TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN ÇOCUKLARDA GENOTiP FENOTİP İLİŞKİSİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda ŞAHİN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeynep Birsin ÖZÇAKAR

ANKARA
2016

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN ÇOCUKLARDA GENOTİP FENOTİP İLİŞKİSİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Seda ŞAHİN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeynep Birsin ÖZÇAKAR

ANKARA
2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman sevgi, anlayış ve mesleki tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, idealimdeki hekim, çok sevdiğim ve sonsuz saydığım değerli hocam Prof. Dr. F. Fatoş Yalçınkaya'ya;

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, desteklerini hiçbir koşulda esirgemeyen, her zaman en iyiyi ve en günceli öğreten öğrencisi olmaktan onur duyduğum kıymetli tez danışmanım Z. Birsin Özçakar'a verdiği bilimsel ve manevi destek için;

Başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Semra Atalay olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen tüm hocalarıma;

Daima beni istediğim herşeyi başarabileceğim konusunda yüreklendiren, bir parçası olmaktan gurur duyduğum, beni ben yapan, bana bahşedilen en büyük nimet olarak gördüğüm eşim Melih ŞAHİN ve kızımız Defne Karen'e;

Ve son olarak yaşamımın her döneminde beni destekleyen, hep doktor olmamı ama herşeyden önce dürüstlük ve iyi niyetten taviz vermememi isteyen canım aileme;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Seda ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ iv
ŞEKİLLER DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi 2
2.1.1 Tanım 2
2.1.2 Tarihçe 2
2.1.3 Epidemiyoloji 3
2.1.4 Genetik 3
2.1.5 Patogenez 5
2.2 Klinik Bulgular 8
2.2.1 Ateş 9
2.2.2 Karın ağrısı 10
2.2.3 Eklem tutulumu 11
2.2.4 Göğüs ağrısı 12
2.2.5 Cilt tutulumu 12
2.2.6 Kas Bulguları 13
2.2.7 Skrotal tutulum 13
2.2.8 Nörolojik tutulum 14
2.2.9 Splenomegali, hepatomegali 14
2.2.10 Pelvik tutulum 14
2.2.11 Eşlik Eden Hastalıklar 14
2.3 Tanı 16
2.3.1 Laboratuar Bulguları 17

2.3.2 Genetik Değerlendirme 18
2.4. Ailevi Akdeniz ateşinde hastalık şiddetinin değerlendirilmesi 18
2.5 Ayırıcı tanı 20
2.6 Amiloidoz 21
2.7 Tedavi 24
2.8 Genotip-fenotip ilişkisi 28
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi 32
3.2. İstatistiksel Analiz 33
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 50
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 61
7. ÖZET 63
8. SUMMARY 65
9. KAYNAKLAR 68
10. EKLER 87
Ek 1. Ailevi Akdeniz Ateşi Hasta Kayit Formu 87

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	Ailesel Akdeniz ateşi
CRP	C-Reaktif protein
IL-8	İnterlökin-8
TNF	Tümör nekroz faktör
IFN	İnterferon
MEFV	Ailesel Akdeniz ateşi geni
PyD	Pirin parçası
DD	Death domain
CARD	Caspase recruitment domain
DED	Death effector domain
ASC	Apoptosis-associated speck like protein
Cox-2	Siklooksijenaz-2
ELE	Erizipel benzeri eritem
SDAİİ	Steroid dışı antiinflamatuar ilaçlar
İBH	İnflamatuar bağırsak hastalığı
HSP	Henoch-Schönlein purpurası
EÇH	Eritrosit çökme hızı
PAN	Poliarteritis nodoza
ASO	Anti streptolizin O
CH	Crohn Hastalığı
SAA	Serum amiloid A
HIDS	Hiperimmünglobulin D Sendromu
TRAPS	Tümör Nekrosis Faktör Reseptörü İlişkili Sendrom
CINCA	Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artropati Sendromu
PFAPA	Periyodik Ateş, Aftöz stomatit, Farenjit
MICA	Major histokompatibilite kompleks sınıf I ile ilişkili gen
SSRI	Serotonin geri alım inhibitörleri
INF	İnterferon
Hb	Hemoglobulin
BKS	Beyaz küre sayısı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının sık görüldüğü ülkeler ve hastalığın göçlerle yayılması..... 4
Şekil 2. MEFV geninin yapısı ve mutasyonların gen üzerindeki dağılımı 5
Şekil 3. Pirin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi..... 7
Şekil 4. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular..... 10

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulguların sıklığı 9
Tablo 2. Pediatrik tanı kriterleri 17
Tablo 3. Mor'un hastalık şiddet skorlaması 19
Tablo 4. Pras'ın hastalık şiddet skorlaması 19
Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik bulguları 35
Tablo 6. Hastaların kolşisin tedavisi öncesi laboratuar değerleri..... 36
Tablo 7. Tedavi ile ilgili bilgiler ve hastalık ağırlık skorlaması 37
Tablo 8. İki ve tek mutasyon taşıyan hastaların demografik ve klinik bulguları .. 38
Tablo 9. İki ve tek mutasyon taşıyan hastaların laboratuar değerleri..... 40
Tablo 10 İki ve tek mutasyon taşıyan hastaların tedavi verileri ve hastalık ağırlık skorlamasının karşılaştırılması 41
Tablo 11. İki mutasyonu olan hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması 42
Tablo 12. İki mutasyon taşıyan hastaların laboratuar değerlerinin karşılaştırılması 44
Tablo 13. İki mutasyonlu hastaların tedavi verileri ve hastalık ağırlık skorlamasının karşılaştırılması 45
Tablo 14. Tek mutasyon taşıyan hastaların demografik ve klinik bulgularının karşılaştırılması 47
Tablo 15. Tek mutasyon taşıyan hastaların laboratuar değerleri..... 48
Tablo 16. Tek mutasyon taşıyan hastaların tedavi verileri ve hastalık ağırlık skorlamasının karşılaştırılması 49

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), ateş yüksekliğine eşlik eden periton, sinovya ve plevra tutulumu ile karakterize; 6-96 saat süren ve kendi kendine iyileşen akut inflamasyon atakları ile ortaya çıkan; otozomal resesif kalıtılan etnik kökenli bir hastalıktır. Ataklar belirsiz aralıklar ile tekrarlar ve hastalık yaşam boyu sürer (1). Özellikle; Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında sık görülmektedir (2, 3). Hastalığın Türkler'de görülme sıklığı 1/1073 olarak bildirilmiştir (4, 5).

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı klinik kriterler esas alınarak konulmaktadır. 1997 yılında, hastalıktan sorumlu olan genin saptanması (MEFV) hastalığa bakış açısını değiştirmiş; AAA'nın çok farklı klinik bulgular ve hastalıklar ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (6). Fakat halen genotip fenotip ilişkisi tam olarak tanımlanamamıştır. Yapılan çalışmalar klinik bulguların kişiden kişiye oldukça değişken olduğunu göstermektedir. Ailevi Akdeniz ateşi fenotipine sahip MEFV mutasyonu taşımayan hastaların varlığı yanında; iki mutasyon taşıyan bireylerin genetik olarak hasta oldukları düşünülse de her zaman hastalık fenotipine sahip olmadıkları görülmüştür (7, 8). Klinik bulgular ve hastalık şiddetinin genetik, etnik köken ve çevresel faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir (9).

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde AAA tanısı ile izlenen çocuk hastaların klinik, laboratuar, genetik ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve genotip fenotip ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım

Ailevi Akdeniz ateşi otozomal resesif geçişli otoinflamatuar bir hastalıktır. Tekrarlayan ateş ve peritonit, artrit, plörit gibi poliserözit ataklarına nadiren perikardit, orşiepididimit, miyozit, menenjit eşlik eder (1, 10, 11). Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi gibi Akdeniz kökenli toplumlarda sık görülmektedir (2, 3). Ailevi Akdeniz ateşi tekrarlayan, kalıtsal ateş sendromları arasında en sık görülen ve en sık araştırma yapılan hastalıktır (5, 12).

2.1.2 Tarihçe

1908 yılında Janeway ve Rosenthal hastalığı ilk kez tekrarlayan ateş ve karın ağrısı olan 16 yaşında, Yahudi bir kız çocuğunda tariflemiştir (13). 1945 yılında Siegal tarafından "Benign Paroksismal Peritonitis" adı altında hastalıkla ilgili ilk seri bildirilmiştir (14). Rekürren herediter poliserozit, periyodik peritonit gibi diğer isimlendirmeler de literatürde yer almıştır (15, 16). Türkiye'den bildirilen ilk vaka ise A. Marmaralı tarafından 1947 yılında " Garip bir Karın Ağrısı Sendromu" adı altında sunulmuştur (17).

1948 yılında Reimann hastalığı "Periyodik Hastalık" olarak tanımlarken, 1951 yılında hastalıkta ailesel geçiş olduğu gösterilmiştir. Heller 1955 yılında hastalığın ayrıntılı tanımlamasını yapmıştır (18, 19). Catton ve Mammou ise bu

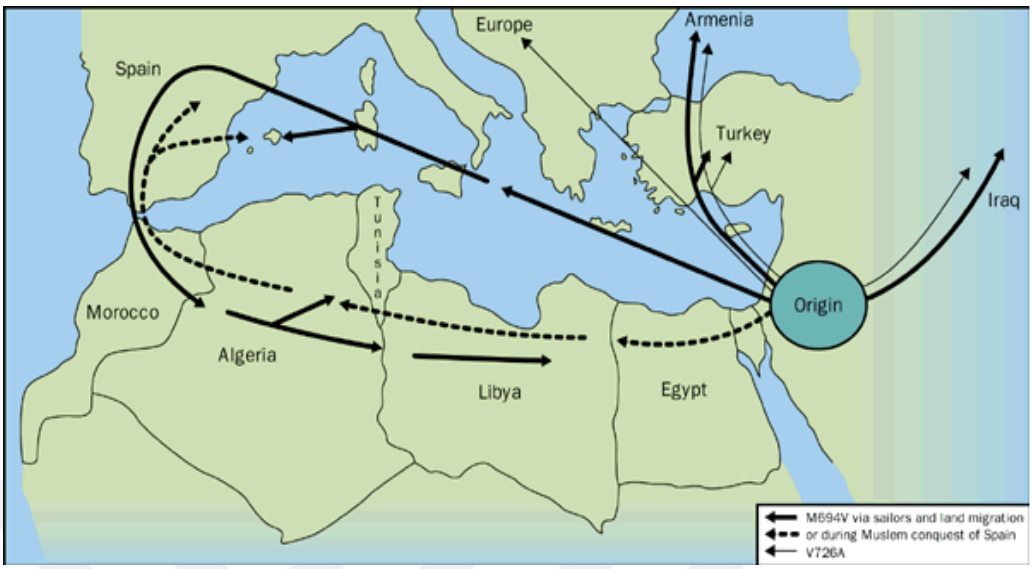
hastalarda ilk kez amiloidoz gelişebileceğini bildirmişlerdir (20). 1961 yılında hastalığın otozomal resesif kalıtım gösterdiği bildirilmiştir (21). Kolşisinin AAA ataklarını önlediği 1972 yılında Goldfinger ve Emir Özkan tarafından ortaya konulmuştur (22, 23). Hastalıkla ilgili gen (MEFV geni) 1997'de iki grup tarafından tanımlanmıştır (24, 25).

2.1.3 Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz ateşi özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda sık görülen bir hastalıktır (2, 3). Fakat özellikle 20.yy'da yaşanan yoğun göçler sonrasında İtalya, Yunanistan, Küba, Belçika, İsviçre, Almanya, Japonya, Kore gibi ülkelerde ve tüm dünyada görülür hale gelmiştir (26) (Şekil 1). Hastalığın Türkiye'de görülme sıklığı 1/1075; taşıyıcılık oranı 1/5 olarak bildirilmektedir (4, 5). Sefardim Yahudileri'nde görülme sıklığı 1/250, Ermeniler'de 1/500, Araplar'da ise 1/2600 olarak bildirilmiştir (3). Özellikle kuzey Afrikalı sefardik Yahudileri'nde hastalık daha şiddetli seyretmekte ve amiloidoz daha sık görülmektedir (27).

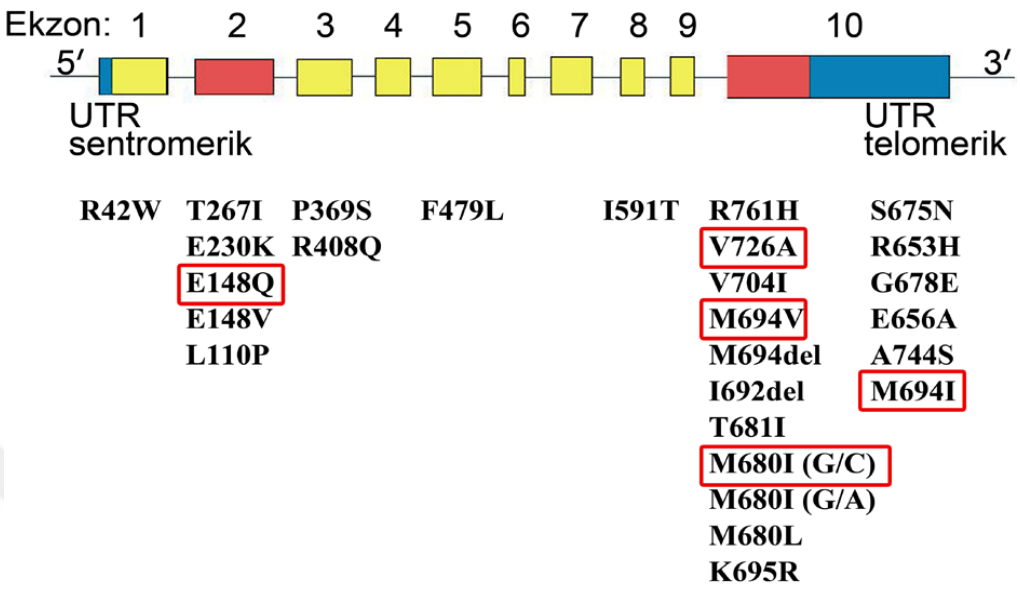
2.1.4 Genetik

Hastalık otozomal resesif kalıtılır (11, 20). Ailevi Akdeniz ateşi geni (MEFV; MEditerranean FeVer) 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) gösterilmiştir. 1997 yılında iki ayrı araştırma grubu tarafından (Fransız AAA ve Uluslararası AAA Konsorsiyumu) yürütülen çalışmalar sonucu pozisyonel olarak klonlanmıştır (24, 25, 28-34).



Şekil 1. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının sık görüldüğü ülkeler ve hastalığın göçlerle yayılması

MEFV geni 781 aminoasitten oluşan bir proteini kodlamaktadır. Bu proteine uluslararası AAA konsorsiyumu tarafından Yunanca bir kelime olan ve "ateş" anlamına gelen "Pirin", Fransız AAA konsorsiyumu tarafından ise Latince bir kelime olan ve "bizim deniz" anlamına gelen "Marenostin " adı verilmiştir (24, 25). MEFV genindeki değişiklikler sonucu IL-1 β yapımının uyarılması yanında apopitozis de baskılanarak artmış inflamasyon yanıtı ortaya çıkmaktadır (35-37). Bugüne kadar hastalıkla ilişkili 40'tan fazla mutasyon saptanmıştır ve bu mutasyonlar taşıyıcı kromozomların %80-85'inde bulunmaktadır. En sık görülen beş mutasyonun dört tanesi 10. ekzonda (M694V, V726A, M694I, M680I), bir tanesi ise 2. ekzonda (E148Q) yer almaktadır (Şekil 2). Türklerde yapılan çalışmalarda M694V %51, M680I %14, V726A %9 oranında saptanmıştır (11). Ailevi Akdeniz ateşi kliniği olan hastaların beşte birinde tek mutasyon saptanmakta (taşıyıcı) ya da bilinen mutasyonlardan biri gösterilememektedir. Dolayısıyla genetik incelemenin tanıdaki yeri kısıtlıdır (5, 26, 38).



Şekil 2. MEFV geninin yapısı ve mutasyonların gen üzerindeki dağılımı

2.1.5 Patogenez

Ailevi Akdeniz ateşi'nden sorumlu gen tespit edilmiş olmasına karşın patogenez henüz çok net aydınlatılamamıştır. Bu konuda en çok kabul gören hipotez Pirin/Marenostrin proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlar sonucu nötrofil aracılıklı inflamasyonun baskılanamaması üzerine kurulmuştur. Sonuç olarak ateşle birlikte belirli bölgelerde sınırlı inflamasyon atakları ile karakterize klinik tablo ortaya çıkmaktadır (1, 3, 39-42).

