



**AİLESEL AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Ebru ELMAS

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR 2015

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK
VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Ebru ELMAS

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ

AFYONKARAHİSAR 2015

Tez Başlığı : Ailesel Akdeniz Ateşli Çocukların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Ebru ELMAS

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ayřegöl BÜKÜLMEZ

Tez Savunma Tarihi: 21.08.2015

İşbu çalışma jürimiz tarafından ÇOCUK SAğLIğI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAřKAN

Doç. Dr. Tolga Altuđ şEN

ÜYE

Doç. Dr. Ayřegöl BÜKÜLMEZ

ÜYE

Doç. Dr. Ahmet Afřin KUNDAK

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Ahmet SONGUR

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı yapan ve hazırlanması sürecinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilimsel yaklaşımını örnek almaya çalıştığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ'e, tez konusunu ve çalışmayı planlayan Prof. Dr. Gülay DEMİRCİN'e, istatistik analizlerinde yardımcı olan Prof. Dr. İsmet Doğan ve Arş. Gör. Dr. Hanife Üzel Taş'a ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, bana anlayış ve sabır göstermeye çalışan sevgili eşim Uzm. Dr. Muhsin ELMAS'a, ailesine, her zaman beni destekleyen aileme ve bana sabrı öğreten, umut ve neşe kaynağı çocuklarıma en içten teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	3
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR	IV
ŞEKİLLER	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
I-GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM.....	2
2.2. TARİHÇE	2
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.4. GENETİK	3
2.5. PATOGENEZ	5
2.6. KLİNİK BULGULAR	7
2.6.1. ATEŞ.....	8
2.6.2. KARIN AĞRISI.....	8
2.6.3. EKLEM AĞRISI.....	9
2.6.4. GÖĞÜS AĞRISI.....	10
2.6.5. KAS BULGULARI.....	10
2.6.6. CİLT TUTULUMU	11
2.6.7. VASKÜLİT.....	11
2.6.8. SKROTAL TUTULUM.....	12
2.6.9. NÖROLOJİK TUTULUM.....	12
2.6.10. SPLENOMEGALİ, HEPATOMEGALİ.....	12
2.6.11. LENF NODU TUTULUMU.....	13
2.6.12. AMİLOİDOZ	13
2.7. LABORATUVAR BULGULARI	15
2.8. TANI	15
2.9. GENETİK TANI.....	18
2.10. AYIRICI TANI.....	18
2.10.1. PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI	19
2.11. TEDAVİ.....	22
VI. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28

2.2. ETİK DEĞERLENDİRME.....	28
V. BULGULAR	29
V. TARTIŞMA	45
VI. SONUÇLAR.....	56
VII. ÖZET.....	59
VIII. SUMMARY	60
IX. KAYNAKLAR	62
X. EKLER.....	74



TABLÖLAR

Tablo 1. AAA’da Tel Hashomer Tanı Kriterleri

Tablo 2. Livneh ve arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri

Tablo 3. Peryodik ateş sendromlarının özellikleri

Tablo 4. Pras hastalık şiddet skorlaması

Tablo 5. Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri

Tablo 6. Hastaların başvuru, şikayet ve tanı yaşları,

Tablo 7. Hastaların memleket dağılımı

Tablo 8. Hastaların anne-babaları arasındaki akrabalık durumları ve ailevi özellikleri

Tablo 9. Hastaların vücut ağırlığı ve boy persentil dağılımları

Tablo 10. Hastaların klinik bulguları ve cinsiyete göre dağılımı

Tablo 11. Atak sıklığı ile cinsiyet ve şikayet başlama yaşının karşılaştırılması

Tablo 12. Atak süresi ile cinsiyet ve şikayet başlama yaşının karşılaştırılması

Tablo 13. Sık görülen klinik bulgular ve şikayet başlama yaş grupları

Tablo 14. Hastaların atak dışı ve atak anı akut faz reaktanları (AFR)

Tablo 15. Hastaların genotip dağılımları

Tablo 16. Mutasyonların hastalığın başlangıç yaşı ile ilişkisi

Tablo 17. Klinik bulguların mutasyon durumu ile ilişkisi

Tablo 18. Klinik bulgular ile en sık görülen M694V homozigot mutasyon ve diğer mutasyonların ilişkisi

Tablo 19. Hastaların akut faz reaktanları ve mutasyon durumları arasındaki ilişki

ŞEKİLLER

Şekil 1. MEFV geninin yapısı ve mutasyonların gen üzerindeki dağılımı

Şekil 2. Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi

Şekil 3. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular

Şekil 4. Hastaların şikayet başlama ve tanı alma yaşı

Şekil 5. En sık görülen klinik bulguların ateşle birlikteliği

Şekil 6. Mutasyonların cinsiyete göre dağılımı

Şekil 7. Mutasyon durumu ve cinsiyete göre dağılımı

Şekil 8. Mutasyon durumu ve şikayet başlama yaş grupları

Şekil 9. Ailede AAA öyküsü olanlarda mutasyon durumunun dağılımı

Şekil 10. Mutasyon durumu ve atak süresi arasındaki ilişki

KISALTMALAR LİSTESİ

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
ASC	: Apoptosis-associated speck like protein with a CARD
CAPS	: Cryoprin-Associated Periodik Sendrom
CARD	: Caspase recruitment domain
CRP	: C-reaktif protein
DAMP	: Damage-Associated Molecular Pattern
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FCAS	: Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendromlar
FMF	: Familial Mediterranean Fever
HIDS	: Hiperimmünglobulin D sendromu
HSP	: Henoch-Schönlein Purpurası
IL	: interlökin
MDP	: Muramyl dipeptit
MEFV	: Mediterranean Fever
MKD	: Mevalonat Kinaz eksikliği
MVK	: Mevalonat Kinaz
MWS	: Muckle-Weels Sendromu
NF-κB	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NOD2	: Nucleotide-binding oligomerization domain protein 2
NOMID	: Neonatal Başlangıçlı Multisistem Otoinflamatuvar Hastalık
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PAMP	: pathogen associated molecular pattern
PAPA	: Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akne
PyD	: Pyrin domain
PFAPA	: peryodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit sendromu
PSTPIP1	: prolin-serin-treonin fosfat interacting protein 1
SAA	: Serum amyloid- associated protein
TNFR1	: TNF reseptör 1
TRAPS	: Tumor nekrozis faktör alfa reseptör-1 ilişkili sendrom

I-GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan, çoğu kez ateş yüksekliğinin eşlik ettiği periton, sinovya, plevra ve nadiren de perikardın tutulduğu 6-96 saat süren ve kendi kendine iyileşen akut inflamasyon atakları ile ortaya çıkan otozomal resesif geçişli ve etnik kökenli bir hastalıktır (1). Hastalık özellikle Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında sık görülmektedir (2,3).

Hastalık ilk kez 1908 yılında tanımlanmış (4), 1954 yılında “Ailesel Akdeniz Ateşi” olarak adlandırılmış ve 1961’de otosomal resesif kalıtıldığı gösterilmiştir (5). Tanı kriterleri 1994 yılında erişkinlerde belirlenmiştir (6). Hastalığa ait MEFV geni ise 1997 yılında klonlanmıştır (7). Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından 2009 yılında AAA’da pediatrik tanı kriterleri tanımlanmış ve daha az semptomla daha kesin tanı konulabileceği ifade edilmiştir (8).

AAA’de bulgular çoğunlukla yaşamın ilk 20 yılında ortaya çıkmaktadır. Ancak bu bulgular başta enfeksiyonlar olmak üzere pek çok hastalıkta görülebildiğinden kolaylıkla gözden kaçabilir. Hastalığın belirli tanı kriterleri bulunsa da kesin bir tanı yöntemi olmadığından, tanı ancak AAA’nin iyi bilinmesi ve şüphe edilmesi ile konulabilir. Erken tanı ve tedavi ile hastalar bir ömür boyu normal ve kaliteli bir yaşam sürebilirken, tanıdaki gecikme hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilmektedir. Hastalığın en ciddi sonucu olan renal amiloidoz proteinüri ile başlayan, son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.(5-7,9,10-12)

Bu çalışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde izlenen AAA’li çocukların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmek, genotip dağılımlarını ve genotip-fenotip ilişkilerini incelemek, bölgesel farklılık olup olmadığına bakmak, bu konuda aile hekimlerini ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarını bilgilendirerek bölgedeki AAA’li hastaların daha kolay ve geç kalmadan tanımlanmasını sağlamak ve bölgede AAA’ne bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak amaçlanmıştır.

II.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) 6-96 saat içerisinde kendiliğinden düzelen ve tekrarlayan ataklarla seyreden, genellikle ateşin ve ağrının eşlik ettiği periton, plevra ya da sinoviyal inflamasyon ve/veya deri döküntüleri ile karakterize otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). Hastalık özellikle; Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında sık görülmektedir (2,3). Hastalığın Türklerde görülme sıklığı 1/1000 olarak bildirilmiştir (11).

2.2. TARİHÇE

Kesin olmamakla birlikte hastalığın ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal (4) tarafından tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki Yahudi bir kız çocuğun bildirilmesi ile tanımlandığı kabul edilmektedir. 1945 yılında Siegel (12) tarafından kendisinde ve 10 Ashkenazi Yahudisi'nde benzer şikayetlerin olması üzerine, bu olgular tartışılmış ve " Benign Paroksizmal Peritonit " adı ile ayrı bir klinik tablo olarak tanımlanmış ve yayınlanmıştır.

1946 yılında A. Marmaralı tarafından Türkiye'den " Garip bir Karın Ağrısı Sendromu" adı ile ilk AAA hastası bildirilmiştir (13). 1948 yılında Riemann tarafından "Periyodik Hastalık" tanımlaması yapılırken, Catton ve Mammou tarafından 1951'de hastalığın ailevi olduğu, 1956'da ise bu hastalarda amiloidoz gelişebileceği bildirilmiştir (14)

İsrail'li araştırmacı Sohar ve Heller 1955-1958 yıllarında hastalığı ayrıntılı olarak tanımlamışlar ve daha çok Akdeniz kökenli halklarda görüldüğü için "Familial Medierrenean Fever" olarak adlandırmışlardır. (5). Ve aynı araştırmacılar tarafından 1961'de hastalığın otozomal resesif kalıtıldığı gösterilmiştir (15).

İlk kez 1972 yılında Goldfinger ve Emir Özkan tarafından AAA tedavisinde kolşisinin faydaları ortaya konulmuştur (16,17). 1997 yılında

birbirinden farklı iki grup bu hastalıktan sorumlu olan “Mediterranean Fever” (MEFV) genini tanımlamışlardır. Bu genin tanımlanması hastalığın anlaşılması ve tedavisinde bir kilometre taşıdır (6,7).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

AAA’ne özellikle Türkler, Askenazi Yahudileri, Sephardik Yahudileri, Araplar, Ermeniler gibi Doğu Akdeniz havzasında yaşayan bazı etnik gruplarda daha sık rastlanmaktadır. AAA 20. yüzyılda yaşanan yoğun kıtalar arası göçlere bağlı olarak tüm dünya çapında yaygın olarak görülebilen bir hastalık haline gelmiş ve Japonya, İtalya, Fransa, Almanya, Avustralya, Polonya ve Brezilya’dan da AAA hastaları bildirilmiştir (2,3).

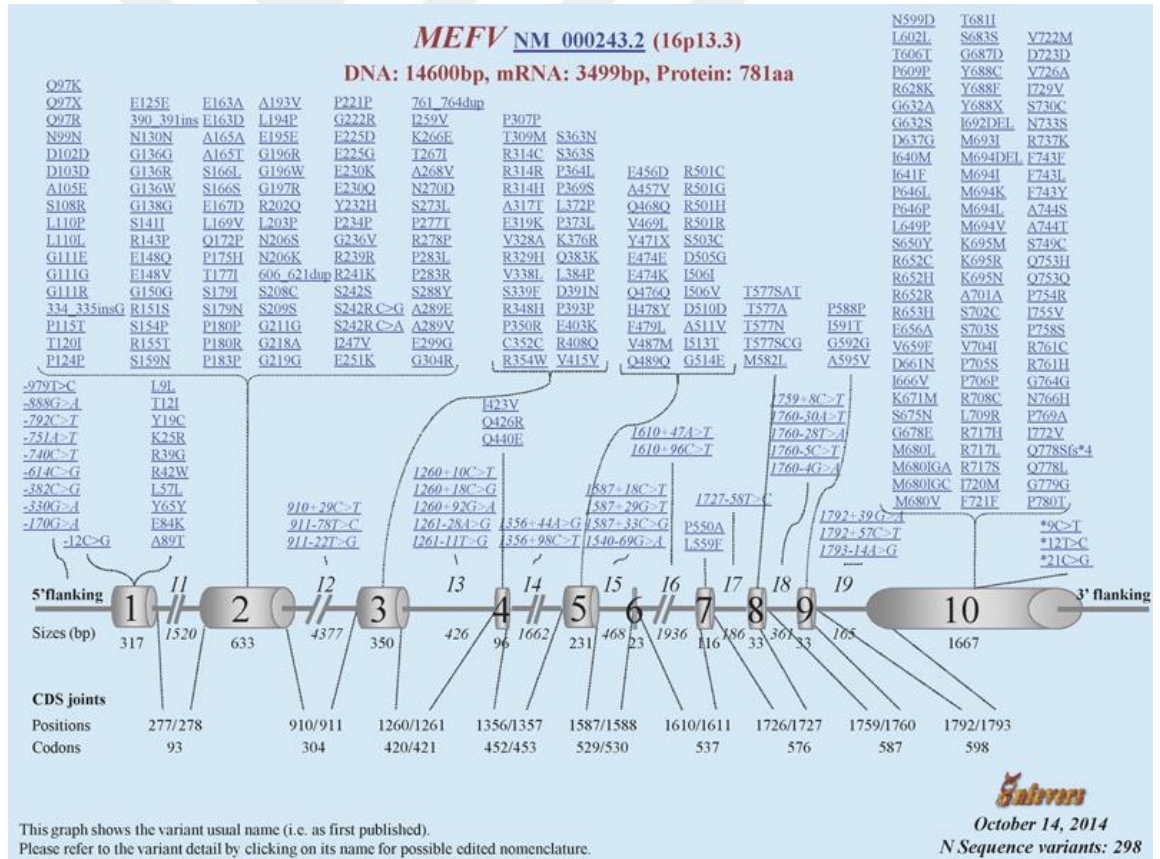
Özellikle Kuzey Afrika’lı Sefardik Yahudiler (Endülüs,İspanya) hastalığın en şiddetli seyrettiği, amiloidozun en sık görüldüğü (1/256-1/500) gruptur (18). Taşıyıcı sıklığı Türklerde 1/5, Ermenilerde 1/3, ve Sefardik Yahudilerde 1/5 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır (19). Hastalığın Türklerde görülme sıklığı 1/1073 olarak bildirilirken hastalıktan etkilenenlerin çoğunluğunu, Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, kökleri Ankara, Tokat, Sivas, Kayseri gibi İç Anadolu; Kastamonu, Sinop gibi Batı Karadeniz; Gümüşhane, Giresun, Bayburt gibi Doğu Karadeniz; Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi doğu Anadolu’ya dayanan bireyler oluşturmaktadır (11, 20).

