	
Telefon no	
Doğum yeri	
Anne doğum yeri	
Baba doğum yeri	
Doğum tarihi	
YAŞ	
CİNSİYET	
VA percentil	
BOY percentil	
Semptomların başlangıç yaşı	
FMF tanı alma yaşı	
Semptomlar	
Ateş	
Eklem şişliği	
Eklem ağrısı	
Karın ağrısı	
Göğüs ağrısı	
Kas ağrısı	
Baş ağrısı	
Bulantı-kusma	
Ağızda yara	
İshal	
Kabızlık	
Döküntü	
Skrotal ağrı şişlik	
Kolşisin başlama zamanı	
Kolşisin dozu (mg)	
Tedaviye tam yanıt	
Tedaviye kısmi yanıt	
Düzenli ilaç kullanımı	
İlaç doz arttırılma durumu	
Ek tedavi ihtiyacı	
GENETİK MUTASYON	
Ailede FMF öyküsü	
Akraba evliliği	
ISSF hastalık şiddeti skorlaması	

EK-2

AĞIZ DİŞ SAĞLIĞI DEĞERLENDİRME

Tükürük pH :

DMFT indeksi :

- Çürük diş :
- Eksik diş :
- Dolgulu diş :

Diş fırçalama durumu	
Fırçalamıyor	
Kendisi fırçalıyor	
Ebeveyni fırçalıyor	
Fırçalama sıklığı	
Hiç	
Ara sıra	
Günde 1 defa	
Günde 2 defa	
Günde 3 defa	
Diş hekimine gitme durumu	
Gidiyor	
Gitmiyor	