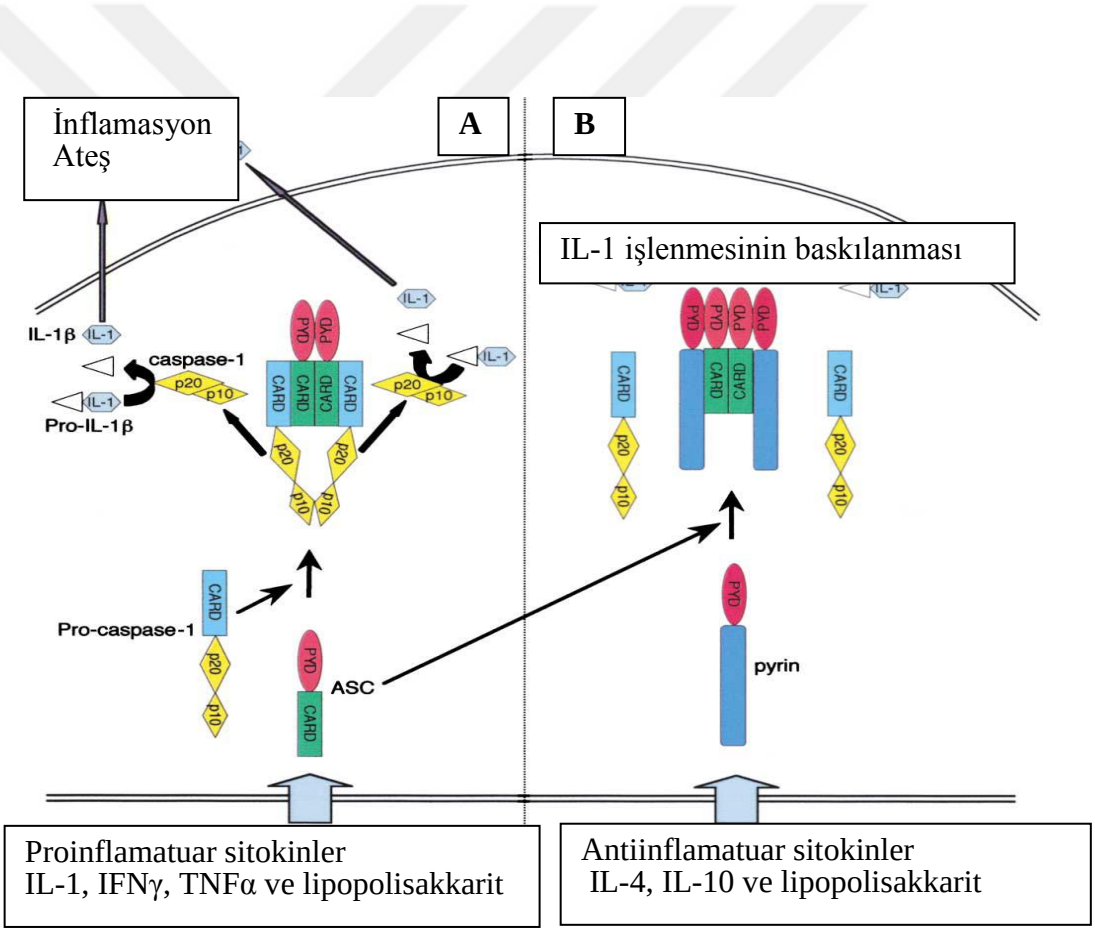
Pirin proteininde 92 aminoasit içeren "pirin parçası" (pyD) ve B30.2 adı verilen bir bölüm mevcuttur. Ailevi Akdeniz ateşi ile ilgili mutasyonlar çoğunlukla karboksi uçta bulunan ve 10. Ekzon tarafından kodlanan B30.2 bölümünü etkilerken, PyD DD (death domain), DED (death effector domain) ve

CARD (caspase recruitment domain) ile benzerlik gösterir. PyD'nin benzerlik gösterdiği bu parçalar apopitoziste görevlidir. Yapılan çalışmalarda pirin parçasının ASC proteini (apoptosis-associated speck like protein with a CARD) (apopitozis nokta benzeri protein) ile etkileşim halinde olduğu saptanmıştır. ASC; pirin parçası (PyD) ve Caspase recruitment domain (CARD)' leri içeren 195 aminoasitten oluşan bir proteindir. ASC, pirin parçası sayesinde diğer PyD içeren proteinlerle protein-protein etkileşimine girmektedir (43). ASC NF-κB aktivasyonunda rol almaktadır. NF-κB apopitosis, IL-1ß'nın işlenme ve salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1'in oluşturulması ve inflamatuar cevabın başlaması ve yayılmasında görevlidir (44). NF-κB 'nin bu işlemler esnasında hem inflamatuar hem antiinflamatuar rolü bulunmaktadır. ASC, IL-1ß converting enzim olan prokaspaz-1'e bağlanarak, prokaspaz-1'in otoaktivasyonunu sağlamaktadır. Aktive olan Kaspaz-1, pro IL-1ß'yı IL-1ß'ya çevirmekte ve salgılanan IL-1ß kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır. Aktive pirin proteininin ASC'ye bağlanıp ASC-prokaspaz-1 birleşmesini engelleyerek, IL-1 aktivasyonunu önlediği düşünülmektedir. Mutant pirin varlığında ise pirin ASC'ye bağlanamayacağından apopitozis olamamakta ve inflamasyon baskılanamamaktadır (45) (Şekil 3).

Yapılan çalışmalarda pirinin inflamasyona neden olan mediatörlerin (IL8-Cox-2) salınımını, mikrotübül aktivasyonunu ve adhezyon molekül ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiş olup, C5a inaktivator sekresyonunun da MEFV ile düzenlendiği bildirilmiştir. Yeterli pirin salgılanması C5a inaktivator ekspresyonunu arttırmaktadır. Pirin salınımıyla ilgili defekt olduğunda ise C5a inaktivator aktivitesi azalmakta, kontrolsüz nötrofil aktivasyonuna yol açarak inflamasyon kontrolünü azaltmakta ve serozal alanlara fazla miktarda lökosit göçü gerçekleşmektedir (46). Ataklar sırasında polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivitesi artar ve ek olarak granülositler serozal dokuları hedefler.

Ancak AAA'da; serozal bölgeler ile skrotum, deri ve vasküler yapıların etkilenmesinin sebebi açıklanamamıştır.

Tüm bu etkileşimler sonucu artan inflamasyonun göstergesi olarak ataklar esnasında belirgin, ataksız dönemlerde daha az belirgin olmak üzere akut faz göstergeleri yükselir. İnflamasyon ile ilgili mediatörlerden TNF alfa, IL-6, IL-8 ile çözünür IL-2 reseptörü ve p75 TNF reseptörünün AAA atakları esnasında arttığı gösterilmiştir (1, 47-49).



Şekil 3. Pirin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi

A: Lipopolisakkarit ve proinflamatuar sitokinler ASC'yi tetikleyerek, prokaspaz-1 aktivasyonu ve CARD interaksiyonları oluşumuna sebep olmakta ve inflamasyon başlatılmaktadır.

B: Lipopolisakkarit ve antiinflamatuar sitokinlerin pirini tetiklemesi ile pirin ASC'ye bağlanmakta ve ASC'nin diğer bağlantılarını bloke etmektedir. Böylece IL-1 işlenmesi baskılanmaktadır.

2.2 Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz ateşi, epizodik ataklarla seyreden otoinflamatuar bir hastalıktır. Çocuklarda ortalama hastalık başlangıç yaşı dörttür. Yakınmalar hastaların %65'inde hayatın ilk on yılında, %90'ında ise ilk 20 yılında ortaya çıkmaktadır (5, 10). Erkeklerde kızlara göre 1.1-2.6 oranında daha sık görülmektedir (5, 50).

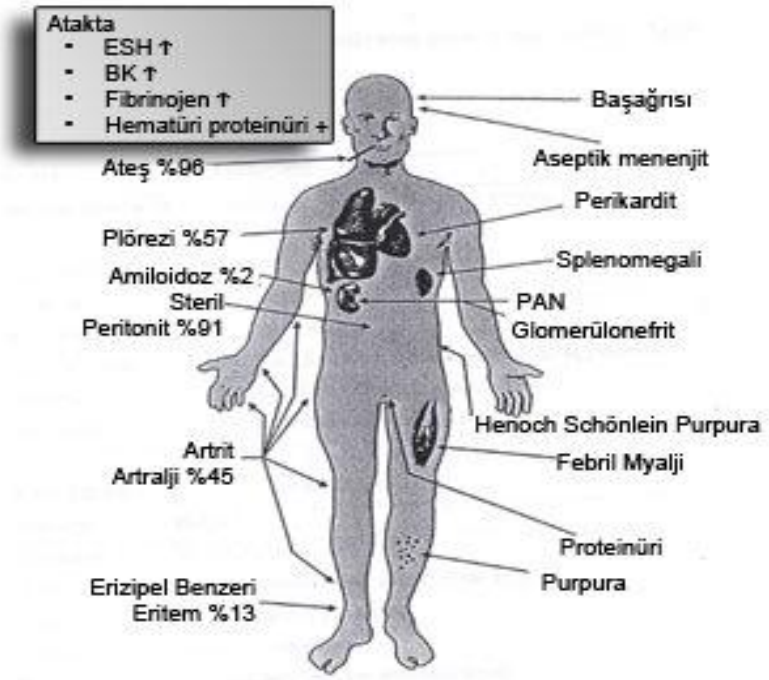
Hastalığın bilinen klinik tablosu ateş ile birlikte serozit ataklarının, vücudun bir veya birkaç bölgesinde inflamasyona bağlı ağrı atakları, olmasıdır (Tablo 1, Şekil 4). Hayatın ilk yılında hastalığı tanılamak zor olsa da belirtiler ilk iki haftada bile ortaya çıkabilir (51). Atakların süresi çoğunlukla kısadır fakat atağa eşlik edebilen artrit daha uzun sürebilmektedir. Atak başlangıcında ilk 12 saatte bulgular en yüksek seviyeye çıkar. İyileşme hızlı ve kendiliğinden gerçekleşir. Atak sıklığı haftada 1'den yılda 1'e kadar farklı aralıklarda olabilir (5, 52, 53). Atakları başlatan net bir etken yoktur ancak AAA ataklarının bazı hastalarda menstrüasyon, duygusal stres veya ağır fiziksel aktivite dönemlerine rastladığı görülür. Ataklar çoğunlukla herhangi bir ön bulgu vermeksizin ani olarak ortaya çıkar, kendiliğinden kaybolur. Bazı hastalarda titreme benzeri yakınmaların bulunduğu bir atak öncesi dönem görülür (10). Ataklar arasında hastalar tamamen normaldir ve bu tanı için de anlamlı bir bulgudur (54, 55).

2.2.1 Ateş

Ateş en sık görülen yakınmadır ve AAA ataklarının yaklaşık %96'sına eşlik etmektedir. Vücut ısısı çoğunlukla 38-40˚C arasında seyreder. 12-72 saat içinde kendiliğinden düşme eğilimindedir**.** Çok nadir olarak ateşin görülmediği olgular olsa da sadece ateşle seyreden ataklar da bildirilmiştir (10, 56). 40˚C'ye varan, ağrı ya da başka inflamasyon bulgularının eşlik etmediği kısa süreli izole ateş yükselmeleri özellikle küçük çocuklarda görülebilir. Ailevi Akdeniz ateşinin bu bulgusu çoğu zaman yanlışlıkla viral faranjite veya tonsillite bağlanır (10). Bazı hastalarda ise ateş subfebril seyrettiğinden gözden kaçabilmektedir. Aynı hastanın bazı ataklarında ateş yüksek, bazılarında ise normal değerler ölçülebilmektedir (57). Eklem ataklarına sistemik ateş eşlik etmeyebilir (58).

Tablo 1. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulguların sıklığı

Klinik Bulgular	Görülme Sıklığı (%)
Ateş	92,5
Peritonit	93,7
Plevrit	31,2
Artrit	47,4
Artralji	49,7
Erizipel benzeri eritem (ELE)	20,9
Kas ağrısı	39,6
Uzamış febril miyalji	2,3
Uzamış artrit	2,6



Şekil 4. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular

2.2.2 Karın ağrısı

Ateşten sonra en sık görülen bulgudur ve oranı %90-95 arasında değişmektedir (10). Ağrı genellikle ani başlayan ateş ile birlikte olup karnın değişik yerlerinde başlayıp tüm karına yayılabilir. Atak başladıktan 6-20 saat sonra bulgular azalmaya başlar ve çoğunlukla 24-48 saat içinde kaybolur. Klinik hafif şişkinlik bulgularından ağır peritonit tablosuna kadar değişkenlik gösterebilir (55). İnflamasyona bağlı peristaltizmin yavaşlamasından dolayı hastalarda kabızlık yakınması olabilir. Oskültasyonda bağırsak seslerinin azaldığı ve direk karın grafisinde ince bağırsaklarda hava sıvı seviyelerinin görüldüğü akut peritonite benzer akut karın tablosu ile de karşımıza çıkabilmektedir. Hastaların %10-20'sinde ishal görülebilir. Akut inflamasyona ikincil peritonda oluşan nötrofilden zengin eksudanın organize olması fibröz yapışıklıklara ve bu da nadiren mekanik ileus gelişimine neden olabilmektedir (16, 59). Karın ağrısı

bölgesel de olabildiği için hastalar appendisit, kolesistit gibi yanlış tanılar alabilmektedir; appendektomi veya kolesistektomi uygulanabilmektedir (60, 61). Bununla birlikte AAA'lı hastalarda gelişen her akut karın tablosu da hastalığa bağlanmamalıdır. Ailevi Akdeniz ateşi tanısının olması hastanın akut appendisit geçirmeyeceği anlamına gelmez. Bu nedenle AAA'lı hastalara uygun koşullarda laparoskopik appendektomi yapılmasını öneren araştırmacılar da vardır (62, 63).

2.2.3 Eklem tutulumu

Ailevi Akdeniz ateşinde, %25-75 görülme sıklığı ile ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen klinik bulgudur ve hastaların %16'sında ilk belirti olduğu bildirilmiştir. Türk hastalarda eklem tutulumu %45-50 olarak rapor edilmektedir (4, 56). Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda artralji şeklinde görülmektedir (4, 55). Tipik olarak gezici olmayan, eklemde hasar yapmayan, eklemleri asimetrik olarak tutan, sıklıkla monoartrit tarzındadır. Çocuklarda erişkinlerden daha sık görülmekte olup, nadiren birkaç eklem tutulumu şeklinde de görülebilmektedir. En sık tutulan eklem; ayak bileği olup, sırasıyla diz, kalça, el bileği, omuz ve dirsek eklemi tutulumu görülür. Yakınmalar genellikle ani gelişip, 39-40°C'yi bulan ateşle birlikte birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolmaktadır (56, 64).

Akut başlangıcın aksine hastaların yaklaşık %5'inde bir aydan daha uzun sürebilen uzamış artrit atakları görülebilir ve eklemdeki şişlik ve ağrı birkaç gün içinde iyileşmeyip kronik bir monoartrite dönüşebilir (65). Bu hastalarda genellikle ikinci bir eklemde de sinovit vardır ve eklem çevresi kaslarda belirgin atrofi, radyolojik olarak da osteoporoz, litik erozyonlar veya osteonekroz görülür. Kalçada görülen uzamış artritlerin bazılarında eklem hasarı ciddi boyutlara ulaşıp belirgin deformiteye yol açabilir. Kronik diz efüzyonu olan hastalara kimyasal

veya cerrahi olarak sinovektomi uygulanması gerekebilir. Bazı hastalarda eklem replasmanı ihtiyacı ortaya çıkabilir (66, 67).

2.2.4 Göğüs ağrısı

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında göğüs ağrısı sıklığı etnik gruplara göre değişir. Ortalama görülme sıklığı %25-80 arasında olup ülkemizde bu oran 2005 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada %31 olarak saptanmıştır (4, 5). Ağrı genelde akut başlangıçlı, tek taraflı olup 24-72 saat kadar sürmektedir. Bazen plevral efüzyon da eşlik edebilir, hızla düzelme olması nedeni ile enfeksiyondan ayırt edilebilmektedir (56, 68, 69).

Bazı hastalarda göğüs ağrısı ataklarına perikardit sebep olmaktadır. Perikardit AAA'lı hastaların %0.5'inde raporlanmıştır. Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, öne eğilmekle azalan sırt üzeri yatarken artan vasıftadır. EKG'de ST elevasyonu ve ekokardiyografide perikardiyal efüzyona ait kanıtlar görülebilmektedir (70).

2.2.5 Cilt tutulumu

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarının %7-40'ında cilt lezyonları görülebilmektedir (4, 71). Ülkemizde bu oran %21 olarak saptanmıştır (5). En sık görülen cilt bulgusu ELE olup AAA'lı çocukların %11'inde saptanır (72). Kırmızı yama şeklinde, ağrılı, şiş, sıcak, düzgün sınırlı olup, çoğunlukla ayak sırtında, malleoller üzerinde ve tibia ön yüzünde ortaya çıkarlar. Erizipel benzeri döküntü tek başına görülebilse de sıklıkla ayak bileği artritine eşlik eder. Beraberinde 1-2

gün süren ateş yüksekliği ve artralji bulunabilir. Ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, sedef benzeri döküntü, eritema nodozum ve eritematöz döküntü AAA'da görülebilen diğer mukokütanöz lezyonlardır (56, 73).

2.2.6 Kas Bulguları

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarının %20-30'unda miyalji görülmektedir. Genellikle ağrı alt ekstremitelerde uzun süre ayakta kalma ya da egzersiz sonrası ortaya çıkar. Akşam saatlerinde belirginleşen miyalji bir kaç saat kadar kısa sürebileceği gibi 2 güne kadar uzayabilir. Çoğunlukla dinlenmekle veya steroid dışı antiinflamatuar ilaçlarla (SDAİİ) düzelir (10, 57, 74).

1994 yılında kas ağrısı nedeni ile değerlendirilen 12 AAA'lı hastada "uzamış febril miyalji" sendromu tanımlanmıştır. Bu tablo sıklıkla çocukluk yaş grubunda görülür. Uzamış febril miyalji sendromunda yüksek ateşle birlikte şiddetli kas ağrısı, periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı, eritrosit sedimantasyon hızı yüksekliği, lökositoz, hiperglobulinemi ve daha nadiren döküntü ve ishal de görülebilir. Uzamış febril miyaljide çoğunlukla eklem bulgusu olmaz. Klinik bulgular 6-8 haftaya kadar devam edebilir. EMG ve kas biyopsisi normaldir. Tedavide antiinflamatuar ilaçlar ve kolşisinin etkin olmadığı bilinmektedir. Steroid tedavisi ile bulgular hızla düzelmektedir (4, 75).

2.2.7 Skrotal tutulum

Ailevi Akdeniz ateşi olan erkek hastaların %5'inden daha azında skrotal inflamasyon görülmektedir (2). Tunica vaginalis inflamasyonunun sebep olduğu genellikle tek taraflı ağrı ve kızarıklıkla seyreden bir klinik tablodur. Prepubertal erkek hastalarda ilk yakınma olarak karşımıza çıkabilir. Nadiren tekrarlayan akut

skrotal ataklar ile hidrosel, yapışıklık ve damarlarda strangülasyon ile nekroz gelişip orşiektomiye giden olgular bildirilmiştir (3, 76).

2.2.8 Nörolojik tutulum

Baş ağrısı ataklara eşlik edebilmektedir. Az sayıda vakada meninks irritasyonu ve beyin omurilik sıvısında protein ve hücre artışının olduğu aseptik menenjit tablosu bildirilmiştir (77). Ayrıca nadiren, EEG bozukluklarının eşlik edebildiği febril konvülziyon, psödotümör serebri, iskemik inme, optik nörit ve amiloid oftalmopleji görülebilir (78).

2.2.9 Splenomegali, hepatomegali

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarının %30-40'ında splenomegali, %'3 ünde hepatomegali saptanmıştır (4). Çoğu olguda, dalak büyümesi inflamasyona ikincil bir durumdur. Nadiren, amiloidin dalakta birikimine bağlı da splenomegali olabilmektedir (3).

2.2.10 Pelvik tutulum

Kadın hastalarda fertilitenin, ikincil gelişen pelvik yapışıklıklar ve abdominal ataklara bağlı gelişen düşükler nedeni ile olumsuz olarak etkilendiği düşünülmektedir (79, 80).

2.2.11 Eşlik Eden Hastalıklar

Ailevi Akdeniz ateşi olan hastalarda vaskülit, inflamatuar bağırsak hastalığı (İBH) ve kronik artritler daha sık görülmektedir (64).

Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) normal populasyonda %0,05- 0,8 oranında görülürken, AAA hastalarında bu oran %2.6-7'e kadar çıkmaktadır (81). İsrail'de yapılan bir çalışmada AAA kliniği olmayan HSP hastalarının %9.6' sının homozigot ya da birleşik heterozigot, %17.3'sinin ise heterozigot MEFV mutasyonu taşıdığı saptanmıştır (82). Bizim ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, AAA kliniği bulunmayan 80 HSP hastasının 27'sinde (%34) MEFV mutasyonu saptanmıştır. MEFV mutasyonu taşıyan HSP hastalarının taşımayanlara göre tanı anında yaşlarının daha küçük olduğu, artrit ve ödemin daha sık eşlik ettiği ve eritrosit çökme hızı (EÇH), C-reaktif protein (CRP) değerlerinin HSP atağı sırasında daha yüksek olduğu saptanmıştır (83).