2.4. GENETİK

1992 yılında 16. kromozomun kısa kolu üzerinde (16p13.3) lokalize olduğu saptanan Mediterranean Fever (MEFV) geninin 1997 yılında moleküler dizisi bulunmuştur. MEFV geni 3505 nükleotid içermekte ve 10 ekzon, 9 introndan oluşmaktadır. Bu gen Uluslararası AAA Grubu tarafından Yunanca bir kelime olan ve "ateş" anlamına gelen "Pyrin", Fransız AAA Grubu tarafından ise Latince bir kelime olan ve "bizim deniz" anlamına gelen "Marenostrin" adı verilen 781 aminoasitlik bir proteini kodlamaktadır (6,7,21). Bu proteinin monositlerde sitoplazmada, sinovyal fibroblast ve nötrofillerde ise çekirdekte lokalize olduğu gösterilmiştir. Pyrin proteini; PyD, B-Box, CC ve B30.22’den oluşan dört

fonksiyonel domain (bölge) içermekte ve inflamasyonda baskılayıcı işlevi olduğu düşünülmektedir (22,23). Bu proteinin sistemik lupus ve şöğren sendromunda görülen otoantijenik bir ribonükleoproteini de içeren Ro-Ret protein ailesine dahil olduğu görülmüştür. Ayrıca iki antiinflamatuvar proteinle analog olduğu da saptanmıştır (24,25).

MEFV geninde oluşan 186 mutasyon ve polimorfizm tanımlanmıştır (26). Bunların çoğunluğu nükleotid yer değiştirmesi şeklinde olup büyük oranda 10. ekzonda toplanmıştır (Şekil 1). En sık görülen mutasyonlar M694V (Yahudi, Ermeni ve Türklerde en sık), M680I (Ermenilerde sık), E148Q (Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda), V726A (hafif klinik seyir ile karakterize)' dir. Türklerde yapılan çalışmalarda M694V %51, M680I %14, V726A %9 oranında saptanmıştır (27).



Şekil 1. MEFV geninin yapısı ve mutasyonların gen üzerindeki dağılımı (28)

2.5. PATOGENEZ

Patogeneizde ileri sürülen hipotezlerden en çok kabul göreni; MEFV geninin kodladığı Pyrin/Marenostrin proteininin nötrofil aracılıklı inflamasyonu baskılamasında aksama olmasıdır. Mutasyona uğramış olan genin proteini, inflamasyondaki kontrol görevini yapamamaktadır. Bugün için tam olarak bilinmeyen nedenlerle uyarılmış olan inflamasyon durdurulamamakta ve ateşle birlikte belirli bölgelerde sınırlı inflamasyon atakları ile karakterize klinik tablo ortaya çıkmaktadır (1).

Ayrıca AAA'da inflamasyon ataklarının periyodik olarak gelişmesi proteinin normal şartlarda görevini yerine getirebilirken stres durumunda yerine getirememesine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalıklar anormal protein kodlayan missense mutasyonlar ve bunun neticesinde proteinin normal görevini yerine getirememesi sonucunda karşımıza çıkar. Hastalarda bulguların ortaya çıkması bazı çevresel faktörlerin proteinde değişikliklere neden olması veya zaten hassas olan dengeyi bozmasına bağlıdır (6).

Pyrin proteininin fonksiyonunu belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda bu proteinin ASC protein (apoptosis-associated speck like protein with a CARD) ile ilişkisi saptanmıştır. ASC; pyrin domain (PyD) ve Caspase recruitment domain (CARD) leri içeren 195 aminoasitten oluşan bir proteindir. ASC, Pyrin domaini sayesinde diğer PyD içeren proteinlerle protein-protein etkileşimine girmektedir (23). ASC; apoptosis, IL-1 β 'nın işleme ve salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1'in oluşturulması ve inflamatuvar cevabın başlaması ve yayılmasında görevli olan NF- κ B (Nükleer Faktör kappa B) aktivasyonunda rol almaktadır (29). ASC, IL-1 β converting enzim olan prokaspaz-1'e bağlanarak, prokaspaz-1'in otoaktivasyonunu sağlamaktadır. Aktif Kaspaz-1, pro IL-1 β 'yı IL-1 β 'ya çevirmekte ve salgılanan IL-1 β kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır. Aktive Pyrin proteininin ASC'ye bağlanıp ASC-prokaspaz-1 birleşmesini engelleyerek, IL-1 aktivasyonunu önlediği düşünülmektedir. Mutant pyrin ise ASC'ye bağlanamayacağından inflamasyonu engelleyememektedir (30) (Şekil 2).

İnfüzyon sonrası ortaya çıkan şikayetler AAA ataklarına benzemekte ve kolşisin tedavisinden fayda görmektedir (33).

Babior ve Matzner, C5a inaktivatör sekresyonunun da MEFV ile regüle edildiğini bildirmişlerdir. Normal düzeylerde pyrin ekspresyonu C5a inaktivatör salınımını arttırmaktadır. Pyrin salınımıyla ilgili defekt olduğunda ise C5a inaktivatör aktivitesi azalmakta ve bu da nötrofil aktivitesini arttırırken, inflamasyonun kontrolünü azaltmaktadır (23). AAA'da; periton, plevra, perikard ve sinoviyum gibi serozal bölgeler ile skrotum, deri ve vasküler yapılar etkilenmektedir. Ataklar sırasında polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivitesi artar ve granülositler serozal dokulara yönelir (1).

2.6. KLİNİK BULGULAR

AAA semptomları hastaların %65'inde hayatın ilk on yılında, %90'ında ise ilk 20 yılında ortaya çıkmaktadır (35). Erkek:kadın oranı erkekler lehine olup 1.20:1'dir. Bunun nedeninin hastalık fenotipinin kadınlardaki inkomplet penetransı ve/veya MEFV'nin iki alelinde de mutasyon taşıyan kız zigotlardaki artmış embriyonik ölümden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (36).

Hastalığın karakteristik özelliği ateş ile birlikte vücudun bir veya birkaç bölgesinde inflamasyona bağlı ağrı atakları olmasıdır (38). Hastalar genellikle atakları başlatan bir etken tarif etmezler ancak AAA ataklarının bazı hastalarda fiziksel aktivite, psikolojik stres, menstruasyon ve yağdan zengin diyet ile tetiklendiği görülür. Helicobacter Pylori pozitifliğinin de atakların sıklık ve şiddetini arttırdığı bildirilmiştir. Bazı hastalarda ise titreme, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, kabızlık gibi şikayetlerin olduğu bir prodrom dönemi görülmektedir (34,37).

Ataklar kısa süreli olup tedavi edilmeden de 1-4 gün arasında kendiliğinden iyileşmektedir. Atak sıklığı haftada 1 ile her 3-4 ayda bir atak olacak şekilde değişebilmektedir (1). Ataklar arasında hastalar tamamen normaldir ve bu özellik tanı için önemlidir. Ömür boyu süren bu hastalığın seyrinde bir hastanın,

hastalığın çok çeşitli formları ile karşılaşması mümkündür, ancak sıklıkla aynı hastada yıllar boyunca aynı tip atak görülür (5).

2.6.1. ATEŞ

AAA ataklarının yaklaşık %96'sına ateş eşlik etmektedir. Vücut ısısı çoğunlukla 38-40°C arasında olup 12-72 saat içinde kendiliğinden düşmektedir. Çocukluk yaş grubunda bazen ağrı ya da başka inflamasyon bulgularının eşlik etmediği kısa süreli izole ateş yüksekliği şeklinde ataklar da görülmektedir (35). Bazı hastalarda ise ateş subfebril seyrettiğinden gözden kaçabilmektedir. Hastaların %20-30'u ateşten önce titreme gibi bazı belirtileri olan prodromal bir dönem yaşarlar. Aynı hastanın bazı ataklarında yüksek, bazılarında ise normal değerler ölçülebilmektedir (3).

2.6.2. KARIN AĞRISI

AAA'da %90-95'lik oran ile en sık görülen semptomlardan biridir (36). Karın ağrısına yol açan peritonda oluşan aseptik serözittir. Ataklar çoğunlukla 24-48 saat içinde kesilmektedir. Ağrı yaygın ya da tek kadranda lokalize olabilir. Karın ağrısının şiddeti hafif şişkinlik hissinden ağır peritonit semptomlarına kadar değişiklik gösterebilmektedir. Peritondaki inflamasyonun peristaltizmi yavaşlatmasına bağlı olarak hastalar kabızlık yakınması ile de başvurabilmektedirler. Akut inflamasyon sırasında peritonda oluşan nötrofilden zengin eksudanın organize olması fibröz adezyonlara ve bu da nadiren mekanik ileus oluşumuna neden olabilmektedir. AAA'lı bazı kadın hastalardaki sterilite bu durumla açıklanabilir (11,39,40).

Karın ağrısı tablosu lokalize de olabildiği için hastalar benzer belirti ve laboratuvar bulguları nedeniyle appendisit, kolesistit gibi yanlış tanıları almaktadır. Bundan dolayı hastaların bir kısmında tanı atlanmakta ve appendektomi veya kolesistektomi uygulanmaktadır (41). Diğer taraftan AAA'lı hastalardaki her akut karın tablosunun hastalığa bağlı atak olarak değerlendirilmesi de yanlıştır. AAA tanısının olması hastanın akut appendisit geçirmeyeceği anlamına gelmez. Bu

yüzden AAA'lı hastalara uygun koşullarda laparoskopik appendektomi yapılmasını öneren araştırmacılar da vardır (8,42).

2.6.3. EKLEM AĞRISI

AAA'nın ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen 3. klinik bulgusudur. Görülme sıklığı etnik gruplara göre değişmekle beraber %25 - 75 arasında bildirilmiştir (11,17). Türk hastalarda eklem tutulumu %45-50 olarak bildirilmiştir. Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda artralji şeklinde görülmektedir (11,43). Artriti olan hastalarda steril, nötrofillerin yoğun olduğu sinovyal sıvı artışı vardır, ancak eklemde şişme veya ısı artışı olmayabilir. Akut atak sırasında direkt grafilerde kemik yapılarında herhangi bir değişiklik bulunmaz (44).

AAA'daki artrit, çoğunlukla alt ekstremiteye yerleşen, sekel bırakmayan, gezici ve eroziv olmayan akut monoartrittir. Çocuklarda çok nadiren birkaç eklem tutulumu şeklinde de görülebilmektedir. Tutulum sıklığına göre etkilenen eklemler; ayak bileği, diz, kalça, el bileği, omuz ve dirsektir. Yakınmalar birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolmaktadır (8,35). Sık görülen eklemlerin yanı sıra temporomandibular ve sternoklavikular eklemler de etkilenebilir (5).

Klinik tablonun klasik gidişinin aksine eklem tutulumu olan AAA hastalarının yaklaşık %5'inde bir aydan daha uzun sürebilen uzamış artrit atakları görülebilmektedir. Bu şekilde tutulan eklemlerin %75'ini kalça ve diz eklemleri oluşturmaktadır (46). Bu hastalarda genellikle ikinci bir eklemde de sinovit vardır ve eklem çevresi kaslarda belirgin atrofi, radyolojik olarak da osteoporoz, litik erozyonlar veya osteonekroz görülür (44,47). Uzamış artritlerin bazılarında özellikle kalçada görülenlerde eklem hasarı ciddi boyutlara ulaşip belirgin deformiteye neden olabilir. Kalça eklemine sık aspirasyonu ile osteonekroz ve cerrahi müdahale ihtiyacı ortadan kaldırılabilir (46,47). Kronik diz efüzyonu olan hastalara da kimyasal veya cerrahi olarak sinovektomi uygulanması gerekebilir. Bazı hastalarda eklem replasmanı ihtiyacı ortaya çıkabilir (44,46).

AAA'lı hastalarda eklem tutulumunun daha nadir bir şekli de HLA-B27'nin negatif olduğu spondiloartropatidir. Bu hastalarda sıklıkla unilateral veya bilateral sakroileit, tekrarlayan entezit ve radyografik spinal tutulumun görüldüğü sırt ve boyun ağrısı görülür. Spondiloartropati kolşisin tedavisine yanıt vermez ancak nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve ikinci basamak antiromatizmal ilaçlar ile tedavi yararlıdır (48).

