



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN GENOTİP, FENOTİP VE LABORATUVAR
BULGULARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eren Er

Ankara

2015



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN GENOTİP, FENOTİP VE LABORATUVAR
BULGULARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eren Er

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esra Baskın

Ankara

2015

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca yanında çalışmaktan onur duyduğum, tez çalışmam sürecince bilgi ve tecrübesi ile bana her konuda destek olan ve yönlendiren değerli hocam Prof. Dr. Esra Baskın'a, eğitimim boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren hocalarıma, tez çalışmam süresinde desteklerinden dolayı Yrd. Doç. Dr Kaan Savaş Güllerođlu'na, hasta izlemindeki destekleri ve eğitimim boyunca dostluklarını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, her durumda beni destekleyen Dr. Ođuzhan Aykurt'a, her daim koşulsuz yan yana olduğumuz güzel dostlarım Dr. Murat Aykut Özek'e ve Dr. Murat Muratođlu'na, en zor zamanlarımı yaşanabilir, huzurlu ve neşeli hale getiren, destekleyen, yol gösteren, hayatımı renklendiren sevgili eşim Dr. Esra Er'e, her zaman desteği ile yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hep hissettiğim, her şeyimi borçlu olduğum, çok sevdiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Er E.

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Uzmanlık tezi, Ankara, 2015.**

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) en yaygın kalıtsal tekrarlayan ateş sendromudur. Patogenez açısından, AAA otoinflamatuvar hastalıklar grubuna aittir ve inflamasyon aktivasyonu, ana mekanizma olarak öne sürülmüştür. Hastalık, kendini sınırlayan, tekrarlayıcı ataklarla seyreden, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji ve erizipel benzeri döküntülerin eşlik ettiği klinik tablo ile karakterizedir .Bu çalışmada, merkezimizde AAA tanısı ile izlenen hastaların genotip, fenotip ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır

Materyal-Metod

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde en az bir aleilde MEFV gen mutasyonu gösterilen ve Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı almış olup, düzenli aralıklarla izlenen 137 hasta çalışmaya alındı (K/E oranı yaklaşık 1/1). Hastaların başvuru anındaki demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri retrospektif olarak değerlendirildi.Hastalar PRAS ve arkadaşlarının geliştirdiği hastalık şiddeti skorlamasında göre hafif, orta ve ağır olarak gruplandırıldı .Hastalar şikayet başlama yaşına göre ≤ 10 yaş (Grup 1)ve >10 yaş (Grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrılarak genotip, fenotip ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların ilk şikayet başlama ortanca yaşı 4 (min-max: 2,75-17,9) yıl, tanı alma ortanca yaşı 6,6 (min-max: 0,6-17,5) yıl, şikayet başlangıcından tanı alıncaya kadar geçen ortanca süre 2 (min-max: 0,16-16,5) yıl olarak tespit edildi. Hastaların %75'inde en az bir alelde, M694V mutasyonu tesbit edildi. İlk başvuru şikayeti olarak ateşin % 82,5, karın ağrısının %75,2 ve artrit/artraljinin %24,1 sıklıkta olduğu görüldü. Hastalarımızda amiloidoz görülme sıklığı %2 olarak bulundu. Tüm hastalara bakıldığında hastalık şiddetinin hafif, orta ve ağır olması ile mutasyon tipi arasında ilişki gösterilemedi. En az bir alelinde M694V mutasyonu taşıyan hastaların ortalama PRAS hastalık şiddet skorları M694V mutasyonu taşımayan hastalardan anlamlı şekilde yüksek bulundu (sırasıyla; 6,45±1,48, 5,68±1,87, p=0,016). M694V homozigot hastalar, M694V mutasyonu taşımayan homozigot hastalara göre daha yüksek ortalama PRAS hastalık şiddet skoruna sahipti (sırasıyla; 6,86±1,43, 5,00±1,22, p=0,011). Grup 1(≤ 10 yaş)'de, ilk başvuru şikayeti olarak yüksek ateş görülme oranı Grup 2 (>10 yaş)'ye göre anlamlı olarak yüksekti. Göğüs ağrısı görülme oranı ise Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hastalar laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında, Grup 1'de, atak anında beyaz küre, CRP ve ESR düzeyleri, anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Grup 1'de PRAS hastalık şiddeti skoru, Grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; 6 (min-max:4-10), 4 (min-max:3-7), p=0,021).

Yorum

Çalışmamızda, AAA'lı hastalarımızda en sık görülen mutasyonun M694V olduğu ve M694V mutasyonu taşıyan hastaların ve ilk 10 yaşta klinik bulgu veren hastaların daha ağır seyir gösterdiği sonucuna varıldı Bu konuda, literatürdeki çelişkili sonuçlar nedeniyle çocuklarda hastalık şiddet skorunun daha net ve objektif olarak değerlendirilebileceği çocuklara özgü yeni hastalık şiddet skorlarının geliştirilmesine gereksinim olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: AAA, hastalık şiddet skoru, genetik mutasyon

ABSTRACT

Er E.

Baskent University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Thesis, Ankara, 2015.

Introduction

Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common hereditary recurrent fever syndrome. FMF belongs to the group of autoinflammatory diseases, pathogenetically. Main mechanism is thought to be activation of inflammation. The disease is clinically characterized by self-limited, recurrent episodes of fever, abdominal pain, chest pain, arthritis/arthralgia and erysipelas-like erythema. In this study, we aimed to define genotypic, phenotypic and laboratory findings of the FMF patients who were followed in our center.

Material and Method

The medical records of 137 children (69 female and 68 male) with FMF who were followed

At Baskent University Faculty of Medicine, Ankara Hospital, Pediatric Nephrology Unit, were retrospectively evaluated. All patients had MEFV mutation in at least one allele. Assessment of the disease severity was performed by using the modified scoring system of PRAS et al. Genetic analysis was performed using PCR and restriction endonuclease digestion methods for the presence of 12 FMF gene mutations The cases were classified as mild, moderate and severe according to the disease severity scoring system developed by PRAS et al. Also the cases were subdivided into two categories according to age of onset symptoms as ≤ 10 y Group 1 and >10 y Group 2.

Results

Median age of disease onset was 4 years (min-max: 2,75-17,9), median age of diagnosis was 6,6 years (min-max: 0,6-17,5) and median time elapsed until diagnosis was 2 years (min-max: 0,16-16,5). In at least one allele, M694V mutation were detected in 75% of cases. The most common clinical features during attacks were fever (82,5%), abdominal pain (75,2%) and arthritis/arthralgia (24,1%). The incidence of amyloidosis was 2%. There was no statistically significant relation between severity of the disease and type of mutations. PRAS disease severity scores were significantly higher among the group with M694V mutation in at least one allele than those do not carry this mutation ($6,45 \pm 1,48$, $5,68 \pm 1,87$, respectively, $p=0,016$). PRAS disease severity scores of the M694V homozygote patients were significantly higher than the patients with homozygous other mutations ($6,86 \pm 1,43$, $5,00 \pm 1,22$, respectively, $p=0,011$). Frequency of fever in Group 1 (≤ 10 y) was significantly higher than in Group 2 (>10 y). On the contrary, rate of chest pain on admission was significantly higher in Group 2. WBC count, CRP and ESR levels were significantly higher in Group 1 during acute attack ($p < 0,05$). PRAS disease severity score was significantly higher in Group 1 than Group 2 (6 (min-max:4-10), 4 (min-max:3-7), respectively, $p=0,021$).

Comments

It was found that M694V was the most common mutation among our cases. We concluded that patients carrying M694V mutation and diagnosed with disease younger than the age of 10 had severe prognosis. Considering the conflicting results in the literature, we are in the opinion that, there is need to develop a new scoring systems specific for pediatric population.

Key words: FMF, disease severity scoring systems, genetic mutations

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji	2
2.1.3. Patogenez	5
2.1.3.1. Pysin'in Bozulmuş Fonksiyonu	5
2.1.4. MEFV Mutasyonları ve Fenotip-Genotip İlişkisi	9
2.2. Klinik Özellikler	10
2.2.1. Ateş	11
2.2.2. Karın Ağrısı	12
2.2.3. Göğüs Ağrısı	13
2.2.4. Artrit/ Artralji	13
2.2.5. Miyalji	15
2.2.6. Cilt Bulguları	15
2.2.7. Perikardit	15
2.2.8. Skrotal Tutulum	16
2.2.9. Vaskulit	16
2.2.10. Amiloidoz	16
2.2.11. Nörolojik Tutulum	17
2.2.12. Splenomegali, Hepatomegali	17
2.2.13. Diğer Bulgular	17
2.3. Laboratuvar Bulguları	19

2.4. Tanı	19
2.4.1. Klinik Tanı	19
2.4.2. Genetik Tanı	22
2.5. Hastalık Ağırlık Skorlaması	23
2.6. Ayırıcı Tanı	24
2.6.1. Periyodik Ateş Sendromu	25
2.6.1.1. Hiperimmunglobulin D Sendromu (HIDS)	25
2.6.1.2. Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü İlişkisi Sendrom (TRAPS)	25
2.6.1.3. Muckle-Weels Sendromu	26
2.6.1.4. Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz Artropati Sendromu (CINCA Sendromu)	26
2.6.1.5. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit (PFAPA)	26
2.7. Tedavi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Mutasyon Analizi	31
3.2. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	57

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

ASC: Apoptosis Associated Speck Like Protein With a CARD

FMF: Familial Mediterranean Fever

HSP : Henoch-Schönlein Purpurası

İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı

IFN: İnterferon

IL-1: İnterlökin 1

İκB-α : I-kappa-B-alpha

JİA: Juvenil İdiopatik Artrit

LPS: Lipopolisakkarit

MEFV: Mediterranean Fever

MICA: Major Histocompatibility Complex Class 1 Chain Related

Gen A

NF-κB: Nuclear Factor Kappa B

CK: Kreatinin kimaz

CRP: C-reaktif protein

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

PAN: Poliarteritis Nodosa

PMA: Forbol Miristat Asetat

SAA: Serum Amiloid A

TLR2: Toll Like Receptor 2

TNF: Tumor Necrosis Factor

BUN: Kan üre azotu

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetikasıit

ŞEKİLLER VE RESİMLER

ŞEKİL	SAYFA
Şekil 2.1. Dünyada MEFV dağılımı	4
Şekil 2.2. Pysin proteinin şematik görünümü	6
Şekil 2.3. Pysin proteinin inflamasyondaki rolü	8
Şekil 2.4. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular	18
Şekil 4.1. Hastaların başlangıç şikayetine göre dağılımı	36

TABLolar

TABLO	SAYFA
Tablo 2.1. MEFV geninde tespit edilen mutasyonlar	10
Tablo 2.2. AAA'da karın ağrısı ataklarının ayırıcı tanı yapması gereken durumlar	13
Tablo 2.3. AAA'da Tel Hashomer Tanı Kriterleri	20
Tablo 2.4. Livneh ve arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri	21
Tablo 2.5. Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri	22
Tablo 2.6. Çocuklar için Modifiye edilmiş PRAS hastalık şiddeti skorlaması ...	23
Tablo 2.7. AAA hastalarının ayırıcı tanısındaki hastalıklar	24
Tablo 3.1. AAA'da Tel Hashomer Tanı Kriterleri	30
Tablo 3.2. Çocukluk çağında Modifiye edilmiş PRAS hastalık şiddeti skorlaması	30
Tablo 4.1. Hastaların doğum yeri bölgeleri	34
Tablo 4.2. Hastaların anne ve babalarının memleketleri	34
Tablo 4.3. Hastaların ilk şikayet başlangıç yaşı, tanı alma yaşı, tanındaki gecikme süresi ile cinsiyet arasındaki ilişki	35
Tablo 4.4. Atak sıklığı ve sürelerine göre hastaların dağılımı	37
Tablo 4.5. Atak anındaki ve ataksız dönem laboratuvar değerleri arasındaki ilişki	38
Tablo 4.6. Hastaların mutasyonlarının dağılımı	39
Tablo 4.7. M694V mutasyonu olan hastaların mutasyon özellikleri ile ilk başvuru şikayetleri arasındaki ilişki	40
Tablo 4.8. Hastalık ağırlığı (PRAS hastalık şiddet skoru) ve mutasyonlar arasındaki ilişki	40
Tablo 4.9. M694V mutasyonu olan hastaların hastalık şiddeti (PRAS) skoruna göre dağılımı	41
Tablo 4.10. M694V mutasyonu olan ve olmayan hastaların mutasyon özelliklerine göre ortalama PRAS hastalık şiddet skoru ile ilişkisi ..	42
Tablo 4.11. Şikayetlerin başlama yaşına göre hastaların demografik veriler cinsiyet ve klinik bulgular yönünden karşılaştırılması	43

TABLO**SAYFA**

Tablo 4.12. Şikayetlerin başlama yaşına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	44
Tablo 4.13. Şikayet başlama yaşına göre hastaların genotipik özelliklerin karşılaştırılması	45
Tablo 4.14. Şikayet başlama yaşına göre hastaların PRAS hastalık şiddet skorunun karşılaştırılması	46

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) en yaygın kalıtsal tekrarlayan ateş sendromudur (1). Patogenez açısından, AAA otoinflamatuvar hastalıklar grubuna aittir ve inflamasyon aktivasyonu, ana mekanizma olarak öne sürülmüştür (2). AAA, Sefarik Yahudiler, Türkler, Araplar ve Ermeniler gibi Akdeniz orijinli kişileri etkileyen, sık görüldüğü toplumlarda prevalansı 1/200-1/1000 arasında değişen, pyrini kodlayan MEFV genindeki mutasyon ile birlikteliği olan otozomal resesif bir hastalıktır (1). Ülkemizde AAA hastalığının görülme sıklığı 1/1000 olup (3), bölgesel düzeyde yapılan bir çalışmada, Sivas iline bağlı Zara ilçesinde, bu hastalığın prevalansı %0,3 olarak bulunmuştur (4). AAA'da klinik tablo, ateşin yüksek derecelere ulaşmasını ve ana semptomlara eşlik eden akut faz cevabını (lökositoz ile eritrosit sedimentasyon hızında (ESR), fibrinojen ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinde artış) içeren ataklardan oluşmaktadır. Atakların süresi genellikle kısadır (6-72 saat). Ataklar sırasındaki ana klinik özellikler; peritonit (%95), artrit (>%50) (mono-oligoartikuler), plörezi (%40), ve daha az sıklıkla perikardit, skrotal şişlik (tunica vajinalis testis inflamasyonu), myalji ve erizipel benzeri döküntüdür (5).

AAA'nın en önemli komplikasyonu, genellikle kendini proteinüri, bazen de kronik böbrek yetmezliği şeklinde gösteren sekonder AA amiloidozdur. Türkiye'de yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, AAA'da amiloidoz prevalansı %12.9 olarak rapor edilmiştir (6). M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyan hastalarda, bu mutasyonu taşımayan hastalara göre hastalığın daha ağır seyrettiğini ve amiloidoz gelişim riskinin de daha fazla olduğunu ortaya koyan sonuçlar alınan çalışmalar olsa da (7, 8, 9), hastalığın fenotipi ile genotipi arasında anlamlı bir ilişkinin ortaya konmadığı yayınlar da mevcuttur (3). Genetik özellikler ile hastalığın şiddeti, seyri ve prognozu arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilmesine rağmen bu konudaki veriler net değildir.

Bu çalışmada, AAA tanılı hastalar genotip, fenotip ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılarak aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), özellikle Akdeniz orijinli etnik grupları (Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefarik Yahudiler) etkileyen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (6, 10-12). Hastalık, kendini sınırlayan, tekrarlayıcı ataklarla seyreden, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji ve erizipel benzeri döküntülerin eşlik ettiği klinik tablo ile karakterizedir (13).

AAA hastalarının %90'ına yakın bir bölümünde, klinik bulgular 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (6,14). Hastalığın başlangıç yaşının 4 yaş civarı olması nedeni ile AAA, çocukluk çağı hastalıkları içerisinde yer almaktadır (15).

2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

Janeway ve Mosenthal tarafından 1908 yılında yayımlanan, tekrarlayan ateş, abdominal ağrı ve lökosit yüksekliği olan 16 yaşında Yahudi kız hasta, ilk vaka olarak literatürde yerini almıştır (16). Daha sonra, 1945 yılında Siegal tarafından “Bening Paroksizmal Peritonit” olarak adlandırılan 10 hastalık bir seri bildirilmiştir (17). 1948 yılında Reiman tarafından “periyodik hastalık” terimi kullanılmıştır (18). Mamau ve Kattan tarafından 1951’de genetik geçiş ile amiloidoz arasındaki ilişki gösterilmiştir (19). 1955-1958 yıllarında hastalık, Helter tarafından ayrıntıları ile tanımlanmış ve ilk olarak 1958 yılında “Ailevi Akdeniz Ateşi” tanımı Heller ve Sohar tarafından kullanılmıştır ve bu iki araştırmacı tarafından 1961 yılında hastalığın genetik geçişinin otozomal resesif olduğu gösterilmiştir (20). Türkiye'deki AAA hastalığı geçmişine bakacak olursak, ilk vaka 1946 yılında “garip bir karın ağrısı sendromu” olarak Abrevaya Marmaralı tarafından bildirilmiştir (21). 1972 yılında Emir Özkan ve Goldfinger tarafından, AAA hastalığında etkin bir ajan olarak kolşisin tedavisi tanımlanmıştır (22).