Poliarteritis nodoza (PAN) normal populasyonda 4-6/100.000 oranında görülürken AAA hastalarında bu oran %1'e kadar çıkmaktadır (81). Yapılan araştırmalarda AAA ilişkili PAN'ın daha küçük yaşta ortaya çıktığı, iç organ tutulumu, eklem ve cilt bulgularının daha sık eşlik ettiği ve anti streptolizin O (ASO) düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ailevi Akdeniz ateşi kliniği taşımayan PAN hastalarında da MEFV mutasyon sıklığı %38 olarak bildirilirken, bu hastaların %14'ünün homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyon taşıdığı saptanmıştır (84).

Ailevi Akdeniz ateşinin vaskülitler dışında İBH ile ilişkisi de bilinmektedir. Ailevi Akdeniz ateşinden sorumlu gen olan MEFV ve İBH'dan sorumlu genler NOD2/CARD15 16. kromozomda yer almaktadır. MEFV geninin ürünü pirin ile NOD2/CARD15 geni ürünleri aynı süper aileden gelmektedirler; yapıları ve görevleri birbirine benzeyen bu ürünler apopitozis ve sitokin yolaklarının regulasyonunda rol almaktadırlar. Bu nedenle iki hastalığın klinik bulguları birbirine oldukça benzemektedir. Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında genel populasyona göre İBH özellikle Crohn Hastalığı (CH) daha sık görülmektedir (85). Tunca ve arkadaşlarının yaptıkları geniş AAA serisinde 2716

AAA hastasının 4'ünde İBH varlığı gösterilmiştir (5). Uslu ve arkadaşları ise AAA kliniği olmayan İBH, özellikle CH olanlarda MEFV gen mutasyon sıklığının %25.7'e kadar yükseldiğini saptamışlardır (86). İki hastalığın beraber görüldüğü hastalarda atak sıklığının arttığı ve daha fazla amiloidoz geliştiği saptanmıştır. Yine CH'na ait bazı bağırsak dışı bulgular ve striktürler daha sık kliniğe eşlik etmektedir (87). Özellikle AAA birlikteliği olan İBH'nın tedaviye dirençli olduğu ve ancak kolşisin tedavisi sonrası hastaların bulgularının kontrol altına alınabildiği gösterilmiştir (88).

Ailevi Akdeniz ateşi ve Behçet Hastalığı'nın birbirine benzeyen bazı klinik özellikleri ve birlikte görüldüklerine dair yayınlar vardır ancak aralarındaki ilişki net olarak bilinmemektedir (89). Benzer şekilde kronik artrit, sakroileit ve spondiloartropatilerin de AAA hastalarında daha sık rapor edildiği görülmüştür (64).

2.3 Tanı

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı klinik bulgularla konulur. Genetik sonuçlar, aile öyküsü, kolşisin tedavisine yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması tanıda yardımcıdır. Hastaların atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi tanıda önemlidir.

İlk tanı kriterleri 1967 yılında Sohar tarafından geliştirilmiştir. Sonrasında ise kısa süreli serözit ve ateş ataklarının varlığı, amiloidoz gelişimi ve kolşisin tedavisine alınan cevap esas alınarak Tel Hashomer tanı kriterleri oluşturulmuştur (10, 90). Uygun klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı, uygun etnik gruptan olma, kolşisine yanıt, başka bir nedene bağlı olmayan AA tipi amiloidozun bulunması, ataklar arası dönemde hastaların tamamen normal olması tanı için

önemlidir. 1998'de Avi Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen başka bir kriter seti de bulunmaktadır (91, 92). Erişkinler için geliştirilen bu kriterlerin oldukça geniş ve kapsamlı olduğu, çocuklarda uygulanmasının zor olduğu bilinmektedir. 2009 yılında ülkemizde yeni pediatrik tanı kriterleri (Tablo 2) oluşturulmuştur (93). Tanımlanan 5 kriterden 2'sinin varlığı hastalara AAA tanısını koydurmaktadır. Bu kriterlerin yurtiçi ve yurtdışında validasyonu yapılarak geçerliliği kabul edilmiştir (94). Yine heterozigotlarda yapılan çalışmalarda da pediatrik kriterlerinin özgüllük ve duyarlılığının yüksek olduğu gösterilmiştir (95).

Tablo 2. Pediatrik tanı kriterleri

KRİTER	AÇIKLAMA
Ateş	Aksiller ölçüm ile >38°C 6-72 saat süren, ≥3 atak
Karın ağrısı	6-72 saat süren, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat süren, ≥3 atak
Artrit	6-72 saat süren, ≥3 atak, oligoartrit
Ailede AAA hikayesi	

2.3.1 Laboratuar Bulguları

Ailevi Akdeniz ateşi için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Ataklar sırasında nötrofil hakimiyeti olan lökositoz ile birlikte CRP, serum amiloid A (SAA), fibrinojen, beta-2 mikroglobulin, EÇH gibi akut faz göstergelerinde artış görülmektedir (3, 4, 56, 96). Ataklar sırasında geçici albüminüri ve hematürinin yanı sıra serumda interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, Tümör

Nekrozis Faktör-alfa (TNF-α), soluble IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeylerinin de arttığı bildirilmiştir (56, 97). Son dönemde yapılan çalışmalarda AAA hastalarında akut faz göstergelerinin sadece atak esnasında değil, bazı hastalarda ataksız dönemde ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında da yükseldiği saptanmıştır. Bu veri ile AAA hastalarında subklinik bir inflamasyonun sürdüğü yorumu gündeme gelmiştir (98, 99).

2.3.2 Genetik Değerlendirme

MEFV geninin 1997 yılında iki bağımsız grup tarafından klonlanması sonrasında, genetik analiz tanıda destekleyici bulgu olarak kullanılmaya başlanmıştır (56). Tipik klinik özellikleri bulunan ve etnik kökeni uygun olan hastalarda kesin tanıda genetik doğrulama gerekmemektedir. Klasik klinik bulguları ve aile öyküsü bulunmayan, ya da etnik kökeni uygun olmayan hastalarda, genetik analiz tanıyı doğrulamak için gerekebilmektedir (11). Klinik olarak kuvvetle AAA düşünülen hastalarda ancak %60-80 oranında 2 mutasyon saptanmaktadır. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hastaların %15-30'unda tek mutasyon bulunurken, %5-10'unda ise bilinen mutasyonlara rastlanmamaktadır. Bu nedenle tanıda genetiğin yeri sınırlıdır. 10. ekzon üzerinde bulunan dört ve 2. ekzon üzerinde bulunan bir mutasyon hastalığın yaygın görüldüğü toplumlardaki mutasyonların %85'ini oluşturmaktadır. Bu beş mutasyon M680I, M694V, M694I, V726A, E148Q olarak saptanmıştır (4, 25, 71, 100).

2.4. Ailevi Akdeniz ateşinde hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

Ailevi Akdeniz ateşinde hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesi amacı ile Mor ve Pras'ın geliştirdikleri ve sonrasında çocuklar için düzeltilen skorlama sistemleri kullanılmaktadır (Tablo 3, 4).

Tablo 3. Mor'un hastalık şiddet skorlaması (101)

Parametre	Skor
Atakta >1 bölgenin etkilenmesi*	1
Hastalık sürecinde >2 bölgenin etkilenmesi	1
Remisyon için >1mg/m² kolşisin ihtiyacı	1
Hastalık sürecinde ≥2 plevrit atağı	1
Hastalık sürecinde ≥2 ELE	1
Hastalık başlangıç yaşı ≤10 yaş	1

*Atakların en az %25'inde
≤1: Hafif, 2: Orta, ≥3: Ağır

Tablo 4. Pras'ın hastalık şiddet skorlaması (102)

PARAMETRE	ÖZELLİK	SKOR
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	11-20	2
	3-10	3
	<3	4
Ayda geçirilen atak sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
ELE		2
Amiloidoz		3
Kolşisin dozu (mg/m^2)	<1	0
	1	1
	>1	2
	>2 mg/gün*	3

*Yanıtsız
3-5 puan: Hafif, 6-8 puan: Orta, >9 puan: Ağır

2.5 Ayırıcı tanı

Ailevi Akdeniz ateşi şüphesi olan hastalarda karın ağrısı, ateş, artrit ve göğüs ağrısı ile seyreden hastalıklar açısından ayırıcı tanı yapılması uygun olmaktadır. Hastalığın atak sırasındaki görünümü (ateş, karın ağrısı, hassasiyet, rebound, kabızlık/ishal gibi bulguların varlığı) bu hastaların büyük çoğunluğunun "akut karın" veya "akut apendisit" ön tanıları almalarına ve bir kısmının da ameliyat olmasına neden olmaktadır. Yine ilk atakta hastalar idrar yolu enfeksiyonu, kolesistit ve gastroenterit gibi tanılar alabilmektedirler. Eklem tutulumu sık olan hastalar, akut eklem romatizması, özellikle ELE de varsa sellülit tanıları almakta; eklem bulgularının tekrarlaması ile jüvenil romatoid artrit düşünülmektedir. Bu hastalarda tanıda gecikme olmakta ve hasta AAA tanısı alamadan amiloid komplikasyonu gelişebilmekte, hastalar amiloid tanısı aldıktan sonra geriye doğru alınacak bir öykü ile AAA tanısı konabilmektedir. Bu nedenle, ülkemizde özellikle alt ekstremitenin büyük eklemlerinde tekrarlayan artrit öyküsü olan çocuklarda ayırıcı tanıda AAA mutlaka akla gelmelidir (4, 53, 61, 63).

Ayırıcı tanıya giren diğer önemli hastalıklar ise Hiperimmünglobulin D Sendromu (HIDS), Tümör Nekrosis Faktör Reseptörü İlişkili Sendrom (TRAPS), Muckle- Wells Sendromu, Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artropati Sendromu (CINCA Sendromu), Periyodik Ateş, Aftöz stomatit, Farenjit (PFAPA) gibi periyodik ateş sendromlarıdır. Hiperimmünglobilin D sendromu dışındaki tüm bu hastalıklarda ikincil amiloidoz gelişebilmektedir. Kolşisin tedavisine sadece AAA'da yanıt alınabilmektedir (53, 56,103-110).

Hastalığın ayırıcı tanısında kollajen doku hastalıkları, PAN, HSP gibi vaskülitler de düşünülmelidir. Özellikle bazı vaskülitler AAA hastalarında daha sık görülmektedir. Ülkemiz gibi AAA'nın sık görüldüğü bölgelerde vaskülit geçiren her çocukta AAA'ya ait bulgular sorgulanmalı ve aile öyküsü araştırılmalıdır.

2.6 Amiloidoz

Amiloidoz AAA'da klinik gidişi belirleyen en önemli ölümcül komplikasyondur. Ailevi Akdeniz ateşi ve amiloidoz ilişkisi ilk kez 1955 yılında tanımlanmıştır (110, 111). Kolşisin tedavisi öncesi AAA hastalarının yaklaşık %60'ı amiloidoz nedeni ile kaybedilmekteydi (112, 113). Kolşisin kullanımı sonrası yapılan çalışmalarda bu tedavinin amiloidoz gelişimini engellediği gösterilmiştir (113). Halen tanısı geciken ya da düzensiz kolşisin kullanan hastalarda amiloidoz gelişimi bildirilmektedir. Ülkemizde amiloidoz görülme sıklığı 2005 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada %12.9 olarak bulunmuştur (5). Benzer şekilde uluslararası meta AAA çalışma grubunun verilerine göre amiloidoz oranı %11.4 olarak saptanmıştır (9).

Ailevi Akdeniz ateşi'ne ikincil amiloidozun görülme sıklığı değişken olup çevresel, genetik ve etnik faktörler sorumlu tutulurken atak sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsızdır (112-114).

Daha eski çalışmalarda AAA'nın seyrinin değişik etnik gruplarda farklı şiddette olması ve amiloidoz görülme sıklığının değişkenliği MEFV genindeki M694V mutasyonuna bağlanmaktaydı (112). Ancak son dönemlerde AAA ile ilişkili amiloidoz gelişiminde MEFV mutasyonu dışında daha farklı genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmektedir (114). Bazı toplumlarda M694V mutasyonu amiloidoz gelişimi için risk faktörü olarak gösterilse de, Türk

toplumunda böyle bir ilişki bulunmamıştır (117). Ayrıca hafif fenotipik bulguları olan V726A mutasyonu taşıyan hastalarda bile amiloidoz gelişebildiği bildirilmiştir (117). Bazı çalışmalarda, SAA α/α genotipine sahip erkek hastaların amiloidoz gelişimi açısından riskli olduğu gösterilmiştir (118). Diğer bir çalışmada ise, major histokompatibilite kompleks sınıf I ile ilişkili gene (MICA) sahip olanlarda, AAA'nın daha erken yaşta görüldüğü ve atakların daha sık olduğu bildirilmesine rağmen bu gen ile amiloidoz gelişimi açısından ilişki saptanamamıştır (116-118).

Ailede amiloidoz öyküsü, anne-baba akrabalığı, erkek cinsiyet, artrit, persistan mikroalbüminüri ve ß2 mikroglobulinüri amiloidoz için kolaylaştırıcı faktörler olarak tanımlanmıştır. Ailesinde amiloidoz öyküsü olan AAA'lı Türk hastalarda, olmayanlara göre amiloidoz gelişme riski 6 kat daha yüksek bulunmuştur (55).

Amiloidoz Ashkenazi olmayan Yahudiler ve Türklerde daha sık gözlenirken; Ashkenazi Yahudileri, Araplar ve Iraklılarda daha az görülmektedir. Yine benzer şekilde Ermenistan'da yaşayan Ermeniler'de amiloidoz sıklığı Amerika'da yaşayan Ermeniler'e oranla daha fazla saptanmıştır (11). Tüm etnik kökenlerden hasta içeren çok merkezli meta AAA verilerine göre kişinin yaşadığı ülke amiloidoz gelişimi için en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu risk bebek ölüm hızı ile paralel seyretmekte ve çevresel etkenler en olası risk faktörü olarak gösterilmektedir (9).

Sonuç olarak çeşitli çalışmalar etnik köken, kalıtım ve çevresel etmenlerin amiloidoz gelişiminde rolü olduğunu vurgulasalar da halen AAA seyrinde gelişen amiloidozun nasıl ve neden geliştiği tam olarak bilinmemektedir.

Ailevi Akdeniz ateşine ikincil gelişen amiloidoz, AA fibriller yapıdadır ve nonimmunglobulin proteinden oluşur (6). Bu protein karaciğer tarafından sentezlenen, akut faz yanıtı olarak görev alan SAA proteininin bir ürünüdür. Ancak yüksek seviyelerdeki SAA miktarı tek başına amiloid depolanmasına neden olmaz. SAA'nın amiloide dönüşmesinde monositten salgılanan matriks metalloproteinazlar 1, 2 ve 3 gibi enzimlerin etkili olduğu düşünülmektedir (6, 116, 118). Amiloidoziste en erken etkilenen organ böbrektir. Böbrek dışında; gastrointestinal sistem (malabsorbsiyon, ishal), karaciğer (hepatomegali), dalak (splenomegali), kalp (restriktif kardiyomyopati, EKG bulguları, konjestif kalp yetmezliği), adrenal bezler (adrenal yetmezlik), akciğer ve tiroid bezi (hipotiroidi) de amiloidozdan etkilenen organlardır (4, 119, 122).

Amiloidozun böbrek tutulumuna ait belirtileri başlangıçta aralıklı, daha sonra devamlı proteinüri şeklindedir. Hastaların kliniği proteinürik, nefrotik ve üremik dönem olmak üzere üç bölümde ilerlemektedir. Tedavi öncesi dönemde proteinüri sonrası 2-13 yıl içinde, nefrotik sendrom geliştikten sonra 1-2 yıl içinde böbrek yetmezliği kaçınılmaz olarak bildirilmiştir. Ancak son yıllarda düzenli ve yeterli dozda kolşisin tedavisi ile bu sürenin geciktirilebileceği bildirilmektedir (4).

Amiloidozda kesin tanı biyopsi ile konur. Tanıda altın standart böbrek biyopsisidir. Bunun yanında rektal submukozal biyopsi de %70-80'lik doğruluk oranı ile şüpheli vakalarda çok sık başvurulan tanı yöntemidir (72).

Amiloidozun şu an için bilinen kesin tedavisi yoktur. Kolşisin tedavisinin amiloidozun gelişimini engellediği, ilerlemesini durdurduğu ve hatta hastalığı gerilettiği bildirilmektedir. Amiloidozlu hastalara kronik böbrek yetmezliği döneminde tedavi amaçlı böbrek nakli yapılabilmektedir. Nakil sonrası kolşisin değiştirilmiş böbreği de ikincil amiloidozdan korumaktadır (120-123).

2.7 Tedavi

Ailevi Akdeniz ateşinde günlük kolşisin tedavisi 1972 yılında Goldfinger ve Emir Özkan tarafından önerilmiştir (22, 23).

Bitkisel kökenli bir fenantren derivesi olan kolşisinin ilk kez 6. yüzyılda gut hastalığı için kullanıldığı sanılmaktadır (125). Etki mekanizması mikrotubül oluşumunu bozarak, mikrotübül ile bağlantılı fonksiyonları etkilemek şeklindedir. Mikrotübüler fonksiyon üzerine olan etkisinin anlaşılması ile kolşisinin akut hastalığın tedavisinde değil, inflamatuar atakların proflaksisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Mikrotübüler sistem, proinflamatuar dönemde yani inflamasyonun çok erken fazında görevlidir. Atağın geliştiği ve ilerlediği evrelerde ise etkisi azalmaktadır (124).

Kolşisin inflamasyon bölgesine ekstravazasyon ve migrasyonu sağlayan adezyon moleküllerinin (e-selektin, α-selektin) ekspresyonunu azaltır. Anti-inflamatuvar etkisini inflamasyonun başlangıcındaki C5a salınımını azaltarak ve lökosit kemotaksisini önleyerek göstermektedir. Bölünme ve hareketlilik için gerekli olan hücre içi fibriler yapı oluşumunu engelleyerek hücre bölünmesini metafazda durdurur. Hücre dışı amiloid alt birimlerinin amiloid fibrillerine dönüşümünü engeller (124-126).

Kolşisin Ailevi Akdeniz ateşinde evrensel ve alternatifsiz tedavidir. Yeterli dozda ve düzenli kolşisin kullanımı hastaların çoğunda atak gelişimini ve tüm hastalarda amiloid gelişimini önler (119, 124, 127). Etkisi uzun sürede görülür, bu nedenle sadece atak olduğu zaman kullanılmasının ya da atakta kolşisin dozunu arttırmanın hiçbir yararı yoktur. Tedavide bir günlük aksaklıklar

dahi atak ile sonuçlanabildiğinden kolşisin yaşam boyu düzenli olarak kullanmalıdır (127-130). Zemer ve arkadaşları kolşisinin günlük kullanımının AAA atak sıklık ve şiddetini azaltmakla beraber esas olarak hastalığa ikincil amiloidoz gelişimini engellediğini göstermişlerdir (131). Ayrıca amiloidoz gelişen hastalarda da proteinürinin kolşisin kullanımı ile düzelebildiği görülmüştür (129).