Akut eklem romatizması ve AAA benzer yaş gruplarında ortaya çıktığı için bazen AAA vakalarına hatalı olarak ARA tanısı konulmaktadır (18).

2.6.4. GÖĞÜS AĞRISI

AAA'lı hastalarda göğüs ağrısı etnik gruplara göre değişmekle beraber %25-80 arasında görülmektedir (11). Ülkemizde 2005 yılında çok merkezli yapılan bir çalışmada bu oran %31 olarak saptanmıştır (20). Ağrı çoğunlukla tek taraflıdır ve 24-72 saat sürmektedir. Bu hastaların bir kısmında çekilen akciğer grafisinde plevral efüzyon saptanmaktadır. Nefes alıp verirken ağrı ve etkilenen tarafta solunum seslerinde azalma görülebilmektedir (36,49,50). Ayrıca M694V homozigotluğu ile plörit arasında ilişki saptanmıştır (51).

Bazı hastalarda göğüs ağrısı ataklarına perikardit sebep olmaktadır. Perikardit AAA'lı hastaların %0.5'inde raporlanmıştır (52). Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardiyal efüzyona ait kanıtlar görülebilmekle beraber perikardit tamponatla komplike olmadıkça tanısı zordur (53).

2.6.5. KAS BULGULARI

Miyalji, AAA'nın sık görülen bulgularındandır ve hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir. Ağrı sıklıkla egzersiz sonrası ortaya çıkmakta ve çoğunlukla 2 gün içinde sonlanmaktadır. İstirahat veya nonsteroid antiinflatuar ilaçlarla düzelmektedir (54).

1994 yılında AAA'lı 12 hastada uzamış febril miyalji sendromu tanımlanmıştır. Bu tabloda; yükselen ateşle birlikte kuvvet kaybına neden olan şiddetli kas ağrısı, periton irritasyonu olmayan karın ağrısı, sedimantasyon yüksekliği, lökositoz ve hiperglobulinemi görülmektedir. Uzamış febril miyaljide çoğunlukla eklem bulgusu olmaz. Kas enzim düzeyleri, elektromiyelografik incelemeler ve kas biyopsisi normal sınırlardadır. Klinik tablo iki aya kadar uzayabilmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve kolşisinin tedavide yeri yoktur. 1 mg/ kg prednizona iyi yanıt vermektedir (11,54). Hiperglobulinemi, vaskülitik döküntü, nefrit ile birlikte olması ve steroide yanıt vermesi nedeniyle patogenezinde otoimmunitenin suçlu olduğu düşünülmektedir (55).

Kolşisinin neden olduğu myopati ve nöropati bildirildiğinden beri uzamış febril myalji ile ilaca bağlı tablonun birbirinden ayrılması önem kazanmıştır (5).

2.6.6. CİLT TUTULUMU

AAA'lı hastaların %7-40'ında cilt lezyonları görülebilmektedir (11,18). Ülkemizde bu oran %21 olarak saptanmıştır (20). En sık görülen cilt bulgusu erizipel benzeri eritemdir. Bu lezyonlar düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntü ile karakterizedir (44). Çoğunlukla ayak sırtında, malleoller üzerinde ve tibia ön yüzünde ortaya çıkan sıcak, kızarıklık, şiş ve ağrılı bir lezyondur. Döküntü, sıklıkla ayak bileği artritine eşlik edebildiği gibi tek başına da görülebilmektedir (35). Bunun dışında nonspesifik purpurik döküntü, Henoch Schönlein purpura (HSP), anjionörotik ödem, palmar ve plantar eritem, deskuamasyon, Raynaud fenomeni, subkutan nodüller, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriasis de AAA'da görülebilen lezyonlardır. M694V homozigotluğunun erizipel benzeri eritem dışındaki diğer cilt bulguları ile ilişkisi olmadığı ortaya konulmuştur (51).

2.6.7. VASKÜLİT

AAA'lı hastalarda Henoch Schönlein purpura (HSP) en sık görülen vaskülit olup, sıklığı %5-7 arasında değişir (56). Poliarteritis Nodosa (PAN) %1 oranında görülür (57). Hastaların pekçoğunda AAA vaskülit tanısı geliştikten sonra konulur. Patogenez tam bilinmemekle beraber immün kompleks mekanizması

üzerinde durulmaktadır (58). Cilt ve böbrek biyopsi örneklerinde immünglobulinler ve C3'ün gösterilmesi bu hipotezi destekler (59).

AAA'lı hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ve çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkar. Perirenal hematoma, miyalji ve deri altı nodüller daha sık görülür. Çocukluk ve gençlik çağlarında ortaya çıkan PAN'lı hastalar değerlendirilirken altta yatan AAA mutlaka sorgulanmalıdır (60).

AAA ve Behçet'in birbirine benzeyen bazı özellikleri ve birlikte görüldüklerine dair yayınlar vardır ancak aralarındaki ilişki net olarak bilinmemektedir (61).

Vaskülit olan ve olmayan AAA hastaları arasında mutasyon sıklığı ve bilinen mutasyonlar açısından fark saptanmamıştır (58).

2.6.8. SKROTAL TUTULUM

AAA'lı 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. Nadiren tekrarlayan akut skrotal ataklar ile hidrosel, adezyon ve damarlarda strangülasyon ile nekroz gelişip orşiektomiye kadar giden olgular bildirilmiştir (62).

2.6.9. NÖROLOJİK TUTULUM

Baş ağrısı ataklara eşlik edebilmektedir. Az sayıda vakada meninks irritasyonu ve buna eşlik eden beyin omurilik sıvısında protein ve hücre artışı bildirilmiştir. Ayrıca febril konvüzyonları ve elektroensefalografide anormallikleri bildirilen olgular da mevcuttur (63).

2.6.10. SPLENOMEGALİ, HEPATOMEGALİ

AAA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda %30-40 oranında splenomegali, %3 sıklıkta da hepatomegali saptanmıştır (11). Çoğu olguda, büyümüş dalak

süregelen inflamasyona reaktif bir durumdur. Nadiren, amiloidin dalakta birikimine bağlı da splenomegali olabilmektedir (3).

Hiç bir çalışma, AAA ile karaciğer hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermemiştir. Ancak çok sayıda olgu raporu bu tür bir ilişkiyi düşündürmektedir. AAA'lı çocuklarda, 2 olguda akut rekürren kriptojenik hepatit bildirilmiştir. Araştırmacılar, AAA'nın kriptojenik akut hepatitin ayırıcı tanısında yer alması gerektiğini öne sürmüşlerdir (64, 65).

2.6.11. LENF NODU TUTULUMU

Genel olarak, AAA hastalarının %1-6'sında lenfadenopati bildirilmektedir (66). AAA'da görülen LAP muhtemelen, lenfatik dokuların lokal ve genel enflamasyona karşı gösterdikleri reaktif büyümeyi yansıtmaktadır (67).

2.6.12. AMİLOİDOZ

Amiloidoz, çeşitli organlarda fibriler proteinlerin depolanması ile karakterize bir protein metabolizması hastalığıdır. AAA'nın en önemli ve prognozu belirleyen komplikasyonudur. AAA ve amiloidoz ilişkisi ilk kez 1955 yılında tanımlanmıştır (68,69). Tedavi edilmeyen hastaların %90'ında 40 yaşına kadar amiloidoz gelişir (70). Bu hastalıkta gelişen amiloidoz, AA (Amyloid associate chain) tipi amiloid fibrillerinden oluşmakta ve SAA (serum amyloid-associated protein) olarak isimlendirilen, yüksek dansiteli bir lipoprotein protein komponenti olan büyük bir proteinden gelişmektedir. Uzun süren doku hasarı ve inflamasyon, SAA seviyelerinin yükselmesine yol açmaktadır. Ancak miktarı artan SAA tek başına amiloid depolanması için yeterli değildir. SAA'nın amiloide dönüşmesinde monositler salgıladıkları matriks metalloproteinazlar 1,2 ve 3 gibi enzimlerin etkili olduğu düşünülmektedir (71, 72).

Kolşisin kullanımından önce, amiloidozun AAA'lı hastalarda tüm dünyada benzer sıklıkta gözlenmemesi nedeni ile amiloidoz gelişiminin etnik köken, heredite ve çevresel faktörlerden etkilendiği düşünülmüştür (27). Bu faktörleri saptamak adına yapılan çalışmalarda; erkek cinsiyet, ailede amiloid öyküsü, anne-

baba akrabalığı, artrit, persistan mikroalbüminüri ve $\beta 2$ mikroglobulinüri amiloidozis için kolaylaştırıcı ve önceden tahmin etmede fikir verici faktörler olarak tanımlanmıştır (43).

Ülkemizde amiloidoz görülme sıklığı daha önce yapılan çalışmalarda %60 civarında saptanırken (73), erken tanı ve kolşisinin yaygın kullanımı sayesinde 2005 yılında yapılan bir çalışmada bu oran %12.9 olarak bulunmuştur (20).

Daha önceki çalışmalarda MEFV genindeki M694V mutasyonunun, AAA'nın değişik etnik gruplarda farklı şiddetle seyretmesini ve amiloidoz sıklığının farklı olmasını belirlediği düşünülmektedir (74). Son dönemlerde ise AAA ile ilişkili amiloidoz gelişiminde MEFV mutasyonu dışında daha farklı genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, SAA α/α genotipine sahip erkek hastalarda amiloidoz gelişimi açısından risk olduğu gösterilmiştir (1,75).

AAA'da amiloidoz varlığı, son dönem böbrek yetmezliğine neden olan progresif bir nefropatiye yol açar. Böbrek dışında gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, adrenal bezler, kalp, akciğer ve tiroid bezi de amiloidozdan etkilenmektedir (11,76). Amiloidoz başlangıçta böbrek tutulumuna ait belirtiler verir. Önce intermittant, daha sonra devamlı proteinüri şeklinde kendini gösterir. Bu nedenle AAA'lı hastalarda tam idrar tahlilinin düzenli aralıklarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastaların kliniği proteinürik, nefrotik ve üremik dönem olmak üzere üç bölümde ilerlemektedir. Proteinüri başlangıcından 2-13 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (11).

AAA'ya ikincil görülen amiloidozda klinik tablonun iki farklı şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Fenotip 1 klasik ataklardan sonra amiloidozun görüldüğü tiptir. Fenotip 2 ise, ailesinde AAA olan bireylerde tipik ataklar olmaksızın hastalığın amiloidoz ile başladığı tablodur (49). AAA'da görülen amiloidozun atakların sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Bu görüş büyük oranda fenotip 2 hastalarının olmasından kaynaklanmaktadır (77).

Amiloidozda tanı yöntemi biyopsidir. Tanıda en yüksek doğruluk oranı böbrek biyopsisi ile sağlanır. Rektal submukozal biyopsi ise %70-80'lik doğruluk oranı ile şüpheli vakalarda en sık başvurulmuş tanı yöntemidir. Bunlar dışında dişeti ve kemik iliği biyopsileri de amiloidoz tanısında kullanılmaktadır. Tanıda subkutan yağ dokusu biyopsisi ise denenmekle beraber hata oranındaki yükseklik nedeniyle uygulanmamaktadır (44).

2.7. LABORATUVAR BULGULARI

AAA için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Ataklar esnasında C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, beta-2 mikroglobulin, haptoglobulin, eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış ve nötrofil hakimiyeti olan lökositoz görülebilmektedir. Ayrıca gamaglobülinler, özellikle IgA ve IgD artabilir (2,11,35,78). Gilmore ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CRP artışı, diğer akut faz reaktanlarına göre AAA ataklarında daha anlamlı bir gösterge olarak kabul edilmektedir (79). Ataklar sırasında serumda interlekin (IL)-1, IL-6, IL-8, Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α), solubl IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeylerinin de arttığı ve interferon aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir. (35,80). Serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesinde azalma saptanmıştır (81). Tüm bu parametrelerin akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğunun bildirilmesine karşın son zamanlarda SAA'nın subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (35,23).

İdrar tetkiki normaldir. Ataklar sırasında geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir (82). Persistan proteinüride amiloidoz, hematüride IgA nefropatisi akla gelmelidir (5,18).

2.8. TANI

AAA hastalığında görülen çoğu bulgunun AAA'ya özgü olmaması ve birçok hastalıkta görülebilmesi bu hastalığın tanısında zorluklarla karşılabileceği gerçeğini ortaya koymaktadır. 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. Günümüzde hastalığın tanısında klinik bulgular, aile öyküsü ve moleküler tarama birlikte kullanılmaktadır (83,84,85).

Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olup bunlar içinde en sık kullanılan Tel-Hashomer kriterleridir (Tablo 1). İlk tanı kriterleri 1967 yılında Sohar tarafından belirlenmiştir. Tel Hashomer kriterlerinin yanısıra kullanılan bir başka kriter de 1997’de Avi Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen yeni kriterlerdir (Tablo 2) (83,84,85).