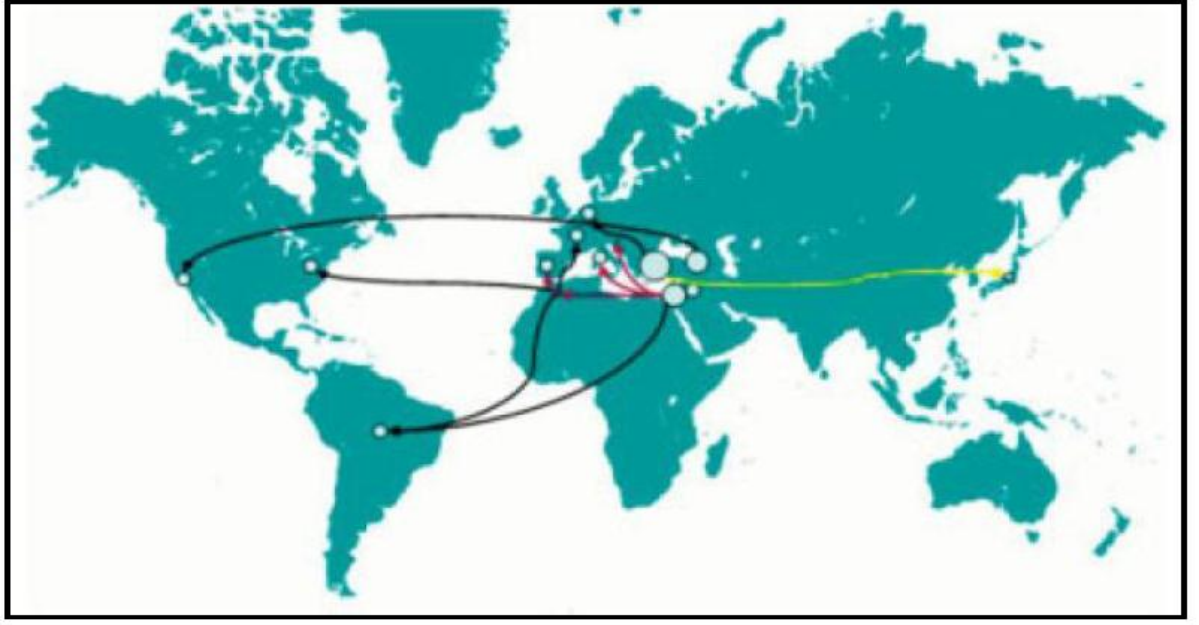
Farklı toplumlardaki mutasyon analizlerinin incelenmesi, bu mutasyonların yayılımı ile ilgili bilgiler vermektedir (Şekil 2.1) (23). Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefarik Yahudiler arasında, AAA hastalarında görülen mutasyonlar benzerlik

göstermektedir. Tarihsel veriler ışığında, M694V ve V726A mutasyonları, M.Ö 500 yılından da önce Orta Doğu'da (Mezopotamya) görülmesi nedeni ile en eski mutasyonlar arasında yerini almıştır . M694V mutasyonunun, Orta Doğu'dan Kuzey Afrika ve İspanya'ya, erken dönemde deniz yoluyla ya da geç dönemde Müslüman fethi sırasında yayıldığı öne sürülmüştür. V726A mutasyonunun Avrupa'ya yayılımının deniz yoluyla ya da kara yoluyla olduğu düşünülmüştür (24).

Diğer yandan İspanya'nın Mallorca Adası'ndaki Palma bölgesinde "Chueta" (Yahudilerin devşirilmesiyle oluşan toplumunun torunları) diye adlandırılan bu toplulukta, 60'dan fazla AAA tanılı hasta tanımlanmıştır (25). Bu hastaların haplotipinin Kuzey Afrikalı Yahudi AAA hastalarına büyük ölçüde benzediği belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında, bu bölgede yaşayan mevcut toplumun atalarının yaklaşık 8. yüzyılda Orta Doğu'dan geldiği anlaşılmaktadır (26).

Ermenistandaki AAA hastalığı yayılımının yakın kara sınırı nedeni ile Türkiye'den olduğu düşünülmüştür. Diğer bir görüş ise hastalığın 8.yüzyılda Hazar Denizi yoluyla Orta Doğu'dan gelen Hazarlar vasıtası ile olduğudur.

AAA hastalığının Japonya'da görülmesi ilginç bir durum olarak ortaya çıkmaktadır. Bu hastalığın Behçet Hastalığı'na benzer şekilde İpek Yolu ile yayıldığı düşünülmüştür (28). Behçet Hastalığı'na sahip bireylerin, kontrol grubuna göre AAA hastalığının daha sık gözükmesi ve daha sık MEFV mutasyonu taşıması nedeni ile bu görüş destek bulmaktadır (29, 30). Bunun yanında, mutasyonların de novo görüldüğü olasılığı da dışlanamaz bir yaklaşımdır.



Şekil 2.1. Dünyada MEFV dağılımı (23).

Dünya haritasında görülen daire boyutu AAA hastalığının sıklığı ile orantılıdır. Kırmızı hat: Eski tarihlerdeki MEFV gen mutasyonu dağılımı. Sarı hat: İpek Yolu boyunca olan göçü; Siyah Hat: günümüzde MEFV mutasyon göçünü temsil etmektedir.

Taşıyıcılık sıklığı, toplumlar arasında farklılık göstermekle beraber, Türklerde 1/5, Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/6-8, İsrail’de 1/11, Ermenilerde 1/6-7, Araplarda 1/4,3 olarak ortaya çıkmıştır (3,31).

AAA hastalığının Türklerdeki görülme sıklığı 1/1075 olarak belirtilmiştir. Hastalık, Orta Anadolu Bölgesi’nde genel topluma göre daha sık (1/395) rastlanmaktadır. Hastalığın isminde geçen ‘Akdeniz’ kelimesinin aksine, bu hastalık daha çok İç Anadolu, Karadeniz, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri’nde görülmektedir (6). Akraba evliliği, hastalığın ortaya çıkma riskini arttıran önemli bir etken olarak ortaya çıkmaktadır.

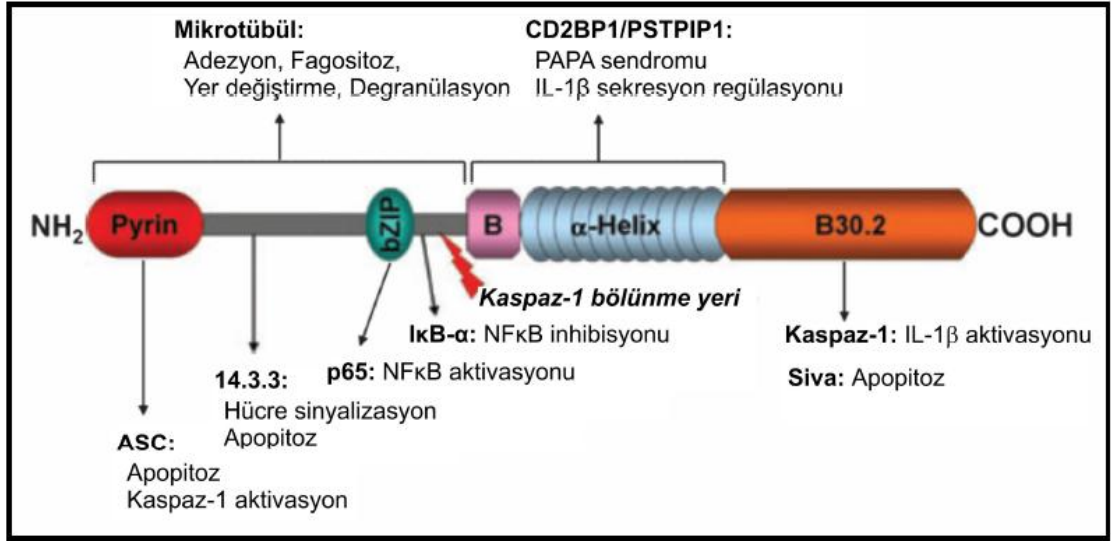
2.1.3. Patogenez

AAA geni olarak da bilinen MEFV geni, 1997 yılında pozisyonel olarak klonlanmıştır (32, 33). Bu gen, 15 kb'lık bölgeyi kapsamakta, 10 ekzondan oluşmakta ve 781 aminoasitlik bir proteini kodlamaktadır. Bu proteine aynı anda Fransız grubu tarafından "Mare nostrum"(bizim deniz); diğer grup tarafından ise "Pyrin" (ateş) adı verilmiştir. AAA'dan sorumlu tutulan MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Kemik iliği ve periferik kan lökosit ekspresyon analizi incelendiğinde, MEFV'nin baskın olarak AAA'daki inflamatuvar major hücre tipini oluşturan nörofillerde ve eozinofiller ile monositlerde ifade edilmekte, lenfositlerde ise bulunmamaktadır (34). MEFV, dendritik hücrelerde ve sinovyal fibroblastlarda da ifade edilmektedir (35). Monositlerde ise MEFV ifade gücü proinflamatuvar ajanlar olan interferon (IFN) γ , tümör nekrozis factor (TNF) ve lipopolisakkarit (LPS) vasıtası ile artmaktadır. Sinovyal, peritoneal ve ciltte yer alan fibroblastlarda da MEFV gen ekspresyonu izlenmektedir ve bu ekspresyon IL-1 β ve forbol miristat asetat (PMA) vasıtası ile artmaktadır (36). Bu bilgiler ışığında AAA'da görülen serozal, sinovyal ve ciltteki inflamasyon açıklanabilmektedir.

MEFV geninde en yaygını (M680I, M694V, M694I, V726A) proteinin C-terminal B30.2 "domain"ini kodlayan 10. ekzonundaki mutasyonlar olmak üzere 160'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar genellikle ateş ile birliktelik gösteren periton, plevra, eklemler ve deri gibi belirli bölgelerde inflamasyon ataklarıyla prezente olan klinik tablo ile sonuçlanan durdurulamayan iltihabı sürece neden olmaktadır. AAA hastalığının patogenezinde MEFV gen mutasyonu ürünü pyrindeki fonksiyon bozukluğu yer almaktadır (37).

2.1.3.1. Pyrin'in Bozulmuş Fonksiyonu

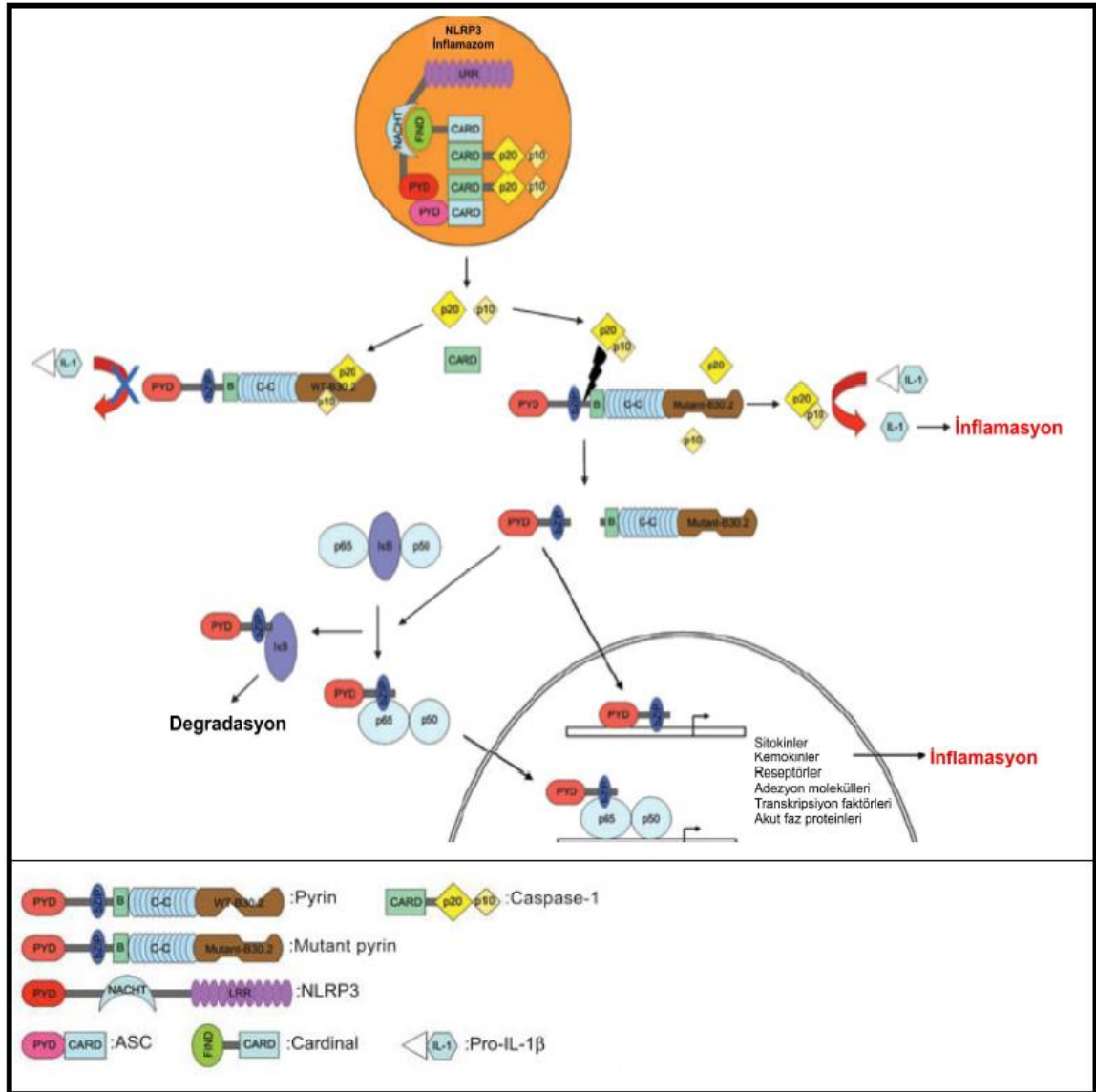
Pyrin proteini, beş fonksiyonel domain (bölge) içermektedir (Şekil 2.2) (37): Amino (N) ucu PYRIN domaini (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir), bZIP (Transcription factor basic domain), α -helical (Coiled coil) domain, B-box zinc finger domain (BB-ZF), Karboksi (C) ucu B30.2 domain (PRYSPRY).



Şekil 2.2. Pyrin proteinin şematik görünümü (37).

Pyrin, N-terminali PYRIN domaini aracılığı ile “ASC” proteinine (Apoptosis associated speck like protein with a CARD) bağlanır. ASC; amino ucunda PYRIN domaini, karboksi ucunda (C) CARD ihtiva eden adaptör bir proteindir (38). ASC, inflamazom denilen sitoplazmik multiprotein kompleksinde yer alan, IL-1 β , IL-18, IL-33 maturasyonunda önemli kaspazın proteolitik aktivasyonuna aracılık eder (39, 40). Yapısındaki stres duyarlı komponentlerden (stress-sensing components) özellikle nükleotid bağlanma ve oligomerizasyon domain (NOD) benzer reseptörlerine (NLRs) göre birçok inflamazom olduğu ileri sürülmüştür. Bunlara NACHT, LRR, pyrin domain içeren protein (NLRP veya NALP)1, NLRP2, NLRP3 ve ICE proteaz aktivasyon faktör (IPAF) gibi inflazomlar örnek verilebilir. Son yıllarda interferonu indükleyebilen bir inflamazom komponenti olan, HIN 200 aile üyesi olan AIM2 tanımlanmıştır (41, 42). NLRP ve AIM2 inflamazomlarında ASC, N terminal PYRIN ve C terminal CARD bölgesi aracılığıyla stres duyarlı komponentle prokaspaz arasında adaptör molekülü olarak görev alır. NLRP3-inflamazomunda ASC, N terminal PYRİN-PYRİN etkileşimi ile NALP3’e, C terminal CARD-CARD etkileşimi ile de prokaspaza bağlanır (Şekil 2.3) (37). Kompleks içinde ikinci prokaspaz-1 molekülüne Cardinal eklenir ve proteolitik aktivasyon sonucu aktif katalitik domainler olan p20 ve p10 salınır. Aktif kaspaz 1, proIL-1’i parçalayarak IL-1 oluşumuna aracılık eder. ASC; PYRIN domaini

aracılığıyla pyrin ile etkileşimi göz önüne alındığında, NLRP2/3 veya AIM2 inflamazomunda ya modulatör ya da inflamazomun bir bileşeni olarak rol almaktadır (37). WT (wild type) pyrin'in B30.2 bölgesi, aktif kaspaz-1 alt birimleri olan p20 ve p10 ile etkileşime girerek, aktif p20/10 heterodimer oluşumunu önler. AAA ilişkili mutant gen ürünü pyrin'in B30.2 bölgesinin p20 ve p10 ile etkileşimi, WT pyrin 30.2 bölgesine göre daha azdır ve böylece p20 ve p10 heterodimeri oluşarak pyrin'i bZIP domain ile B-box zinc finger domain ortasındaki Asp330 bölgesinden ikiye parçalar. Oluşan N terminal pyrin parçası, NF-κB aktivitesini arttırmasını ya p65 NF-κB'nin nukleusa girişini ya da IκB-α'nın yıkımını arttırma yolu ile gerçekleştirmektedir. Artan NF-κB aktivitesi de inflamatuvar sitokin salınımını arttırır. Monosit hücrelerinde yapılan deneysel çalışmalarda pyrin fonksiyonunun baskılanması sonucu bazı deneklerde IL-1β salınımı artmış (43, 44), bazılarında ise (45, 46) baskılanmıştır. Pyrinin anti-inflamatuvar ya da proinflamatuvar bir protein mi olduğu, mutasyonların pyrin proteininde fonksiyon kaybı mı yoksa kazanımına mı yol açtığı ile ilgili bilgiler henüz netlik kazanmamıştır (37).



Şekil 2.3. Pyrin proteininin inflamasyondaki rolü (37).

AAA ilişkili mutasyonların büyük bir kısmı pyrin'in C terminal B30.2 domain bölgesinde olduğu göz önüne alındığında, bu bölge aracılığıyla gerçekleşen kaspaz-1 inhibisyonu, AAA patogenezinin moleküler düzeyde açıklanmasında önemli bir yer tutmaktadır. Üç major AAA mutasyonundan (M694V, M680I, V726A) biri ile birlikte olan pyrin'in yine kaspaz-1'e bağlanacağı ama bu etkileşimlerinin WT'e göre daha düşük olacağı bildirilmiştir (43). Pyrin'in ve kaspaz-1'in kristal yapısı düşünüldüğünde, M694V ve M680I pyrin mutasyonlarının, bu ara bağlanma yüzeyinde olduğu görülmüştür. Sonuç olarak mutant gen ürünü olan pyrin proteini

ile kaspaz-1 arasındaki etkileşimin azalması pyrin'in IL-1 β salınımı üzerindeki inhibitör etkisini azaltır. Bu durum pyrin'in IL-1 β üzerindeki inhibitör etkisini ve AAA hastalığının patogenezinde kontrol olarak gerçekleşen kaspaz-1 aktivasyonu ve IL-1 β salınımını göstermektedir (44).