Kolşisin dozu çocuklarda 0.5-2 mg/g arasında değişmektedir. Beş yaş üzerindeki çocuklarda amiloid gelişimini önleyen en düşük doz 1mg/g olarak bildirilmiştir. Standart doz uygulaması ile cevap alınamayan hastalarda, 0,25 mg/gün dozunda artışlarla en fazla 2 mg/gün kolşisin tedavisi verilebilmektedir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise tedavinin izleminde daha dikkatli olmak gerekmektedir. Ciddi böbrek yetmezliği olan (GFR<10ml/dk) hastalarda doz %50 azaltılmalıdır. Günlük doz ikiye bölünerek uygulanabilmektedir (90, 127). Hastaların dörtte biri 5 yaş altında tanı almakta ve ayrıca amiloidoz gelişimi 5 yaş gibi erken dönemlerde de ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple, özellikle küçük yaş grubunda kolşisin dozu dikkatli belirlenmelidir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada vücut ağırlığı ve yüzey alanına göre verilmesi gereken ortalama kolşisin dozları 0.03 ± 0.02 mg/kg/gün ve 1.16 ± 0.45 mg/m²/gün olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada küçük çocukların ataklarını kontrol altına almak için daha fazla kolşisine ihtiyaç duydukları gösterilmiştir. Bu nedenle kolşisin tedavisi vücut ağırlığı veya yüzey alanına göre verildiğinde çocukluk döneminde daha etkin olmaktadır (55).

Kolşisin çoğunlukla iyi tolere edilmekle birlikte kullanımı esnasında bulantı, kusma, ishal, geçici saç dökülmesi, azospermi, geçici kemik iliği baskılanması, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, myopati, nöropati ve kromozom anormallikleri nadiren görülebilmektedir (127, 129, 132). Bu nedenle tedavi altındaki hastalar düzenli aralıklarla ilacın olumsuz etkileri açısından izlenmelidir. Hasta ve yakınlarının endişesinin aksine kullanımı ile

fertilizasyonda azalma, düşük ya da ölü doğum riskinde artış saptanmayıp büyüme üzerine de herhangi bir olumsuz etkisi bildirilmemektedir (130, 133, 134). 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 (130, 134).

Amiloid geliştikten sonra; proteinüri evresinde yeterli dozda (1.5 mg/g ve üzerinde), uzun süreli kolşisin kullanımı ile proteinürinin tamamen kaybolması mümkündür. Hatta nefrotik sendrom gelişmiş olan amiloidli hastalarda yine uzun süreli yeterli dozda kolşisin (2 mg/g ve üzerinde) kullanımı ile, proteinürinin azalıp kaybolduğunu bildiren olgular yayınlanmıştır. Ancak, nefrotik sendrom bulguları düzelen bu vakalarda organlara birikmiş olan amiloidin kolşisin ile kaybolmadığı, bir süre sonra tekrar proteinüri ve nefrotik sendrom gelişebileceği bildirilmiştir. Buna rağmen, kolşisin tedavisi amiloid gelişmiş olan hastaların böbrek yetmezliği öncesi yaşam sürelerini belirgin uzatmıştır (135, 136).

Amiloidoz gelişen hastaların bir kısmında kaçınılmaz olarak son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. Bu hastalarda bir kısım zorluklara rağmen hemodiyaliz veya sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanmakta ya da böbrek nakli yapılmaktadır. Böbrek nakli sonrası kolşisin tedavisine devam edilmesi gerekmektedir. Yetersiz kolşisin kullanımı nakil böbrekte amiloidozun tekrarlamasına neden olmaktadır (137, 138).

Sonuç olarak, AAA tedavisinde esas olan hastaya amiloidoz gelişmeden tanı koyup yeterli dozda, yaşam boyu, düzenli kolşisin tedavisi uygulamaktır. Bu tedavi ile hastalar normal yaşam ömürlerini sürer ve birçoğu ataksız ya da çok seyrek ve hafif şiddette atak geçirerek oldukça kaliteli bir yaşama kavuşurlar.

Kolşisin tedavisine dirençli olgularda serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), interferon alfa (INFα), haftalık damardan kolşisin tedavisi (yüksek toksisite riski mevcuttur), anti-IL-1 (Anakinra, kanakinumab, rilonacept) ve anti-TNF (etanercept, infliksimab) tedavileri denenmektedir (139-141).

Son yıllarda özellikle IL1 reseptör blokajı yaparak etki gösteren Anti-IL-1 ve anti-TNF tedavileri ile ilgili iyi sonuçlar bildiren vaka sunumları literatürde dikkat çekmektedir. Fakat bu ilaçlarla ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (142).

Anakinra, rekombinant, nonglikolize, homolog insan IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 reseptörü olan IL-1α ve IL-1β'ya yarışmalı olarak bağlanır. Canakinumab, IL-1β'ya doğrudan etkili monoklonal antikordur ve IL-1β'ya bağlanarak fonksiyonunu engeller. Rilonacept ise IL-1 reseptör füzyon proteinidir.

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında IL1 reseptör blokajı yaparak etki gösteren ajanların kullanımı yeterli dozda düzenli kolşisin kullanımına rağmen hastalık kontrol altına alınamadığında gündeme gelmektedir. Ayrıca komplikasyon (amiloidoz gibi) varlığında, ciddi yan etkileri nedeni ile kolşisin kullanılamadığında ve AAA'nın vaskülitler ile birlikte olduğu durumlarda da bu ilaçların kullanım endikasyonu bulunmaktadır (142-144, 146).

IL 1 reseptör blokajı yaparak etki eden anakinra AAA'da ilk kez 2008 yılında, kolşisine rağmen karın ağrısı ve göğüs ağrısı atakları kontrol altına alınamayan 15 yaşında bir kız hastada denenmiş ve ataklar tamamen kontrol altına alınmıştır (145). Yine bizim kliniğimizde 7'si kolşisine dirençli, 8'i amiloidozu olan toplam 15 AAA hastasında İL reseptör blokajı yapan ajan kullanımı ile ilgili bilgiler rapor edilmiştir. Kolşisin kullanmalarına rağmen yılda 24-36 atak geçiren ve atak arasında akut faz göstergeleri yüksek olan hastaların anakinra ya da

kanakinumab tedavisi sonrası atak sayıları yılda 3-4'e inmiş ve akut faz göstergelerinde belirgin gerileme olduğu gösterilmiştir (147).

2.8 Genotip-fenotip ilişkisi

Genotiplendirme AAA'nın çok farklı klinik bulgular ile ilişkili olduğunu gösterdi. Genotip fenotip ilişkisi tam olarak tanımlanamasa da çalışmalar klinik bulguların kişiden kişiye oldukça değişken olduğunu bildirmektedir. Ailevi Akdeniz ateşi fenotipine sahip fakat MEFV mutasyonu taşımayan hastaların varlığı yanında, iki mutasyon taşıyan bireylerin her zaman hastalık fenotipini göstermedikleri görülmüştür.

Genetik, etnik köken ve çevresel faktörlerin hastalık şiddetini etkilediği düşünülmektedir. 2012 yılında yapılan uluslararası bir çalışmada hastalığın şiddetinin köken alınan ülke, M694V mutasyonunun varlığı ve pozitif aile hikayesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Genetik faktörlerin hastalık şiddetinden ve amiloid gelişiminden sorumlu olabileceği; ailede amiloidoz olmasının ve homozigot M694V taşıyıcılığının risk faktörü olduğu vurgulanmıştır.

Bazı çalışmalarda homozigot M694V taşıyıcılığının daha ağır hastalık ile ilişkili olduğu gösterildi. Lidar ve arkadaşları homozigot M694V taşıyan hastaları; M694V/V726A birleşik heterozigot ve V726A homozigot olan hastalarla karşılaştırmıştır. Homozigot M694V taşıyan hastaların hastalıklarının daha erken yaşta başladığı, daha sık atak ve daha sık artrit atağı geçirdikleri, daha yüksek dozda kolşisine ihtiyaç duydukları, kolşisin yanıtlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (7).

Albayrak ve arkadaşları karın ağrısının M694V/M694V genotipinde diğer genotiplere oranla daha az görüldüğünü ileri sürmüşlerdir (148). Ülkemizde çocuklarda yapılan bir çalışmada homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların diğer hastalarla benzer klinik bulgularının olduğu fakat kolşisin yanıtlarının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Etem ve arkadaşlarının 2010 yılında Doğu Anadolu'da 415 AAA hastası ile yaptıkları çalışmada M694V/M694V genotipi ile hastalığın bulgularının ciddiyeti arasında sıkı bir bağlantı olduğu, hastalığın daha erken başladığı saptanmıştır (149).

Tunca ve arkadaşları ise M694V/M694V genotipe sahip hastalarda artrit ve artralji sıklığının daha fazla olduğunu vurgulamışlardır (150).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada küçük yaşta hastalığı başlayan AAA hastalarında M694V taşıyıcılığının daha fazla olduğu, bu çocukların daha ağır ataklar geçirdiği, atak kontrolü için daha fazla kolşisine ihtiyaç duydukları gösterildi (93).

Yakın dönemde İsrail'de yapılan çalışmalarda 2 yaş altında yakınmaları başlayan hastalarda M694V taşıyıcılığının daha fazla olduğu, başlangıçta bir kısım hastanın sadece tekrarlayan ateş yakınmasının olduğu, peritonit ve pleüritin daha az oranda görüldüğü, bu yaş grubunda AAA tanısının oldukça geciktiği gösterilmiştir (151).

Tüm bu veriler M694V homozigot hastaların daha ağır hastalar olduğunu ve kolşisin yanıtlarının daha düşük olduğunu desteklemektedir.

Yılmaz ve arkadaşlarının 2009'da 78 hasta ile yaptıkları çalışmada, Kuzey Anadolu'nun iç kesimlerinde MEFV gen mutasyonu ve genotip- fenotip ilişkisi incelendiğinde homozigot MEFV mutasyonu taşıyan grupta, bulguların ciddiyeti, CRP düzeyleri ve appendektomi insidansı yüksek saptanmıştır (152).

Rami A. Jarjour'un 2009 yılında yayınlanan çalışmasında Suriyeli 97 hasta 3 gruba ayrıldı (MEFV mutasyonu +/+, +/-, -/-). Artrit oranı grup 1'de %75, grup 2'de %48.8, grup 3'de %11.54 saptandı. Hastalık başlangıç yaşı grup 1'de 4.6 ±2.6, grup 3'de ise 14.1±10.2 olarak bulundu. M694V mutasyonu ile hastalığın ciddiyeti arasında bağlantı bulunmadı (153).

Çağlayan ve arkadaşlarının 2009 yılında Kayseri'de yaptıkları retrospektif çalışmada (66 hasta) AAA'da MEFV genindeki birleşik heterozigot mutasyonların fenotipe yansıması incelenmiştir. Birleşik heterozigot mutasyonu olan grupta ortalama hastalık başlama yaşının 16 yaş gibi geç bir yaş olduğu görülmüştür. Artralji sıklığı ise M694V heterozigot hastalarda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük saptanmıştır. V726A / F479L birleşik heterozigot mutasyon taşıyan hastalarda göğüs ağrısının belirgin olarak daha sık görüldüğü ve hastalığın başlangıç yaşının daha düşük olduğu bulunmuştur (154).

Marek – Yagel ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada AAA tanısı alan, MEFV geninde tek mutasyonu olan hastaların bulgularını değerlendirmişlerdir. İki mutasyonu olan hastalara oranla tek mutasyonu olan hastalarda klinik bulguların daha hafif seyrettiği ve bulguları kontrol altına almada düşük doz kolşisin tedavisinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Heterozigot hastalarda hastalığın daha hafif seyrettiğini ancak klinik olarak homozigot hastalardan net olarak ayrılamadığını vurgulamışlardır (155).

İzlem sırasında bazı ağır AAA hastalarının amiloidoz geliştirmediği fakat bazı hastaların ise hastalık başladıktan çok kısa süre sonra bu ölümcül komplikasyona yakalandığı görülmüştür. Ayrıca, atakların sıklığının ve şiddetinin amiloidoz gelişimi ile ilişkili olmadığı ve etnik kökene göre amiloid insidansının farklı olduğu gözlemlenmiştir.

Pras ve arkadaşlarınının İsrail'de yaşayan Kuzey Afrikalı ve Irak kökenli Yahudileri karşılaştırdığı çalışmada hastalığın Kuzey Afrikalı Yahudilerde daha ağır seyrettiği gösterildi (155).

Türkiye ve Almanya'da yaşayan Türk çocukları karşılaştırıldıklarında ise Türkiye'de yaşayan çocukların hastalığının daha ağır seyrettiği görüldü ve çevresel faktörlerin hastalık fenotipine etki edebileceği düşünüldü. Aynı çevrede yaşayan ikiz kardeşlerin farklı klinik bulgulara ve hastalık ağırlığına sahip olması AAA'nın aynı ailede bile kişiye özel farklılıklar gösterdiğini düşündürmektedir (156).

2012 yılında yapılan uluslararası bir çalışmada Akdeniz kökenli AAA hastalarında, Avrupa'ya göç ile hastalığın fenotipik özelliklerinin çevreden etkilendiği ve daha hafif bir forma dönüştüğü savunulmuştur (7). Amiloidozun Ermenistan'da sık görülmesine rağmen, Amerika'da yaşayan Ermeniler'de görülmemesi de yine çevresel faktörlerin etkisine bir göstergedir. Yakın dönemde ise metaFMF veri tabanının bulgularına göre hastanın yaşadığı ülkenin amiloidoz gelişiminde en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışma grubunu 2013-2015 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile izlenen, düzenli kontrollere gelen, onsekiz yaş altı hastalar oluşturmuştur. Ailevi Akdeniz ateşi taşıyıcısı olan, tanı kriterlerini karşılamayan ve tanısında şüphe olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı pediatrik tanı kriterlerine (Tablo 2) göre konulmuştur.

Hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Her hasta için kimlik bilgileri, hastalıkla ilgili klinik ve laboratuar bulguları, genetik sonuçları, uygulanan tedavi bilgileri, hastalık ağırlık skorlamasının yer aldığı bir form doldurulmuştur (Ek 1). Hastalık şiddetini değerlendirmek için Pras skorlaması (Tablo 4) kullanılmıştır.

Genotip fenotip değerlendirmesi yapmak amacıyla hastalar mutasyon sonuçlarına göre alt gruplara ayrılmıştır.

1) İki mutasyonu olan ve tek mutasyonu olan hastaların karşılaştırılması

2) İki mutasyonu olan hastaların M694V homozigot, M694V/diğer mutasyon, M694V mutasyonu taşımayan hastalar olarak üç gruba ayrılması ve karşılaştırılması

3) Tek mutasyonu olan hastaların M694V taşıyan ve taşımayanlar olarak ikiye ayrılması ve karşılaştırılması

Gruplar arasında demogarfik, klinik ve laboratuar bulguları, tedavi yanıtı, hastalık ağırlık skoru parametreleri açısından karşılaştırmalar yapıldı.

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 11.11.2013, sayı: 16-619/13).

3.2. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında ise; Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik post-hoc bonferroni düzeltmesi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde AAA tanısı ile izlenen 317 hasta dahil edildi. Hastaların 170'i (%53.6) kız, 147'si (%46.4) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 12,5±5,7 yıl bulundu.

Çalışma grubunun demografik ve klinik bulguları Tablo 5'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 317 hastadan 299'unda genetik değerlendirme yapılmış; 181'inde (%61) iki mutasyon, 82'sinde (%27) tek mutasyon saptanmıştır. Otuzaltı (%12) hastada mutasyon saptanmamıştır. En sık görülen mutasyonların M694V/M694V (86 hasta-%28,7), M694V/- (47 hasta-%15,7), M694V/M680I (32 hasta-%10.7) ve M694V/V726A (17 hasta-%5,7) olduğu görüldü. Hastaların 205'inin (%68,5) M694V mutasyonunu en az bir alelde taşıdığı gösterildi.

Hastaların kolşisin tedavisi öncesi atak ve atak arası laboratuar değerleri Tablo 6'de gösterilmiştir.

Hastaların atak sıklık ve süresi, kolşisin dozu ve hastalık ağırlık skorları Tablo 7'te görülmektedir.

Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik bulguları

	n=317 (%) Ortalama±SD
Şikayet başlama yaşı (ay)	48,5±42,8
AAA tanı yaşı (ay)	80,9±47,7
Akrabalık	76 (24,0)
Ailede AAA	183 (57,7)
Ailede KBY	96 (30,3)
Apendektomi Öyküsü	23 (7,3)
Eşlik Eden Hastalık	39 (12,3)
Klinik Bulgular	
Ateş	282 (89,0)
Karın ağrısı	277 (87,4)
Göğüs Ağrısı	84 (26,5)
Artrit	57 (18,0)
Artralji	135 (42,6)
Bacak Ağrısı	136 (42,9)
Topuk Ağrısı	113 (35,6)
Kas Ağrısı	24 (7,6)
ELE	11 (3,5)
Uzamış Febril Miyalji	5 (1,6)
Uzamış Artrit	7 (2,2)
Vaskülit	10 (3,2)

AAA: Ailevi Akdeniz ateşi, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, ELE: Erizipel Benzeri Eritem

Tablo 6. Hastaların kolşisin tedavisi öncesi laboratuar değerleri

	n=317 Ortalama±SD
Hb (g/dl)	
Atak	11,9±1,3
Atak Arası	12,4±1,2
BKS (/mm^3)	
Atak	10851,3±4474,6
Atak Arası	8744,7±3105,6
EÇH (mm/sa)	
Atak	54,2±24,7
Atak Arası	21,2±12,8
CRP (mg/L)	
Atak	79,1±72,8
Atak Arası	7,2±10,6
Fibrinojen (g/L)	
Atak	4,14±1,02
Atak Arası	2,90±0,64
SAA (mg/L)	
Atak	333,3±351,3
Atak Arası	8,6±5,5

Hb: Hemoglobin, BKS: Beyaz küre sayısı, EÇH: Eritrosit çökme hızı, CRP: C-reaktif protein, SAA: Serum amiloid A

Tablo 7. Tedavi ile ilgili bilgiler ve hastalık ağırlık skorlaması

	n= 317 (%) Ortalama ± SD
KÖ Atak sıklık (/yıl)	24,4±25,7
Atak süre (saat)	65,5±42,5
KS Atak sıklık (/yıl)	7,1±9,9
Atak süre (saat)	31,6±23,8
Tedaviye Uyum	
Tam	280 (88,3)
Kısmi	24 (7,6)
Uyumsuz	13 (4,1)
Kolşisin Doz Arttırma Nedeni (n=115)	
Sık Atak	75 (65,2)
Atak Aralarında AFG Yüksekliği	23 (20,0)
Diğer Nedenler	17 (14,8)
Atak Arası AFG Yüksekliği Olanlar	45 (14,9)
Kolşisin Yan Etkisi Görülenler	5 (1,6)
Son Kolşisin Dozu (mg/gün)	1,13±0,39
Son Kolşisin Dozu (mg/kg/gün)	0,03±0,04
Son Kolşisin Dozu (mg/m^2/gün)	0,97±0,28
PRAS Skoru	6,6±2,0
PRAS Evre	
Hafif	102 (32,2)
Orta	158 (49,8)
Şiddetli	57 (18,0)

KÖ: Kolşisin Öncesi, KS: Kolşisin Sonrası, AFG: Akut Faz Göstergesi

İki mutasyon ve tek mutasyon taşıyan hastaların karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan hastalardan 181'inin iki mutasyon, 82'sinin tek mutasyon taşıdığı saptandı. Bu iki grubun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. İki ve tek mutasyon taşıyan hastaların demografik ve klinik bulguları

	Tek Mutasyon n=82 (%) Ortanca (min;maks)	İki Mutasyon n=181 (%) Ortanca (min;maks)	p
Şikayet başlama yaşı (ay)	46,5 (0;200)	36 (0;204)	0,303
AAA tanı yaşı (ay)	89 (6;210)	66 (7;228)	0,061
Cinsiyet			
Kız	40 (%48.7)	78 (%43,1)	0,390
Erkek	42 (%51,3)	103 (%56,9)	
Akrabalık	16 (19,5)	45 (24,8)	0,427
Ailede AAA	40 (48,7)	115 (63,5)	**0,024**
Ailede KBY	25 (30,4)	51 (28,1)	0,702
Apendektomi Öyküsü	6 (7,3)	9 (4,9)	0,566
Eşlik Eden Hastalık	11 (13,4)	25 (13,8)	1,000
Klinik			
Ateş	73 (89,0)	161 (88,9)	1,000
Karın Ağrısı	71 (86,5)	160 (88,4)	0,831
Göğüs Ağrısı	17 (20,7)	52 (28,7)	0,225
Artrit	13 (15,8)	37 (20,4)	0,478
Artralji	36 (43,9)	78 (43,1)	0,902
Bacak Ağrısı	32 (39,0)	81 (44,7)	0,385
Topuk Ağrısı	25 (30,4)	70 (38,6)	0,200
ELE	4 (4,8)	6 (3,3)	0,508
Uzamış Febril Miyalji	2 (2,4)	2 (1,1)	0,591
Vaskülit	2 (2,4)	8 (4,4)	0,729

AAA: Ailevi Akdeniz ateşi, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, ELE: Erizipel Benzeri Eritem

İki mutasyonu olan hastaların ailesinde AAA görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (p=0.024). İki grup arasında klinik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

İki grubun atak ve atak arası laboratuar değerlerinin karşılaştırması Tablo 9'da verilmiştir.