Tablo 1. AAA’da Tel Hashomer Tanı Kriterleri

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

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

Olası tanı: 1 major + 1 minör kriter

Tablo 2. Livneh ve arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri

TİPİK ATAKLAR	İNKOMPLET ATAKLAR
1. Tekrarlayıcı (aynı yerde 3'ten çok), 2. Ateşli (rektal, 38 derece veya daha yüksek) 3. Kısa süreli (12 saat-3 gün) nöbetlerdir.	Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı, ağırlı ve tekrarlayıcı ataklardır 1. Normal veya 38 dereceden düşük ateş 2. Klasik nöbetlerden daha uzun veya daha kısa nöbetler 3. Abdominal ataklar esnasında peritonit bulgularının olmaması 4. Lokalize abdominal ataklar 5. Spesifik yerlerden başka yerleri tutan artrit

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1-4'teki tipik ataklar	1. İnkomplet göğüs atakları
1. Peritonit (generalize)	2. İnkomplet artrit atakları
2. Plevrit (tek taraflı) veya perikardit	3. Egzersizle bacak ağrısı
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	4. Kolşisine iyi yanıt
4. Tek başına ateş	
5. İnkomplet abdominal ataklar	
DESTEKLEYİCİ ÖLÇÜTLER	
1. Ailede AAA öyküsü	8. Lökosit, ESH, serum amiloid A,
2. Uygun etnik köken	fibrinojen düzeylerinden bir veya daha
3. Yirmi yaş öncesi başlama	fazlasında patolojik sonuçlar ile seyreden
4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak	geçici inflamatuvar yanıt.
5. Kendiliğinden geçmesi	9. Aralıklı proteinüri, hematüri
6. Ataklar arası bulgusuz dönem	10. Appendektomi veya tanısal laparotomi
7. Ailede akraba evliliği olması öyküsü	

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

2.9. GENETİK TANI

Hastalığın yaygın görüldüğü toplumlarda genetik tarama sonucunda 2 mutasyon birden taşıyan hastalar AAA olarak kabul edilirken, hiç mutasyonu olmayanlar muhtemel AAA olmayanlar olarak kabul edilebilmektedir. Bununla beraber hastalığın sık görüldüğü toplumlarda taşıyıcılık oranı yüksek olduğundan tek mutasyon saptanması tanıya herhangi bir katkı sağlamamaktadır. Bu gibi durumlarda tanıda önemli olan kolşisin tedavisine alınan yanıttır (86).

Klinik olarak AAA tanısı alan hastaların %15-20'sinde tek mutasyon bulunurken, %5-10'unda ise bilinen mutasyonlara rastlanmamaktadır. MEFV geninde bugüne kadar 186 mutasyon tanımlanmasına rağmen pek çok merkezde bunlardan sadece sık görülenleri bakılmaktadır (26). Bu mutasyonlardan 10. ekzon üzerinde bulunan dört ve 2. ekzon üzerinde bulunan bir tanesi hastalığın sık görüldüğü toplumlardaki mutasyonların %85'ini kapsamaktadır. Bu beş mutasyon M680I, M694V, M694I, V726A, E148Q'dur (87,12). Klinik olarak kuvvetle AAA düşünülen hastalarda mutasyon bir ya da iki allelde negatif olsa da tanı kesin kabul edilerek tedavi başlanmalıdır (11).

AAA'lı hastaların aile taramalarında asemptomatik bireylerde mutasyonların iki alelde de taşınabildiği gösterilmiş ve farklı araştırmacılar tarafından farklı öneriler ortaya atılmıştır. Bir grup araştırmacı AAA kliniği ortaya çıkmamış olsa bile özellikle M694V homozigotluğu gibi amiloidozla ilgili olduğu düşünülen durumların tedavisini, diğer bir grup araştırmacı ise tedavisiz izlemine önermektedir. Daha çok kabul gören görüş klinik bulguların ve aile öyküsünün mutasyon analizinden daha önemli olduğu, genetik tanının destekleyici unsur olduğu yönündedir (27).

2.10. AYIRICI TANI

Ataklar halinde pek çok sistemi ilgilendiren belirti ve bulguların olması nedeniyle AAA ayırıcı tanısında akut karın yapabilen cerrahi hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, tekrarlayan pyelonefrit, nefrolitiazis, kolelitiazis, akut intermittant porfiria, pankreatit, abdominal epilepsi, kollajen doku

hastalıkları ve vaskülitler düşünülmelidir. Eklem atakları varlığında septik artrit, Juvenil idyopatik artrit, akut eklem romatizması, Reiter hastalığı ve spondiloartropati gibi tanılar akılda bulundurulmalıdır. Ayırıcı tanıda çok önemli olan bir diğer nokta ise periyodik ateş sendromlarıdır (11,39,67).

2.10.1. PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI

2.10.1.1. HİPERİMMÜNGLOBULİN D SENDROMU (HIDS)

Mevalonat kinaz geninde meydana gelen otozomal resesif geçişli mutasyonlarla birlikte yüksek IgD düzeyleri ile seyreden bir periyodik ateş sendromudur. Hastaların serum IgD düzeyi genellikle 100 IU/ml'nin üzerindedir. Bununla beraber IgD düzeyi, üç yaşın altındaki bazı çocuklarda normal seviyelerde olabilir. Kesin tanı mevalonat kinaz enzim aktivitesindeki azalmanın gösterilmesi ile konulur. Bu sendromda ataklar AAA ataklarından daha uzun sürmekte ve sıklıkla 3-7 gün içinde sonlanmaktadır. Ataklar sırasında görülen klinik bulgular; ateş, peritonitin eşlik etmediği karın ağrısı, kusma, bulantı ve ishaldir. Yaygın makülopapüler döküntü, servikal lenfadenopati ve simetrik oligoartrit de ataklar sırasında görülebilen klinik özelliklerdir. Hastalık AAA'dan farklı olarak kolşisin tedavisine yanıt vermemekte ve izleminde amiloid gelişmemektedir. Tedavi daha çok semptomatiktir, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler, statinler tedavide kullanılabilmektedir. HIDS atakları yaşla azalma eğiliminde olup, tedavi edilmese bile prognoz genellikle iyi seyretmektedir (11,88,89).

2.10.1.2. TÜMÖR NEKROSİS FAKTÖR RESEPTÖRÜ İLİŞKİLİ SENDROM (TRAPS)

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

altına almak için steroidler kullanılır. Bununla beraber zamanla steroide de yanıt azalmaktadır. Bazı hastalarda denenen TNF reseptör inhibitörü Etanercept ile belirgin iyileşme sağlanmıştır (35,90).

2.10.1.3. CRYOPRİN İLİŞKİLİ PERİYODİK SENDROMLAR (CAPS)

Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendromlar (FCAS1, FCAS2, FCAS3)

CAPS grubu hastalıkların en hafif seyirliisidir. Soğuğa maruz kaldıktan sonra tetiklenen, genellikle 24 saatten kısa süren, konjonktivit, aralıklı ateş ve makülopapüler ya da ürtikeryal döküntü ataklarıyla kendini gösterir. Yağmurlu ve rüzgârlı hava da atakları tetikleyebilir (91).

Muckle-Weels Sendromu

Hastalık otozomal dominant geçiş göstermekte ve izleminde sıklıkla amiloidoz görülmektedir. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artrit, ürtikeryal döküntü, iki taraflı sensorinöral işitme kaybı ile beraber konjonktivit, üveit görülebilmektedir (92).

Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artropati Sendromu (CINCA)

Diğer adı “neonatal başlangıçlı multisistem otoinflamatuvar hastalık (NOMID)” olan hastalık, kalıcı merkezi sinir sistemi ve eklem bulguları ile birliktedir. Başlangıçta ürtikeryal olan döküntü daha sonra kaşıntısız ve maküler bir durum alır. Sekel bırakan bir artropati vardır. Hastaların çoğunda kronik aseptik menenjit olmakla beraber mental retardasyon, konvüzyon ve spastisite de görülebilmektedir (11,35,93).

2.10.1.4. PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT, ADENİT (PFAPA)

Aylık aralarla tekrarlayan, 3-5 gün süren ateş atakları ile ortaya çıkmaktadır. Ateş ile birlikte aftöz stomatit, faranjit ve servikal lenfadenopati görülmektedir. Ağız içinde görülen aftöz yaralar çok belirgin ve ağrılıdır. Ataklar esnasında akut faz yanıtında artış görülmektedir. Atak döneminde tek doz 2 mg/kg prednizolon hastalık bulgularının düzelmesini sağlamaktadır (35,92).

Tablo 3. Peryodik ateş sendromlarının özellikleri (94).

Hastalık	Kalıtım	Gen Lokus	Protein	Başlangıç yaşı	İrk	Ateş süresi	Klinik özellikler
FMF	OR	MEFV	Pyrin/ Marenostin	<20 yaş	Yahudi, Ermeni, Türk, Arap	1-3 gün	Karın ağrısı, Serözit, artralji/artrit, skrotal şişme, erizipeloid raş
HIDS	OR	MEVK	Mevalonat kinaz	<1 yaş	Alman, Fransız, diğer	3-7 gün	Servikal LAP, Karın ağrısı, artralji/artrit, raş, splenomegali
TRAPS	OD	TNFR1	TNF-R tip I	<20 yaş	İrlanda, İskoç, diğer	>5 gün	Konjonktivit, karın ağrısı, Lokalize myalji, artralji/artrit, döküntü
PFAPA	sporadik	?	?	<5 yaş	yok	3-4 gün	Servikal LAP, Aftöz stomatit
FCAS	OD	NLRP3	Cryopyrin	<1 yaş	yok	<1 gün	Soğukla indüklenme, Maküopapüler-ürtikeryal raş, Konjonktivit
MWS	OD	NLRP3	Cryopyrin	Değişken	yok	2-3 gün	Ürtikeryal raş, işitme kaybı, konjonktivit, amiloidoz
NOMID	OD	NLRP3	Cryopyrin	<1 yaş	yok	Değişken devamlı olabilir	Ciddi yaygın inflamasyon, Ürtikeryal raş, konjonktivit, menenjit, kemiksel aşırı büyüme

2.11. TEDAVİ

Hastalığın tanımlanmasından 1970'li yılların başına gelinceye kadar; düşük yağlı diyet, psikoterapi, antibiyotik, steroid, antipiretik, klorokin ve fenilbutazon gibi pek çok tedavi yöntemleri denenmiştir (5). İlk kez 1972 yılında Prof. Dr. Emir Özkan ve Goldfinger tarafından kolşisin tedavide etkin ajan olarak tanımlanmıştır (16,17).

Colchium, çayır safranının latince adı olup, kolşisin, Karadeniz'in doğu kıyısında eski adı Colchis olan yerde yetişen bu bitkiden elde edilir. Kolşisin mikrotübül oluşumunu bozarak, mikrotübül ile bağlantılı fonksiyonları etkiler. Mikrotübüler fonksiyon üzerine olan etkisinin anlaşılması ile kolşisinin hastalıkların tedavisinde değil, inflamatuvar atakların proflaksisinde etkili olabileceği görülmüştür. Mikrotübüler sistem, inflamasyonun çok erken fazında, proinflamatuvar dönemde işlev üstlenmektedir. Atağın ilerlediği ve geliştiği evrelerde ise önemi azalmaktadır (95).

Kolşisin, polimorfonükleer lökositlerin sitokin üretimini kontrol etmektedir. Nötrofillerde α -selektin ve vasküler endotel üzerinde e-selektin oluşumunu değiştirmektedir. Bu adezyon molekülleri ekstrasvazasyon ve inflamasyon alanına migrasyon için gereklidir (96). Kolşisin lökosit kemotaksisini ve ekstrasellüler alana kollajen migrasyonunu engelleyerek antiinflamatuvar etki göstermektedir. Mitoz ve motilite için gerekli olan hücre içi fibriler yapı oluşumunu engellemektedir. Hücre bölünmesini metafazda durdurarak, amiloid alt birimlerinin amiloid fibrillerine dönüşümünü engellediği düşünülmektedir (95,97).

Kolşisin 0.5-0.6 mg'lık tabletlerle ağızdan veya 0.5 mg/ml solüsyonla intravenöz yoldan uygulanır. Oral alımdan sonra ilaç barsakdan özellikle ileumdan emilir. Albümine düşük, mikrotübüllere yüksek afiniteyle bağlanır ve nötrofillerdeki P-glikoprotein efluks pompasının (p-glyc) yokluğu nedeniyle nötrofillerde plazmadan yüksek düzeyde bulunur. Kolşisin ağızdan alındıktan sonra maksimum plazma konsantrasyonuna 1-3 saat içinde ulaşır. Enterohepatik

sirkülasyon nedeniyle 6 saat sonra ikinci pik oluşur. Karaciğerde sitokrom P450 sisteminde demetilasyon olur ve safraya atılır. Vücuttan atılımı başlıca safra yoluyladır (95,98). İlaç alındıktan 7-10 gün sonra bile az miktarda da olsa idrarda ölçülebilir. Kolşisin anne sütüne geçer ve yağ asitlerine bağlanır (99).

Zemer ve arkadaşları ise kolşisinin günlük kullanımının AAA atak sıklık ve şiddetini azaltmakla beraber esas olarak hastalığa ikincil amiloidoz gelişimini engellediğini göstermişlerdir. Uygun dozda tedavi alan hastalarda atak görülse bile amiloidoz gelişiminin önlendiği görülmüştür. Hatta amiloidoz nedeniyle gelişen proteinürinin tedavi ile düzeldiğini bildiren yayınlara bağlı olarak kolşisin amiloidoz gelişen hastalarda da kullanılmaktadır (76,95,100).

Kolşisin sadece atak sırasında kullanılırsa etkili değildir. Esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Sadece bir gün alınmaması bile atakla sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle hastaların tedavi şemasına sıkı sıkıya uymaları gereklidir (100).

Kolşisinin 5 yaş altı çocuklarda $\leq 0,5$ mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklarda 1 mg/gün, 10 yaş üstü çocuklarda ise 1,5 mg/gün verilmesi önerilmektedir. Standart doz uygulaması ile cevap alınamayan hastalarda adım adım tercihen 0,25 mg/gün dozunda artışlarla en fazla 2 mg/gün kolşisin tedavisi verilebilmektedir. Yüksek riskli hasta gruplarında (böbrek nakli olanlar, amiloidoz gelişenler) 2 mg/günün üzerinde kolşisin tedavisine ihtiyaç duyulabilmektedir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise tedavinin izleminde daha dikkatli olmak gerekmektedir. Ağır böbrek yetmezliği olan ($GFR < 10 \text{ ml/dk}$) hastalarda doz %50 azaltılmalıdır (100). Günde 1,5 mg'dan yüksek dozlarda tedavi gören hastalarda günlük doz ikiye bölünerek uygulanmalıdır (11,101).