2.1.4. MEFV Mutasyonları ve Fenotip-Genotip İlişkisi

AAA, otozomal resesif kalıtılan, horizontal geçişli genetik bir hastalıktır (47, 48). Ancak taşıyıcı sıklığının ve akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda vertikal kalıtım benzeri geçiş gözlenebilir. Pseudodominant kalıtım olarak da adlandırılabilen bu durum, bazı araştırmacıların bu hastalığın otozomal dominant geçişli olabileceğini ileri sürmelerine neden olmuştur (49). Askenazi Yahudilerinde E148Q mutant allelinin hastalığın penetransını artırdığı ve geçişinin daha çok olduğu saptanmıştır. Bu durum otozomal dominant kalıtıma benzer bir genetik geçiş oluşturabildiği için yanıltıcı sonuçlar oluşmasına neden olmuştur (24).

AAA ilişkili mutasyonların büyük kısmı missense mutasyonlar (yanlış anlamlı, aminoasit değişimi) olup (Tablo 2.1) az bir kısmında tek aminoasit duplikasyon/delesyon mutasyonları bildirilmiştir (37, 50). Sadece iki mutasyonun truncated protein (normal uzunluğundan kısa protein, aminoasitlerinin bir kısmı kodlanmamış) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Oluşan mutasyonlar, aminoasit dizisinde farklılığa ve bunun sonucunda oluşan proteinin yapısı ve fonksiyonu değişikliğe neden olur (50). AAA hastalığına neden olan mutasyonların önemli çoğunluğu pyrin proteininin B30.2 bölgesini kodlayan bölgede yer almaktadır (43). Bu bölge, pyrin proteininin asıl fonksiyonunu gerçekleştirdiği N-ucundaki pirin bölgesinin tam zıt ucunda bulunması ile birlikte, proteinin foksiyonunda önemli yer tuttuğu düşünülmektedir. Tüm otoinflatuar hastalık genlerine ait değişikliklerin toplandığı bir veritabanı olan “infervers” veritabanına göre 25.06.2015 tarihi itibarıyla MEFV geninde 306 değişiklik tanımlanmıştır. Bunlardan 99 tanesi ekzon 2’de, 88 tanesi ekzon 10 üzerinde bulunmaktadır (51). Bu iki ekzonda yer alan M680I, M694V, M694I, V726A mutasyonları ve E148Q varyantı, AAA hastalarındaki mutasyonların %74’lük kısmını meydana getirmektedir (23, 52, 53).

Tablo 2.1. MEFV geninde tespit edilen mutasyonlar (50).

Exon	1	2	3	5	8-9	10		
	R42W	T267I	S141I	P369S	F479L	I591T	R761H	M680I*
	A89T	E230K	E163A	R408Q	E474K	G632S	V726A*	M680L
		E167D	L110P	E319K	H478Y	I640M	V704I	S675N
		E148Q*	E148V	R329H	V487M	P646L	M694V*	M694I*
		S179I	E251K	R354W	R501G	L649P	162del	K695R
		T267I	A268V			R653H	Y688X	R653H
		C390-391ins				E656A	T681I	G678E
		P283R	G304R			G678E	E656A	
		A289V	P283L			M680L		
						M680I G-C		
						M680I G-A		
						T681I		
						Y688X		

*en sık görülenler

M694V mutasyonu, 10. ekzondaki 2080. nükleotidde adeninin yerini guaninin alması sonucu, metiyonin aminoasidinin yerine valinin gelmesi sonucu meydana gelen missense bir mutasyondur. Mutasyonlar, toplumlar arasında değişkenlik göstermekle birlikte M694V mutasyonu Sefarik Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplarda en sık rastlanan mutasyondur (9,54). M694V mutasyonunun homozigotluğu hastalığın ağır seyretmesi (şikayetlerin erken yaşta başlaması, atakların sık olarak tekrarlaması, yüksek doz kolşisin kullanma zorunluluğu gibi) ile amiloidoz gelişimi arasında kuvvetli bir bağ kurulmuştur (55-57).

2.2. Klinik Özellikler

Hastalığın ilk belirtileri çoğu zaman çocukluk döneminde başlar. Hastaların %90'ında şikayetler 20 yaş altında kendini göstermektedir. Hastalığın karakteristik özelliği ateş ile birlikte vücudun bir veya birkaç bölgesinde inflamasyona bağlı ağrı atakları olmasıdır (Şekil 2.4) (100). AAA hastalığı her iki cinste benzer oranlarda görülmesine rağmen (6), yapılan bazı çalışmalarda hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Genel olarak hastalığın kadın:erkek oranı 1,5:2'dir (14).

Ataklar genellikle 6-72 saat sürer. Bu süre artrit ve miyalji olduğunda daha uzun olabilmektedir. Menstruasyon, fiziksel aktivite, cerrahi, enfeksiyon ve emosyonel stres, atakları tetikleyebilen faktörler arasında yer almaktadır. Ataklardaki belirti ve bulgular kişiden kişiye ve ataktan atağa farklılık gösterir. Ataklar arasında kişi asemptomatiktir. Yaş ilerledikçe atak sıklığı azalır. İleri yaştaki hastalarda, hastalığın seyrinin daha hafif olduğu bildirilmiştir (58).

AAA hastaları klinik olarak üç fenotipe ayrılır:

Fenotip 1; sıklıkla çocukluk veya ergenlik çağında başlayan peritonit, sinovit veya plöritin kısa süreli febril epizodları ile karakterizedir.

Fenotip 2 ise kendini başlıca nefropati ile gösteren AA amiloidozis tablosu olarak tanımlanabilir. Bu konu tartışmalı olmakla beraber aşağıdaki 3 kriterden birinin olması hastaya fenotip 2 tanısını koydurabilir:

1. Ailesinde AAA hastalığı hikayesi olan bir kimsede, AAA veya sekonder amiloidozis oluşturabilecek bir hastalık olmamasına rağmen biyopsi ile ispatlanmış AA tipi amiloidozis olması,
2. Biyopsi ile ispatlanmış AA tipi amiloidozis saptandıktan sonra klasik AAA ataklarının ortaya çıkması,
3. Biyopsi ile ispatlanmış AA tipi amiloidozise ek olarak hastada MEFV gen mutasyonu saptanmasıdır.

Fenotip 3 ise; hastada AAA kliniği olmamasına rağmen MEFV gen mutasyonunun bulunmasıdır (59-61).

2.2.1. Ateş

Ateş neredeyse her atak sırasında görülen ve tanı için gerekli kabul edilen bir bulgudur. Çok nadir de olsa bazı vakalarda ateş olmayabilir (27, 62, 63). Ateş atak boyunca devam eder ve ortalama 6-72 saat kadar sürebilir. Genelde ateşe diğer bulgular eşlik eder, fakat nadir de olsa ataklar yalnızca ateşle prezente olabilir. Kolşisin alan hastalarda ataklar sırasında ateş görülmeyebilir (13, 14, 62, 63).

40 °C' ye kadar çıkabilen, ağrı ya da başka lokalize inflamasyon bulgularının eşlik etmediği, kısa süreli izole ateş yükselmeleri özellikle çocuk hastalarda görülmekte ve birkaç saat sürebilmektedir. AAA hastalarında bu durum çoğu zaman yanlışlıkla üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlanır (14).

2.2.2 Karın Ağrısı

Karın ağrısı AAA'lı hastalarda ateşten sonra en sık görülen ikinci semptomdur. Hastaların yaklaşık %95'inde mevcuttur, %50'sinde ise ilk semptom olarak ortaya çıkar. Karın ağrısına yol açan neden aseptik serozittir. Ağrı, sıklıkla bir kadrandan başlar ve daha sonra tüm karına yayılır. Karın ağrısının şiddeti, hafif bir ağrıdan, jeneralize peritonit tablosuna kadar değişebilen bir skalada olabilir. Peritoneal inflamasyon peristaltizmi yavaşlatır ve bu yüzden kabızlık da eşlik edebilir, farklı olarak çocuklarda konstipasyona kıyasla ishal daha sık görülür (64). Atak 1-3 gün kadar sürer ve sonrasında kendiliğinden düzelir (27,65). AAA hastalarında ataklar dışında karın ağrısının diğer nedenleri; kolşisin etkisi, gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar barsak hastalıkları, vaskülitir (66). AAA tedavisinde kullanılan kolşisinin kendisi de (%10-20) ishal ve karın ağrısına neden olabilir. AAA'daki tekrarlayan karın ağrısı ataklarının diğer durumlardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir (Tablo 2.2). Burada önemli olan AAA'daki karın ağrısı 6-72 saatte düzelmesidir ama diğer hastalıklarda olan karın ağrılarının büyük çoğunda bu süre daha da uzundur (64).

Tablo 2.2. AAA'da karın ağrısı ataklarının ayırıcı tanısı yapılması gereken durumlar (64).

Tanı	Ateş	Karın ağrısı	Eşlik eden bulgular
AAA	(+)	Difüz/nadiren lokal	Serozit, artrit, döküntü
Hiper IgD Sendromu	(+)	Difüz	Lenfadenopati, artrit, döküntü
TRAPS	(+)	Difüz	Konjuktivit, miyalji, döküntü
İnflamatuvar barsak H.	(+)	Difüz	Eritema nodosum, püstül, üveit
Apendisit	(+)	Lokal	
Kolesistit	(+)	Lokal	
Pyelonefrit	(+)	Lokal	
Pelvik İnflamatuvar H.	(+)	Lokal	
Akut İntermitant Porfiria	(+)	Difüz/lokal	
Pankreatit	(+)/(-)	Lokal	
Behçet H.	Nadiren	Difüz/lokal	Aftöz stomatit, artrit, üveit
Kolelitiazis	(-)	Lokal	

TRAPS: Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome

2.2.3. Göğüs Ağrısı

Ataklar sırasında plevra tutulumu, Türk hastalarda, %4,9- 31,2 arasında değişen oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (6, 13, 67- 69). Plörezi genelde tek taraflı olup soluk alıp verme ağrılıdır. Normal karın ağrısı ataklarından farklı olarak plörit atakları 7 gün gibi bir süreye kadar uzayabilir, ataklar sırasında nadiren akciğer grafisinde plevral efüzyon tespit edilebilir (13). Bazı çalışmalarda plöritin daha ağır seyirli hastalıkla ilişkili olduğu ve bu nedenle de amiloidoz gelişimi için risk oluşturabileceği gösterilmiştir (70). MEFV gen incelemelerinde de M694V homozigot olan hastalarda, diğer mutasyonlara göre daha sık plevra tutulumu bildirilmiştir (7).

2.2.4. Artrit/Artralji

Eklem bulguları, Türklere %47,4-65 arasında değişen oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (6, 69, 71, 72). Hastaların yaklaşık %16'sında ilk semptom olarak göze

çarpmaktadır (20). Artrit, hastaların yarısından fazlasında 10 yaşın altında başlar (10). Ateş ve karın ağrısı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Eklem sıvısı incelendiğinde, polimorfonükleer lökositlerden zengin olduğu, protein düzeyinin yüksek ve kültürün steril olduğu görülür. Eklem tutulumu, %70 olguda artralji, %30 olguda ise artrit şeklinde kendini gösterir. Ataklarda çoğunlukla aynı eklem tutulur ancak her seferinde farklı eklemlerin tutulabildiği durumlar da mevcuttur. AAA hastalığının semptomları 18 yaş altında başlayanlarda artrit, artralji, miyalji ve erizipel benzeri deri döküntülerinin daha sık görüldüğü ($p<0,001$) bildirilmiştir (6).

AAA'da 3 tip artrit görülmektedir; Asimetrik, non-destrüktif artrit (%75), sakroileit de dahil olmak üzere kronik destrüktif artrit (%2-5), akut romatizmal ateşe benzer migratuar (gezici) artrit (73). En sık karşılaşılan formu asimetrik, non-destrüktif artrit, çoğunlukla alt ekstremitelere yerleşen bir veya iki eklemi tutan, şekel bırakmayan, gezici olmayan, destrüktif olmayan akut bir monoartrit şeklindedir. En sık etkilenen eklemler diz, ayak bileği ve el bileğidir. Tutulan eklem ödemli ve hiperemik görünümündedir. Ayak bileğindeki artritlerin %50'sinde ayak sırtında eritem gözlenir. Eklem rahatsızlığı, şişlik ve ısı artışı olmaksızın şiddetli eklem ağrısının görülmesi şeklinde artritsiz artralji olarak da görülebilir. Atak sıklığı değişken olup, genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden düzeler ancak AAA hastalarının %5'inde diğer tüm sistemik bulgular ortadan kalktığı halde eklem bulgularının gerilemediği, aylarca hatta yıllarca gibi uzun bir süre devam ettiği kronik artrit görülebildiği bildirilmiştir (74, 75). En sık etkilenen eklemler kalçalar ve dizlerdir ve kalıcı hasar olabilir. AAA'daki eklem tutulumlarından birisi de sakroiliyak eklem tutulumudur. AAA ile birlikte olan sakroileit vakalarında genellikle HLA B27 negatiftir (76).

AAA'daki artrit atakları sıklıkla akut romatizmal ateş ile karışabilmektedir (77). AAA tanılı hastalarının %5,5'inde akut romatizmal ateşe benzer gezici artrit, klinik ve laboratuvar bulguları görüldüğünü bildirilmiştir. MEFV gen analizlerinde, M694V homozigot olan hastalarda, diğer mutasyonlara göre daha sık artrit görüldüğü belirtilmiştir (7).

2.2.5. Miyalji

AAA hastalarında miyalji atakları çoğunlukla el ve ayakları etkiler ve artrit ile birliktelik gösterebilir. Türklerde AAA hastalarında miyalji sıklığı %11,5-39,6 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (6, 67). Mevcut miyalji; spontan miyalji (%8), egzersiz ile tetiklenen miyalji (%81) ve uzamış febril miyalji (%11) olarak farklı 3 formda ortaya çıkabilmektedir (78, 79). İlk kez 1994 yılında febril miyalji sendromu tanımı yapılmıştır (80). Bu sendrom, periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı, ateş, miyalji, yüksek sedimentasyon (ESR) oranı, lökositoz ve hiperglobulünemi ile kendini gösterir. Kreatin fosfokinaz, elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi normaldir. Sıklıkla M694V homozigot hastalarda saptanmaktadır. Altı hafta kadar sürebilen, kolşisine ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlara (NSAID) yanıt vermeyen, steroidden fayda gören bir miyalji türüdür. Egzersizle tetiklenen miyaljiye ateş eşlik etmez, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı ön plandadır (64).

2.2.6. Cilt Bulguları

AAA'lı hastalarda görülen en tipik cilt lezyonu erizipel benzeri döküntüdür. Bu durum hastalarda %3-46 arasında değişen oranlara görülmektedir (13). Türklerde erizipel benzeri döküntü %20,9 olarak bildirilmiştir (6). Genellikle tek taraflı, ekstremitelerin ekstansör yüzünde, ayak sırtında izlenen, 10-15 cm boyutlarında, eritematöz, ağrılı plaklar şeklindedir. Genellikle 2-3 gün içinde solar (14).

2.2.7. Perikardit

Perikardit AAA'lı hastaların %0,5'inde raporlanmıştır (81). Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, elektrokardiyografi (EKG)'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardial efüzyonu düşündürülen görünüm veya göğüs radyogramında kalp gölgesinde geçici genişleme tespit edilebilir. Ataklar 1-3 gün içerisinde kendiliğinden kaybolur (6). Nadir de olsa, uzamış perikardit atakları perikardiyal tamponad ve konstriktif perikardit gelişimine neden olabilir (13).

2.2.8. Skrotal Tutulum

Skrotal atak, nadir görülen, tunika vaginalis testisin enflamasyonu sonucu oluşan, sıklıkla tek taraflı, etkilenen bölgede ateş, hassasiyet ve kızarıklığın izlendiği, birkaç saat ile 4 güne kadar değişen sürelerde devam edebilen, kendiliğinden gerileyen atak şeklidir. Ultrason (USG) ve Doppler USG gibi tetkikler ile diğer patolojiler (testis torsiyonu, orşit gibi) ekarte edilebilir (82).

2.2.9. Vaskülit

AAA hastalığının seyri sırasında vaskülit görülebilmektedir. AAA hastalarında Henoch Schönlein Purpura'nın (HSP) %2,7-7, Poliarteritis Nodosa'nın (PAN) % 0,9-1 görüldüğü bildirilmiştir (6, 57, 83). HSP ile birlikteliği bulunan AAA vakalarında HSP kliniği genellikle AAA kliniğinden önce başlar. İzole HSP'ye göre, AAA ile birlikte olan HSP'nin daha erken yaşlarda başladığı, fakat vaskülit seyri açısından anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (83). AAA ile birlikte olan PAN'ın da başlangıç yaşı klasik PAN'a göre daha erken ve de genel olarak seyirlerinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (84). AAA ve Behçet hastalarının birlikte görüldüklerine ile ilgili yayınlar mevcuttur (85). AAA ile birlikte Behçet hastalığı görülme sıklığı, normal popülasyondaki Behçet hastalığı görülme sıklığına göre 40 kat yüksek olduğu ortaya koyan çalışmalar vardır (86). Türkiye'de ise AAA ve Behçet birlikteliği %0,5 olarak bildirilmiştir (6).

2.2.10. Amiloidoz

Amiloidoz, AAA prognozunu belirleyen en önemli komplikasyondur. Tedavide kolşisin kullanımından önce 40 yaşının üzerindeki AAA hastalarında amiloidoz görülme oranı %75 gibi yüksek oranlarda bildirilmiş ancak kolşisin tedavisi sonrası bu oran %5'e kadar gerilemiştir (14, 87). Ailede amiloidoz, AAA öyküsü bulunması, erkek cinsiyet ve akraba evliliği, hastalığın erken yaşta başlaması, tanıda gecikme durumunda amiloidoz gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (88- 90). Amiloidoz gelişen AAA hastalarında, amiloidoz gelişmeyen gruba göre göğüs ağrısı, artrit,

erizipel benzeri döküntünün daha sık görüldüğü ile ilgili yayınlar mevcuttur (70). Amiloidoz en sık homozigot M694V mutasyonunda ortaya çıktığı bildirilmiştir ancak çevresel faktörler ve/veya modifiye genlerin de (Serum amyloid associated (SAA)1, SAA2, Toll Like Receptor 2 (TLR2) ve Major Histocompatibility complex class 1 chain related gen A (MICA) amiloidoz gelişiminden sorumlu olabileceği belirtilmiştir (91- 98).