Kolşisin tedavisi öncesi iki mutasyonu olan hastaların atak sırasında EÇH'nın yüksek ve atak arasındaki Hb değerinin düşük olduğu saptandı (p<0,05).

Kolşisin tedavisi sonrası iki mutasyonu olan hastaların atak ve atak arası Hb değerlerinin düşük, atak arası EÇH ve her iki dönemde CRP düzeylerinin yüksek olduğu görüldü (p<0,05).

İki grubun tedavi verileri ve hastalık ağırlık skorlamasının karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.

İki mutasyonu olanların son kolşisin dozu (mg/m^2/gün) tek mutasyonu olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.007).

İki mutasyonu olanların PRAS skorunun ve şiddetli hastalık sıklığı oranının tek mutasyonu olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p<0,05).

Tablo 9. **İki ve tek mutasyon taşıyan hastaların laboratuar değerleri**

	Tek Mutasyon n=82 (%) Ortanca (min;maks)	İki Mutasyon n=181 (%) Ortanca (min;maks)	p
KÖ ATAK			
Hb (g/dl)	12,0 (8,3;14,6)	11,9 (7,8;15,6)	0,087
BKS (/mm^3)	9900 (3300;21600)	10300 (3900;24100)	0,421
EÇH (mm/sa)	44 (11;98)	52 (16;140)	**0,018**
CRP (mg/L)	43,1 (3,2;389)	66 (1,2;384)	0,083
Fibrinojen (g/L)	4,1 (2,6;8,8)	4,0 (2,1;9,1)	0,676
KÖ ATAK ARASI			
Hb (g/dl)	12,8 (9,1;16,9)	12,4 (9,4;15,4)	**0,005**
BKS (/mm^3)	7400 (1400;17200)	8500 (4300;17400)	0,121
EÇH (mm/sa)	17 (2;50)	20 (2;58)	0,073
CRP (mg/L)	1,5 (0,1;39,0)	3,1 (0,1;44,8)	0,062
Fibrinojen (g/L)	2,7 (1,9;4,8)	2,9 (1,7;5,2)	0,321
KS ATAK			
Hb (g/dl)	12,6 (9,8;15,2)	12,1 (9,2;15,2)	**0,002**
BKS (/mm^3)	9900 (5300;23500)	9300 (4000;31400)	0,371
EÇH (mm/sa)	48 (6;118)	54 (4;130)	0,386
CRP (mg/L)	42 (0;193)	62 (1;293)	**0,049**
Fibrinojen (g/L)	3,7 (2,5;6,7)	4,0 (2,0;8,0)	0,603
KS ATAK ARASI			
Hb (g/dl)	13,3 (11,1;16,2)	12,7 (9,0;16,2)	**0,002**
BKS (/mm^3)	6700 (3300;14300)	7000 (1200;18900)	0,553
EÇH (mm/sa)	12 (2;66)	14 (2;100)	**0,017**
CRP (mg/L)	1,2 (0;36)	2,4 (0;51)	**0,015**
Fibrinojen (g/L)	2,3 (1,6;4,2)	2,6 (1,2;4,9)	0,066

KÖ: Kolşisin Öncesi, KS: Kolşisin Sonrası, Hb: Hemoglobin, BKS: Beyaz küre sayısı, EÇH: Eritrosit çökme hızı, CRP: C-reaktif protein, SAA: Serum amiloid A.

Tablo 10 İki ve tek mutasyon taşıyan hastaların tedavi verileri ve hastalık ağırlık skorlamasının karşılaştırılması

	Tek Mutasyon n=82 (%) Ortanca (min;maks)	İki Mutasyon n=181(%) Ortanca (min;maks)	P
KÖ Atak sıklık (/yıl)	13 (1;50)	24 (2;100)	0,063
KÖ Atak süre (saat)	72 (1;240)	48 (2;336)	**0,044**
KS Atak Sıklık (/yıl)	4 (1;30)	3 (1;46)	0,980
KS Atak Süre (saat)	24 (1;96)	24 (1;96)	0,430
Son Kolşisin Dozu (mg/kg/gün)	0,02 (0,01;0,39)	0,03 (0,01;0,380)	0,155
Son Kolşisin Dozu (mg/m^2/gün)	0,88 (0,50;1,86)	1,00 (0,42;2,30)	**0,007**
PRAS Skoru	6 (3;13)	7 (3;16)	**0,002**
PRAS EVRELERİ			
Hafif	31 (38,0)	46 (25,3)	
Orta	40 (49,4)	92 (51,1)	**0,043**
Şiddetli	11 (12,6)	43 (23,6)	

KÖ: Kolşisin Öncesi, KS: Kolşisin Sonrası

<u>İki Mutasyonu olan hastaların M694V taşıma durumlarına göre karşılaştırılması:</u>

Çalışmaya alınan hastalardan 86'sının homozigot M694V, 72'sinin M694V/Diğer mutasyon ve 23'ünün M694V dışı iki mutasyon taşıdığı saptandı.

Bu üç grubun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. İki mutasyonu olan hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	M694V/M694V n=86 (%) Ortanca (min;maks)	M694V/ Diğer n=72 (%) Ortanca (min;maks)	Diğer/Diğer n=23 (%) Ortanca (min;maks)	p
Şikayet başlama yaşı (ay)	30 (0;132)	66 (7;192)	48 (1;126)	**0,017**
AAA tanı yaşı (ay)	36 (0;204)	58,5 (12;225)	45 (1;240)	0,093
Cinsiyet				
Kız	51 (%59,3)	36 (%50)	16 (%69,5)	0,212
Erkek	35 (%40,7)	36 (%50)	7 (%30,5)	
Akrabalık	27 (31,4)	13 (18,0)	5 (21,7)	0,144
Ailede AAA	55 (63,9)	47 (65,3)	13 (56,5)	0,745
Ailede KBY	26 (30,2)	16 (22,2)	9 (39,1)	0,246
Apendektomi	5 (5,8)	2 (2,7)	2 (8,6)	0,464
Eşlik Eden Hastalık	17 (19,7)	4 (5,6)	4 (17,4)	**0,031**
Klinik				
Ateş	78 (90,6)	66 (91,6)	17 (73,9)	**0,047**
Karın Ağrısı	77 (89,5)	63 (87,5)	20 (86,9)	0,900
Göğüs ağrısı	22 (25,5)	24 (33,3)	6 (26,1)	0,538
Artrit	21 (24,4)	12 (16,6)	4 (17,3)	0,450
Artralji	42 (48,8)	28 (38,8)	8 (34,7)	0,313
Bacak Ağrısı	51 (59,3)	24 (33,3)	6 (26,1)	**0,001**
Topuk Ağrısı	45 (52,3)	21 (29,1)	4 (17,4)	**0,001**
Kas Ağrısı	6 (6,9)	6 (8,3)	3 (13,0)	0,644
ELE	5 (5,8)	1 (1,3)	0 (0)	0,192
Uzamış Artrit	4 (4,6)	2 (2,7)	1 (4,3)	0,824
Vaskülit	5 (5,8)	1 (1,3)	2 (8,6)	0,228

AAA: Ailevi Akdeniz ateşi, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, ELE: Erizipel Benzeri Eritem

M694V taşıyan hastalarda ateş daha sık görülmektedir ($p<0,05$). Homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların yakınmalarının daha erken yaşta başladığı ve bu hastalarda eşlik eden hastalık, egzersizle bacak ağrısı ve topuk ağrısı görülme sıklığının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

M694V mutasyonu taşımalarına göre sınıflandırılan iki mutasyonlu hastaların laboratuar değerlerinin karşılaştırmaları Tablo 12'de gösterilmiştir.

M694V-homozigot mutasyonu olan hastaların kolşisin tedavisi öncesinde atak arası CRP düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

M694V-homozigot mutasyonu olan hastaların kolşisin sonrası atak arası hemoglobin değeri diğer mutasyon gruplarından anlamlı derecede daha düşük saptanırken, eritrosit çökme hızı ve fibrinojen değeri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

M694V mutasyonu taşımalarına göre sınıflandırılan iki mutasyonlu hastaların tedavi verileri ve hastalık ağırlık skorlamasının karşılaştırılması Tablo 13'te verilmiştir.

M694V-homozigot mutasyonu olan hastaların son kullandıkları kolşisin dozları diğer mutasyon alt gruplarından anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

M694V-homozigot mutasyonu olan hastaların PRAS skoru diğer gruplardan anlamlı derecede daha yüksek saptanırken, hafif PRAS evresi sıklığı diğer gruplardan daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 12. İki mutasyon taşıyan hastaların laboratuar değerlerinin karşılaştırılması

	M694V/M694V n=86 (%) Ortanca (min;maks)	M694V/Diğer n=72 (%) Ortanca (min;maks)	Diğer/Diğer n=23 (%) Ortanca (min;maks)	p
KÖ ATAK				
Hb (g/dl)	11,8 (7,8;14,1)	11,8 (9,8;15,6)	12,4 (10,2;15,1)	0,234
BKS (/mm^3)	10100(5200;23700)	10400(3900;24100)	11950(3900;19400)	0,810
EÇH (mm/sa)	52 (16;140)	47 (18;98)	54 (36;126)	0,224
CRP (mg/L)	66 (1,2;286)	51,9 (5;384)	68,7 (20;177)	0,869
Fibrinojen(g/L)	3,9 (2,8;6,5)	4,1 (2,1;9,1)	4,1 (3,0;5,5)	0,848
KÖ ATAK ARASI				
Hb (g/dl)	12,0 (9,4;14,3)	12,5 (10,0;15,4)	13,0 (9,8;14,1)	0.074
BKS (/mm^3)	8200 (4500;17400)	9000(4300;17000)	7750(4300;16500)	0,562
EÇH (mm/sa)	23 (4;44)	24 (2;58)	13 (2;54)	0,083
CRP (mg/L)	5,5 (0,1;44,0)	1,6 (0,1;43,5)	0,6 (0,1;44,8)	**0,001**
Fibrinojen(g/L)	3 (1,9;4,2)	2,8 (1,9;4,4)	2,5 (1,7;5,1)	0,098
KS ATAK				
Hb (g/dl)	12,1 (9,2;14,1)	11,8 (9,4;15,2)	12,1 (10,1;15,1)	0,610
BKS (/mm^3)	9300 (4000;29200)	9500 (4300;31400)	9300 (5300;19700)	0,932
EÇH (mm/sa)	54 (4;130)	54 (10;114)	62 (30;88)	0,491
CRP (mg/L)	73,1 (1;293)	59,5 (4;244)	51,1 (14;207)	0,869
Fibrinojen(g/L)	4,0 (2;8)	3,9 (2,8;5,3)	4,4 (3,8;4,4)	0,329
KS ATAK ARASI				
Hb (g/dl)	12,5 (9,0;14,8)	12,8 (9,9;16,2)	13,2 (11,5;14,7)	**0,003**
BKS (/mm^3)	6700 (3500;18900)	7000 (1200;14400)	7050 (4800;11900)	0,770
EÇH (mm/sa)	18 (2;100)	12 (2;60)	9 (2;56)	**0,002**
CRP (mg/L)	3,1 (0;51)	1,8 (0;26)	1,8 (0;9)	0,130
Fibrinojen(g/L)	2,8 (1,2;4,9)	2,6 (1,4;4,5)	2,2 (1,3;3,1)	**0,001**

KÖ: Kolşisin Öncesi, KS: Kolşisin Sonrası, Hb: Hemoglobin, BKS: Beyaz Küre Sayısı, EÇH: Eritrosit Çökme Hızı, CRP: C-reaktif protein, SAA: Serum amiloid A

Tablo 13. İki mutasyonlu hastaların tedavi verileri ve hastalık ağırlık skorlamasının karşılaştırılması

	M694V/M694V n=86 (%) Ortanca (min;maks)	M694V/Diğer n= 72(%) Ortanca (min;maks)	Diğer/Diğer n=23 (%) Ortanca (min;maks)	p
KÖ Atak sıklık (/yıl)	24 (2;100)	24 (2;60)	14 (2;90)	0,387
KÖ Atak süre (saat)	72 (5;240)	48 (2;336)	48 (24;96)	0,227
KS Atak sıklık (/yıl)	3 (1;48)	3 (1;48)	4 (1;24)	0,576
KS Atak süre (saat)	24 (1;72)	24 (2;96)	24 (2;96)	0,530
Son Kolşisin Dozu (mg/kg/gün)	0,05 (0,01;0,16)	0,03 (0,01;0,38)	0,02 (0,01;0,08)	**0,004**
Son Kolşisin Dozu (mg/m^2/gün)	1,07 (0,60;2,30)	0,95 (0,42;2,00)	0,79 (0,52;1,58)	**0,001**
PRAS Skoru	8 (4;14)	6 (3;16)	6 (4;10)	**0,001**
PRAS EVRELERİ				
Hafif	11 (13,0)	23 (32,4)	11 (47,8)	
Orta	48 (56,0)	37 (50,7)	8 (34,8)	**0,003**
Şiddetli	27 (31,0)	12 (16,9)	4 (17,4)	

KÖ: Kolşisin Öncesi, KS: Kolşisin Sonrası

Tek mutasyonu olan hastaların M694V taşımalarına göre karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan hastalardan 47'sinin heterozigot M694V mutasyonunu, 35'inin ise diğer heterozigot mutasyonlardan birisini taşıdığı saptandı. Bu iki grubun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 14'te gösterilmiştir.

Heterozigot M694V mutasyonu olan hastalarda artralji, egzersizle bacak ağrısı, topuk ağrısı görülme sıklığı diğer heterozigot mutasyonu olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tek mutasyonu olan hastaların laboratuar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 15'de verilmiştir.

Heterozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların kolşisin öncesi ve sonrası laboratuar değerleri diğer heterozigot mutasyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tek mutasyonu olan hastaların tedavi verileri ve hastalık ağırlık skorlaması karşılaştırması Tablo 16'da verilmiştir.

Heterozigot M694V taşıyan hastaların son kolşisin dozu ve hastalık ağırlık skorlaması diğer heterozigot mutasyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 14. Tek mutasyon taşıyan hastaların demografik ve klinik bulgularının karşılaştırılması

	M694V / - n=47 (%)	Diğer/- n=35 (%)	p
Yakınma Başlama Yaşı (ay)	45 (0;200)	48 (0;156)	0,855
AAA Tanı Yaşı (ay)	96,0 (30;210)	84,5 (6;204)	0,147
Cinsiyet			
Kız	23 (%48.9)	19 (%54,2)	0,798
Erkek	24 (%51,1)	16 (%45,8)	
Akrabalık	9 (19,1)	7 (20,0)	1,000
Ailede AAA	22 (46,8)	18 (51,4)	0,849
Ailede KBY	13 (27,6)	12 (34,2)	0,688
Apendektomi	5 (10,6)	1 (2,8)	0,232
Eşlik Eden Hastalık	7 (14,8)	4 (11,4)	0,751
Klinik			
Ateş	42 (89,3)	31 (88,5)	1,000
Karın Ağrısı	42 (89,3)	29 (82,8)	0,516
Göğüs Ağrısı	10 (21,2)	7 (20,0)	1,000
Artrit	11 (23,4)	2 (5,7)	0,062
Artralji	26 (55,3)	10 (28,5)	**0,024**
Bacak Ağrısı	25 (53,1)	7 (20,0)	**0,005**
Topuk Ağrısı	20 (42,5)	5 (14,2)	**0,012**
Kas Ağrısı	4 (8,5)	2 (5,7)	1,000
ELE	1 (2,1)	3 (8,5)	0,308
Vaskülit	1 (2,1)	1 (2,8)	1,000

AAA: Ailevi Akdeniz ateşi, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, ELE: Erizipel Benzeri Eritem

Tablo 15. Tek mutasyon taşıyan hastaların laboratuar değerleri

	M694V/- n=47 (%) Ortanca (min;maks)	Diğer/- n=35 (%) Ortanca (min;maks)	p
KÖ ATAK			
Hb (g/dl)	12,2 (11,2;13,7)	12 (8,3;14,6)	1,000
BKS (/mm^3)	10000 (3000;16200)	8800 (3300;21600)	0,740
EÇH (mm/sa)	45 (11;98)	40,5 (11;97)	0,865
CRP (mg/L)	36(3,2;389)	48,5 (4,1;121)	0,944
Fibrinojen (g/L)	4,2 (3,0;8,8)	4,1 (2,6;5,0)	0,503
KÖ ATAK ARASI			
Hb (g/dl)	12,9 (11,7;15,1)	12,6 (9,1;16,9)	0,407
BKS (/mm^3)	7300 (5200;17200)	8350 (1400;16800)	0,511
EÇH (mm/sa)	19 (2;50)	16 (2;40)	0,663
CRP (mg/L)	2 (0,1;39)	1,2 (0,1;12,0)	0,508
Fibrinojen (g/L)	2,7 (1,9;4,8)	2,7 (2,0;4,6)	0,878
KS ATAK			
Hb (g/dl)	12,7 (10,9;15,2)	12,6 (9,8;13,6)	0,979
BKS (/mm^3)	9900 (5300;20500)	9900 (6900;23500)	0,944
EÇH (mm/sa)	50 (6;88)	42 (11;118)	0,888
CRP (mg/L)	37,6 (0;193)	48,4 (2,135)	0,407
Fibrinojen (g/L)	3,5 (2,5;5,5)	4,3 (2,9;6,7)	0,113
KS ATAK ARASI			
Hb (g/dl)	13,4 (11,1;16,2)	13,3(11,1;15,8)	0,419
BKS (/mm^3)	6600 (3300;9800)	7350 (4000;14300)	0,183
EÇH (mm/sa)	12 (2;40)	10 (2;66)	0,630
CRP (mg/L)	1,3 (0;36)	1,0 (0;12)	0,451
Fibrinojen (g/L)	2,4 (1,6;4,2)	2,3 (1,7;3,6)	0,204

KÖ: Kolşisin Öncesi, KS: Kolşisin Sonrası, Hb: Hemoglobin, BKS: Beyaz Küre Sayısı, EÇH: Eritrosit Çökme Hızı, CRP: C-reaktif protein, SAA: Serum amiloid A.