Kolşisin tedavisine yanıtta genetik ve çevresel faktörlere göre değişkenlik belirtilmekle beraber kolşisinin etkinliği temel olarak 3 faktöre bağlıdır. Bunlar;

tedaviye başlama anında böbrek hastalığının düzeyi, kullanılan ilaç dozu ve tedaviye başlanıldığı andaki histopatolojik bulgulardır (43,102).

İlaç çoğunlukla iyi tolere edilmekle beraber diare, bulantı, kusma, laktoz intoleransı, miyopati, nöropati, pansitopeni ve nadiren döküntü görülebilmektedir. İlaç kullanımı ile fertilizasyonda azalma, düşük ya da ölü doğum riskinde artış saptanmamıştır (11,95). Kolşisin tedavisinin büyüme üzerine de herhangi bir olumsuz etkisi bildirilmemektedir (97). 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 (100,103).

Kolşisin intoksikasyonuna bağlı ölümlerin günde 7 mg dozdan sonra görüldüğü bildirilmekle beraber, literatürde 60 mg kolşisin alımına rağmen hayatta kalan hastalar da bildirilmiştir. Serum kolşisin düzeyinin 5 ng/ml üzerine çıkmasıyla toksik etkiler görülmektedir. Bu etkiler kemik iliği hipoplazisi, miyokardial yetmezlik, akut respiratuar distres sendromu, akut oligürik böbrek yetmezliği ve çeşitli metabolik anormallikler olarak bildirilmiştir. Kolşisin zehirlenmelerinde; hemodializ, periton dializi, exchange transfüzyon ve plazma exchange yöntemleri etkisizdir. İlaç alımını takip eden 1 saat içinde mide yıkanması önerilmekle beraber bununla ilgili yeterli bilgi mevcut değildir (100,104).

Ataklar esnasında semptomatik bazı tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Hafif ataklarda nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlara başvurulabilirken, ağır ataklarda opioidler kullanılabilir. Steroidlerin ise tedavide yeri bulunmamaktadır (100). Ataklar esnasında kolşisin dozunun arttırılmasının ise şikayetleri azaltıcı bir etkisi izlenmemiştir (100,106).

Kolşisin tedavisine dirençli vakalarda alternatif tedavi arayışı ile ilgili az sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda serotonin

reuptake inhibitörleri (SSRI), interferon alfa (INF α), haftalık intravenöz kolşisin tedavileri, anti-IL-1 (Anakinra) ve anti-TNF (etanercept, talidomide, infliximab) uygulanmıştır (1).

SSRI'nin; depresyonun başlı başına atak için tetikleyici olabileceği, depresyona sebep olan temel olayın ataklara neden olabileceği ve depresyonda aktifleşen sitokinlerin proinflamatuvar sitokin artışına sebep olarak AAA atakları için uyarıcı olabileceği göz önünde tutularak faydalı olabileceği düşünülmektedir (1).

İnterferon α tedavisinin İsrail'den yapılan bir çalışmada atak süresini ve ağırlığını azalttığı belirtilmiştir (105). Ülkemizde yapılan çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada ise interferon α uygulamasının akut AAA atağında baskılanmış inflamatuvar yanıtı dair ipuçları olmasına rağmen belirgin etkisi gösterilememiştir (106).

IV kolşisin tedavisinde ise atak şiddet ve sıklığında azalma izlenmekle beraber yüksek toksisite riski mevcuttur (107).

Anti-IL-1 (Anakinra) ve anti-TNF (etanercept, talidomide, infliximab) tedavileri ile ilgili olarak da iyi sonuçlar veren vaka sunumları olmakla beraber geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (1,108).

Yapılan başka bir çalışmada interlökin-1 inhibitörü rilonacept denenmiş ve FMF ataklarının sıklığını azalttığı kolşisin dirençli vakalarda tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (111).

Bununla beraber kolşisin, atakları ve amiloidoz gelişmesini önlemede hala en uygun tedavi seçeneğidir. Uzun dönem kullanımı güvenli olan bu ilaca alternatif bir tedavi halen geliştirilememiştir (100,109,110).

VI. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran, Yalçinkaya ve arkadaşlarının (8) yayınladığı tanı kriterlerine göre Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı alan bilgileri tam 100 hasta alındı (Tablo 5). Hastaların 2012-2015 yılları arasında retrospektif olarak demografik, klinik, laboratuvar ve genetik bulguları incelendi ve genotip-fenotip ilişkisi araştırıldı.

Tablo 5. Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri (8)

Kriterler	Tanım
Ateş	≥3 kez,6-72 saat süren aksiller >38°C ölçülen ateş atağı
Karın ağrısı	≥3 kez,6-72 saat süren atak
Göğüs ağrısı	≥3 kez,6-72 saat süren atak
Artrit	≥3 kez,6-72 saat süren atak, oligoartrit
AAA için aile hikayesi	

Tanı için 5 kriterden 2 tanesi gerekmektedir.

AAA tanısı alan çocuklar klinik bulgular, aile anamnezleri ve genetik özellikleri açısından hasta aileleri ile görüşülerek ve tıbbi kayıtlar incelenerek değerlendirildi. Hastalar cinsiyet, başvuru anındaki yaş, tanı yaşı, şikayet başlama yaşı, anne-baba memleketi, ebeveynler arası akrabalık, appendektomi öyküsü ve eşlik eden hastalıkları, ailede AAA, romatizmal hastalık, kronik böbrek yetmezliği, diyalize giren ve KBY'den exitus olan öyküsü, vücut ağırlığı – boy persentili, atak sıklığı, atak süresi, atakları sırasında ki ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, artralji, myalji, baş ağrısı, döküntü, erizipel benzeri eritem, tekrarlayan oral aft, hepatomegali, splenomegali, skrotal ağrı ve şişlik, atak anı ve dışındaki lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, fibrinojen değerleri, MEFV gen mutasyon sonuçları ve mutasyon tipleri, kullandıkları kolşisin dozu, tedaviye yanıtı ve uyumu açısından tarandı. Bulgular, her hasta için bilgileri standardize etmek amacıyla hazırlanan formlara kaydedildi.

Hastaların öncelikle yaş dağılımı, cinsiyet dağılımı, anne-baba memleketleri, ebeveynler arası akrabalık durumu ve aile öyküleri incelendi. Daha sonra hastalar şikayet başlama yaşına göre 5 yaş altı, 5-10 yaş ve 10 yaş üstü olmak üzere 3 gruba bölünerek, tanı alma yaşı ve tanıda gecikme süresi açısından karşılaştırıldı.

Hastaların özgeçmişinde geçirdiği hastalıklar ve operasyonlar, vücut ağırlığı ve boy persentil dağılımları sayı ve yüzde olarak belirtildi.

Hastalara ait klinik bulgular sayı ve yüzde olarak belirtildikten sonra, en sık görülen bulguların ateşle birliktelikleri karşılaştırıldı. Ayrıca cinsiyete ve şikayet başlama yaşına göre klinik bulguların dağılımı arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Hastalıkların atak sıklıkları ayda birden az, ayda 1-2 ve ayda 2'den çok olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Atak süresi ise 12-24 saat, 24-48 saat, 48-72 saat ve 72 saatten fazla olmak üzere 4 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların atak sıklığı ve süresi şikayet başlama yaşına ve cinsiyete göre karşılaştırılarak arada fark olup olmadığı araştırıldı.

Hastaların ataklar sırasındaki ve ataklar dışındaki lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, fibrinojen değerleri arasındaki fark araştırıldı.

Hastaların mutasyon sıklığı, cinsiyete göre dağılımı saptandıktan sonra mutasyon durumuna göre homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot ve mutasyon saptanmayanlar olmak üzere dört temel gruba ayrıldı. Bunun dışında en sık görülen homozigot M694V mutasyonu ve diğer mutasyonlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar şikayet başlama yaşı, ailede AAA öyküsü, atak sıklığı, atak süresi, klinik bulgular, akut faz reaktanları bakımından kıyas edildi.

Tüm hastaların tedavide kullandıkları kolşisin dozu, tedaviye başladıktan sonra ataklarının durumu (değişmedi, azaldı, atak yok şeklinde) ve tedaviye uyumu (iyi, orta, kötü şeklinde) değerlendirildi.

2.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen tüm verilerin istatistiki analizinde PASW Statistics 18 (Release 18.0.0. Jul 30. 2009) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi ve gerekli yerlerde Fisher-Exact testi kullanıldı.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan analizlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

2.2. ETİK DEĞERLENDİRME

Araştırmanın etik izni Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden klinik araştırmalar etik kurulunun 29.01.2015 tarih ve 2015/02-54 sayılı kararı ile alınmıştır. (Tıbbi etik kurul kararı EK-1'de sunulmuştur.)

V. BULGULAR

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine 2012-2015 yılları arasında ailesel Akdeniz ateşi tanısı ile başvuran ve takipli olan 60 kız (%60), 40 erkek (%40) toplam 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların kız/erkek oranı 1.5/1 olarak bulundu.

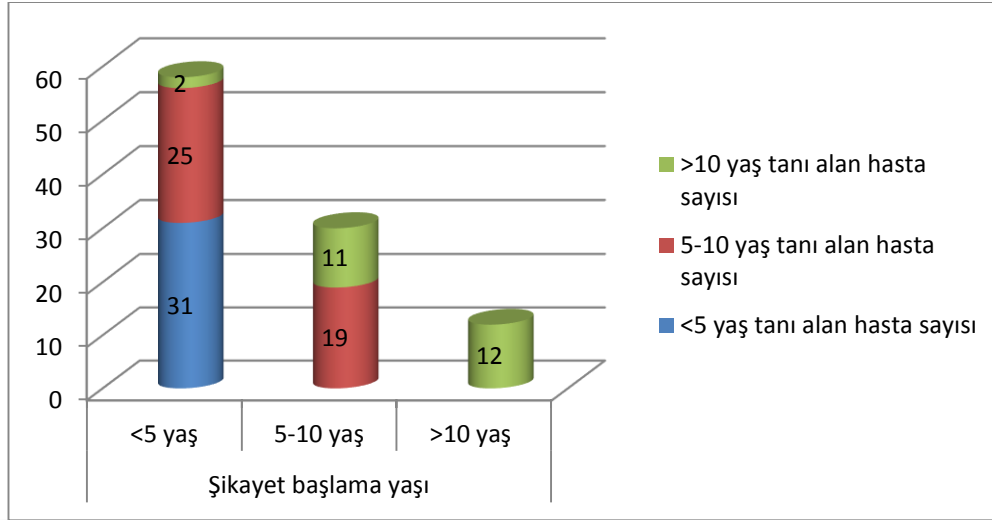
Hastaların çalışmaya alındıkları sıradaki yaş ortalaması 10.74 ± 4.06 yıl (min.-maks.: 1.33-18) idi. Klinik bulgularının başladığı ortalama yaş 4.43 ± 3.74 yıl (min.-maks.: 0.08-13) idi. Tanı yaşı ortalaması 7.89 ± 3.9 yıl (min.-maks.: 0.83-16.33) idi. Hastalarda 3.5 yıllık tanı gecikme süresi mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların başvuru, şikayet ve tanı yaşları

ÖZELLİK	YAŞ ORTALAMASI	YAŞ ARALIĞI
Başvuru yaşı	10.74 ± 4.06 yaş	1.33-18 yaş
Şikayet başlama yaşı	4.43 ± 3.74 yaş	0.08-13 yaş
Tanı alma yaşı	7.89 ± 3.9 yaş	0.83-16.33 yaş

Hastalar şikayet başlama yaşına göre gruplandığında, şikayetlerin 58 hastada (%58) 5 yaşından önce, 30 hastada (%30) 5 ile 10 yaş arasında, 12 hastada (%12) 10 yaşından sonra başladığı bulundu. Hastalar tanı alma yaşına göre gruplandığında ise, tanının 31 hastada (%31) 5 yaşından önce, 44 hastada (%44) 5 ile 10 yaş arasında, 25 hastada (%25) 10 yaşından sonra konulduğu tespit edildi (Şekil 4).