2.2.11. Nörolojik Tutulum

AAA ataklarına baş ağrısı eşlik edebilmektedir. Az sayıda vakada meninks irritasyonu ve bununla birliktelik gösteren beyin omurilik sıvısında protein ve hücre artışı bildirilmiştir. Ayrıca febril konvülsiyonları ve elektroensefalografide anormallikleri bildirilen olgular da mevcuttur (99).

2.2.12 Splenomegali, Hepatomegali

AAA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda % 30-40 oranında splenomegali, % 3 sıklıkta da hepatomegaliye rastlanmıştır (100). Çoğu olguda, dalak büyüklüğü, devam eden inflamasyona sekonder reaktif bir durumun sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Sık olmamakla beraber, amiloidin dalakta birikimi de splenomegaliye neden olabilmektedir (101).

2.2.13. Diğer Bulgular

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) ile AAA birlikteliğinin, Türklere %0,1 olduğu ve bu durumun genel popülasyondaki İBH görülme sıklığına göre (< %0,1) yüksek olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (6, 102).

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

BELİRTİ VE BULGULAR

SIK GÖRÜLENLER

MEFV Mutasyonu olan hastalarda
belirti ve bulgular (% Olarak)

%96 Ateş

%57 Plörezi

%2 Amiloidöz

%91 Steril
Peritonit

%45 Artrit -
Artralji

%13 Erizipel /
Erizipel benzeri
eritem

DİĞERLERİ

Başağrısı

Aseptik
menenjit

Perikardit

Splenomegali

Poliarteritis Nodoza
Glomerülonefrit

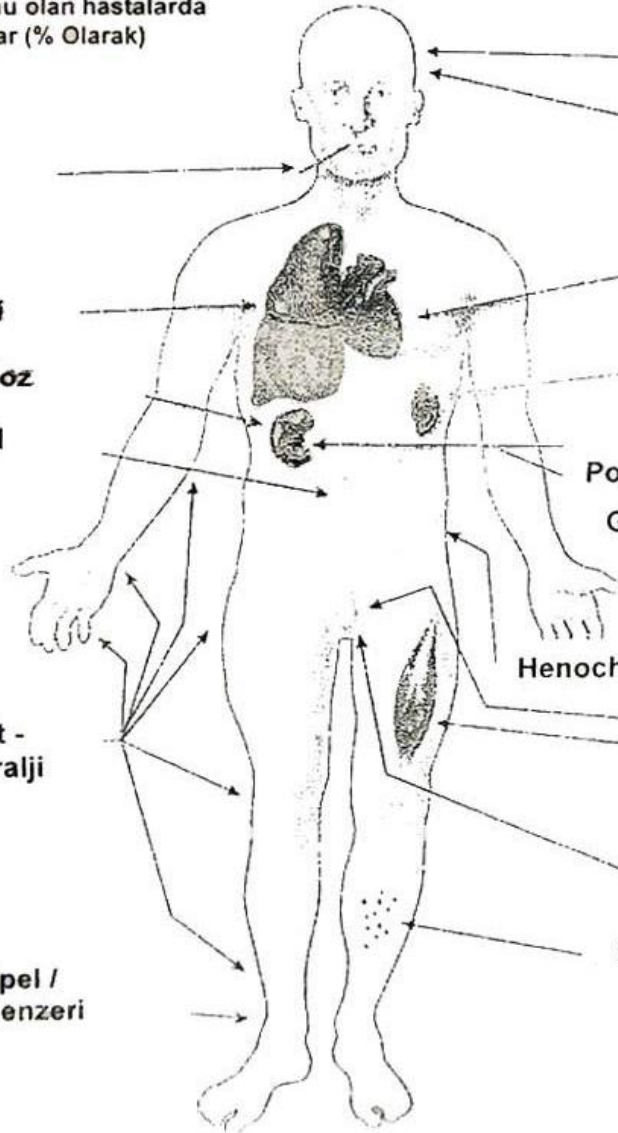
Henoch Schönlein purpura

Akut skrotum

Febril miyalji

Proteinüri

Purpura



Şekil 2.4. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular (100).

Akut skrotum dışındaki tüm belirti ve bulguların görülme sıklığı cinsiyet ayrımı yapılmadan hesaplanmıştır.

2.3. Laboratuvar Bulguları

AAA'da tanı; klinik özellikler, aile öyküsü, kolşisin tedavisine yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının ekarte edilmesi ile konulabilmektedir. AAA için spesifik bir laboratuvar testi mevcut değildir. En önemli laboratuvar özelliği ; AAA atağı esnasında inflamasyonu gösteren testlerde (CRP, ESR, fibrinojen, Serum amiloid A, tam kandaki lökosit sayısı, seruloplazmin, haptoglobulin) belirgin yükselme ve atak sonrası dönemde yine aynı testlerde hastaların çoğunda normale dönme olmasıdır. Bunun yanında subklinik inflamasyonun devam ettiği vakalar da mevcuttur. Atak sırasında geçici albüminüri ve hematüri olabilmekte, devam eden proteinüri varlığında ise amiloidoz göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ayrımın yapılabilmesi için hastanın mutlaka atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekmektedir (103, 104).

2.4. Tanı

2.4.1 Klinik Tanı

AAA hastalığında tanı, klinik bulgular, aile öyküsü, diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisin tedavisine oluşan yanıtla göre konulabilir. Bu amaçla kullanılabilen kriterler, Tel-Hashomer, Livneh ve arkadaşlarının ve de Yalçinkaya ve arkadaşlarının önerdiği AAA tanı kriterleridir (105-107) (Tablo 2.3-2.4-2.5).

Tablo 2.3. AAA'da Tel Hashomer Tanı Kriterleri (105)

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

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

Olası tanı: 1 major + 1 minör kriter

Tablo 2.4 Livneh ve arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri (107)

MAJÖR KRİTERLER		MİNÖR KRİTERLER
1-4'teki tipik ataklar		1. İnkomplet göğüs atakları
1. Peritonit (generalize)		2. İnkomplet artrit atakları
2. Plevrit (tek taraflı) veya perikardit		3. Egzersizle bacak ağrısı
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)		4. Kolşisine iyi yanıt
4. Tek başına ateş		
5. İnkomplet abdominal ataklar		
DESTEKLEYİCİ ÖLÇÜTLER		
1. Ailede AAA öyküsü 8. Lökosit, ESH, serum amiloid A, 2. Uygun etnik köken fibrinojen düzeylerinden bir veya daha 3. Yirmi yaş öncesi başlama fazlasında patolojik sonuçlar ile seyreden 4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak geçici inflamatuvar yanıt. 5. Kendiliğinden geçmesi 9. Aralıklı proteinüri, hematüri 6. Ataklar arası bulgusuz dönem 10. Appendektomi veya tanısal laparotomi 7. Ailede akraba evliliği olması öyküsü		
TİPİK ATAKLAR	İNKOMPLET ATAKLAR	
1. Tekrarlayıcı (aynı yerde 3'ten çok), 2. Ateşli (rektal, 38 derece veya daha yüksek) 3. Kısa süreli (12 saat-3 gün) nöbetlerdir.	Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı, ağrılı ve tekrarlayıcı ataklardır 1. Normal veya 38 dereceden düşük ateş 2. Klasik nöbetlerden daha uzun veya daha kısa nöbetler 3. Abdominal ataklar esnasında peritonit bulgularının olmaması 4. Lokalize abdominal ataklar 5. Spesifik yerlerden başka yerleri tutan artri	

Kesin tanı; 1 veya daha fazla majör ölçüt veya 2 veya daha fazla minör ölçüt veya 1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici ölçüt veya 1 minör ölçüt ile birlikte destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesinin varlığı gerekmektedir.

Tablo 2.5 Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçınkaya kriterleri (107)

Kriterler	Tanım
Ateş	≥ 3 kez,6-72 saat süren aksiller $>38^{\circ}\text{C}$ ölçülen ateş atağı
Karın ağrısı	≥ 3 kez,6-72 saat süren atak
Göğüs ağrısı	≥ 3 kez,6-72 saat süren atak
Artrit	≥ 3 kez,6-72 saat süren atak, oligoartrit
AAA için aile hikayesi	

Kesin tanı; AAA klinik tanısı için yukarıda belirtilen 5 kriterden en az 2'sinin olması gerekmektedir.

2.4.2. Genetik Tanı

AAA hastalığı tanısında klinik ön planda olması nedeni ile başvuran hastalarda genetik çalışma yapılması tanı için gerekli değildir. Tanısal problem daha çok atipik bulgularla gelen hastalarda olmaktadır. Bu durumda genetik analiz tanıya yardımcı Olabilmektedir (108). Nedeni bilinmeyen ateşli olgularda ya da etiyojisi belirlenememiş nefrotik sendromlu olgularda AAA genetik analizi önerilmektedir. MEFV mutasyon analizlerinin yapılması sorunu tam olarak çözmemektedir. Tipik klinik bulgusu olup mutasyon saptanmayan vakalar da olabilmektedir. Tipik klinik bulguları olup MEFV mutasyonu tespit edilemeyen hastalarda kolşisin tedavisi başlanması ve tedaviye yanıtın izlenmesi önerilmektedir. Bu hastalarda gen mutasyonu negatif olsa da henüz tespit edilememiş olan mutasyonların varlığı göz önünde bulundurulmalı, daha çok tipik kliniğe dayanarak tanı konulmalıdır (109, 110).

2.5. Hastalık Ağırlık Skorlaması

AAA hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla çocuklar için modifiye edilmiş PRAS skorlaması olarak da bilinen aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2.6) (111).

Tablo 2.6. Çocuklar için Modifiye edilmiş PRAS hastalıl şiddeti skorlaması (111)

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

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

Skorlama:

Hafif hastalık: 3-5 puan

Orta ağırlıkta hastalık: 6-9 puan

Ağır hastalık: 9 puan üstü

Farklı toplumlarda yapılmış çalışmalar sonucunda M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyan hastalarda (7, 9), bu mutasyonu taşımayan hastalara göre hastalığın daha ağır seyrettiğini bildiren yayınlar vardır. Ülkemizde yapılmış birçok çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir (69, 112, 113).

2.6. Ayırıcı Tanı

Birçok sistemle ilgili belirti ve bulguların olması nedeniyle birçok hastalığın ayırıcı tanıda göz önünde bulunması gerekmektedir (10) (Tablo 2.7). Ayırıcı tanıda çok önemli olan bir diğer nokta ise periyodik ateş sendromlarıdır (64, 100, 114).

Tablo 2.7. AAA hastalarının ayırıcı tanısındaki hastalıklar (10)

Ateş + karın ağrılı ataklar		Ateşsiz karın ağrılı ataklar
Piyelonefrit		Nefrolitiazis
İdrar yolu infeksiyonları		Kolelitiazis
Kolesistit		Peptik ülser
Pelvik inflamatuvar hastalık		Ovulasyon/ mensturasyon
Pankreatit		Orak hücreli anemi
Behçet Hastalığı		Abdominal epilepsi
İnflamatuvar barsak hastalıkları		Hereditör anjiödem
Hiper IgD sendromu		Porfiri
Kronik divertikülit/ apandisit		Abdominal anjina
Sadece ateşli ataklar		Göğüs ağrısı atakları
PFAPA		İnfeksiyöz plöroperikardit
HIDS		Otoimmün plöroperikardit
Crohn hastalığı		Rekürren benign perikardit
Alerjik reaksiyon		Rekürren pulmoner emboli
Siklik nötropeni		Plöropnömoni
Lenfoma		
Malarya		
Eklemler atakları		Skrotal ataklar
Behçet hastalığı	Gut	Testis torsiyonu
Reiter sendromu	Menisküs yırtığı	Epididimit
Spondiloartropati	Septik artrit	Orşit
Sarkoidoz	Romatizmal ateş	Behçet hastalığı
Juvenil idiyopatik artrit		

2.6.1. Periyodik Ateş Sendromları

2.6.1.1. Hiperimmunglobulin D Sendromu (HIDS)

Mevalonat kinaz geninde otozomal resesif geçişli mutasyonlar sonucu meydana gelen yüksek IgD düzeyleri ile karakterize bir periyodik ateş sendromudur. Hastaların serum IgD düzeyi genellikle 100 IU/ml'nin üzerindedir. Ancak IgD düzeyi, üç yaşın altındaki bazı çocuklarda normal seviyelerde olabilir. Kesin tanı mevalonat kinaz enzim aktivitesindeki azalmanın gösterilmesi ile konulur. Bu sendromda ataklar AAA ataklarından daha uzun sürmekte ve sıklıkla 3-7 gün içinde sonlanmaktadır. Ataklar sırasında görülen klinik bulgular; ateş, peritonitin eşlik etmediği karın ağrısı, kusma, bulantı ve ishaldir. Yaygın makülopapüler döküntü, servikal lenfadenopati ve simetrik oligoartrit de ataklar sırasında görülebilen klinik özelliklerdir.

Aşılama (antijen uyarısı sonucunda), travma, fiziksel ve psikolojik stres ve enfeksiyonların atakları tetiklediği bildirilmiştir. İlk atak hastaların büyük çoğunluğunda süt çocukluğu döneminde başlar. Atak sıklığı çok değişken olup haftada bir ile yılda iki kez arasında değişir. HIDS atakları yaşla azalma eğilimindedir ve tedavi edilmese bile prognoz genellikle iyi seyretmektedir. Hastalık AAA'dan farklı olarak kolşisin tedavisine yanıt vermemekte ve izleminde amiloid gelişmemektedir. Tedavi daha çok semptomatiktir, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler, statinler tedavide kullanılabilir (100, 115, 116).

2.6.1.2. Tümör Nekrosis Faktör Reseptörü İlişkili Sendrom (TRAPS)

Tip 1 Tümör Nekrosis Faktör (TNF) reseptör genindeki otozomal dominant geçişli mutasyon sonucu görülmektedir. Ateş atakları bir gün ile birkaç hafta arasında değişen sürelerde devam edebilmektedir. Ateş ile beraber görülen diğer semptomlar; steril peritonite bağlı karın ağrısı, plevral tutulum, artrit veya artralji ve lenfadenopatidir. Ağrılı konjonktivit, periorbital ödem, myalji ve skrotal ödem, ataklar esnasında sık görülmektedir ve tanıda önemlidir. Bazı hastalarda amiloidoz

gelişebilmektedir. Hastalık kolşisin tedavisine cevap vermezken, ateşi kontrol altına almak için steroidler kullanılır. Bununla beraber zamanla, steroide de yanıt azalmaktadır. Bazı hastalarda denenen TNF reseptör inhibitörü Etanercept ile belirgin iyileşme sağlanmıştır (117, 118).

2.6.1.3. Muckle-Weels Sendromu

Hastalık otozomal dominant geçiş göstermekte ve izleminde sıklıkla amiloidoz görülmektedir. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artrit, ürtikeryal döküntü, iki taraflı sensorinöral işitme kaybı ile beraber konjunktivit, üveit görülebilmektedir (119).

2.6.1.4. Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz Artropati Sendromu (CINCA Sendromu)

Hastalık kalıcı merkezi sinir sistemi ve eklem bulguları ile birliktedir. Başlangıçta ürtikeryal olan döküntü daha sonra kaşıntısız ve maküler bir durum alır. Destriktif bir artropati vardır. Hastaların büyük kısmında kronik aseptik menenjit olmakla beraber mental retardasyon, konvüzyon ve spastisite de görülebilmektedir (100, 117, 120).

2.6.1.5. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit (PFAPA)

Aylık aralarla tekrarlayan, 3-5 gün süren ateş atakları ile ortaya çıkmaktadır. Ateş ile birlikte aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati görülmektedir. Ağız içinde görülen aftöz yaralar çok belirgin ve ağrılıdır. Ataklar esnasında akut faz yanıtında artış görülmektedir. Atak döneminde tek doz 2 mg/kg prednizolon hastalık bulgularının düzelmesini sağlamaktadır (117, 120).

2.7. Tedavi

İlk kez 1972 yılında Emir Özkan ve Goldfinger tarafından kolşisin tedavide etkin ajan olarak tanımlanmıştır (12, 121). Bitkisel kökenli bir fenantren derivesi olan kolşisin, mikrotübül oluşumunu bozarak, mikrotübül ile bağlantılı fonksiyonları etkiler. Mikrotübüler fonksiyon üzerine olan etkisinin anlaşılması ile kolşisinin hastalıkların tedavisinde değil, inflamatuvar atakların profilaksisinde etkili olabileceği görülmüştür. Mikrotübüler sistem, inflamasyonun çok erken fazında,

proinflamatuvar dönemde işlev üstlenmektedir. Atağın ilerlediği ve geliştiği evrelerde ise önemi azalmaktadır (122).

Kolşisin, polimorfonükleer lökositlerin sitokin üretimini kontrol etmektedir. Nötrofillerde α -selektin ve vasküler endotel üzerinde e-selektin oluşumunu değiştirmektedir. Bu adezyon molekülleri ekstrasvazyon ve inflamasyon alanına migrasyon için gereklidir (123). Kolşisin lökosit kemotaksisini ve ekstrasellüler alana kollajen migrasyonunu engelleyerek anti-inflamatuvar etki göstermektedir. Mitoz ve motilite için gerekli olan hücre içi fibriler yapı oluşumunu engellemektedir. Hücre bölünmesini metafazda durdurarak, amiloid alt birimlerinin amiloid fibrillerine dönüşümünü engellediği düşünülmektedir (122, 124).

Zemer ve arkadaşları ise kolşisinin günlük kullanımının AAA atak sıklık ve şiddetini azaltmakla beraber esas olarak hastalığa ikincil amiloidoz gelişimini engellediğini göstermişlerdir. Uygun dozda tedavi alan hastalarda atak görülse bile amiloidoz gelişiminin önlendiği görülmüştür. Hatta amiloidoz nedeniyle gelişen proteinürinin tedavi ile düzeldiğini bildiren yayınlara bağlı olarak kolşisin amiloidoz gelişen hastalarda da kullanılmaktadır (122, 125, 126). Kolşisin sadece atak sırasında kullanılırsa etkili değildir. Esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Sadece bir gün alınmaması bile atakla sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle hastaların tedavi şemasına sıkı sıkıya uymaları gereklidir. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır (125).