Tablo 16. Tek mutasyon taşıyan hastaların tedavi verileri ve hastalık ağırlık skorlamasının karşılaştırılması

	M694V/- n=45 (%) Ortanca (min;maks)	Diğer/- n=34 (%) Ortanca (min;maks)	p
KÖ Atak sıklık (/yıl)	15 (1;50)	12 (2;48)	0,437
KÖ Atak süre (saat)	72 (1;168)	72 (3;240)	0,380
KS Atak sıklık (/yıl)	4 (1;12)	2 (1;30)	0,525
KS Atak süre (saat)	24 (1;72)	24 (1;96)	1,000
Son Kolşisin Dozu (mg/kg/gün)	0,02 (0,01;0,39)	0,02 (0,01;0,06)	0,849
Son Kolşisin Dozu (mg/m^2/gün)	0,87 (0,50;1,86)	0,88 (0,63;1,26)	0,533
PRAS Skoru	6 (3;13)	6 (4;9)	0,237
PRAS EVRELERİ			
Hafif	14 (31,1)	16 (47)	0.342
Orta	25 (55,6)	14 (41,2)	
Şiddetli	6 (13,3)	4 (11,8)	

AAA: Ailevi Akdeniz ateşi, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi, otozomal resesif geçişli, tekrarlayan inflamatuar bir hastalık olup, karın, göğüs ve eklem ağrılarına ateşin eşlik ettiği serözit ataklarıyla karakterizedir (1, 10, 11). En fazla Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar'dan oluşan dört etnik grubu etkiler (2, 3). Türkiye'de hastalığın prevalansı 1/1075, taşıyıcılık oranı ise 1/5'tir (4, 5). Ailevi Akdeniz Ateşi tanısında kullanılabilecek belirli bir laboratuar testi henüz yoktur. Günümüzde tanı klinik bulgular, etnik köken, aile öyküsü ve kolşisine yanıt gibi tamamen klinik verilere dayanılarak konulmaktadır (93). Hastalığın geni 1997 yılında iki ayrı araştırma grubu tarafından (Fransız AAA ve Uluslararası AAA Konsorsiyumu) tanımlanmıştır (24, 25), sonrasında genetik analiz klinik tanıyı desteklemek amacıyla yaygın olarak kullanıma girmiştir (56). Şu ana kadar genotip fenotip ilişkisini değerlendiren birçok çalışma yapılmış olsa da halen bu konu ile ilgili net veriler bulunmamaktadır.

Bu çalışmada AAA tanısı ile izlenen 317 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %53.6'sı kız, %46.4'ü erkekti. Erkek-kız oranı 1.1:1 olarak hesaplanmış ve Türk AAA çalışma grubunun (5) bildirdiği oran olan 1.2:1'e benzer bulunmuştur.

Ailevi Akdeniz ateşi her yaş grubunda görülmekle beraber sıklıkla çocukluk yaş grubunda bulgu verir. Belirtiler %90 oranında 20 yaşın altında, %65 oranında ise 10 yaş altında başlar (10). Türk AAA çalışma grubunun geniş bir seri ile (2838 hasta) yaptıkları çalışmada ortalama hastalık başlangıç yaşı 9,6 ve tanı yaşı 16,4 olarak saptanmış olup, tanı gecikmesi 6,9 yıl olarak belirlenmiştir (5).

Bizim çalışmamızda da yakınma başlama yaşı 48,5±42,8 ay ve literatür ile uyumlu bulundu. Hastalarımızda ortalama tanı yaşı 80,9±47,7 ay, tanı gecikme süresi de 32,4±4,9 ay olarak saptanmıştır. Bu veriler literatür ile uyumlu şekilde AAA tanısının geç konulduğunu desteklemektedir. Tanı gecikmesi; Padeh ve arkadaşlarının (157) yaptıkları çalışmada 2.7 yıl, Makay ve arkadaşlarının (158) yaptıkları çalışmada ise 3±2,7 yıl olarak saptanmıştır. Yine Ergüven ve arkadaşlarının (159) 120 çocuk hastadan oluşan serilerinde de bu sürenin çalışmamıza benzer şekilde 3.5 yıl olduğu görülmüştür. Özellikle küçük çocuklarda tanının daha da geciktiği gösterilmiştir. İsrail'de Padeh ve arkadaşları 2 yaş altında yakınmaları başlayan hastalarda tanı gecikmesini 3,2±3,2 yıl, 2-16 yaş arasında başlayanlarda 1.9±2.7 yıl bulmuşlardır (151). Yalçınkaya ve arkadaşları da 3 yaş altında yakınmaları başlayan hastalarda tanı gecikmesini 4 yıl olarak bildirmişlerdir (93,119). Erişkin hastaların dahil olduğu çalışmalarda tanı süresinin daha da uzadığı görülmüştür.

Hastalarımızın anne babaları arasındaki akrabalık oranı %24 olarak bulundu ve bu oranın ülkemizdeki %22 olan akraba evliliği oranı ile (160) uyumlu olduğu görüldü.

Daha önce yapılan çalışmalarda AAA hastalarının aile öyküsünde aynı hastalığa sahip başka birey bulunma oranının oldukça yüksek olduğu görülmüştür (161). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %58'inin ailesinde başka bir AAA'lı kişi olduğu saptanmıştır. Aile öyküsünün 5 pediatrik tanı kriterinden biri olması zaten tanıda çok önemli bir veri olduğunu kanıtlamıştır. Dolayısı ile AAA şüphesi olan hastaları değerlendirirken aile öyküsü çok ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Literatürle uyumlu olarak (11, 55) hastalarımızda atak sırasında en sık görülen klinik bulgular sıklık sırasıyla; ateş ve karın ağrısıdır.

Ateş hastaların %89'unda saptanmıştır. Türk AAA çalışma grubunun tüm yaş gruplarını içeren çalışmasındaki oran ise %92.5 olarak bizim sonuçlarımıza yakındır (5). Ateş yüksekliğinin ataklarda sık görüldüğü bilinmekle beraber her hastada olmayabileceği, aynı hastada tüm ataklar esnasında görülmeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Küçük çocuklarda sadece ateş atakları ile hastalığın başlayabileceği de unutulmamalıdır.

Karın ağrısı da AAA hastalarında en sık görülen bulgulardan birisidir. Türk AAA çalışma grubuna göre (5) %93.7 olan karın ağrısı sıklığı, çalışmamızda %87,4 olarak tespit edilmiştir.

Hastalarımızda appendektomi öyküsü oranı literatüre göre daha düşük (%7,3) bulunmuştur. İnal ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptıkları çalışmada (162) %11.3, Türk AAA grubunun (5) yaptığı çalışmada ise bu oran %19 bulunmuştur. Yine Kaşifoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında AAA'lı hasta grubunda %29 oranında abdominal operasyon yapıldığı ve bu uygulamalardan %26.6'sının apendektomi olduğu belirtilmiştir (163). Sağlıklı kontrol grubunda ise bu oran %4.9 olarak bulunmuştur. Dolayısı ile yaş ilerledikçe apendektomi oranlarının artması dikkat çekici bir bulgudur. Karın ağrısı atakları özellikle AAA tanısı öncesi bu hastalarda gereksiz laparotomilere sebep olmaktadır. Bu nedenle karın ağrısı ayırıcı tanısı klinik bulgular eşliğinde dikkatlice yapılmalı ve ülkemiz gibi AAA'nın sık görüldüğü bölgelerde bu hastalık mutlaka akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda özellikle artralji (%42,6), bacak ağrısı (%42,9) ve topuk ağrısı (%35,6) gibi kas iskelet sistemine ait yakınmaların AAA hastalarında sık görülen bulgular olduğu gözlemlenmiştir. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı şüphesi olan hastalarda karın ağrısı, göğüs ağrısı gibi klasik yakınmaların yanı sıra bu tür kas iskelet sistemine ait yakınmaları ayrıntılı sorgulamak gerekmektedir. Bunun

tersine uzamış febril miyalji, uzamış artrit ve vaskülit gibi komplikasyonlar ise (%2-3) daha az oranda saptanmıştır.

Çalışmamızda beklendiği gibi akut faz göstergelerinin (BKS, CRP, EÇH gibi) atak sırasında belirgin yükseldiği, atak arası dönemde ise gerilediği görülmüştür. Yazıcı ve arkadaşları (164) AAA hastalarının yaklaşık ¼'ünde atak arası dönemde de akut faz göstergelerinin yüksek seyredebildiğini yani subklinik inflamasyonun bulunduğunu bildirmişlerdir. Yine Lachmann ve arkadaşları da AAA'lı hastalarda subklinik inflamasyonun sıklıkla görülebildiğini belirtmişlerdir (165). Bizim çalışmamızda da %15 hastada atak arası dönemde akut faz göstergelerinin yüksek seyrettiği saptanmıştır.

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında atak arasında devam eden subklinik inflamasyonun başka inflamatuar hastalıkların ortaya çıkışına zemin hazırladığı düşünülmektedir. Örneğin HSP, PAN gibi vaskülitler, inflamatuar bağırsak hastalığı, sakroileit gibi hastalıklar AAA hastalarında ya da MEFV gen mutasyonu taşıyanlarda daha sık görülmektedir. Tunca ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AAA'ya eşlik eden hastalık sıklığı %13,8 olarak saptanmıştır (5). Bizim çalışmamızda da eşlik eden hastalık oranı benzer şekilde %12.3 olarak bulunmuştur. Klinisyenlerin AAA ile beraber bulunabilecek hastalıklardan haberdar olması ve bu tür hastaları değerlendirirken AAA açısından ve eşlik edebilecek hastalıklar açısından sorgulaması son derece önemlidir.

Ailevi Akdeniz ateşinden sorumlu gen olan MEFV geni, 16. kromozomun kısa kolunda tanımlanmıştır ve 10 ekzondan oluşmaktadır. Olguların %80'den fazlasında mutasyonlar 10. ekzonda gösterilmiştir. Daha az sıklıkla ekzon 2, 3, 5'te de mutasyonlar saptanmıştır (34, 58, 162, 166, 167). Hastalığın sık görüldüğü toplumlarda ekzon 10'daki M694V, V726A, M680I, M694I ve ekzon 2'deki E148Q mutasyonlarının en sık görülen mutasyonlar olduğu belirlenmiştir (168,

169). Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çalışmada (5), Akar ve arkadaşlarının (170) AAA tanısı ile izledikleri 230 hastada, Berdeli ve arkadaşlarının (171) yaptıkları çalışmada ve Özen ve arkadaşlarının (172) çok merkezli uluslararası çalışmasında Türkler'de en sık görülen mutasyonun M694V olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada Batı Avrupa'da M694V mutasyonunu taşıyan hastaların sayısının, doğudaki ülkelere oranla daha az olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda genetik analiz 299 hastaya yapıldı, 181 (%61) hastada homozigot ya da bileşik heterozigot, 82 (%27) hastada heterozigot mutasyon saptandı. Otuzaltı (%12) hastada mutasyon saptanmadı. En sık görülen mutasyonların M694V/M694V, M694V/-, M694V/M680I ve M694V/V726A olduğu görüldü. Hastaların 205'inin (%68,5) M694V mutasyonunu en az bir alelde taşıdığı gösterildi.

Ailevi Akdeniz ateşinde hem atak sıklığı ve şiddetini azaltmak hem de amiloidoz gelişimini önlemek amacıyla kolşisin kullanılmaktadır. İlk kez 1972 yılında Goldfinger ve arkadaşları (22) tarafından kolşisinin AAA'da tekrarlayan atakları önlediği gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise febril ataklarla birlikte amiloidoz gelişimini de engellediği gösterilmiştir (27, 124, 130). Çocuklarda kolşisin kullanımının güvenilir olduğu bilinmesine karşın bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkilerin yanı sıra daha nadiren geri dönüşümlü kemik iliği depresyonu, geçici alopesi, myopati, nöropati, kromozomal anomalilere sebep olabileceği bilinmektedir (55, 130, 133). Çalışmamızda kolşisin tedavisi ile hastalarda atak sıklığının ve süresinin belirgin azaldığı görüldü. Hastaların %90'ının kolşisin tedavisine uyum gösterdiği, genellikle sık atak nedeni ile doz arttırımına gidildiği saptandı. Kolşisin yan etkisi ise oldukça düşük oranda (%1.6) bulundu. Bu sonuçların Ergüven ve arkadaşlarının (159) çalışmasındaki sonuçlarla benzer olduğu görüldü.

1997 yılında AAA hastalığına neden olan genetik bozukluğun tanımlanmasından sonra genotip fenotip ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışma

yapılmıştır. Yapılan farklı çalışmalarda genetik değişikliklerin hastalığın başlangıç yaşı, klinik bulgular, amiloidoz gelişimi gibi pek çok faktörde etkili olabileceği gösterilmiştir (49,173-176).

Bu çalışmada genotip fenotip ilişkisini değerlendirmek amacıyla hastalar farklı gruplara ayrıldı. Öncelikle tek ve iki mutasyon taşıyan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan hastalardan 181'inin iki mutasyon, 82'sinin ise tek mutasyon taşıdığı saptandı. İki mutasyonu olanların ailesinde AAA öyküsünün fazla olduğu fakat her iki grupta atak sırasındaki klinik bulguların benzer olduğu görüldü. Atak sıklığı iki mutasyonu olan hastalarda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Akut faz göstergelerinin iki mutasyonu olanlarda genellikle yüksek olduğu fakat bu değerlerden bazılarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. İki mutasyonu olanların hastalığı kontrol altına almak için gereken kolşisin dozunun (mg/m^2/gün), hastalık ağırlığını değerlendiren PRAS skorunun daha yüksek olduğu ve şiddetli evresine giren hastaların bu grupta daha fazla olduğu görüldü. Tüm bu sonuçlar bize iki mutasyonu olan hastaların tek mutasyonu olan hastalara göre daha ağır hasta olduklarını düşündürdü.

Padeh ve arkadaşları da benzer şekilde 2003 yılında, 216 hasta ile yaptıkları çalışmada iki ve tek mutasyon taşıyan hastaların klinik bulgularını karşılaştırmışlardır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak iki mutasyon taşıyan hastalarda hastalığın daha erken yaşta başladığını göstermişlerdir. Fakat bizim verilerimize benzer şekilde hastalığın aynı hasta grubunda daha şiddetli seyrettiğini ve hastalığı kontrol altına almak için gereken kolşisin dozunun daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada tanı gecikmesi ve ailede AAA öyküsünün 2 grupta benzer olduğunu ancak artrit, plevrit, ELE ve tek başına ateş şikayetinin 2 mutasyonu olan hastalarda daha sık görüldüğünü saptamışlardır (151). İki mutasyonu olan hastalarda yine anlamlı olarak atak sırasında tutulan

bölge sayısının tek mutasyonu olan hastalara göre fazla olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada laboratuar verileri karşılaştırılmamıştır.

Yılmaz ve arkadaşları 2009 yılında, Kuzey Anadolu'nun iç kesimlerinde genotip fenotip ilişkisini inceledikleri çalışmalarında 78 hastayı tek ve iki mutasyon taşımalarına göre değerlendirmişlerdir. İki mutasyonu olan grupta, bulguların ciddiyetini ve CRP düzeylerini bizim verilerimize benzer şekilde yüksek saptamışlar, ek olarak iki mutasyonu olan hastalarda appendektomi sıklığının tek mutasyonu olan hastalara oranla fazla olduğunu göstermişlerdir (152).

Marek – Yagel ve arkadaşlarının 2009 yılında İsrail'de yaptıkları çalışmada AAA tanısı alan hastalar değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde iki mutasyonu olan hastalara oranla tek mutasyonu olan hastalarda klinik bulguların daha hafif seyrettiği ve bulguları kontrol altına almada düşük doz kolşisin tedavisinin yeterli olduğunu göstermişlerdir (155).

İki Mutasyonu olan hastaların M694V taşıma durumlarına göre karşılaştırıldığı 2. grubumuzda ise çalışmaya alınan hastalardan 86'sının homozigot M694V mutasyonu, 72'sinin M694V ile başka bir mutasyonu ve 23'ünün M694V dışı iki mutasyon taşıdığı saptandı. Çalışmamızda homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarda yakınma başlangıç yaşının daha erken olduğu saptandı (ortanca 2.5 yaş). M694V taşıyan hastalarda ateş yakınmasının daha sık olduğu; egzersizle bacak ağrısı, topuk ağrısı görülme sıklığı ve eşlik eden hastalık riskinin diğer mutasyonlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu. Artrit ve artraljinin homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha sık olduğu görüldü. Yine hastalığı kontrol altına almak için gereken kolşisin dozları ve hastalığın ciddiyetini gösteren PRAS skoru homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek, hafif PRAS evresi sıklığı ise daha düşük bulundu. Sonuç

olarak M694V taşıyan hastalarda yakınmaların daha küçük yaşta başladığı, kas iskelet sistemine ait bulgular ve eşlik eden hastalıkların bu grupta daha fazla görüldüğü, bu hastaların daha fazla kolşisine ihtiyaç duydukları ve daha ağır hastalığa sahip oldukları belirlendi.

Dewalle ve arkadaşları (177) M694V/M694V genotipi taşıyan hastalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde hastalığın daha erken başlangıçlı olduğunu ve artritin daha sık görüldüğünü saptamışlardır. Fakat farklı olarak aynı grupta plevrit sıklığının da anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada peritonit sıklığı, kolşisin cevabı, ELE sıklığı ve amiloidoz sıklığının ise genotipten etkilenmediği saptanmıştır. Cazeneuve ve arkadaşları (178) ise M694V/M694V genotipine sahip hastalarda amiloidoz ve artrit prevalansını yüksek saptamışlardır.

Kone Paut ve arkadaşları (161) da benzer şekilde 2000 yılında 91 hasta ile yaptıkları çalışmada M694V homozigot mutasyon taşıyan hastalarda hastalığın daha erken başladığını fakat farklı olarak, ataklarda ateşin daha yüksek seyrettiğini, plevrit, splenomegali, artrit ve ELE sıklığının daha fazla olduğunu saptamışlar.