Şekil 4. Hastaların şikayet başlama ve tanı alma yaşı



Hastaların ebeveyn memleketleri sorgulandığında %87'si Afyon ve ilçelerinden, %13'ü çevre illerdendi. (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların memleket dağılımı

Memleket		N
Afyon		87
	Merkez	47
	Şuhut	9
	Çay	6
	Sinanpaşa	6
	Bolvadin	6
	İhsaniye	6
	Çobanlar	3
	Sandıklı	2
	Hocalar	2
Konya		6
Uşak		4
Kütahya		1
Samsun		1
Çankırı		1

Hastaların anne-babaları arasındaki akrabalık durumu incelendiğinde 33 hastada (%33) akrabalık var idi. Bunların 15 (%45,5) tanesinde 1.derece kuzen, 18 (%54,5) tanesinde 1.derece kuzenden daha uzak akrabalık mevcuttu. Akrabalık olmayan 67 hastanın 39'unun aynı köyden olduğu tespit edildi. Aile öyküsü sorgulandığında 62 hastanın akrabalarında (%62) AAA'lı bir kişi olduğu, bunların 35 (%58,3)'inin 1.derece, 19 (%31,7)'unun 2.derece, 6 (%10)'sının 2.dereceden daha uzak akrabalar olduğu öğrenildi. Hastaların 35'inin (%35) ailesinde kronik böbrek yetmezliği, 30'unda (%30) diyalize giren ve 14'ünde kronik böbrek yetmezliğinden (%14) exitus olan birey olduğu öğrenildi. Hastalarımızın ailelerindeki romatizmal hastalık öyküsü sorgulandığında 48 (%48)'i var olduğunu belirtti (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların anne-babaları arasındaki akrabalık durumları ve ailevi özellikleri

ÖZELLİK	N	%
Akrabalık yok	67	67
Akrabalık var	33	33
1. derece kuzen akrabalığı	15	45,5
1.dereceden daha uzak akrabalık	18	54,5
Ailede AAA öyküsü	62	62
1. derece akrabalar	35	58,3
2. derece akrabalar	19	31,7
3. dereceden daha uzak akrabalar	6	10
Ailede KBY öyküsü	35	35
Ailede KBY nedeniyle diyaliz öyküsü	30	30
Ailede KBY nedeniyle exitus öyküsü	14	14
Ailede romatizmal hastalık öyküsü	48	48

Hastaların özgeçmişinde eşlik eden hastalıkları ve operasyon öyküsü sorgulandığında 3 juvenil idiyopatik artrit, 1 romatoid artrit, 1 tekrarlayan relapsing polikondrit ve IgA eksikliği, 2 astım, 1 hipertansiyon, 1 Henöchn Schönlein Purpura (HSP) nefriti, 1 Akut Romatizmal Ateş (ARA) karditi, 1 Kawasaki sendromu, 1 epilepsi, 4 febril konvülzyon ve 1 brusella tanıları mevcuttu. AAA tanısı almadan önce, 4 hasta ARA, 6 hasta PFAPA sendromu tanılarıyla izlenmişti. 4 hastada tonsilloadenoidektomi, 8 hastada inguinal herni, 1 hastada inmemiş testis, ve 12 (%12) hastada appendektomi operasyonu öyküsü mevcuttu.

Hastalar büyüme gelişme açısından değerlendirildiğinde, 66 hastanın (%66) vücut ağırlığı 25 persentil (p) ve altında, bunların 40'ının (%40) 10 p ve altında, bunların 15'inin de (%15) 3 p ve altında olduğu bulundu. Hastaların 61'inin (%61) boyu 25 p ve altında, bunların 36'sının (%36) 10 p ve altında, bunların 17'sinin de 3 p ve altında olduğu bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların vücut ağırlığı ve boy persentil dağılımları

Persentil	≤3p	3=10p	10=25p	25=50p	50=75p	75=90p	90=97p	>97p
Vücut Ağırlığı	15	25	26	11	13	7	0	3
Boy	17	19	25	18	13	6	2	0

Hastaların klinik bulguları incelendiğinde, atak sırasında en sık görülen bulgu ateş (%88) idi. Bunu sırasıyla karın ağrısı (%84), eklem ağrısı (%77), myalji (%45), baş ağrısı (%42), artrit (%36), göğüs ağrısı (%33), tekrarlayan oral aft (%17), splenomegali (%12), döküntü (%8), erizipel benzeri eritem (%7), hepatomegali (%6), skrotal ağrı ve şişlik (%5), uzamış febril myalji (%2), amiloidoz (%1) izlemekte idi (Tablo 10). Ayrıca 7 hasta atakları sırasında bulantı kusması, 4 hasta kabızlığı, 1 hasta enürezisi olduğunu belirtti.

Hastaların cinsiyetlerine göre klinik bulguların dağılımına bakıldığında, döküntü dışında bulguların görülme sıklığı ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Atak sırasında vücutta döküntü görülmesi istatistiksel olarak anlamlı derecede erkeklerde daha fazla bulundu (Tablo 10).

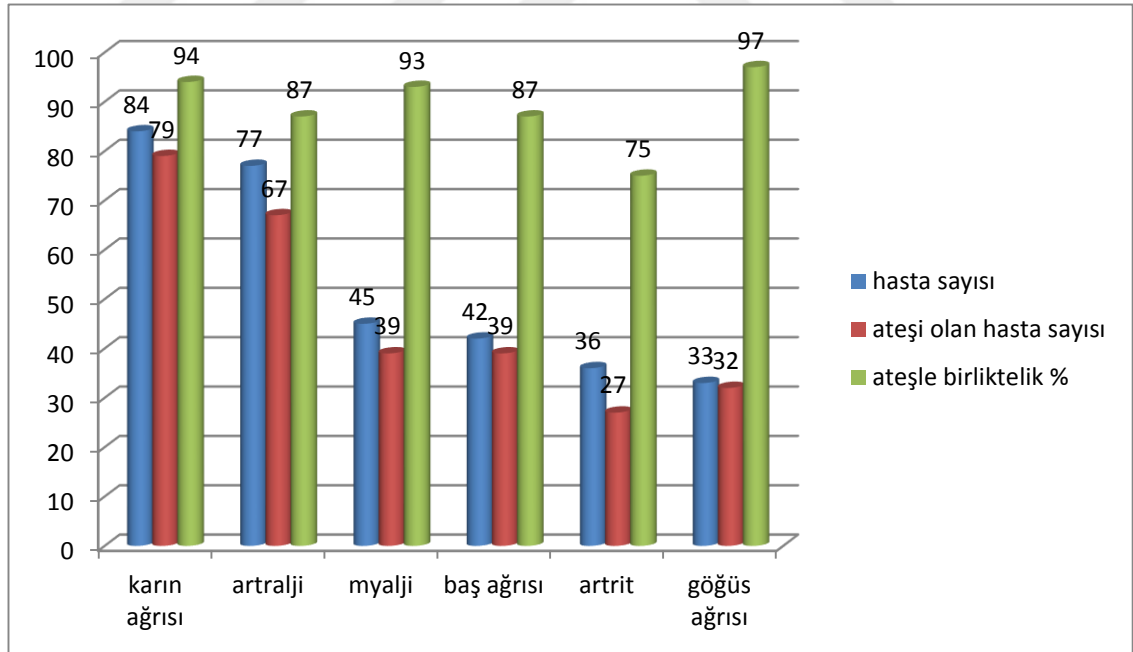
Tablo 10. Hastaların klinik bulguları ve cinsiyete göre dağılımı

KLİNİK BULGULAR	KIZ		ERKEK		p	TOPLAM N=%
	N	%	N	%		
Ateş	50	83.3	38	95	0.079	88
Karın ağrısı	51	85	33	82.5	0.738	84
Eklem ağrısı	48	80	29	72.5	0.383	77
Artrit	23	38.3	13	32.5	0.552	36
Göğüs ağrısı	21	35	12	30	0.602	33
Myalji	31	51.7	14	35	0.101	45
Baş ağrısı	26	43.3	16	40	0.741	42
Tekrarlayan oral aft	10	16.9	7	17.5	0.943	17
Splenomegali	5	8.3	7	17.5	0.167	12
Hepatomegali	3	5	3	7.5	0.606	6
Skrotal ağrı ve şişlik			5	12.8	0.702	5
Döküntü	2	3.3	6	15	0.035	8
Erizipel benzeri eritem	4	6.7	3	7.5	0.873	7
Uzamış febril myalji	2	3.3	0	0	0.243	2
Amiloidoz	1	1.7	0	0	0.412	1
HSP	3	5	3	7.5	0.606	6

Eklem tutulumu olan 77 hastanın 41'inde sadece artralji, 36'sında ise artrit bulguları mevcuttu. Artriti olan hastalarda en çok etkilenen eklem ayak bileği (21 hasta %50), ikinci etkilenen eklem diz (14 hasta %33) idi. Tutulan diğer eklemler el bileği ve dirsek (2'ser hasta %5), el parmakları, kalça ve sakroileal eklem (1'er hasta %2.3) idi. 6 hastada (%16.6) ayak bileği ve diz birlikte oligoartiküler tutulum mevcuttu.

Ateş dışında en sık görülen 6 bulgunun ateşle birlikteliklerine bakıldığında, karın ağrısı görülen hastaların 79'unda (%94) ($p < 0.001$), eklem ağrısı olan hastaların 67'sinde (%87) ($p=0.578$), myalji olan hastaların 39'unda (%87) ($p=0.711$), baş ağrısı olan hastaların 39'unda (%93) ($p=0.203$), artriti olan hastaların 27'sinde (%75) ($p=0.003$) ve göğüs ağrısı olan hastaların 32'sinde (%97) (0.053) ateş ile birliktelik saptandı (Şekil 5). Ateş ile karın ağrısı birlikteliği fazla iken, ateş ile artrit birlikteliğinin az olması istatistiksel anlamlı idi.

Şekil 5. En sık görülen klinik bulguların ateşle birlikteliği



Hastalar atak sıklıkları açısından değerlendirildiğinde % 45'i ayda 1-2, % 33'ü ayda 1'den az, % 22'si ayda 2'den fazla atak geçirmekte idi. Cinsiyetle atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.466$). Atak sıklığı

ile şikayet başlama yaşı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.591) (Tablo 11).

Tablo 11. Atak sıklığı ile cinsiyet ve şikayet başlama yaşının karşılaştırılması

	ATAK SIKLIĞI						p
	Ayda <1		Ayda 1-2		Ayda >2		
	N	%	N	%	N	%	
CİNSİYET							0.466
Kız	22	36.7	27	45	11	18.3	
Erkek	11	27.5	18	45	11	27.5	
ŞİKAYET BAŞLAMA YAŞI							0.591
<5 yaş	17	29.3	26	44.8	15	25.9	
5-10 yaş	10	33.8	14	46.7	6	20	
>10 yaş	6	50	5	41.7	1	8.3	
Toplam	33	33	45	45	22	22	

Hastaların atak süresi değerlendirildiğinde % 37'sinin 48-72 saat, % 27'sinin 72 saatten uzun, % 19'unun 12-24 saat, % 17'sinin 24-48 saat arasında şikayetleri sürmekte idi. Atak süresi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.132). Atak süresi ile şikayet başlama yaşı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.162) (Tablo 12).

Tablo 12. Atak süresi ile cinsiyet ve şikayet başlama yaşının karşılaştırılması

	ATAK SÜRESİ								P
	12-24		24-48		48-72		>72		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
CİNSİYET									0.132
Kız	7	11.7	12	20	23	38.3	18	30	
Erkek	12	30	5	12.5	14	35	9	22.5	
ŞİKAYET BAŞLAMA YAŞI									0.162
<5 yaş	13	22.4	12	20.7	17	29.3	16	27.6	
5-10 yaş	3	10	2	6.7	17	56.7	8	29.6	
>10 yaş	3	25	3	25	3	25	3	25	
Toplam	19	19	17	17	37	37	27	27	

Şikayet başlama yaş grupları ile sık görülen klinik bulgular karşılaştırıldığında 5 yaşın altında şikayetleri başlayan grupta ateşin istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü tespit edilirken, şikayet başlama yaşı ve diğer klinik bulgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Sık görülen klinik bulgular ve şikayet başlama yaş grupları

	ŞİKAYET BAŞLAMA YAŞI						
	<5 yaş		5-10 yaş		>10 yaş		
Klinik Bulgular	N	%	N	%	N	%	p
Ateş	56	96.6	22	73.3	10	83.3	0.006
Karın ağrısı	49	84.5	26	86.7	9	75	0.640
Eklem ağrısı	43	74.1	25	83.3	9	75	0.614
Artrit	19	32.8	12	40	5	41.7	0.726
Göğüs ağrısı	22	37.9	7	23.3	4	33.3	0.386
Myalji	24	41.4	15	50	6	50	0.694
Baş ağrısı	19	32.8	17	56.7	6	50	0.082

Hastaların akut faz reaktanlarının atak anı ve atak dışındaki laboratuvar değerlerine bakıldığında atak anı değerleri, atak dışı değerlerden istatistiksel anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.001$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların atak dışı ve atak anı akut faz reaktanları (AFR)

	ORTALAMA DEĞERLER	
AFR	Atak Anı	Atak Dışı
Lökosit	11119.5 ± 5028.36	7325.8 ± 2121.57
ESR	39.76 ± 23.8	15.49 ± 11.04
CRP	8.18 ± 6.89	0.50 ± 0.56
Fibrinojen	860 ± 135.53	285.15 ± 68.03

Hastaların MEFV geni mutasyon analizi sonuçlarına bakıldığında, 91 hastada (%91) en az bir allelede mutasyon mevcuttu. Hastaların 9'unda (%9) mutasyon yoktu. Hastalarımızın 47'sinde (%47) homozigot, 17'sinde heterozigot (%17), 27'sinde (%27) birleşik heterozigot MEFV gen mutasyonu mevcuttu.