Kolşisinin 5 yaş altı çocuklarda $\leq 0,5$ mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklarda 1 mg/gün, 10 yaş üstü çocuklarda ise 1,5 mg/gün verilmesi önerilmektedir. Standart doz uygulaması ile cevap alınamayan hastalarda adım adım tercihen 0,25 mg/gün dozunda artışlarla en fazla 2 mg/gün kolşisin tedavisi verilebilmektedir. Yüksek riskli hasta gruplarında (böbrek nakli olanlar, amiloidoz gelişenler) 2 mg/günün üzerinde kolşisin tedavisine ihtiyaç duyulabilmektedir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise tedavinin izleminde daha dikkatli olmak gerekmektedir. Ağır böbrek yetmezliği olan (GFR<10ml/dk) hastalarda doz %50

azaltılmalıdır (125). 1,5 mg/ gün'den yüksek dozlarda tedavi gören hastalarda günlük doz ikiye bölünerek uygulanmalıdır (100, 127).

Kolşisin tedavisine yanıtta genetik ve çevresel faktörlere göre değişkenlik belirtilmekle beraber kolşisinin etkinliği temel olarak 3 faktöre bağlıdır. Bunlar; tedaviye başlama anında böbrek hastalığının düzeyi, kullanılan ilaç dozu ve tedaviye başlanıldığı andaki histopatolojik bulgulardır (89, 128).

İlaç çoğunlukla iyi tolere edilmekle beraber diare, bulantı, kusma, laktoz intoleransı, miyopati, nöropati, pansitopeni ve nadiren döküntü görülebilmektedir. İlaç kullanımı ile fertilizasyonda azalma, düşük ya da ölü doğum riskinde artış saptanmamıştır (100, 122). Kolşisin tedavisinin büyüme üzerine de herhangi bir olumsuz etkisi bildirilmemektedir (124, 129). Kolşisinin gebelerde kullanımının teratojenik ve mutajenik etkilerinden az sayıda çalışmada bahsedilirken bu etkilere ait net veriler bulunmamaktadır. Şu an için genel eğilim gebelikte de ilaca devam edilmesi, ilaç dozunun 0,5-1 mg/gün'e düşürülmesi ve eğer mümkünse amniosentez yaptırılması yönündedir (125, 130).

Ataklar esnasında semptomatik bazı tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Hafif ataklarda nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlara başvurulabilirken, ağır ataklarda opioidler kullanılabilir. Steroidlerin ise tedavide yeri bulunmamaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kolşisine rağmen atakları devam eden hastalarda interferon alfanın akut atak esnasında ek yarar sağlayabileceği gösterilmiştir (129). Ataklar esnasında kolşisin dozunun artırılmasının ise şikayetleri azaltıcı bir etkisi izlenmemiştir (125, 129).

AAA'da kolşisin tedavisine yanıtızlık %5-10 oranında bildirilmiş olup atakların kontrol altına alınmadığı bu vakalarda, IL-1 reseptör antagonisti (Anakinra) ve IL-1 β monoklonal antikoru (Canakinumab) gibi biyolojik ajanlar da kullanılabilir (131). Her iki ilaç da subkutan uygulanmakla birlikte Anakinra'nın her gün, Canakinumab'ın ise 8 haftada bir uygulanması gerekmektedir. Bununla beraber kolşisin, atakları ve amiloidoz gelişmesini önlemede hala en uygun tedavi seçeneğidir. Uzun dönem kullanımı güvenli olan bu ilaca alternatif bir tedavi halen geliştirilememiştir (125, 132, 133).

3. MATERYAL ve METOD

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde en az bir alelde MEFV gen mutasyonu gösterilen ve Tel Hashomer kriterlerine (Tablo 3.1) göre AAA tanısı almış olup, düzenli aralıklarla izlenen 137 hasta retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların hastane kayıtları gözden geçirildi. Cinsiyet, başvuru anındaki yaş, tanı yaşı, semptom başlama yaşı, anne-baba memleketleri, ebeveynler arası akrabalık, eşlik eden hastalık öyküsü, ailede AAA ve amiloidoz öyküsü kaydedildi. Tanı anındaki ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji, erizipel benzeri eritem, miyalji gibi bulgular ve genetik mutasyon analizleri incelendi. Laboratuvar parametreleri olarak; hemoglobin, lökosit sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin kinaz (CK), albumin, ESR, CRP, fibrinojen, idrar kreatinin ve idrar mikroalbumin düzeyleri atak anında ve ataksız dönemlerde ayrı ayrı kaydedildi. Hastalar PRAS ve arkadaşlarının geliştirdiği hastalık şiddeti skorlamasında göre hafif, orta ve ağır olarak gruplandırıldı (Tablo 3.2). Hastalar şikayet başlama yaşına göre ≤ 10 yaş ve >10 yaş olmak üzere 2 gruba ayrılarak genotip, fenotip ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı.

İdrar değerlendirmesinde, spot idrar protein/kreatinin oranının 0,2'nin üzerinde olması proteinüri olarak kabul edildi. 24 saatlik idrarda ise $4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ ve üzerindeki protein atılımı proteinüri olarak tanımlandı. Mikroalbuminüri spot idrarda 20 mg/dl , 24 saatlik idrarda 30 mg/gün ve üstü olarak tanımlandı.

Her hastanın anne ya da babasına çalışma ile ilgili bilgileri içeren onay formu okutuldu ve onayları alındı.

Tablo 3.1 AAA'da Tel Hashomer Tanı Kriterleri (105)

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

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

Olası tanı: 1 major + 1 minör kriter

Tablo 3.2 Çocuklar için Modifiye edilmiş PRAS hastalık şiddeti skorlaması (111)

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

*Uygun doz; <5 yaş için 0,5 mg/gün

5-10 yaş için 1 mg/gün

>5 yaş için 1,5 mg/gün

Skorlama:

Hafif hastalık: 3-5 puan

Orta ağırlıkta hastalık: 6-9 puan

Ağır hastalık: 9 puan üstü

3.1 Mutasyon Analizi

Hastalarda tanı anında yapılan MEFV geni mutasyon analizi sonucuna göre en az bir alelde MEFV mutasyonu olan hastalar çalışmaya alındı. Mutasyon analizi yapılırken periferik kandan, Invisorb Spin Blood Mini Kit (Invitac, Berlin, Germany) ile DNA elde edildi. Ticari Kit (FMF StripAssay, Viennalab, Vienna, Austria) kullanılarak sık rastlanan 12 AAA mutasyonu “reverse hibridizasyon” yöntemi ile araştırıldı. Üretici firmanın önerdiği yöntem doğrultusunda ilk olarak ekzon 2, 3, 5 ve 10 amplifikasyonu için multipleks PCR yapıldı. 95°C’de 10 dk ilk denatürasyon işleminden sonra 94°C’de 15 sn denaturasyon, 58°C’de 30 sn bağlanma, 72°C’de 30 sn uzama basamaklarından oluşan 35 döngünün sonrasında 72°C’de 7 dk süren son uzama basamağı ile polimeraz zincir tepkimesi (PCR) işlemi tamamlandı. PCR ürünleri %2’lik agaroz jelde 4 adet ampikonun (206, 236, 295 ve 308bp) gözlenmesi ile kontrol edildi. “Reverse hibridizasyon” işlemi Tecan Profiblot T48 (Tecan Group Ltd., Männedorf, Switzerland) cihazında uygun programda gerçekleştirildi. Hibridizasyon sonrası mutant ve yabanıl tip bantların varlığı analiz edildi. Her mutasyon açısından mutant ve yabanıl tip bantların birlikte gözleendiği bireyler heterozigot mutant, sadece mutant bantların gözleendiği bireyler homozigot mutant olarak değerlendirildi.

3.2 İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. İki grup arasındaki ilişkiyi değerlendirmede Student’s t-test, ikiden fazla gruplar arasındaki karşılaştırma ise one-way ANOVA testi kullanıldı. Bazı değişkenler bakımından parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelmediği durumlarda Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edildi. İki yönlü tablolar Pearson ki-kare testi ve Fisher Exact test ile değerlendirildi. Sonuçlar

n ve % olarak ifade edildi. $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri seti SPSS programı (SPSS version 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne AAA ön tanısı ile başvuran ve tetkikler sonucunda AAA tanısı alan, en az bir alelde mutasyon saptanan 69 kız (%50,4) ve 68 erkek (%49,6) toplam 137 hasta dahil edildi. K/E oranı yaklaşık 1/1 olarak bulundu. Genetik mutasyon tespit edilemeyen ancak AAA tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan 33 hastada eşlik eden başka bir hastalık hikayesi mevcuttu. 12 hastada Juvenil idiyopatik artrit (JIA), 6 hastada hidronefroz, 4 hastada kalp kapak hastalığı, 3 hastada akut romatizmal ateş (ARA), 2 hastada poliarteritis nodoza (PAN), 2 hastada psöriazis, 1 hastada epilepsi, 1 hastada nonhodgkin lenfoma (NHL), 1 hastada geçirilmiş Henoch Schönlein purpurası (HSP), 1 hastada periyodik ateş aftöz stomatit farenjit adenopati (PFAPA) tanısı mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastaların ebeveynleri incelendiğinde 137 ailenin 12'sinde (%8,8) anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Hastaların 60'ında (%43,8) ailede AAA öyküsü bulunmaktaydı.

Hastaların 7'sinin ailesinde (%5,1) diyaliz tedavisi görmüş kişilerin olduğu öğrenildi. Bu kişilerden 1'inin kronik böbrek yetmezliğinin diyabete bağlı olduğu, 2'si AAA'ya sekonder amiloidoza bağlı olduğu, diğer 4'ünün ise tanısı bilinmediği ileri yaşta ortaya çıktığı öğrenildi.

Çalışmaya alınan hastaların ve ebeveynlerinin memleketleri coğrafik bölgelere göre gruplandırıldığında; hastaların 110'unun (%80,3) doğum yerinin İç Anadolu Bölgesi olduğu görüldü. 12 hasta ise (%8,7) Karadeniz Bölgesi'nde doğmuştu. Ebeveynlerin doğum yerleri gözden geçirildiğinde yine en sık İç Anadolu Bölgesi (%59,5), ikinci sıklıkta Karadeniz Bölgesi'nin yer aldığı görüldü (Tablo 4.1 ve tablo 4.2).

Tablo 4.1: Hastaların doğum yeri bölgeleri

Doğum yeri bölgesi	Kişi sayısı (n=137)	%
Marmara Bölgesi	1	0,7
Ege Bölgesi	2	1,5
Akdeniz Bölgesi	6	4,4
Karadeniz Bölgesi	12	8,7
İç Anadolu Bölgesi	110	80,3
Doğu Anadolu Bölgesi	4	2,9
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	0	0
Diğer	2	1,5

Tablo 4.2: Hastaların anne ve babalarının memleketleri

Doğum yeri bölgesi	Anne n(%)	Baba n(%)	Toplam n(%)
Marmara Bölgesi	2(%1,5)	1(%0,7)	3(%1,1)
Ege Bölgesi	5(%3,6)	4(%2,9)	9(%3,3)
Akdeniz Bölgesi	5(%3,6)	6(%4,4)	11(%4,1)
Karadeniz Bölgesi	31(%22,7)	33(%24)	64(%23,3)
İç Anadolu Bölgesi	81(%59,1)	82(%59,9)	163(%59,5)
Doğu Anadolu Bölgesi	9(%6,6)	9(%6,6)	18(%6,6)
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	1(%0,7)	0(%0)	1(%0,3)
Diğer	3(%2,2)	2(%1,5)	5(%1,8)

Hastalarımızın ortalama yaşı 13,92 (min-max:2,75-17,9) yıl idi. Hastaların ilk şikayetlerinin başlama yaşı, tanı alma yaşı ve ilk şikayet başlangıcından tanı alıncaya kadar geçen süre incelendi. Hastaların ilk şikayet başlangıç yaşı ortalama değeri 4 (min-max: 0,25-15,5) yıl, tanı alma yaşı ortalama değeri 6,6 (min-max:0,6-17,5) yıl, şikayet başlangıcından tanı alıncaya kadar geçen sürenin ortalama değeri 2 (min-max:0,16-16,5) yıl olarak saptandı. Hastalığın başlama yaşı ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

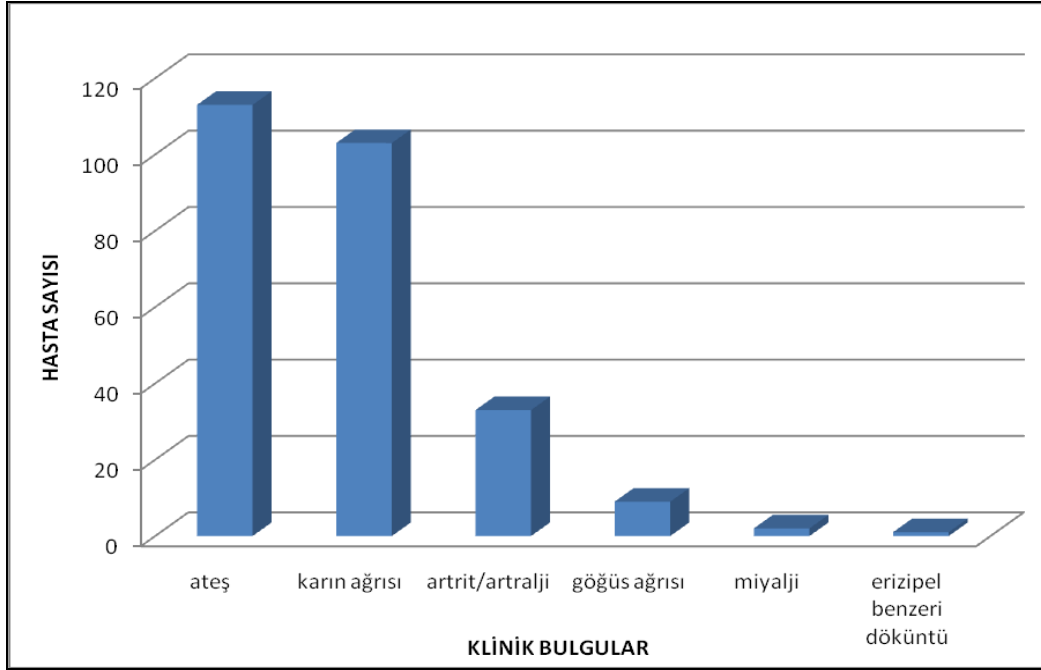
Tablo 4.3: Hastaların ilk şikayet başlangıç yaşı, tanı alma yaşı, tanıdaki gecikme süresi ile cinsiyet arasındaki ilişki

Yaş Grupları	Erkek Ortanca (min-max)	Kız Ortanca (min-max)	Tüm hastalar Ortanca (min- max)	p değeri
Yaş(yıl)	12,58 (3,66-17,92)	14,75 (2,75-17,92)	13,92 (2,75-17,92)	$p>0,05$
Şikayet başlangıç yaşı (yıl)	4 (0,5-14,5)	4 (0,25-15,5)	4 (0,25-15,5)	$p>0,05$
Tanı alma yaşı (yıl)	6 (0,5-17,5)	7 (1,5-17)	6,6 (0,5-17,5)	$p>0,05$
Tanıdaki gecikme süresi (yıl)	2 (0,24-16,5)	2 (0,16-7)	2 (0,16-16,5)	$p>0,05$

Hastaların tanı konmasındaki gecikme süresi ortalama değeri 2 (0,16-16,5) yıl olarak saptanmıştı. Bu ortalama değere göre hastalar gruplandırıldığında 2 yıldan daha uzun sürede tanı alan hastaların klinik, genetik ve laboratuvar bulguları 2 yıl ve daha kısa sürede tanı alan hastalarla kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Hastaların genel olarak ilk başvuru şikayetleri incelendiğinde 113'ünde ateş (%82,5), 103'ünde (%75,2) karın ağrısı, 33'ünde (%24,1) artrit/artralji, 9'unda (%6,6) göğüs ağrısı, 2'sinde (%1,5) miyalji, 1'inde (%0,75) erizipel benzeri döküntü mevcuttu (Şekil 4.1).

Tüm hastalar kolşisin tedavisi almaktaydı. Hastaların aldığı kolşisin dozu ortanca değeri 1 (min-max: 0,5-2) mg olarak hesaplandı. Hastalarımızın 3'ünde (%2) amiloidoz mevcuttu. Bu hastalarımızda amiloidoza sekonder böbrek yetmezliği gelişmişti. Hastalarımızın 2'sine böbrek nakli yapıldı. 1 hastamız ise diyaliz programında takip edilmektedir. 3 hastamız da M694V homozigot mutasyona sahipti.