Brik ve arkadaşları Kuzey Afrika Yahudisi ve Arap kökenli 70 hasta ile yapmış oldukları çalışmada yine bizim verilerimize benzer şekilde homozigot M694V mutasyonu ile hastalığın ağırlığı arasında ilişki olduğunu, bu kişilerde hastalığın daha erken başlangıçlı olduğunu, daha ciddi seyrettiğini, daha fazla eklem tutulumu ile gittiğini ve daha fazla komplikasyon geliştiğini göstermişlerdir (179).

Fransa'da Medlej-Hashim ve arkadaşlarının 70 pediatrik hasta ile yaptıkları çalışmada homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların kliniğinin

daha ağır seyrettiğini ve bu hastalarda daha fazla amiloidoz geliştiğini göstermişlerdir (116).

Shinar ve arkadaşları (180) tarafından, M694V/M694V genotipli hastalarda diğer mutasyonları taşıyan hastalara oranla hastalığın semptomlarının daha erken yaşta ortaya çıktığı, eklem tutulum sıklığının daha fazla olduğu, erizipel benzeri döküntünün sık görüldüğü ve hastalığı kontrol altına almak için kullanılan kolşisin dozunun yüksek olduğu bulunmuş ve klinik olarak daha ağır hastalık oluşturduğu belirtilmiştir. Yine literatürde birçok çalışmada homozigot M694V mutasyonu olan hastalarda artrit ve artralji sıklığının anlamlı olarak yüksek saptandığı görülmüştür (148, 181, 182). Berdeli ve arkadaşlarının çalışmasında M694V mutasyonu amiloidoz gelişimi, ateşli ataklar ve eklem bulguları ile ilişkili bulunmuştur (171).

Farklı çalışmalarda da homozigot M694V mutasyonu bulunanlarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği, homozigot E148Q ve M680I mutasyonları bulunanlarda ise klinik bulguların daha hafif olduğu belirtilmiştir (66).

Türk FMF çalışma grubu (5) da M694V/M694V genotipli hastalarda semptomların daha erken yaşta başladığını; artrit ve artraljinin diğer guplara göre daha sık görüldüğünü belirtmişler fakat ateş, karın ağrısı, ELE ve amiloid gelişimi açısından diğer gruplarla aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır.

Yalçınkaya ve arkadaşları (119) 167 Türk AAA hastasını 12 klinik parametre ve sık görülen mutasyonlar açısından incelemişler, M694V homozigotluğu ile hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişki dışında diğer parametreler açısından fark saptamamışlardır. Aynı çalışmada M680I mutasyonunu çift alelde taşıyan, tek alelde taşıyan ve hiçbir alelde taşımayan 3

grup oluşturulmuş, homozigot grupta artrit sıklığının diğer 2 gruba göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür.

Ancak, Yalçınkaya ve arkadaşları (183) yaptıkları bir başka çalışmada Türklerde herhangi bir mutasyonu homozigot ya da birleşik heterozigot olarak taşımanın hastalığın şiddetini ve amiloidoz gelişimini etkilemediğini bildirmişlerdir.

Rami A. Jarjour'un 2015 yılında yayınlanan çalışmasında ise M694V mutasyonu saptanan Suriyeli 103 hasta M694V/M694V, M694V/Diğer, M694V taşımayanlar olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. M694V mutasyonu ile karın ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, ELE, miyalji, baş ağrısı, purpura ve HSP görülmesi ilişkilendirilmedi. Ancak M694V taşıyan hastalarda hastalığın daha erken başladığını ve daha sık artrit geçirdiklerini saptamışlardır. Hastalık ciddiyet skorlamasını da yine bu grupta anlamlı yüksek saptamışlardır (184).

Tek mutasyonu olan hastaların M694V taşımalarına göre karşılaştırıldığı 3. grubumuzda ise çalışmaya alınan hastalardan 47'sinin heterozigot M694V mutasyonu, 35'inin ise diğer heterozigot mutasyonlardan birisini taşıdığı saptandı. Heterozigot M694V mutasyonu olan hastalarda artralji, egzersizle bacak ağrısı, topuk ağrısı görülme sıklığı diğer heterozigot mutasyonu olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Fakat hastaların kolşisin öncesi ve sonrası laboratuar değerleri, kolşisin dozu ve hastalık ağırlık skorlamasının gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.

Literatürde tek mutasyonu olan hastaları kendi içinde karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Fakat homozigot M694V mutasyonu olan hastalarda olduğu gibi heterozigot M694V mutasyonu olan hastalarda da kas iskelet yakınmalarının

fazla olması M694V mutasyonunun bu tür yakınmalara yatkınlık oluşturduğunu düşündürmektedir.

Literatürde genotip fenotip ilişkisinin olmadığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (171).

Shohat ve arkadaşları (8) 1999 yılında 138 hastada yaptıkları çalışmada genotipin hastalığın ağırlığını belirleyen parametreler üzerine etkisini bulamamışlardır. Ailevi Akdeniz ateşi patogenezinin tam olarak anlaşılamaması, otozomal resesif geçişli bir hastalık olmasına rağmen her hastada mutlaka iki mutasyon bulunmaması gibi faktörler tek başına MEFV geninin fenotipi belirlemediğini; henüz tanımlanmamış başka genetik ve çevresel faktörlerin de fenotip üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Türkiye ve Almanya'da yaşayan Türk çocukların karşılaştırıldıkları bir çalışmada Türkiye'de yaşayan çocukların hastalığının daha ağır seyrettiği saptandı ve çevresel faktörlerin hastalık fenotipine etki edebileceği düşünüldü. Aynı çevrede yaşayan ikiz kardeşlerin farklı klinik bulgulara ve hastalık ağırlığına sahip olması AAA'nın aynı ailede bile kişiye özel farklılıklar gösterdiğini düşündürmektedir (156).

Yine benzer şekilde 2012 yılında yapılan uluslararası bir çalışmada Akdeniz kökenli AAA hastalarında, Avrupa'ya göç ile hastalığın fenotipik özelliklerinin çevreden etkilendiği ve daha hafif bir forma dönüştüğü saptandı (7). Amiloidozun Ermenistan'da sık görülmesine rağmen, Amerika'da yaşayan Ermeniler'de görülmemesi de yine dikkat çekici bir veri olarak gündeme geldi. Yakın dönemde ise metaFMF veri tabanının bulgularına göre hastanın yaşadığı ülkenin amiloidoz gelişiminde en önemli risk faktörü olduğu gösterildi (9). Tüm

bu veriler çevresel faktörlerin de fenotip üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ailevi Akdeniz ateşi başlangıç yaşı 48,5±42,8 ay, tanı yaşı 80,9±47,7 ay, tanı gecikme süresi 32,4±4,9 ay olarak bulunmuştur. AAA tanısı halen geç konulan bir hastalıktır. Çocuk hekimlerinin bu hastalık hakkında farkındalıklarının arttırılması gerekmektedir.

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarının %58'inin ailesinde aynı hastalığa sahip başka bir birey bulunmaktadır. Ailevi Akdeniz ateşi şüphesi olan hastalar değerlendirilirken aile öyküsü çok ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Artralji, bacak ağrısı, topuk ağrısı gibi kas iskelet sistemi yakınmaları AAA hastalarında sık görülen bulgulardır. Bu nedenle hastalarda klasik yakınmaların yanı sıra bu tür şikayetler de ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarının %12.3'ünde eşlik eden başka bir hastalık bulunmaktadır. Klinisyenler bu birliktelikten haberdar olmalı ve hastaları bu açıdan da değerlendirmelidirler.

Koşisin AAA hastalarında etkin bir tedavi şeklidir. Hastaların ilaca yüksek oranda uyum gösterdiği ve yan etkilerinin oldukça düşük olduğu saptanmıştır.

İki ve tek mutasyonu olan hastalar karşılaştırıldığında; iki mutasyonu olanların hastalığı kontrol altına almak için gerekli kolşisin dozunun, PRAS skorunun ve şiddetli hastalık sıklığının daha yüksek olduğu saptandı. Bu sonuçlar iki mutasyonu olan hastaların daha ağır hasta olduklarını düşündürdü.

İki mutasyon taşıyan hastalarda homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların yakınma başlangıç yaşının daha küçük olduğu; bacak ağrısı, topuk ağrısı gibi kas iskelet sistemi yakınmalarının daha fazla olduğu saptandı.

Homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların hastalığı kontrol altına almak için gerekli kolşisin dozunun fazla olduğu, PRAS skorunun yüksek olduğu ve hafif hastalığın bu grupta daha az görüldüğü saptandı. Bu bulgular homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların daha ağır hastalar olduğunu düşündürdü.

Heterozigot M694V mutasyonu olan hastalarda diğer tek mutasyon taşıyan hastalara göre artralji, egzersizle bacak ağrısı ve topuk ağrısı görülme sıklığı daha fazla saptanmıştır. Bu hastalarda klinik, laboratuar ve tedavi sonuçları benzer bulunmuştur.

Genel anlamda M694V mutasyonunun kas iskelet sistemi yakınmalarına yatkınlık oluşturduğu görüldü. Bu mutasyonu taşıyan hastaların bu tür yakınmalar açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

7. ÖZET

Ailevi Akdeniz ateşi otozomal resesif geçişli; tekrarlayan ateş ve peritonit, artrit, plörit gibi poliserözit atakları ile karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır. Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi gibi Akdeniz kökenli toplumlarda sık görülmektedir.

Hastalıkla ilgili gen (MEFV geni) 1997'de iki grup tarafından tanımlanmıştır. Genotiplendirme AAA'nın çok farklı klinik bulgular ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde AAA tanısı ile izlenen hastaların klinik, laboratuar, genetik ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, genotip fenotip ilişkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya 2013-2015 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde AAA tanısı ile izlenen hastalar dahil edildi ve hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Genotip fenotip değerlendirmesi yapmak amacıyla hastalar mutasyon sonuçlarına göre alt gruplara ayrıldı. Hastalar iki mutasyonu ve tek mutasyonu olanlar, 2 mutasyonu olan hastalar; M694V homozigot, M694V/diğer mutasyon, M694V mutasyonu taşımayanlar ve tek mutasyonu olan hastalar; M694V taşıyan ve taşımayanlar olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında demografik, klinik ve laboratuar bulguları, tedavi yanıtı, hastalık ağırlık skoru parametreleri açısından karşılaştırmalar yapıldı.

Çalışmaya AAA tanısı ile izlenen 317 (170 kız, 147 erkek, ortalama yaş 12,5±5,7) hasta dahil edildi.

Hastaların 299'unda genetik inceleme yapılmış; 181'inde (%61) iki mutasyon, 82'sinde (%27) tek mutasyon saptanmıştır. Otuzaltı hastada (%12) mutasyon saptanmamıştır.

İki ve tek mutasyonu olan AAA hastalarının karşılaştırıldığında; iki mutasyonu olan hastaların ailesinde AAA görülme sıklığı, son kullandığı kolşisin dozu, PRAS skoru ve şiddetli hastalık sıklığı oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

İki mutasyonu olan hastalar M694V mutasyonu taşımalarına göre değerlendirildiğinde M694V taşıyan hastalarda ateş semptomunun daha sık olduğu saptandı. Homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların yakınmalarının daha erken yaşta başladığı ve bu hastalarda eşlik eden hastalık, egzersizle bacak ağrısı ve topuk ağrısı görülme sıklığının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Bu hastaların son kullandıkları kolşisin dozları ve PRAS skoru diğer gruplardan anlamlı derecede daha yüksek, hafif PRAS evresi sıklığı ise diğer gruplardan daha düşük saptandı.

M694V heterozigot mutasyonu olan hastalarda artralji, egzersizle bacak ağrısı, topuk ağrısı görülme sıklığı diğer heterozigot mutasyonu olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak AAA'da genotip fenotip ilişkisinin olduğu; özellikle iki mutasyon taşıyan hastaların tek mutasyonu olanlara göre ve homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların diğer iki mutasyon taşıyan hastalara göre daha ağır

hastalar olduğu görüldü. M694V mutasyonunun kas iskelet sistemi yakınmaları ile ilişkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, fenotip, genotip

8. SUMMARY

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive and auto-inflammatory disease, characterized by recurring attacks of fever and polyserositis such as peritonitis, arthritis and pleuritis. It is frequently seen in Mediterranean populations such as Turkish, Armenian, Arabic ve Jewish.

The gene of the disease (MEFV gene) was identified by two groups in1997. Genotyping has showed that FMF is associated with various clinical findings.

The aim of this study was to evaluate the clinical, laboratory, genetical and treatment findings of patients with FMF who were followed in our clinic and to investigate the effect of genotype on phenotype.

Files of patients with FMF, who were followed in Ankara University Medical Faculty Pediatric Rheumatology outpatient clinics between the dates of 2013 and 2015, were evaluated retrospectively.

Patients were classified into subgroups according to genetic results in order to make a genotype - phenotype evaluation. Patients were categorized as having two mutations and one mutation, patients with two mutations were

categorized as having homozygous M694V, M694V/other mutation and without M694V mutation and patients with one mutation were categorized as having and not having M694V. Comparisons were done among groups in terms of demographic, clinical and laboratory findings, treatment response, disease severity scores.

317 patients (170 female, 147 male, average age 12,5 ± 5,7 years) with the diagnosis of FMF were included to the study.

Genetic analysis was done in 299 patients; 181 (61%) had two mutations and 82 (27%) carried one mutation. No mutation was detected in 36 (12%) patients.

Patients with two mutations had more family history of FMF, needed more colchicine inorder to control attacks, had higher PRAS scores and higher frequency of severe disease according to PRAS scores when compared to patients with heterozygous mutations.

Among patients with two mutations; fever was more frequently detected in patients with M694V. Patients with homozygous M694V mutation had disease onset at earlier ages and associated diseases, leg pain and ankle pain were more frequently detected in these patients. Moreover, final colchicine dosages and PRAS scores were found to be higher than other groups and frequency of mild PRAS phase was found to be lower in these patients. Patients with heterozygous M694V mutation had increased frequency of arthralgia, leg pain and ankle pain

when compared to patients with other heterozygous mutations.

As a conclusion, there seems to be a genotype – phenotype relation in patients with FMF; especially patients with two mutations when compared to patients with one mutation and patients with homozygous M694V mutations with regard to those having other two mutations had more severe disease. M694V mutation was found to be a susceptibility factor for musculoskeletal system complaints.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, fenotype, genotype

9. KAYNAKLAR

1.Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, La Regina M, Gasbarrini G, Manna R. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*. 2009; 76: 227-233.

2.Lidar M, Livneh A.Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007; 65: 318-324.

3.Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HM. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM*. 1999; 92: 309-318.

4.Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever. *Curr Rheumatol Rev*. 2006; 2: 101-108.

5.Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E,Ozen S, Topaloglu R, Yılmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84: 1-11.

6.Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 223-229.

7.Lidar M, Yonath H, Shechter N, Sikron F, Sadetzki S, Langevitz P, Livneh A, Pras E. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 72-76.

8.Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, Danon Y, Lotan R, Ogur G, Sirin A, Schlezinger M, Halpern GJ, Schwabe A, Kastner D, Rotter JI, Fischel-Ghodsian N. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean

fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet*. 1999; 7: 287-292.

9.Touitou I. Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, Yalçinkaya F, Ozen S, Majeed H, Ozdogan H, Kastner D, Booth D, Ben-Chetrit E, Pugnère D, Michelon C, Séguret F, Gershoni-Baruch R; International Study Group for Phenotype-Genotype Correlation in Familial Mediterranean Fever. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1706-1712.

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

11.Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 853-859.

12.Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology*. 2004; 43: 410-415.

13.Janeway TC MH. An unusual paroxysmal syndrome probably allied to recurrent vomiting with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys.* 1908; 23: 504-518.

14.Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Gastroenterology*. 1949; 12: 234-247.

15.N. A. Ailevi Akdeniz Ateşi Dünya, ülkemiz ve çocuklar açısından konuya bakış. *Klinik gelişim*. 1991; 4: 930-935.

16.Barakat MH KA, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs--a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986; 60: 837-847.

17.Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı. *Türk Tıp Cem Mec.* 1946; 12.

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: 239-244.

19.Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med.* 1958; 102: 50-71.

20.Mamou H, Cattan R. The periodic disease. *Sem Hop.* 1952; 28: 1062-1070.

21.Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med*. 1961; 107: 539-550.

22.Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972; 287: 1302.

23.Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul.* 1972; 5: 44-49.

24.French FMFConsortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997; 17: 25-31.

25.Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* 1997; 90: 797-807.

26.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: 634-637.

27.Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ, Oddoux C, Wood G, Azzaro MP, Palumbo G, Giustolisi R, Pras M, Ostrer H, Kastner DL. 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: 949-962.

28.Shohat T, Shohat M, Tyan DB, Wang SJ, Sparkes RS, Schwabe AD, Rotter JI. Familial Mediterranean fever-linkage studies with genetic markers on chromosome 6. *Tissue Antigens.* 1990; 36: 103-107.

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

30.Shohat M, Bu X, Shohat T, Fischel-Ghodsian N, Magal N, Nakamura Y, Schwabe AD, Schlezinger M, Danon Y, Rotter JI. The gene for familial

Mediterranean fever in both Armenians and non-Ashkenazi Jews is linked to the alpha-globin complex on 16p: evidence for locus homogeneity. *Am J Hum Genet.* 1992; 51: 1349-1354.

31.Shohat T, Shohat M, Petersen GM, Sparkes RS, Langfield D, Bickal J, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JI. Genetic marker family studies in familial Mediterranean fever (FMF) in Armenians. *Clin Genet.* 1990; 38: 332-339.

32.Gruberg L, Thaler M, Rozenman J, Bank I, Pras M. Nocardia asteroides infection complicating rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991; 18: 459-461.

33.Shohat M, Shohat T, Rotter JI, Schlesinger M, Petersen GM, Pribyl T, Sack G, Schwabe AD, Korenberg JR. Serum amyloid A and P protein genes in familial Mediterranean fever. *Genomics.* 1990; 8: 83-89.

34.Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE, Jr., Prosen L, Dean M, Steinberg AD, Pras M, Kastner DL. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Eng J Med.* 1992; 326: 1509-1513.

35.Masumoto J, Dowds TA, Schaner P, Chen FF, Ogura Y, Li M, Zhu L, Katsuyama T, Sagara J, Taniguchi S, Gumucio DL, Núñez G, Inohara N. ASC is an activating adaptor for NF-kappa B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 303: 69-73.

36.Stehlik C, Lee SH, Dorfleutner A, Stassinopoulos A, Sagara J, Reed JC. Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain is a regulator of procaspase-1 activation. *J Immunol.* 2003; 171: 6154-6163.

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

38.Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet.* 1995; 55: 311-314.

39.Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform

triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* 2002; 10: 417-426.

40.Pras M. Cloning of the familial Mediterranean fever gene: expectations for learning about the pathogenesis of amyloid A amyloidosis. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1998; 28: 343-354.

41.Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol.* 1998; 27: 92-97.

42.Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner DL, Matzner Y. Diagnosis of familial Mediterranean fever by a molecular genetics method. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 539-542.

43.Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, Kingma DW, Horwitz ME, Mansfield E, Holland SM, O'Shea JJ, Rosenberg HF,Malech HL, Kastner DL.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.