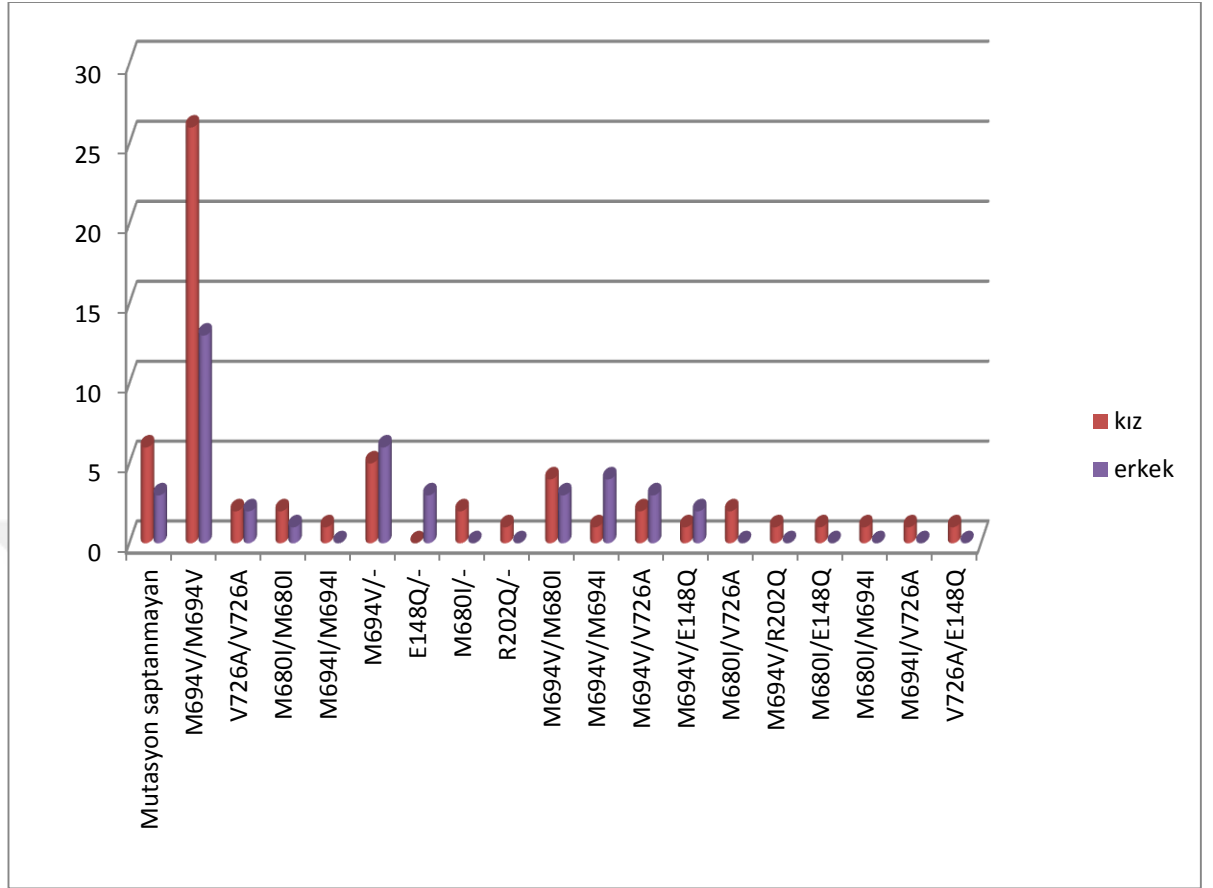
Mutasyon saptanan hastaların genotip dağılımlarına bakıldığında, en sık görülen mutasyon homozigot M694V mutasyonu (n 39) idi. Bunu sırasıyla heterozigot M694V (n 11), birleşik heterozigot M694V/M680I (n 7), birleşik heterozigot M694V/M694I (n 5), birleşik heterozigot M694V/V726A (n 5), homozigot V726A (n 4), homozigot M680I/M680I (n 3), heterozigot E148Q/- (n 3), birleşik heterozigot M694V/E148Q (n 3) mutasyonları izledi. En sık rastlanan M694V mutasyonu 71 hastada en az bir allelede pozitif idi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların genotip dağılımları

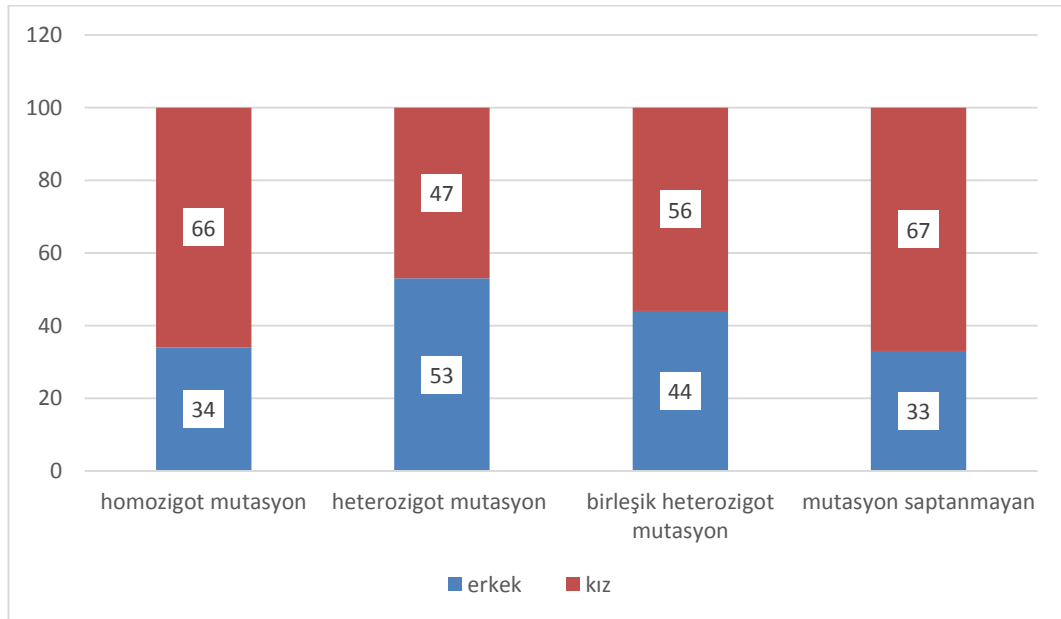
Mutasyon Durumu		N	%
Mutasyon saptanmayan		9	9
Homozigot Mutasyonlar		47	47
	M694V/M694V	39	39
	V726A/V726A	4	4
	M680I/M680I	3	3
	M694I/M694I	1	1
Heterozigot Mutasyonlar		17	17
	M694V/-	11	11
	E148Q/-	3	3
	M680I/-	2	2
	R202Q/-	1	1
Birleşik Heterozigot Mutasyonlar		27	27
	M694V/M680I	7	7
	M694V/M694I	5	5
	M694V/V726A	5	5
	M694V/E148Q	3	3
	M680I/V726A	2	2
	M694V/R202Q	1	1
	M680I/E148Q	1	1
	M680I/M694I	1	1
	M694I/V726A	1	1
	V726A/E148Q	1	1

Mutasyonların cinsiyete göre dağılımı şekil 6’da gösterilmiştir. Mutasyon durumunun cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.518$) (Şekil 7). En sık görülen genotip olan M694V/M694V ve diğer mutasyonlar arasında kız erkek farklılığı incelendiğinde de anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.218$).

Şekil 6. Mutasyonların cinsiyete göre dağılımı

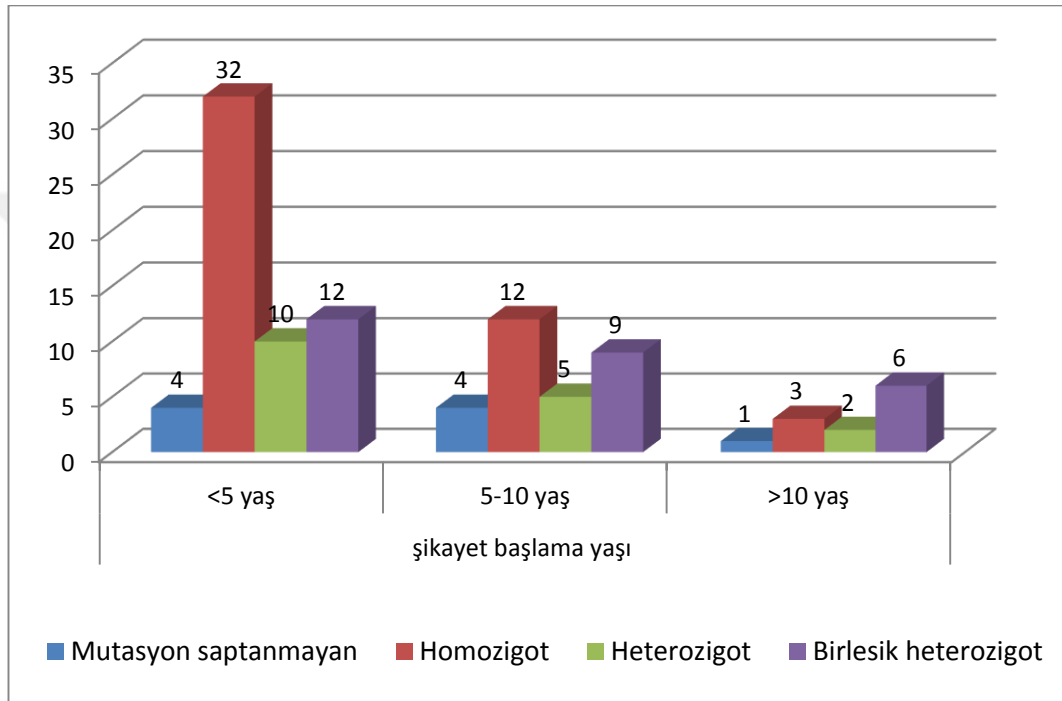


Şekil 7. Mutasyon durumu ve cinsiyete göre dağılımı



Hastaların şikayet başlama yaşı ve mutasyon durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.359$) (Şekil 8). En sık görülen genotip olan M694V/M694V mutasyonu ve diğer hastalar ile şikayet başlama yaşı ilişkisine bakıldığında M694V homozigot olan grupta şikayetlerin 5 yaşından önce başlaması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.032$).

Şekil 8. Mutasyon durumu ve şikayet başlama yaş grupları



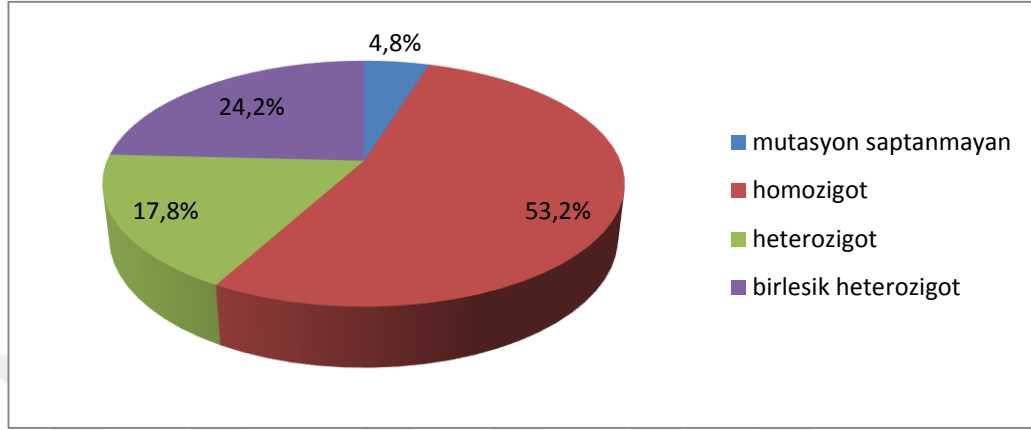
En sık genotip olan M694V/M694V mutasyonu ve diğer mutasyonların varlığı ile şikayet başlama yaşı arasında istatistiksel farklılık saptandı ($p=0.03$). M694V homozigot olan grupta hastalığın daha erken yaşta başladığı tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Mutasyonların şikayet başlama yaşı ile ilişkisi

Mutasyonlar	Şikayet Başlama Yaşı ORT±SD	p
M694V/M694V	4.15 ± 2.92	0.030
Diğerleri	6.22 ± 4.10	

Ailede AAA öyküsü olan 62 hastanın mutasyon durumuna göre dağılım yüzdeleri şekil 9’de gösterilmiştir. Ailede AAA bulunanlarla bulunmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.171$).

Şekil 9. Ailede AAA öyküsü olanlarda mutasyon durumunun dağılımı



Hastaların mutasyon durumu ile klinik bulguları arasındaki ilişkiye bakıldığında tekrarlayan oral aft heterozygot mutasyon saptanan grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.008$). Diğer klinik bulgularla mutasyon grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Klinik bulguların mutasyon durumu ile ilişkisi

Klinik Bulgular	Homozigot		Heterozigot		Birleşik heterozigot		Mutasyon saptanmayan		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Ateş	43	48.9	15	17	22	25	8	9.1	0.651
Karın ağrısı	38	45.2	14	16.7	24	28.6	8	9.5	0.796
Eklem ağrısı	39	50.6	11	14.3	21	27.3	6	7.8	0.399
Myalji	23	51.1	7	15.6	12	26.7	3	6.7	0.827
Baş ağrısı	15	35.7	10	23.8	14	33.3	3	7.1	0.152
Artrit	20	55.6	6	16.7	7	19.4	3	8.3	0.553
Göğüs ağrısı	18	54.5	4	12.1	10	30.3	1	3	0.152
Tekrarlayan oral aft	4	23.5	6	35.3	3	17.6	4	23.5	0.008

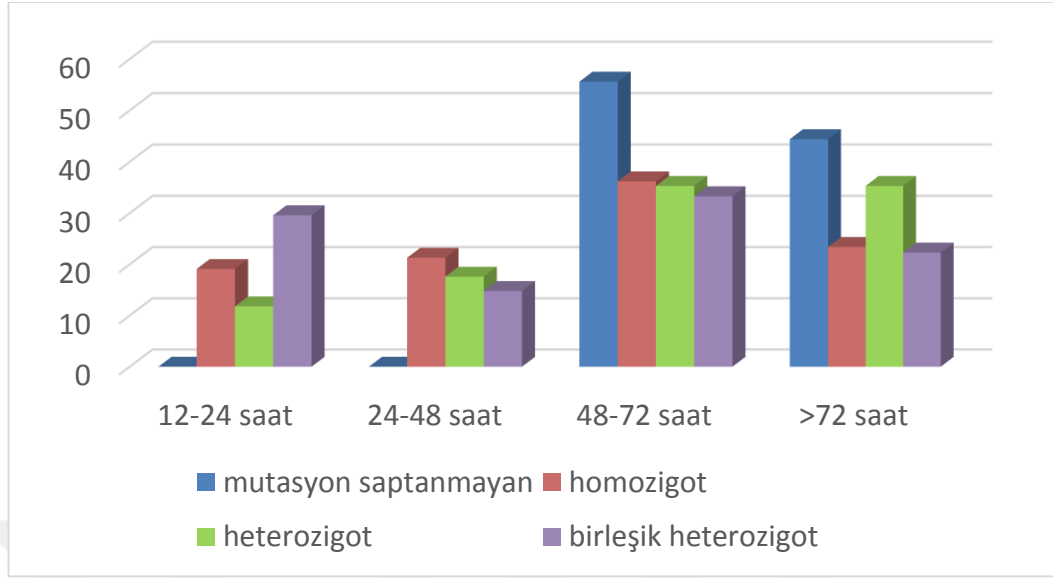
M694V/M694V mutasyonu olanlar ve diğer hastalar ile klinik bulguların dağılımına bakıldığında artrit (p=0.032), erizipel benzeri eritem (p=0.038) ve splenomegali (p=0.033) sıklığı homozigot M694V mutasyonu olan grupta istatistikel anlamlı olarak daha fazla bulundu. (Tablo 18)