Şekil 4.1: Hastaların başlangıç şikayetlerine göre dağılımı

Atak sıklıkları ve süreleri açısından hastalarımız değerlendirildiğinde sonuçlarımız aşağıdaki gibi bulundu (Tablo 4.4). Hastalar, atak sıklığına göre gruplandırıldığında, tüm hastaların %94,9'unun ayda 1'den daha az sıklıkta atak geçirdiği görüldü. Atakların yıl içindeki durumuna bakıldığında vakaların %25,6'sı yılda 3 kez ve daha sık atak geçirmekteydi ve %74,5'inin ise yılda 1-2 kez atak geçirdiği görüldü. Atak süresi incelendiğinde hastaların %60,9'unun atak sürelerinin 24-48 saat olduğu görüldü. Hastaların %2,9'u 72 saatten daha uzun atak süresine sahipti (Tablo 4.4). Atak sıklığı ve süresinin, klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.4 : Atak sıklığı ve sürelerine göre hastaların dağılımı

Atak sıklığı(atak/ay)	n= 137	%
1-2 atak/ ay	7	5,1
<1 atak/ ay	130	94,9
Atak sıklığı(atak/yıl)		
1-2 atak/yıl	102	74,5
3-4 atak/yıl	16	11,7
>4 atak/yıl	19	13,9
Atak süresi		
12-24 saat	26	19,0
24-48 saat	83	60,6
48-72 saat	24	17,5
>72 saat	4	2,9

Hastaların atak anında ve ataksız dönemlerinde tam kan sayımı, fibrinojen, ESR ve CRP düzeylerine bakıldı. Ataksız dönemle karşılaştırıldığında, atak döneminde beklenildiği üzere, hastaların beyaz küre, CRP, ESR ve fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Ayrıca atak döneminde hemogloblin değeri, ataksız döneme göre anlamlı düşük bulundu($p<0,05$). Hastaların atak anındaki ve ataksız dönem idrar mikroalbumin değerleri karşılaştırıldığında, atak döneminde daha yüksek olmakla beraber aralarında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5 : Atak anındaki ve ataksız dönem laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

	Atak anındaki değerler Ortalama±SD	Ataksız dönem değerleri Ortalama±SD	p
Hb (mg/dl)	12,6±1,25	13,1±1,4	0,000
Beyaz küre(/ μ L)	10350±4883	7906±2316	0,002
Trombosit sayısı(/ μ L)	340000±112000	313000±78000	0,002
CRP(mg/dL)	55,6±58	4,5±21,5	0,000
ESR(mm/saat)	33,8±17,8	9,8±7,9	0,000
Fibrinojen(mg/dL)	434,5±111	278,2±61	0,000
Mikroalbumin(idrar) (mg/gr kreatinin)	15,2±56,8	11,8±15,7	0,467

Hastaların tamamı MEFV genindeki mutasyonlar açısından incelendi ve mutasyon dağılımları tablo 4.8’de gösterildi. Hastaların 42 (%30,6)’sında tek bir alelde mutasyon saptanırken, 2 alelde mutasyon saptanan hasta sayısı 95 (%69,4) idi. Çalışmaya alınan 137 hastanın 103 (%75,2)’ünde en az bir alelde M694V mutasyonu saptandı. Hastaların %26’sında en az bir alelinde V726A mutasyonu, %25’inde M680I mutasyonu ve %22’sinde ise E148Q mutasyonu mevcuttu. Hasta grubunda en sık görülen mutasyon M694V mutasyonu olarak bulundu. M694V mutasyonu olan hastaların dağılımı gözden geçirildiğinde, bu hastaların 28 (%27,2)’inde M694V mutasyonunun homozigot olduğu görüldü, 26 (%25,2)’sinde M694V heterozigot, 49 (%47,6)’unda ise M694V birleşik heterozigot olarak bulunduğu tespit edildi.(Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hastaların mutasyonların dağılımı

Mutasyon	Hasta Sayısı (n)	%
M694V/ M694V	28	20,43
M694V/ N	27	19,69
M694V/ V726A	14	10,23
M694V/ R202Q	7	5,10
M694V/ E148Q	9	6,57
M694V/ M680I(G/C)	8	5,84
M694V/ R761H	3	2,20
M694V/ R202Q/ K695R	1	0,73
M694V/ E148Q/ P369S	1	0,73
M694V/ E148Q/ R761H	1	0,73
M694V/ V726A/ R202Q	3	2,20
M694V/M680I(G/C)/ R202Q	1	0,73
M680I(G/C)/ M680I(G/C)	4	2,92
M680I(G/C)/ N	4	2,92
M680I (G/C)/ M680I (G/A)	1	0,73
E148Q/ N	8	5,84
E148Q/ P369S	2	1,46
E148Q/ M680I(G/C)	1	0,73
V726A/ N	1	0,73
V726A/ M680I(G/C)	6	4,38
V726A/ F749L	2	1,46
R202Q/ R202Q	1	0,73
R202Q/ N	1	0,73
R202Q/ P369S	1	0,73
K695R/ N	1	0,73
P369S/N	1	0,73

Ailesinde amiloidoz tespit edilen 2 hasta mevcuttu. Bu hastaların genetik mutasyon analizleri sırası ile M694V heterozigot ve M694V/V726 birleşik heterozigot idi.

Çalışmamızda en sık görülen mutasyon olarak tespit ettiğimiz M694V mutasyonu ile ilk başvuru şikayeti arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, homozigot ve birleşik heterozigot olan hastalara göre, heterozigot olan hastalarda karın ağrısı şikayetinin daha az olduğu görüldü.(sırasıyla; %85,7, %79,6, %57,7 , $p<0,05$)(tablo 4.7). Diğer şikayetleri ile anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Tablo 4.7: M694V mutasyonu olan hastaların mutasyon özellikleri ile ilk başvuru şikayetleri arasındaki ilişki

M694V(+)	Karın Ağrısı*	Ateş	Artrit	Göğüs Ağrısı
Homozigot(n=28)	24(%85,7)	27(%96,4)	5(%17,9)	2(%7,1)
Heterozigot(n=26)	15(%57,7)	22(%84,6)	9(%34,6)	3(%11,5)
Birleşik heterozigot(n=49)	39(%79,6)	38(%77,6)	9(%18,4)	1(%2)

Hastalar homozigot, birleşik heterozigot ve heterozigot mutasyon taşımalarına göre 3 grupta incelendiğinde PRAS hastalık şiddet skoru ile mutasyon tipi arasında anlamlı ilişki gösterilemedi ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Hastalık ağırlığı (PRAS hastalık şiddet skoru) ve mutasyonlar arasındaki ilişki

Hastalık ağırlığı	Mutasyon*		
	Homozigot	Birleşik heterozigot	Heterozigot
Hafif(n=47)	8 (%17,1)	25(%53,1)	14 (%29,8)
Orta(n=88)	24 (%27,3)	37(%42)	27 (%30,7)
Ağır(n=2)	1 (%50)	0(%0)	1 (%50)
Toplam(n=137)	33 (%24,1)	62(%45,3)	42 (%30,7)

* $p>0.05$

En az bir alelinde M694V mutasyonu taşıyan hastalar incelendiğinde hafif PRAS hastalık şiddet skoruna sahip hastaların %69'u, M694V birleşik heterozigot olan gruptaydı. Orta PRAS hastalık şiddet skoruna sahip hastaların %39,7'si M694V birleşik heterozigot, %31,5'ü M694V homozigot, %28,8'i M694V heterozigot mutasyona sahipti. Ağır PRAS hastalık şiddet skoruna sahip 1 hasta vardı ve bu hasta M694V homozigot olan gruba dahildi. (Tablo 4.9). Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$)

Tablo 4.9: M694V mutasyonu olan hastaların hastalık şiddeti(PRAS) skoruna göre dağılımı

Hastalık şiddeti(PRAS)	M694V Mutasyonu*		
	Homozigot	Birleşik heterozigot	Heterozigot
Hafif(n=29)	4 (%13,8)	20(%69)	5 (%17,2)
Orta(n=73)	23 (%31,5)	29(%39,7)	21 (%28,8)
Ağır(n=1)	1 (%100)	0(%0)	0 (%0)
Toplam(n=103)	28 (%27,2)	49(%47,6)	26 (%25,2)

*p>0.05

M694V homozigot olan 28 hastanın 4'ü (%14) hafif, 23'ü (%82) orta ve 1'i (%4) ağır PRAS hastalık şiddeti skoruna sahipti.

Hastalarımızın ayrıca PRAS hastalık şiddet skorlarının ortalama değerleri ile genetik özellikleri arasındaki ilişki de gözden geçirildi. Çalışmaya alınan tüm hastalar ele alındığında ortalama PRAS hastalık şiddeti skoru, birleşik heterozigot olan grupta $5,95\pm 1,57$, heterozigot olan grupta $6,45\pm 1,69$ ve homozigot olan grupta $6,58\pm 1,54$ olarak saptandı. Homozigot olan grupta ortalama PRAS hastalık şiddet skoru, diğer iki gruba göre yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

En az bir alelinde M694V mutasyonu taşıyan hastaların PRAS hastalık şiddet skoru, M694V mutasyonu taşımayan hastalarla karşılaştırıldığında, M694V mutasyonu taşıyan hastaların ortalama PRAS hastalık şiddet skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla; $6,45\pm 1,48$, $5,68\pm 1,87$, $p=0,016$) (Tablo 4.10).

M694V homozigot olan hastaların PRAS hastalık şiddet skoru, M694V mutasyonu taşımayan homozigot hastalarla karşılaştırıldığında, M694V homozigot olan hastaların ortalama PRAS hastalık şiddet skoru anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla; $6,86\pm 1,43$, $5,00\pm 1,22$, $p=0,011$). Ancak, M694V homozigot olan hastalarının PRAS hastalık şiddet skorunun, birleşik heterozigot ve heterozigot olanlara göre biraz daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: M694V mutasyonu olan ve olmayan hastaların mutasyon özelliklerine göre ortalama PRAS hastalık şiddet skoru ile ilişkisi

	PRAS hastalık şiddet skoru		
	M694V(+) n=103	M694V(-) n=34	p
Homozigot	6,86(±1,43)	5,00(±1,22)	0,011
Heterozigot	6,77(±1,27)	5,94(±2,17)	0,11
Birleşik heterozigot	6,04(±1,54)	5,62(±1,17)	0,56
Tüm hastalar	6,45(±1,48)	5,68(±1,87)	0,016

Çalışmamızda ayrıca hastalar ilk şikayet başlama yaşlarına göre ≤ 10 yaş (Grup 1) ve >10 yaş (Grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu iki gruptan ≤ 10 yaş grubunda 122 hasta (%89), >10 yaş grubunda ise 15 hasta (%11) mevcuttu. Grup 1’de, ilk başvuru şikayeti olarak yüksek ateş görülme oranı, Grup 2’ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; %86,1 ve %53,3, $p=0,005$). Göğüs ağrısı görülme oranı ise Grup 2’de anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla; %4,1 ve %26,7, $p=0,009$) (Tablo 4.11). Diğer klinik bulgular yönünden anlamlı bir fark gösterilemedi. Grup 1’de ortalama PRAS hastalık şiddeti skoru, Grup 2’ye göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; 6 (min-max:4-10), 4 (min-max:3-7), $p=0,021$).

Tablo 4.11: Şikayetlerin başlama yaşına göre hastaların demografik veriler, cinsiyet ve klinik bulgular yönünden karşılaştırılması

	≤ 10 yaş (n=122) Grup 1	> 10 yaş (n=15) Grup 2	p
Cinsiyet (Kız/Erkek)	59/63	10/5	0,280
Yaş(yıl)	12,37(2,75-17,92)	17,75(14,42-17,92)	0,54
Akrabalık	10 (%8,2)	2(%13,3)	0,6
Ailede AAA öyküsü	55(%45.1)	5(%33,3)	0,4
Ateş	105 (%86,1)	8 (%53,3)	0,005
Karın ağrısı	94 (%77)	9 (%60)	0,2
Göğüs ağrısı	5 (%4,1)	4 (%26,7)	0,009
Artrit	29 (%23,8)	4 (%26,7)	0,061
Amiloidoz	3 (%2,5)	0 (%0)	>0,05
Ortanca(min-max)		Ortanca(min-max)	
Kolşisin dozu(mg)	1(0,5-2,0)	1(1,0-2,0)	>0,05
Atak sayısı(/yıl)	1(1-15)	1(1-13)	>0,05
Atak süresi(saat)	48(4-96)	48(12-48)	>0,05
PRAS hastalık şiddeti skoru	6(4-10)	4(3-7)	0,021

Ayrıca her iki grup; atak anında ve ataksız dönemde laboratuvar bulgularına göre incelendi (tablo 4.13). Grup 1’de, atak anında beyaz küre, CRP ve ESR düzeyleri, Grup 2’ye göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$)(tablo 4.12). Diğer bulgular yönünden anlamlı bir fark gösterilemedi.

Tablo 4.12: Şikayetlerin başlama yaşına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	≤10 yaş(Grup 1) (n=122) Ortanca(min-max)	>10 yaş(Grup 2)(n=15) Ortanca(min-max)
Atak anında		
Hb (mg/dl)	12,5(9,63-16,4)	12,9(10,6-16,4)
Beyaz küre(/µL)	9330(3990-30880)*	6800(5000-11300)*
Trombosit sayısı(/µL)	331500(45000-817000)	285000(190000-427000)
CRP(mg/dL)	32,5(0,41-287,8)*	10,8(0,41-196,6)*
ESR(mm/saat)	32(4-90)*	20(2-76)*
Fibrinojen(mg/dL)	435(181-846)	405(55-549)
Mikroalbumin(idrar) (mg/gr kreatinin)	6,7(0,30-536,0)	7,7(3,39-20,8)
Ataksız dönem		
Hb (mg/dl)	13,05(10,1-17,2)	13,4(9,9-17,5)
Beyaz küre(/µL)	7585(4810-20600)	6770(5320-10200)
Trombosit sayısı(/µL)	312500(84000-543000)	289000(163000-400000)
CRP(mg/dL)	1,25(0,20-248)	0,88(0,20-6,10)
ESR(mm/saat)	9(2-43)	4(2-15)
Fibrinojen(mg/dL)	272,5(149-449)	263(213-352)
Mikroalbumin(idrar) (mg/gr kreatinin)	6,7(0,3-135,1)	5,9(4,1-51,3)

*p<0,05

Hastaların şikayet başlama yaşı ile genotipik özellikleri incelendiğinde, Grup 1’de, hastaların %46,7’si birleşik heterozigot, %25,4’ü homozigot ve %27,9’u heterozigot mutasyona sahipti. Grup 2’de ise, hastaların %33,3’ü birleşik heterozigot, %13,3’ü homozigot ve %53,3 heterozigot mutasyon içeriyordu. Grup 1’deki homozigot hastaların sıklığı, Grup 2’ye göre daha fazla görülmekle beraber aralarında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Hastaların şikayet başlama yaşı ile genotipik özellikleri karşılaştırıldığında, aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (tablo 4.13).

Tablo 4.13: Şikayet başlama yaşına göre hastaların genotipik özelliklerinin karşılaştırılması

	≤ 10 yaş(Grup 1) n(%)	> 10 yaş(Grup 2) n(%)
Genetik mutasyon		
Birleşik heterozigot	57(%46,7)	5(%33,3)
Homozigot	31(%25,4)	2(%13,3)
Heterozigot	34(%27,9)	8(%53,3)
M694V(+) hastalar	n(%)	n(%)
Birleşik heterozigot	46(%47,4)	3(%50)
Homozigot	26(%26,8)	2(%33,3)
Heterozigot	25(%25,8)	1(16,7)

Hastaların şikayet başlama yaşı ile PRAS hastalık şiddet skoru arasındaki ilişki incelendiğinde Grup 2’de yer alan hastaların %80’inin hafif PRAS hastalık şiddet skoruna sahip olduğu görüldü. Grup 1’de ise hafif PRAS hastalık şiddet skoruna sahip olan hasta oranı %28,7 idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Orta PRAS hastalık şiddet skoruna sahip hasta oranı, Grup 1’de %69,7 iken, Grup 2’de bu oran %20 olarak bulundu, ancak aralarındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Ağır PRAS hastalık şiddet skoruna sahip 2 hasta mevcuttu ve bu hastaların her ikisi de Grup 1’de yer almaktaydı (tablo 4.14).

Tablo 4.14: Şikayet başlama yaşına göre hastaların PRAS hastalık şiddet skoruna karşılaştırılması

	PRAS hastalık şiddeti skoru		
	Hafif	Orta	Ağır
≤10 yaş(Grup 1)	35(%28,7)*	85(%69,7)	2(%1,6)
>10 yaş(Grup 2)	12(%80)*	3(%20)	0(%0)

* $p<0,05$

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serozal inflamasyon atakları ile karakterize, genellikle Akdeniz orijinli bazı etnik grupları (Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler) etkileyen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalık olup ülkemizde sık görülen bir sağlık problemidir (6, 10-12). Otozomal resesif kalıtımı nedeni ile akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. Akraba evlilikleri tüm kalıtsal hastalıklarda olduğu gibi AAA'da da mutant alellerin bir araya gelme olasılığını arttırmaktadır. Ülkemizde akraba evliliği sıklığı %24-33 olarak bildirilmektedir (6, 67, 69). Türkiye'deki AAA hastalarında yapılan çalışmalarda aile hikayesi değerlendirildiğinde %25,8-39,1 arasında değişen oranlarda ailede AAA öyküsü olduğu görülmektedir(6, 134, 135). Biz de çalışmamızda, hastaların %44 oranında aile öyküsünün pozitif olduğunu tespit ettik. AAA hastalığı her iki cinste de benzer sıklıkta görülmektedir. Bizim çalışmamızda, K/E oranını; 1/1 olarak bulundu. Bu sonuç Türk AAA çalışma grubunun 2005 yılında 2838 hastayla yaptıkları çalışma ile (1:1,2) benzerlik göstermekte olup, genel literatür bilgisi ile uyumludur (6).

Hastalığın Türkiye'de coğrafi bölgelere göre dağılımı incelendiğinde, %70'ten fazlasının Orta Anadolu, Doğu Anadolu ve Karadeniz iç kesimlerinde görüldüğü bildirilmektedir (6). Bizim çalışmamızda da hastaların ve ebeveynlerinin %85 oranında İç Anadolu ve Karadeniz Bölgesi'nden köken aldığı görülmektedir. Benzer çalışmalarda, hastaların kökeninin en sık bu bölgelerden olması, çalışma yapılan merkezin yeri ve bu bölgelere olan yakınlığı nedeni ile açıklanmaya çalışılsa da, Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çok merkezli çalışmada da paralel sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmamızın yapıldığı merkez, Türkiye'nin her yerinden hastaların başvurduğu referans hastanelerden biridir. Bu verilerden hareketle, hastaların büyük bir kısmının İç Anadolu ve Karadeniz Bölgesi'nden gelmesinin nedeni olarak, Orta Anadolu'nun birçok medeniyetlere ev sahipliği yapması ve özellikle Doğu Akdeniz ve Mezopotomya'dan gelen göç dalgalarının burada yaşayan insanları etkilemiş olabileceği yönünde değerlendirilmeler mevcuttur (136).