44.Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, Richards N, Babcock C, Schaller M, Cesena T. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20: 45-53.

45.Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*. 2009; 146: 467-478.

46.Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene--cloned at last. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1548-1549.

47.Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1999; 26: 1983-1986.

48.Notarnicola C, Didelot MN, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun.* 2002; 3: 43-45.

49.Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *HospPract.* 1998; 33: 131-134, 139-40, 143-146 passim.

50.Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1998; 25: 2445-2449.

51.Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1998; 351: 659-664.

52.Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006; 26: 489-496.

53.Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1748-1757.

54.Matzner Y. Biologic and clinical advances in familial Mediterranean fever. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1995; 18: 197-205.

55.Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Arslan S. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr.* 1997; 156: 619-623.

56.Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52: 577-609, vii

57.Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, Pras M.The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1996; 26: 612-627.

58.Samuels J1 AI, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial Mediterranean 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: 268-297.

59.Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1984; 311: 287-290.

60.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: 836-838.

61.Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever--a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19: 199-213.

62.Reissman P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever. *World J Surg.* 1994; 18: 139-41.

63.Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2594-2604.

64.Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve Diğer Otoenflamatuar Hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41: 9-17.

65.Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shanin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil.* 1977; 16: 102-106.

66.Yalçinkaya F, Tekin M, Tümer N, Ozkaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Br J Rheumatol.* 1997; 36: 1228-1230.

67.Salai M, Zemmer D, Segal E, Corat A, Heyman Z, Davidson B, Langevitz P, Livneh A. Chronic massive knee effusion in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1997; 27: 169-172.

68.Kasapçopur Ö, Özdogan H. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Dirim.* 2006; 81: 197-205.

69.Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Chest Med.* 2002; 23: 505-511.

70.Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM.* 1997; 90: 643-647.

71.Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis and rheum.* 2009; 61: 1447-1453.

72.Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000; 14: 477-498.

73.Familial Mediterranean Fever. Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology 7 th edition: 1775-1778.

74.Schapira D LR, Nahir M, Lorber M, Scharf Y. Severe myalgia in familial Mediterranean fever: clinical and ultrastructural aspects. *Ann Rheum Dis.* 1988; 47: 80-83.

75.Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1994; 21: 1708-1709.

76.Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg.* 1994; 81: 894-896.

77.Gokalp HZ, Baskaya MK, Aydin V. Pseudotumor cerebri with familial Mediterranean fever. *Clin Neurol Neurosurg*. 1992; 94: 261-263.

78.Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol.* 1993; 9: 301-302.

79.Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet and Gynaecol*. 1987; 94: 1186-1191.

80.Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol.* 1992; 28: 245-246.

81.Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, Mat C, Yazici H. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1997; 24: 323-327.

82.Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr*. 2003; 143: 658-661.

83.Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapcopur O,Ugüten D,Soy D, Kara N, Uncu N, Arisoy N, Ekim M. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol.* 2008; 35: 2427-2429.

84.Yalçinkaya F, Ozçakar ZB, Kasapçopur O, Oztürk A, Akar N, Bakkaloğlu A, Arisoy N, Ekim M, Ozen S. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. *J Pediatr.* 2007; 151: 675-678.

85.Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet.* 2000; 355: 378-379.

86.Uslu N, Yüce A, Demir H, Saltik-Temizel IN, Usta Y, Yilmaz E, Beşbaş N, Gürakan F, Ozen H, Ozen S.The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkishchildren. *Dig Dis Sci*. 2010; 55: 3488-3494.

87.Sari S, Egritas O, Dalgic B. The familial Mediterranean fever (MEFV) gene may be a modifier factor of inflammatory bowel disease in infancy. *Eur J Pediatr*. 2008; 167: 391-393.

88.Kuloglu Z, Kansu A, Ustundag G, Birsin Ozcakar Z, Ensari A, Ekim M. An infant with severe refractory Crohn's disease and homozygous MEFV mutation who dramatically responded to colchicine. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 783-785.

89.Ben-Chetrit E, Yazici H. Thoughts on the proposed links between Behcet's disease and familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20: 1-2.

90.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: 1804-1811.

91.Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1879-1885.

92.Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17: 586-599.

93.Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB,Aktay N,Cakar N,Düzova A, Kasapçopur O, Elhan AH, Doganay B, Ekim M, Kara N, Uncu N, Bakkaloglu A. A new set of

criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48: 395-398.

94.Kondi A, Hentgen V, Piram M, Letierce A, Guillaume-Czitrom S, Kone-Paut I. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology.* 2010; 49: 2200-2203.

95.Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Bilgic AE, Uncu N, Kara N, Ekim M, Kasapçopur O Application of the new pediatric criteria and Tel Hashomer criteria in heterozygous patients with clinical features of FMF. *Eur J Pediatr.* 2011; 170: 1055-1057.

96.Saatci U, Ozdemir S, Ozen S, Bakkaloglu A. Serum concentration and urinary excretion of beta 2-microglobulin and microalbuminuria in familial Mediterranean fever. *Arch Dis Child.* 1994; 70: 27-29.

97.Gang N, Drenth JP, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M, van der Meer JW, Livneh A. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1999; 26: 890-897.

98.Tunca M, Kirkali G, Soyturk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1999; 353: 1415.

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

100. Acar Ç.B YF, Ekim M. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezi. *Türkiye Klinikleri.* 2006; 15: 151-155.

101.Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, Rabinovitz E, Livneh A. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35: 57-64.

102.Pras E, Livneh A, Balow JE Jr. Pras E, Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 1998; 75: 216-219.

103.Pras M, Gafni J, Jacob ET, Cabili S, Zemer D, Sohar E. Recent advances in familial Mediterranean fever. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1984; 13: 261-270.

104.Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, Teillac-Hamel D, Fischer A, de Saint Basile G. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet*. 2002; 71: 198-203.

105.Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet.* 2001; 29: 301-305.

106.Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine(Baltimore).* 1994; 73: 133-144.

107.Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, Beckmann JS, van der Meer JW, Delpech M. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet.* 1999; 22: 178-181.

108.McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72: 806-817.

109.Cuisset L, Drenth JP, Berthelot JM, Meyrier A, Vaudour G, Watts RA, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet.* 1999; 65: 1054-1059.

110.Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, Pelkonnen P, Chevrant-Breton J, Ansell BM. A chronic, infantile,

neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987; 66: 57-68.

111.Friman C, Pettersson T. Amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1996; 8: 62-71.

112.Grateau G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12: 61-64.

113.Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci.* 1968; 4: 995-999.

114.Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med.* 2005; 5: 87-98.

115.Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 14-17.

116.Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, Loiselet J, Megarbane A. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet.* 2004; 5: 4.

117.Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arik N, Yasavul U, Turgan C, Caglar S. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Kidney Int.* 1993; 44: 834-836.

118.Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, Koné-Paut I. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 163-169.

119.Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, Taştan H, Koçak H, Ozkaya N, Elhan AH. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39: 67-72.

120.Yalcinkaya F, Akar N, Misirlioglu M. Familial Mediterranean fever--amyloidosis and the Val726Ala mutation. *N Engl J Med.* 1998; 338: 393-394.

121.Stix B, Kahne T, Sletten K, Raynes J, Roessner A, Rocken C. Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases -1, -2, and -3. *Am J Pathol*. 2001; 159: 561-570.

122.Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakioglu S, Ataman R, Akpolat T, Ok E, Sen S, Düsünsel R, Evrenkaya R, Akoglu E. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 2003-2005.

123.Blum A, Sohar E. The diagnosis of amyloidosis. Ancillary procedures. *Lancet.* 1962; 1: 721-724.

124.Ozkaya N, Yalcinkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2003; 22: 314-317.

125.Malkinson FD. Colchicine. New uses of an old, old drug. *Arch Dermatol.* 1982; 118: 453-457.

126.Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Perez Tamayo R, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med.* 1988; 318: 1709-1713.

127.Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum.* 1998; 28: 48-59.

128.Ozen S, Uckan D, Baskin E, Besbas N, Okur H, Saatci U, Bakkaloglu A. Increased neutrophil apoptosis during attacks of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19: 68-71.

129.Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr.* 1993; 82: 705-706.

130.Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, Schaefer C, Stojanov S, Timmann C, Keitzer R, Ozdogan H, Ozen S. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics.* 2007; 119: 474-483.

131.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.

132.Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. *Emerg Med J.* 2002; 19: 265-267.

133.Savgan-Gurol E, Kasapcopur O, Hatemi S, Ercan O, Caliskan S, Sever L, Ozdogan H, Arisoy N. Growth and IGF-1 levels of children with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Clinical and experimental rheumatology.* 2001; 19: 72-75.

134.Berkenstadt 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.

135.Cakar N, Yalcinkaya F, Ozkaya N, Tekin M, Akar N, Kocak H, Misirlioğlu M, Akar E, Tümer N. Familial Mediterranean fever (FMF)-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19: 63-67.

136.Oner A, Erdogan O, Demircin G, Bulbul M, Memis L. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 521-526.

137.Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron*. 1992; 60: 418-422.

138.Sever MS, Turkmen A, Sahin S, Yildiz A, Ecder T, Kayacan MS, Nane I, Aydin AE, Eldegez U. Renal transplantation in amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Transplant Proc*. 2001; 33: 3392-3393.

139.Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20: 43-44.

140.Daysal S, Akcil G, Goker B, Haznedaroglu S, Ercan N, Ozturk MA. Infliximab therapy in a patient with familial Mediterranean fever and chronic hip arthritis. *Arthritis and rheum.* 2005; 53: 146-147.

141.Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: 41-44.

142.Mitroulis I, Papadopoulos VP, Konstantinidis T, Ritis K. Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient. *Neth J Med.* 2008; 66: 489-491.

143.Vasques Godinho FM, Parreira Santos MJ, Canas da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 647-648.

144.Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D, Tassi S, Brisca G, Carta S, Delfino L, Ferlito F, Pelagatti MA, Caroli F, Buoncompagni A, Viola S, Loy A, Sironi M,Vecchi A, Ravelli A, Martini A, Rubartelli A. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheum.* 2008; 58: 1505-1515.

145.Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behcet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 284-286.

146.Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 695-696.

147.Ozcakar ZB, Ozdel S, Yilmaz S, Kurt-Sukur ED, Ekim M, Yalcinkaya F. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol.* 2016; 35: 441-446.

148.Albayrak F, Selcuk NY, Odabas AR, Cetinkaya R, Pirim I. Genotype-phenotype correlation in patients with familial Mediterranean fever in East Anatolia (Turkey). *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010; 14: 325-328.

149.Etem EO, Deveci SD, Erol D, Yuce H, Elyas H. Familial mediterranean Fever: a retrospective clinical and molecular study in the East of anatolia region of Turkey. *Open Rheumatol J.* 2010; 4: 1-6.

150.Akar S, Yuksel F, Tunca M, Soysal O, Solmaz D, Gerdan V, Celik A, Sen G, Onen F, Akkoc N. Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine.* 2012; 91: 131-136.

151.Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003; 30: 185-190.

152.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 Paediatr Child Health.* 2009; 45: 641-645.

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

154.Caglayan AO, Demiryilmaz F, Ozyazgan I, Gumus H. MEFV gene compound heterozygous mutations in familial Mediterranean fever phenotype: a retrospective clinical and molecular study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 2520-2523.

155.Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, Pras M, Pras E. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 1862-1866.

156.Giese A, Ornek A, Kilic L, Kurucay M, Sendur SN, Lainka E, Henning BF. Disease severity in adult patients of Turkish ancestry with familial mediterranean fever living in Germany or Turkey. Does the country of residence affect the course of the disease? *J Clin Rheumatol.* 2013; 19: 246-251.

157.Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatr*. 2012; 161: 1142-1146.

158.Makay B, Turkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2009; 28: 975-978.

159.Ergüven M ÜR, Cebeci A N, Pelit M. Ailevî Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 283-290.

160.Türkiye nüfüs ve sağlık araştırması 2008, http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2008/.

161.Kone Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology.* 2000; 39: 1275-1279.

162.Inal A, Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatol Int.* 2009; 29: 1279-1285.

163.Kasifoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med*. 2009; 48: 523-526.

164.Yazıcı H ÖH. Familial Mediterranean fever in Turkey. *International conference on FMF (abstract book).* 1997: 66-71.

165.Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soytürk M, Akar S, Tunca M, Hawkins PN. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45: 746-750.

166.Cattan D, Delpech M. Fievre mediterraneenne familiale (maladie periodique) *Hepato-Gastro & Oncologie Digestive.* 1996; 3: 369-376.

167.Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, Pras E. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid.* 1999; 6: 1-6.

168.Doganavsargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Klin Rom.* 1999: 467-474.

169.Touitou I, Ben-Chetrit E, Notarnicola C, Domingo C, Dewalle M, Dross C, Dupont M, Demaille J, Rosner I, Rozenbaum M. Familial Mediterranean fever

clinical and genetic features in Druzes and in Iraqi Jews: a preliminary study. *J Rheumatol.* 1998; 25: 916-919.

170.Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N, Akcakus M, Tastan H, Matzner Y. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Hum Mutat.* 2000; 15: 118-119.

171.Berdeli A, Cura A, Mir S, Serdaroglu E, Ozkayin N. MEFV gene mutations in children with familial mediterranean fever. *BANTAO Journal.* 2003; 1: 13.

172.Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, Koné-Paut I, Polat A, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Finetti M, Quartier P, Papadopoulou-Alataki E, Al-Mayouf SM, Fabio G, Gallizzi R, Cantarini L, Frenkel J, Nielsen S, Hofer M, Insalaco A, Acikel C, Ozdogan H, Martini A, Ruperto N, Gattorno M; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Eurofever Project. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 662-667.

173.Pras E, Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Migdal A, Padeh S. Genotype-phenotype correlation in familial mediterranean fever (a preliminary report). Familial Mediterranean Fever. *Tel Aviv: Freund Publishing House*. 1997; 260-264.

174.Chen X, Fischel-Ghodsian N, Cercek A, Hamon M, Ogur G, Lotan R, Danon Y, Shohat M. Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mutat.* 1998; 11: 456-460.

175.Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs--a study of 175 patients and review of the literature *Q J Med.* 1986; 60: 837-847.

176.Majeed HA, El-Shanti H, Al-Khateeb MS, Rabaiha ZA. Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 31: 371-376.

177.Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Cattan D, Bernot A, Dross C, Dupont M, Notarnicola C, Levy M, Rosner I, Demaille J,Touitou I. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet.* 1998; 6: 95-97.

178.Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P, Ayvazyan A, Kouyoumdjian JC, Ajrapetyan H, Delpech M, Goossens M,Dodé C, Grateau G, Amselem S. MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.* 1999; 65: 88-97.

179.Brik R Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: Clinical ant genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics.* 1999; 103: 70.

180.Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, Kastner DL, Pras M, Pras E. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2000; 27: 1703-1707.

181.Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int.* 2005; 25: 255-259.

182.Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr*. 1996; 155: 540-544.

183.Tekin M, Yalcinkaya F, Cakar N, Akar N, Misirlioglu M, Taştan H, Tümer N. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet.* 2000; 57: 430-434.

184.Jarjour RA, Al-Berrawi S. Familial Mediterranean fever in Syrian children: phenotype-genotype correlation. *Rheumatol Int.* 2015; 35: 629-634.

10. EKLER

Ek 1. Ailevi Akdeniz Ateşi Hasta Kayit Formu

Form doldurma tarihi: **Adres:**
Formu dolduran kişi: **Tel. No:**
Adı-Soyadı: **Memleket (Anne-Baba):**
Dosya No: **Mutasyon:**
Cinsiyet: **VA/Boy:**
Yaş (DT):
Eşlik eden hastalık:
Appendektomi: **Var / Yok**
Anne-baba akrabalık: **Var / Yok**
Ailede AAA öyküsü: **Var / Yok**
Varsa (kimler):
Mutasyon:
Ailede böbrek hastalığı/yetmezliği öyküsü: **Var / Yok**
Doktora başvurma nedeni:
Yakınmaların başlama yaşı (Tarih):
Kolşisin başlama yaşı (Tarih):
Tanı gecikmesi: **Var / Yok**
Kolşisin kullanma süresi:
Tedaviye uyum: Tam Kısmi Uyumsuz

KÖ atak sırasındaki yakınmalar:	**Var/Yok**	**Sıklığı (yılda)**	**Süresi (saat)**
Karın ağrısı:			
Göğüs ağrısı:			
Ateş:			
Erizipel:			
Kas ağrısı:			
Eklem: Artrit			
Artralji			
Perikardit:			

Klasik atağı tarif ediniz, farklı bulgular varsa belirtiniz: (ataklarda aynı anda bulunan bulgular/her atakta farklı olan bulgular)

Egzersizle bacak ağrısı: Tanı öncesi: **Var / Yok** Tanı sonrası: **Var / Yok**
Uzamış febril myalji: Tanı öncesi: **Var / Yok** Tanı sonrası: **Var / Yok**
Topuk ağrısı: Tanı öncesi: **Var / Yok** Tanı sonrası: **Var / Yok**
Uzamış artrit: Tanı öncesi: **Var / Yok** Tanı sonrası: **Var / Yok**
Mızmız çocuk: Tanı öncesi: **Var / Yok** Tanı sonrası: **Var / Yok**
Vaskülit (HSP/PAN): Tanı öncesi: **Var / Yok** Tanı sonrası: **Var / Yok**
Proteinüri/Amiloidoz: Tanı öncesi**: Var / Yok** Tanı sonrası: **Var / Yok**

TANI ÖNCESİ:

	Hb	BK	EÇH	CRP	Fibrinojen	SAA
Atak						
Atak arası (yakınmna ve enfeksiyon yokken)						

KS atak sırasındaki yakınmalar: **Var/Yok** **Sıklığı (yılda)** **Süresi (saat)**

Karın ağrısı:
Göğüs ağrısı:
Ateş:
Erizipel:
Kas ağrısı:
Eklem: Artrit
Artralji
Perikardit:

Kolşisin başlangıç dozu: VA: mg/gün: mg/kg/gün: mg/m²/gün:

Kolşisin dozu arttırma nedeni, zamanı ve dozu (1):

Kolşisin dozu arttırma nedeni, zamanı ve dozu (2):

(Nedenler: sık atak aralarda AFR yük proteinüri diğer)

Son kolşisin dozu: mg/gün: mg/kg/gün: mg/m²/gün:

TANI SONRASI:

	Hb	BK	EÇH	CRP	Fibrinojen	SAA
Atak						
Atak arası (yakınmna ve enfeksiyon yokken)						

Sonuç: a) Atak yok (Süresi:)
b) Atak var:Azalma yüzdesi: %
c) Atak sıklığında hiç değişiklik yok

Atak arası AFY: Normal Yüksek
Kolşisin yan etkileri: Var (,süresi:) / Yok
Hastalık ağırlık skoru:

PARAMETRE	ÖZELLİK	SKOR
Hastalık başlangıç yaşı(yıl)	11-20	2
	3-10	3
	<3	4
Ayda geçirilen atak sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
ELE		2
Amiloidoz		3
Kolşisin dozu(mg/m^2)	<1	0
	1	1
	>1	2
	>2 mg/gün*	3

*Yanıtsız 3-5: Hafif 6-8: Orta ≥9: Ağır