AAA, her yaş grubunda görülmekle birlikte daha çok çocukluk yaş grubunda bulgu verir. AAA tanılı hastaların genellikle şikayetlerinin başlangıcı ile tanı yaşı arasında belli bir süre geçtiği ve tanıda gecikmenin söz konusu olduğu bilinmektedir. Erişkin hastaları da kapsayan Tunca ve arkadaşlarının 2838 hastayla yaptığı çalışmada (6), bu süre 6,9 yıl olarak bulunmuştur. 1993 yılında Saatçi ve arkadaşlarının çalışmasında da (89), çocukluk yaş grubundaki hastalarda, tanı gecikme süresi benzer düzeydedir. Yalçinkaya ve arkadaşlarının (3) 2000 yılında yaptıkları çalışmada AAA tanı yaşı 11,9 yıl, tanıda gecikme süresi 5,67 yıl olarak belirtilmektedir. Daha sonra 2005 yılında Topaloğlu R. ve arkadaşlarının (67) çalışmasında tanı yaşı 8,5 yıl, tanıda gecikme süresi 2,5 yıl olarak bulunmuştur. 2008 yılında Düşünel ve arkadaşlarının (69) çalışmasında ise tanı yaşı 9,7 yıl tanıda gecikme süresi 2 yıl olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların ilk şikayet başlama ortanca yaşı 4 yıl, tanı alma ortanca yaşı 6,6 yıl, şikayet başlangıcından tanı alınca kadar geçen ortanca süre 2 yıl olarak tespit edildi. Bu bilgiler ışığında, tanı yaşının ve tanıda gecikme süresinin yıllar içinde azaldığı görülmektedir. Bu durum, son yıllarda hekimlerin ve ailelerin farkındalığının artmasına, hastalık bulgularının daha iyi tanınmasına, toplumun bilinçlenmesine ve moleküler genetik alanında olan gelişmelere bağlanabilir. Tanı gecikme süresinin uzun olması hastalık komplikasyonları yönünden son derece önemlidir. Nitekim en önemli komplikasyon olan amiloidozun sıklığının giderek azalması da bu durum ile ilişkilidir (89, 124).

AAA tanısında genellikle klinik bulgular yeterli olup, genetik değerlendirme daha çok tanıyı desteklemek amacı ile yapılmaktadır (33, 117,137). Şu ana kadar 160'ın üzerinde mutasyon bulunmuştur. Ancak vakaların %80'inden 2. ve 10. eksondaki M694V, M680I, V726A, M694I ve E148Q mutasyonları sorumludur. Rutin laboratuvar testleriyle tüm mutasyonların tespit edilmesi mümkün değildir. Son yıllarda, genetik değerlendirme için kullanılan testler genellikle 2, 3, 5, 10. eksonlardaki mutasyonları içeren testler şeklindedir. Biz de çalışmamızda MEFV geninde en sık görülen 12 mutasyonu taradık ve en az bir alelde mutasyonu olan hastaları çalışmamıza dahil ettik, mutasyon tespit edilemeyen ancak AAA tanısı alan hastaları ise çalışma dışı bıraktık.

Hasta grubumuzun genetik özelliklerine bakıldığında hastaların %30'unda tek alelde mutasyon saptanırken, yaklaşık % 70 'inde iki alelde mutasyon olduğu görüldü. Ergüven ve arkadaşlarının. yaptığı çalışmada da mutasyon oranları bizim sonuçlarımız ile benzer düzeydedir (134).

Çalışmamızda, mutasyon tipinin sıklığını incelediğimizde M694V mutasyonu %75'lik oran ile en sık görülen mutasyon olarak tespit edildi. Daha önce yapılan çalışmalarda hem dünyada hem de ülkemizde en sık görülen mutasyonun M694V olduğu bilinmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalara göz attığımızda; Tunca ve arkadaşları (6) %51,4, Yalçınkaya ve arkadaşları (3) %67,2, Kalkan ve arkadaşları (138) %52, Erdağ ve arkadaşları (112) %67,5, Düşünel ve arkadaşları (69) %77 oranında M694V mutasyonu varlığını göstermişlerdir. Ülkemizde en sık mutasyonun M694V olduğu, tüm bu sonuçlar ile netleşmiş görünmektedir. Ancak diğer mutasyon tiplerinin sıklığı merkezler arasında değişkenlik göstermektedir. Bazı merkezlerde 2. sıklıkta M680I görülürken, bazılarında ise V726A ikinci sırada yer almaktadır. E148Q da ülkemizde sık görülen bir mutasyon olup, sıralaması çalışma sonuçlarında değişkenlik göstermektedir. Bizim de çalışmamızda, sıklık sıralaması; V726A, M680I, E148Q şeklinde bulunmuştur. Bu açıdan bakıldığında M694V dışındaki mutasyonların sıklığının heterojen bir dağılım gösterdiği ve henüz tam net veriler olmadığı söylenebilir.

M694V mutasyonu olan hastalar gözden geçirildiğinde, vakalarımızın %27'sinin M694V homozigot, hemen hemen yarısının da M694V birleşik heterozigot olduğu görülmektedir.2015 yılında Suriye'de yapılan bir çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde vakaların %33'ünün homozigot M694V taşıdığı bildirilmiştir (52). Aynı çalışmada M694V birleşik heterozigot oranı %52 olarak bulunmuştur. Düşünel ve arkadaşlarının çalışmalarında da M694V homozigot oranı %45, birleşik heterozigot M694V varlığı ise %18,5 olarak tespit edilmiştir. Bölgesel farklılıklar ve çalışmaya alınan hasta sayıları bu sonuçları ortaya çıkarmış olabilir. Düşünel ve arkadaşlarının çalışmalarında tüm hastalarının Orta Anadolu'da yaşadığı

belirtilmektedir (69). Bizim vakalarımızın ise Orta Anadolu'nun yanısıra, Türkiye'nin diğer bölgelerinden de merkezimize başvurduğu görülmektedir.

AAA'da klinik tablo, kendini sınırlayan, tekrarlayıcı karakterde, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterizedir (6,13). Türk toplumunda ve genel olarak tüm toplumlarda karın ağrısı ve ateş en sık görülen bulgu olarak bildirilmektedir (6, 67, 77). Bizim çalışmamızda da ateş (%82,5) ve karın ağrısı (%72,5) en sık görülen bulgu olarak tespit edilmiş olup, sıklık oranları Türkiye'nin genel verileri ile uyumlu bulunmuştur (61,68). Bunları sıklık sırasına göre artrit/artralji, göğüs ağrısı, miyalji ve erizipel benzeri döküntü takip etmektedir. Türkiye'den yapılan çalışmalarda, AAA hastalarında eklem tutulumu %33-55 oranında bildirilmektedir (6, 67, 68, 69, 71, 72). Biz çalışmamızda, eklem tutulumu oranını %24,1 olarak saptadık. Bu oran diğer çalışma sonuçlarından daha düşük görünmektedir. Bu farklılığın bizim çalışmamızda sadece ilk başvuru şikayetindeki oranları vermiş olmamızdan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü; diğer çalışmalarda bulgular, hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkan bulguları da kapsamaktadır.

Amiloidoz, AAA'da en korkulan komplikasyon olup böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Tedavi edilmemiş Kuzey Afrikalı Yahudilerde amiloidoz görülme sıklığının yaşla birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu hastalarda 40'lı yaşlarda, %75 oranında amiloidoz geliştiği saptanmıştır (14). Amiloidoz prevalansında etnik farklılıklar da önemlidir. Türklerde ve Askenazi olmayan Yahudilerde daha sık görülürken, Askenazi Yahudilerinde, Iraklılarda ve Araplarda daha düşük oranda görülmektedir. Örneğin; eski yıllarda kolşişin tedavisi öncesinde, Türklerde %60'a varan oranlarda gözlenirken, Askenazi olmayan Yahudilerde bu oran %80 olarak bildirilmiştir (6, 139,140). Ülkemizde yapılan erişkin ve çocuk hastaları içeren geniş kapsamlı Türk AAA çalışma grubunun verilerine göre, amiloidoz görülme oranı %12,9 bulunmuştur. Saatçi ve arkadaşlarının (124) çocukluk çağı AAA hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada tedavi ile amiloidoz gelişme oranının % 2,3'e gerilediği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda amiloidoz biyopsi ile 3 (% 2) hastada tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, amiloidoz oranının yıllar içinde belirgin şekilde

azaldığını göstermektedir. Bu durum, hastaların ve doktorların hastalık hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaları ve hastaların düzenli kolşisin kullanımının önemi konusunda bilinçlendirilmesine ve etkin tedaviye bağlanabilir.

Literatürde genetik mutasyonların hastalığın klinik seyri üzerindeki etkilerini değerlendiren pek çok çalışma vardır. Dünyanın değişik ülkelerinde, değişik etnik gruplarda yapılan çalışmalarda, M694V mutasyonu homozigot olarak taşıyan hastalarda, hastalığın daha ağır seyrettiğini gösteren sonuçlar elde edilmiştir (141). Ancak bunun tam tersine, genetik mutasyonların hastalık şiddeti ile ilişkisinin olmadığını belirten birçok çalışma da mevcuttur (3). Hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılan skorlamaların hepsi erişkin hastalara göre belirlenmiş ve daha sonra çocuk hastalara göre düzenlemeye çalışılmıştır. Biz çalışmamızda PRAS ve arkadaşlarının geliştirdiği ve çocukluk yaş grubundaki hastalar için modifiye edilmiş olan skorlamaya göre değerlendirme yaptık. Bu değerlendirmede tüm hastalarımızı hafif, orta ve ağır olarak gruplandırdığımızda, Yalçinkaya ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde genetik mutasyonlar ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki gösteremedik (3). Hastalarımızı PRAS hastalık şiddet skoruna göre karşılaştırdığımızda ise, homozigot mutasyon taşıyan hastaların ortalama PRAS hastalık şiddet skorunu biraz daha yüksek bulduk, ancak bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi.

Hastalarımızı M694V mutasyonu taşıyanlar ve M694V mutasyonu taşımayanlar olara gruplandırdığımızda, M694V mutasyonu taşıyan hastaların PRAS hastalık şiddeti skorunun anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit ettik. Ayrıca M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyanlar ile diğer mutasyonları homozigot taşıyanların PRAS hastalık şiddet skorunu karşılaştırdığımızda, M694V homozigot olan hastaların anlamlı şekilde yüksek PRAS hastalık şiddet skoruna sahip olduğunu gördük. Bu çalışmamızdaki sonuçlar ile M694V mutasyonu taşıyan hastaların daha ağır hastalık bulgularına sahip olduğunu söyleyebiliriz. Jarjour ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları çalışmada, bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Jarjour ve arkadaşları, M694V homozigot hastalarda ortalama PRAS hastalık şiddet skoru 7,36 iken, M694V birleşik heterozigot olanlarda 6,45, M694V mutasyonu

taşımayanlarda ise 5,24 olduğunu göstermişler ve gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (52). Benzer şekilde Türkiye’den yapılan başka iki çalışmada da M694V homozigot ve M694V birleşik heterozigot olan hastaların ortalama PRAS hastalık şiddet skorunun mutasyon taşımayan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (112,141). Aksine Türkiye’den yapılan başka bazı çalışmalarda hastalık şiddeti ile genetik mutasyon arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (3, 69, 138). Literatürdeki bu birbirinden farklı sonuçların sebebi, hastaların genetik yönden gruplandırılmalarının farklı olması ile ilişkili olabileceği gibi, hastalık şiddet skorunun değerlendirilmesi ile de ilişkili olabilir. Bazı çalışmalar orjinal PRAS hastalık şiddet skoruna, bazıları ise modifiye PRAS hastalık şiddet skoruna göre değerlendirilmiş olabilir. Mor ve arkadaşlarının geliştirdiği hastalık şiddet skoru (142) ile PRAS hastalık şiddet skoru arasındaki ilişkinin gözden geçirildiği bir çalışmada, her iki skorun birbiri ile hiç uyumlu olmadığı gösterilmiştir (138). Bu çalışmada ayrıca her iki hastalık şiddet skora sisteminin de, mutasyon grupları ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi göstermede yetersiz olduğu bildirilmiştir. Daha önce de belirttiğimiz gibi bu hastalık şiddet skora sistemleri, erişkinlere göre hazırlanmış olup çocuklara modifiye edilmiş skora sistemleridir. Çocuklarda ağrıyı tanımlama veya lokalize etmedeki güçlükler, ateş yüksekliğinin saptanmasında kullanılan yöntemlerin farklılığı gibi nedenlerle şikayetleri objektif olarak değerlendirmek kolay değildir. Karın ağrısı, göğüs ağrısı gibi bulgular kolayca gözden kaçabilir. Bu nedenle, çocuklarda bulgu ve şikayetlerin daha objektif olarak değerlendirilebildiği, net sonuçlar verebilen, çocuklara özgü hazırlanmış yeni hastalık şiddet skora sistemlerine gereksinim vardır. Hastalık şiddet skorunun daha net belirlenebilmesi ve genetik mutasyonlarla ilişkisinin daha sağlıklı bir şekilde gösterilebilmesi, hem tedavinin daha başarılı olmasını sağlayacak hem de hastalığın seyrini önemli oranda etkileyecektir.

AAA hepimizin bildiği gibi bir çocukluk çağı hastalığıdır. Sohar ve arkadaşlarının 470 vakalık Akdeniz orijinli birçok etnik grubu inceleyen çalışmasında, AAA tanılı hastalarının yaklaşık %60’ında klinik bulguların 10 yaşından önce, %90’ında ise 20 yaşından önce ortaya çıktığı bildirilmiştir (14). Biz de hastalarımızı ilk şikayetlerinin başlama yaşlarına göre, 10 yaşından küçük (Grup 1) ve 10 yaşından büyük (Grup 2)

hastalar şeklinde iki gruba ayırarak klinik, laboratuvar ve genetik özelliklerini değerlendirdiğimizde, hastalarımızın %89'unun ilk şikayetlerinin 10 yaşından önce başladığını gördük. 10 yaştan küçük hastaların yer aldığı Grup 1'de, ilk başvuru şikayeti olarak yüksek ateş görülme oranı, 10 yaştan büyük hastaların oluşturduğu Grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Göğüs ağrısı görülme oranı ise Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek idi. Ancak diğer ilk başvuru şikayetleri açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı. Buna göre 10 yaştan önce şikayetleri ortaya çıkan hastalarda, büyük çocuklara göre ateşin daha önemli bir parametre olduğu düşünülebilir. Göğüs ağrısı ise daha büyük çocuklarda daha sık ortaya çıkan bir klinik bulgu olarak göze çarpmaktadır. Bunlara ek olarak, Grup 1 'deki hastaların atak anındaki akut faz reaktanları, Grup 2 'den anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bu bulgularla, erken klinik bulgu veren hastaların daha ağır seyrettiği sonucu elde edildi.

Literatürde 10 yaş altında ve üstünde hastaların ilk başvuru şikayetinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunamadı. Ancak, Tunca ve arkadaşlarının 18 yaş öncesi ve 18 yaş sonrası hasta grubu, ilk şikayetler açısından karşılaştırılmış ve 18 yaş altındaki grupta eklem bulgusu, myalji ve erizipel benzeri döküntünün, 18 yaş üstündeki erişkin hastalara göre daha sık olduğu rapor edilmiştir . Ateş yüksekliği yönünden bir fark gösterememişlerdir (6). Biz hastalarımızda, eklem bulgusu, miyalji vb. şikayetleri iki grup arasında benzer bulduk.

Çalışmamızda ayrıca Grup 1 ve Grup 2'deki hastaları PRAS hastalık şiddet skoru yönünden de değerlendirdik ve grup 2'deki hastaların %80'inin hafif PRAS hastalık şiddet skoruna sahip olduğunu gördük. Bunlara ek olarak çalışmamızda, ortanca PRAS hastalık şiddet skorunun Grup 1'deki hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit ettik. Bu bulgularla 10 yaştan önce klinik bulgu veren hastaların daha ağır seyir gösterdiği, 10 yaştan sonra klinik bulgu veren hastaların ise daha hafif seyir gösterdiği sonucuna varıldı.

Sonuç olarak AAA hastalarımızda en sık görülen mutasyonun M694V olduğu, bizim hasta grubumuzda M694V mutasyonu taşıyan hastaların daha yüksek hastalık şiddet skoruna sahip olduğu gösterildi. 10 yaştan önce klinik bulgu veren hastaların genetik

mutasyon özelliklerinden bağımsız olarak, hastalık şiddetinin daha ağır olduğu sonucuna varıldı. Bu konuda, literatürdeki çelişkili sonuçlar nedeniyle çocuklarda hastalık şiddet skorunun daha net ve objektif olarak değerlendirilebileceği çocuklara özgü yeni hastalık şiddet skorlarının geliştirilmesine gereksinim olduğu düşünöldü. Hastalık şiddet skorunun daha net belirlenebilmesi ve genetik mutasyonlarla ilişkisinin daha sağlıklı bir şekilde gösterilebilmesi, hem tedavinin daha başarılı olmasını sağlayacak hem de hastalığın seyrini ve prognozunu önemli oranda etkileyecektir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 137 AAA hastanın kız/erkek oranı 1/1 olarak bulundu. Hastaların anne- baba arasındaki akrabalık oranı % 8,8 saptandı ve %43,8'inin ailesinde AAA tanısı almış en az bir birey mevcuttu.
2. Hastaların ve ailelerinin memleketleri incelendiğinde büyük bir bölümünün İç Anadolu ve Karadeniz bölgesinden olduğu tespit edildi.
3. Hastaların ilk şikayet başlama ortanca yaşı 4 yıl, tanı alma yaşı 6,6 yıl, şikayet başlangıcından tanı alıncaya kadar geçen ortanca süresi 2 yıl olarak tespit edildi.
4. Hasta grubunun genetik özelliklerine bakıldığında hastaların %30'unda tek alelde mutasyon saptanırken, yaklaşık % 70 'inde iki alelde mutasyon olduğu görüldü.
5. Hastaların %75'inde en az bir alelde M694V mutasyonu saptandı. En sık görülen mutasyon M694V olarak bulundu. M694V mutasyonunun hastaların %27'sinde homozigot, %25'inde heterozigot, %48'inde bileşik heterozigot olarak bulunduğu görüldü.
6. Hastalarımızın klinik bulguları incelendiğinde; ateş (%82,5) ve karın ağrısı (%72,5) en sık görülen bulgu olarak tespit edilmiş olup, bunları %24,1 oranıyla eklem bulguları izlendi.
7. Hastalarımızda amiloidoz görülme sıklığı %2 olarak bulundu. Her 3 hasta da M694V homozigot mutasyona sahipti.
8. PRAS ve arkadaşlarının geliştirdiği hastalık şiddet skoruna göre hastalar gruplandırıldığında; %34,3'ü hafif, %64,2'si orta, %1,5'i ağır grupta olduğu görüldü. Hastalık şiddetinin hafif, orta veya ağır olması ile mutasyon tipi arasında ilişki gösterilemedi.
9. Genetik özelliklerle hastaların ortalama PRAS hastalık şiddet skoru arasındaki ilişki incelendiğinde, homozigot mutasyona sahip olanların ortalama PRAS hastalık şiddet skoru daha yüksek olmasına rağmen, heterozigot ve birleşik heterozigot olan hastalarla karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı.

10. En az bir alelinde M694V taşıyan hastalar ile M694V taşımayan hastaların ortalama PRAS hastalık şiddet skorları karşılaştırıldığında, M694V mutasyonuna sahip hastaların anlamlı şekilde daha yüksek PRAS hastalık şiddet skoruna sahip olduğu görüldü.
11. M694V homozigot hastalar ile M694V mutasyonu taşımayan homozigot hastaların karşılaştırılması yapıldığında, M694V homozigot hastaların ortalama PRAS hastalık şiddet skoru anlamlı şekilde yüksek bulundu.
12. Hastalar ilk şikayet başlama yaşlarına göre ≤ 10 yaş (Grup 1) ve >10 yaş (Grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldığında hastaların %89'unun Grup 1'de yer aldığı görüldü. Çalışmamızda AAA hastalarının büyük oranda 10 yaştan önce bulgularının ortaya çıktığı sonucuna varıldı.
13. Grup 1'de, ilk başvuru şikayeti olarak yüksek ateş görülme oranı Grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; %86,1, %53,3, $p=0,005$) Göğüs ağrısı görülme oranı ise Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek idi. Buna göre 10 yaştan önce belirtileri ortaya çıkan hastalarda, büyük çocuklara göre ateşin daha önemli bir parametre olduğu düşünülebilir. Göğüs ağrısı ise daha büyük çocuklarda daha sık görülmektedir.
14. Hastalar laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında, Grup 1'de, atak anında beyaz küre, CRP ve ESR düzeyleri, Grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti.
15. Grup 1 ve Grup 2'de yer alan hastalar genotip özellikleri yönünden karşılaştırıldığında, Grup 1'de homozigot mutasyona sahip hastaların sıklığı, Grup 2'deki homozigot mutasyona sahip hastalara göre daha fazla görülmekle birlikte aralarında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Hastaların şikayet başlama yaşı ile genotipik özellikleri arasında bir ilişki gösterilemedi.
16. Grup 2'deki hastaların %80'i, Grup 1'deki hastaların ise %29'u hafif PRAS hastalık şiddet skoruna sahipti. Grup 2'deki hastaların %20'si, Grup 1'deki hastaların %70'i orta PRAS hastalık şiddet skoruna sahip bulundu. Ağır PRAS hastalık şiddet skoruna sahip 2 hasta da Grup 1'de yer almaktaydı. Grup 1'de ortanca PRAS hastalık şiddeti skoru, Grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; 6 (4-10) ve 4 (3-7), $p<0,05$). Bu bulgularla, erken klinik bulgu veren hastaların daha ağır şikayetleri olduğu sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Grateu G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology*. 2004;43:410–5.
2. Kastner D, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010;140:784–90.
3. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutationindependent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(1):67-72.
4. Önen F, Sümer H, Türkay S, Akyürek O et al. Sivas ilinde ailesel Akdeniz ateşi sıklığı. *SSK İzmir EĞ. Hst Tıp Derg*, 1997; 3:93-96
5. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Clin Rheumatol*. 2000;14:477–98.
6. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, ve ark. Turkish FMF study group. Familial Mediterranean Fever in Turkey: results of a nationwide study. *Medicine* 2005; 84(1): 1-11.
7. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Ché- trit E, Cattan D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 1998;6(1):95-7.
8. Pras E, Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Migdal A, Padeh S, et al. Genotype-phenotype correlation in familial mediterranean fever (a preliminary report). In: Sohar E, Gafni J, Pras M, editors. *Familial Mediterranean Fever*. Tel Aviv: Freund Publishing House; 1997. p. 260-4.
9. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, GershoniBaruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric

population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999;103(5):e70.

10. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, ve ark. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:553-555.

11. Kastner DL, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow J, Dean M, Hampsch K, ve ark. Familial Mediterranean fever: a 90 markers exclusion map and evidence for linkage to chromosome 17. *Cytogenet Cell Genet* 1991; 58: 2115.

12. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972; 287(25): 1302.

13. Chetrit BE, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998; 351: 659-664.

14. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the litterature. *Am J Med* 1967; 43(2): 227-253.

15. Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean Fever in Turkish Children, In: First International conference on familial Mediterranean fever proceedings book, London and Tel Aviv: Freund 1997; 168-172.

16. Janeway TC, Mosenthal HO. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomitting, with a study of nitrogen methabolism. *Trans Assoc Am Phys* 1908; 23: 504-518.

17. Siegal S. Bening paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 23; 1-21.

18. Reimann HA. Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc* 1948; 136(4): 239-244.

19. Mamou H. La Maladie Periodique. *L'Expansion Scientifique Française*.

Paris,1956.

20. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. Arch Int Med 1958; 102(1):50-71.
21. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. Türk Tip Cem Mec 1946; No:12.
22. Sohar E, Prass M, Heler J. Et al. Genetics of Familial Mediterranean Fever (FMF) Arch Int Med.1961; 107: 109-118.
23. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. Arthritis Rheum 2009; 61(10): 1447-1453.
24. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ, ve ark. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet 1999; 64(4): 949-962.
25. Aldea A, Calafell F, Arostegui JI, Lao O, Rius J, Plaza S, ve ark. The west side story: MEFV haplotype in Spanish FMF patients and controls, and evidence of high LD and a recombination“hot-spot” at the MEFV locus. Hum Mutat 2004; 23(4): 399.
26. Domingo C, Touitou I, Bayou A, Ozen S, Notarnicola C, Dewalle M, et al. Familial Mediterranean fever in the ‘Chuetas’ of Mallorca: a question of Jewish origin or genetic heterogeneity. Eur J Hum Genet 2000; 8(4): 242-246.
27. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. Eur J Hum Genet 2003; 11(1): 50-56.
28. Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, ve ark. The Infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new

genes and functions. *Hum Mutat* 2008; 29(6): 803-808.

29. Livneh A, Aksentijevich I, Langevitz P, Torosyan Y, G-Shoham N, Shinar Y, ve ark. A single mutated MEFV allele in Israeli patients suffering from familial Mediterranean fever and Behcet's disease (FMFBD). *Eur J Hum Genet* 2001; 9(3): 191-196.

30. Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quellec AL, Picco P, ve ark. MEFV mutations in Behcet's disease. *Hum Mutat* 2000; 16(3): 271-272.

31. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(8): 634-637.

32. French FMF consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *Nat Genet* 1997; 17(1): 25-31.

33. 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.

34. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, ve ark. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95: 3223-3231.

35. Diaz A, Hu C, Kastner DL, Schaner P, Reginato AM, Richards N, Gumucio DL. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50: 3679-3689.

36. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, Eisenberg S, Bar-Gil-Shitrit A, Stepensky P, ve ark. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the

C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood* 2000; 96: 727-731.

37. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematology* 2009; 146(5), 467-478.

38. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, ve ark. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276(429), 39320- 39329.

39. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1beta. *Molecular Cell* 2002; 10(2): 417-426.

40. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004; 20(3): 319-325.

41. Burckstummer T, Baumann C, Bluml S, Dixit E, Durnberger G, Jahn H, ve ark. An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome. *Nat Immunol* 2009; 10(3): 266-272.

42. Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR, ve ark. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature* 2009; 458(7237): 514-518.

43. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, Kastner DL. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(26); 9982-9987.

44. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL- 1beta processing. *Cell Death*

Differ 2007; 14(8): 1457-1466.

45. Seshadri S, Duncan MD, Hart JM, Gavrilin MA, Wewers MD. Pyrin levels in human monocytes and monocyte-derived macrophages regulate IL-1beta processing and release. *J Immunology* 2007; 179(2): 1274-1281.

46. Yu JW, Fernandes-Alnemri T, Datta P, Wu J, Juliana C, Solorzano L, McCormick, ve ark. Pyrin activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Molecular Cell* 2007; 28(2): 214-227.

47. Shohat M, Livneh A, Zemer D, Pras M, Sohar E. Twin studies in familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1992; 44(2): 179-182.

48. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, ve ark. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989; 34(2): 168-172.

49. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1995; 57(3): 455-457.

50. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(3): 183-195.

51. Touitou I: MEFV sequence variants. Erişim: (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>) Erişim tarihi: 26/06/2015.

52. Jarjour RA. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep* 2010; 37(1): 1-5.

53. Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clin Chem* 2003; 49(11): 1781-1782.

54. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: Molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol*

Genet 1998; 7(10): 1581-1588.

55. Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The Population Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Meta-Analysis Study. *Ann Human Genet* 2008; 72(6): 752-761.

56. Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, ve ark. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Human Mutat* 2008; 29(6): 803-808.

57. Tekin M, Yalcinkaya F, Tumer N, Akar N, Misirlioglu M, Cakar N. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr* 2000; 89(2): 177-182.

58. Tamir N, Langevitz P, Zemer D, Pras E, Shinar Y, Padeh S, ve ark. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet* 1999; 87(1): 30-35.

59. Onen F. Familial mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2006; 26 (6): 489- 496.

60. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (9): 853-859.

61. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean Fever (FMF) and renal AA amyloidosis phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003; 16(3): 431-434.

62. Samuels J, Aksentijevich I, Torlsyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial Mediterreanean Fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77(4): 268- 297.

63. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, ve ark. The

changing face of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26(3): 612-627.

64. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of Familial Mediterranean Fever. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(12): 2594-2604.

65. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9 (7): 473-483.

66. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, ve ark. Familial Mediterranean fever: A review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009; 76(3): 227-233.

67. Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Besbas N, Bakkaloglu A. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(5): 750-752.

68. Yilmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Sahin S. Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children. *J Paediatrics Child Health* 2009; 45(11): 641-645.

69. Ruhan Dusunsel R, Dursun I, Gunduz Z, Poyrazoglu MH, Gurgoze MK, Dundar M. Genotype – phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int* 2008; 50(2); 208-212.

70. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, ve ark. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int* 2005; 25(6): 442-446.

71. Ozer FL, Kaplaman A, Zileli S. Familial mediterranean fever in Turkey report of twenty cases. *Am J Med* 1971; 50(3): 336-339.

72. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, Fenech F. FMF in Araps. A study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986; 60(233): 837-847.

73. Bhat A, Naguwa SM, Gershwin E. Genetics and New Treatment Modalities for Mediterranean Fever. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110: 201- 208.
74. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of FMF. *Semin Arth Rheum* 1992; 22(3): 139-150.
75. Uthman I, Hajj-Ali RA, Arayssi T, Masri AF, Nasr F. Arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2001; 20(4): 145-148.
76. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The Musculoskeletal Manifestations of Familial Mediterranean Fever in Children Genetically Diagnosed With the Disease. *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44(6): 1416- 1419.
77. Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, Cakar N, Koçak H. FMF and Acute Rheumatic Fever: A Pathogenetic Relationship? *Clin Rheumatol* 1999; 18(6): 446-449.
78. Orbach H, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever a review and update. *Minerva Med* 2001; 92(6): 421-430.
79. Majeed HA, Al-Koudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30(2): 138-143.
80. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21(9): 1708-1709.
81. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of FMF. *Q J Med* 1997; 90(10): 643-647.
82. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int* 2000; 16(1-2): 72-74.

83. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, ve ark. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24(2): 323-327.
84. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, ve ark. Polyarteritis nodosa in patients with familial Mediterranean fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(4): 281-287.
85. Ben-Chetrit E, Yazici H. Thoughts on the proposed links between Behçet's disease and familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(4): 1-2.
86. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(5): 286-295.
87. Grateau G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Curr Opin in Rheum* 2000; 12(1): 61-64.
88. Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Akar N, Tumer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *QJM* 2000; 93(10): 681-684.
89. Saatci Ü, Özen S, Özdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, ve ark. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156(8): 619-623.
90. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, ve ark. Identification of MEFV independent modifying genetic factors for FMF. *Am J Hum Genet* 2000; 67(5): 1136-1143.
91. Zaks N, Shinar Y, Padeh S, Lidar M, Mor A, Tokov I, ve ark. Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2003; 5(8): 585-588.

92. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, ve ark. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with FMF. *J Rheumatol* 2000; 27(7): 1703-1707.
93. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, ve ark. Phenotype-genotype correlation in FMF: Evidence for an association between M694V and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7(3): 287- 292.
94. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SSA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4): 1149-1155.
95. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, ve ark. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial Mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol* 2004; 31(6): 1139-1142.
96. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, ve ark. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000; 67(5): 1136-1143.
97. Ozen S, Berdeli A, Turel B, Kutlay S, Yalçincaya F, Arici M, ve ark. Arg753Gln TLR-2 polymorphism in familial Mediterranean fever: linking the environment to the phenotype in a monogenic inflammatory disease. *J Rheumatol* 2006; 33(12): 2498-2500.
98. Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, ve ark. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1): 163-169.
99. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestation of familial mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 301-2.

100. Baskın E, Saatçi Ü. Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*, 2006; 2: 101-108.
101. H.A. Majeed, M. Rawashdeh, H. El-Shanti et al. Familial Mediterranean Fever in children: the expanded clinical profile. *Q J Med* 1999; 92: 309-318.
102. Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet* 2000; 355(9201): 378-379.
103. Örün E, Yalçinkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı Ve Amiloidoz Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003; 12(1): 1-7.
104. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar Familial Mediterranean Fever and other hereditary autoinflammatory diseases. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41: 9-17.
105. Pras M, Kastner DL. Familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA eds. *Rheumatology*, 2nd ed, London: Mosby, 2000; 5: 23.1- 4.
106. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, ve ark. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (10): 1879-1885.
107. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009; 48(4): 395-398.
108. 113. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, ve ark. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *QJM* 2000; 93(4): 223-229.

109. Konstantopoulos K, Michael S, Kanta A, Pecheux C, Grateau J, Helioti H, ve ark. Renal amyloidosis as a first manifestation of familial Mediterranean fever. *Scand J Rheumatol* 2000; 29(2):129-130.
110. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hasin Y, Chajek- Shaul T. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(10): 836-838.
111. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 246-248.
112. Erdağ GC, Akın Y, Ağzıkuru T, Yaver R, Sadıkoğlu S, Vitrinel A. Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Olgularımız. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2008; 19 (3): 131-137.
113. Ozdemir O, Sezgin I, Kucuk Kurtulgan H, Candan F, Koksall B, Sumer H, ve ark. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Mol Biol Rep* 2011; 38(5): 3195-3200.
114. Simon A, van der Meer JWM, Drenth JP. Familial Mediterranean Fever a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 199-213.
115. Drenth JPH, Haagsma CJ, Vander Meer JWM. International Hiper IgD study group. Hyperimmunglobulinemia D and periodic fever. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 133-44.
116. Drenth JPH, Cuisset L, Grateau G. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause Hyper IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 178-81.
117. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:577-609.

118. Mc Dermott EM, Simillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernean fever: A 14-year follow up study of the index case and extended family. *Mayo Clinic Proc* 1997; 72: 806-17.
119. Cuisset L, Drenth JP, Bertholet JM, et al. Genetic linkage of Muckle Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1054-59.
120. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic infantile neurologic, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analyzed in 30 patients. *Scand J Rheumatol* 1987; 66 (Suppl.):57-78.
121. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Özcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972; 5: 44-49.
122. Ben- Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 Update. *Semin Arthritis Rheum* 28: 48-59.
123. Özen S, Uçkan D, Baskın E, Okur H, Beşbaş N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A. Increased neutrophil apoptosis during attacks of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2001; (5 Suppl 24): 68-71.
124. Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Besbas N. Familial Mediterranean Fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatrica* 1993;81:705-6.
125. Kallnich T, Haffner D, Niehues T. et al. Colchicine use in children and adolescents with familial mediterranean fever: Literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119:474-483.
126. Tuğlular S, Yalçınkaya F, Paydas S et al. A retrospective analysis for etiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2003-05.
127. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1992; 116:

426.

128. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1804-11.

129. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar A, Akar S, Hızlı N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine resistant familial Mediterranean fever attacks: A pilot study. *Br J Rheumatol* 1997;36:1005-8.

130. Berkestadt M, Weisz B, Cuckle H, Di-Castro M, Guetta E, Barkai G. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 193: 1513-1516.

131. Akgül O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and Safety of Biologic Treatments in Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Sci* 2012; 0(0): 1-5.

132. Seyahi E, Özdoğan H, Masatlıoğlu S, Yazıcı H. Successful treatment of familial mediterranean fever attack with talidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 2 (4 suppl 26): 43-44.

133. Daysal S, Akcıl G, Göker B, Haznedaroğlu S, Ercan N, Öztürk MA. Infliximab therapy in a patient with familial mediterranean fever and chronic hip arthritis *Arthritis Rheum.* 2005;53:146-147.

134. Ergüven, M., Üçel, R., Cebeci, A. N., Pelit, M. Ailevi Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2009; 49: 283-90.

135. Abuhandan, M., Kaya C., Güzelçiçek A. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2015; 42:1.

136. Yaylalı FG. Denizli ve çevresinde ailesel akdeniz ateşi ve Behçet hastalığı prevalansı: Sıfır hasta modelinin uygulanması. Uzmanlık tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, 2003.
137. Acar Ç.B, Yalçınkaya F, Ekim M. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:151-155.
138. Kalkan G., Demirkaya E., Acikel CH, Polat A, Peru H, Karaoglu A, Ozen S. . Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one?. Rheumatology. 2011; ker421.
139. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. John Hopkins Med J 1982;150:22-6.
140. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever in children: Analysis of 88 cases. Eur J Pediatr 1989;148:637-41.
141. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, 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;13;75:216-19.
142. Özlü S G, Ergüven M, Hamzah ÖY. Akdeniz Ateşi Olan Çocuk Olgularında Genotip ve Fenotip Karşılaştırılması. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2015
143. Mor A, Shinar Y, Zaks Net al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 2005;35:57-64.