Tablo 18. Klinik bulgular ile en sık görülen M694V homozigot mutasyon ve diğer mutasyonların ilişkisi

Klinik Bulgular	M6904V/M694V		Diğerleri		p
	N	%	N	%	
Ateş	36	45	44	55	0.265
Karın ağrısı	32	42.1	44	57.9	0.744
Eklem ağrısı	33	46.5	38	53.5	0.188
Artrit	19	57.6	14	42.4	0.032
Göğüs ağrısı	16	50	16	50	0.311
Myalji	20	47.6	22	52.4	0.395
Baş ağrısı	14	35.9	25	64.1	0.245
Erizipel benzeri eritem	5	83.3	1	16.7	0.038
Splenomegali	8	72.7	3	27.3	0.033

Atak sıklığı ve atak süresi ile mutasyon durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot ve mutasyon saptanmayan gruplar arasında sıklık açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.538), süre açısından da anlamlı fark bulunmadı (p=0.460) (Şekil 10). Aynı şekilde homozigot M694V mutasyonu olan hastalarla diğer hastalar arasında atak sıklığı (p=568) ve süresi (p=0.311) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Şekil 10. Mutasyon durumu ve atak süresi arasındaki ilişki



Hastaların mutasyon durumu ile akut faz reaktanları arasındaki ilişkiye bakıldığında atak anı ve atak dışı ESR ve atak dışı CRP değerleri homozigot mutasyonu olan hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların akut faz reaktanları ve mutasyon durumları arasındaki ilişki

Akut Faz Reaktanları	Homozigot	Heterozigot	Birleşik Heterozigot	p
	ORT $\pm$ SD	ORT $\pm$ SD	ORT $\pm$ SD	
Atak lökosit	10848 $\pm$ 5136	13065 $\pm$ 6124	10971 $\pm$ 4656	0.290
Normal lökosit	7317 $\pm$ 1748	7378 $\pm$ 1344	7392 $\pm$ 2986	0.821
Atak ESR	46.8 $\pm$ 25.32	37.11 $\pm$ 26.13	30.55 $\pm$ 16.62	0.038
Normal ESR	19.46 $\pm$ 10.67	14.1 $\pm$ 12.94	9.22 $\pm$ 7	<0.001
Atak CRP	9.06 $\pm$ 6.72	6.86 $\pm$ 6.88	8.42 $\pm$ 7.72	0.373
Normal CRP	0.71 $\pm$ 0.66	0.29 $\pm$ 0.3	0.37 $\pm$ 0.41	0.001
Atak fibrinojen	509.12 $\pm$ 128	547 $\pm$ 143.4	507.5 $\pm$ 160.7	0.477
Normal fibrinojen	300 $\pm$ 64.7	289 $\pm$ 82.8	262.4 $\pm$ 59.22	0.102

Hastaların 3'ü kız, 3'ü erkek toplam 6'sında (%6) HSP birlikteliği mevcuttu. Bu hastaların 5'inde en az bir allelde MEFV gen mutasyonu vardı ve bunların 3'ü M694V/M694V, 1'i E148Q/-, 1'i M694V/V726A genotipine sahipti. Diğer hastada mutasyon saptanmamış idi. Bir hastamızda M694V/M694V genotipi ve kawasaki sendromu tanısı mevcuttu.

Hastalarımızdan bir tanesinde amiloidoz tanısı mevcuttu ve M694V/M694V genotipine sahip, kız hasta idi.

Hastaların tedavide aldığı kolşisin dozu ortalama $\pm$ SD 1.0275 $\pm$ 0.325 min:0.5 ile max:2 mg arasında değişmekte idi. Hastalarımızın tanı konulup tedavi başlandıktan sonra ataklarının durumu sorgulandığında 41'inde (%41) ataklarının olmadığı, 54'ünde (%54) ataklarının azaldığı, 5'inde (%5) şikayetlerde değişiklik olmadığı tespit edildi. Tedaviye uyumları sorgulandığında 68 (%68) hastanın iyi, 24 (%24) hastanın orta, 8 (%8) hastanın kötü olarak değerlendirildi. Tedaviye yanıt ve uyum arasındaki ilişkiye bakıldığında tedaviye uyumu iyi olan grupta atakların olmaması istatistiksel anlamlı saptandı ($p<0.001$).

V. TARTIŞMA

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde başvuru anında yaşları 1.33 ile 18 yaş arasında değişen 100 hasta ile yapıldı. Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında %60'ı kız, %40'ı erkek ve kız-erkek oranı 1.5:1 idi. Bu sonuç Türk AAA çalışma grubunun 2005 yılında 2838 hastayla yaptıkları çalışma ile (1:1.2) karşılaştırıldığında kız cinsiyet baskınlığı göstermekteydi (20). Majeed ve arkadaşları tarafından 476 Arap kökenli AAA hastası çocukta bulunan %54 kız, %46 erkek oranı ile ise benzerdi (3).

AAA'lı hastaların genellikle şikayetlerinin başlangıcı ile tanı yaşı arasında belli bir süre geçtiği ve tanıda gecikme söz konusu olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların şikayet başlama yaş ortalaması 4.43 ± 3.74 yıl, tanı yaşı ortalaması 7.89 ± 3.9 yıl, tanıda gecikme süresi ortalama 3.5 yıl idi. Türk AAA çalışma grubu 2005 yılında bu süreyi 6.9 ± 7.65 yıl olarak bulurken, Ergüven ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı 120 çocuk hastadan oluşan seride bu süre çalışmamızda olduğu gibi 3.5 yıl olarak bulunmuştur (20, 112). Yalçinkaya ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada tanıda gecikme süresi yaklaşık 3 yıl olarak saptanmıştır (8). Güneydoğu bölgesinde 2014 yılında yapılan bir çalışmada ise bu süre 2.1 yıl bulunmuştur (113). Yıllar içinde gözlenen bu azalma hastalıkla ilgili toplumun bilinçlenmesine ve hekimlerin hastalığı daha iyi tanımasına bağlanabilir. Tanı gecikme süresinin uzun olması hastalık komplikasyonları yönünden son derece önemlidir. Nitekim en önemli komplikasyon olan amiloidozun sıklığının giderek azalması da bu durumla ilişkilidir (43,97). Hastalarımızda tanıda gecikme olmasının nedeni, hastanemizin hasta popülasyonunun sosyoekonomik ve eğitim düzeyinin düşük olması, ailelerin yeterince bilinçli olmaması ve ilk bulguların ilk bakışta başka hastalık olarak değerlendirilmesinden kaynaklanabilir. Ayrıca bu durum hastalığın halen hekimler tarafından iyi tanınmadığını da göstermektedir. Çalışmamızda şikayetlerin 5 yaşından önce başladığı hasta sayısı 58 iken 5 yaşından önce tanı

alan hasta sayısı 31 idi. Bu da özellikle 5 yaş öncesi tanı almada halen gecikme olduğunu göstermektedir.

Hastalarımızın anne babaları arasındaki akrabalık durumu incelendiğinde %15'inde anne-baba arasında 1.derece kuzen evliliği varken %18'inde daha uzak akrabalık mevcut idi. Toplam akrabalık oranı %33 olarak bulundu. Akraba evliliği Türkiye'de son 25 yılda %20-25 arasında rapor edilmiştir (114). Şamlı ve arkadaşlarının yaptığı 2006 yılında yayınlanan çalışmaya göre Ayonkarahisar'da akraba evliliği %19.6 tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada akraba evliliği yapanların %14.8'i birinci derece kuzen evliliği, %4.8'i diğer kuzen evlilikleri olarak bulunmuştur (115). Otozomal resesif geçişli olan bu hastalıkta akrabalık oranının yüksek olması beklediğimiz bir durumdur. Ergüven ve arkadaşlarının çalışmasında toplam akrabalık oranı %41.7, bunların %25'i birinci derece akraba, %12.5'i iki veya daha ileri derece akraba bulunmuştur (112). Çalışmamızda anne babasında akrabalık olmayan 67 hastanın 39'unun aynı köyden olduğu tespit edildi. Bu nedenle toplam akrabalık oranının literatürdeki gibi daha yüksek olabileceği düşünüldü.

Hastalarımızın aile öyküsünde %62 AAA'lı bir kişi mevcut idi. Bunların %35'ünü birinci derece akrabalar, %19'unu ikinci derece akrabalar, %6'sını da daha uzak akrabalar oluşturmakta idi. Ergüven ve arkadaşlarının çalışmasında AAA'nın ailesel insidansı %44 olarak, bunların %25'i birinci derece, %12.5'i ikinci derece, %5'i üçüncü derece akraba olarak bildirilmiştir (112). Literatürle karşılaştırdığımızda sonuçlarımız daha yüksek bulunmuştur. AAA hastalığının otozomal resesif geçişli olmasından dolayı bu durum, Afyonkarahisar'da akraba evliliğinin yaygın olması ile açıklanabilir. Bu sonuç bize AAA hastalığının Afyonkarahisar'da sık görüldüğünü düşündürmektedir. Ayrıca aile öyküsü olan çocukların AAA yönünden izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda hastalar büyüme gelişme açısından değerlendirildiğinde %15'inde vücut ağırlığı 3 ve 3 p altında, %17'sinde boy 3 ve 3p altında idi. Çetin

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %13.6'sında büyüme geriliği saptanmıştır (116).

Hastalarımızda en sık görülen klinik bulgular sırasıyla; ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, myalji, baş ağrısı, göğüs ağrısı idi. Majeed ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak ateş ve karın ağrısı en sık görülen bulgular olarak belirtilmiştir (3).

Ateş görülme sıklığı çalışmamızda %88 olarak saptandı. Türk AAA çalışma grubunun tüm yaş gruplarını içeren çalışmasında ise bu oran %92,5 olarak bulunmuştur (20). Bu oran bazı serilerde %100 olarak belirtilmiştir (112,117). Ateş yüksekliğinin ataklarda sık görüldüğü bilinmekle beraber her hastada olmayabileceği, aynı hastada tüm ataklar esnasında görülmeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (3).

Karın ağrısı en sık görülen semptomlardan biridir. Türk AAA çalışma grubuna göre (20) sıklığı %93.7, Peru ve arkadaşlarının (118) yaptığı çalışmada %96.5 iken bu oran çalışmamızda %84 olarak tespit edildi. Bulduğumuz sonuç Özalkaya ve arkadaşlarının (119) yaptığı çalışmadaki %83.1 oranına benzerdi. Karın ağrısı nedeniyle hastanelere başvuran olgular arasında apendektomi uygulanan olgu sayısı az değildir. Çalışmamızda apendektomi oranı %12 ile İnâl ve arkadaşlarının (120) çalışmasındaki %11.3 apendektomi oranına benzer bulundu. Türk AAA grubunun (20) çalışmasında bu oran %19, Peru ve arkadaşlarının (118) çalışmasında %26.1 bulunmuştur. Karın ağrısı atakları, AAA tanısı öncesi gereksiz laparotomilere sebep olmaktadır. Bu nedenle ateşin ve/veya karın ağrısının tedavisiz düzelmesi veya laparoskopiden sonra şikayetlerin devam etmesi hekim için uyarıcı olmalıdır. Bu da AAA konusunda toplumun ve sağlık personelinin bilgilendirilmesinin önemini bir kez daha göstermektedir.

Eklem tutulumu literatürle uyumlu olarak 3. sık görülen klinik bulgu olup hastalarımızın %77'sinde saptandı. Bu hastaların %41'inde sadece artralji, %36'sında ise artrit bulguları mevcuttu. Ergüven ve arkadaşlarının çalışmasında

bu oranlar, %65 eklem tutulumu olan hastanın %25'inde sadece artralji, %40'ında artrit olarak bulunmuştur (112). Pras ve arkadaşları bu oranı %75 olarak verip Kuzey Afrika Yahudileri'nde en sık, Irak kökenli Yahudiler, Ermeni ve Türkler'de daha düşük sıklıkta olduğunu bildirmişlerdir (121). Türk AAA çalışma grubu artralji oranını %49,7 artrit oranını %47.4 bulmuştur (20). Çalışmamızda eklem bulguların ateşle birlikteliğine bakıldığında artrit ile ateş birlikteliğinin az olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalarımızın %9'unda artrit başlangıç döneminde tek bulgu olarak görüldü. Ergüven ve arkadaşlarının çalışmasında %3.3 hastada eklem tutulumu tek bulgu olarak görülmüştür (112). Beşbaş ve arkadaşları yalnız artrit ile başvuran olgularda tanının güç olabileceğini ve bunun da AAA tedavisinin gecikmesine yol açabileceğini belirtmişlerdir (122). Bu nedenle nedeni açıklanamayan, tekrarlayan ve sekelsiz iyileşen artritlerin ayırıcı tanısında AAA mutlaka düşünülmelidir.

Artriti olan hastalarımızda en çok etkilenen eklem ayak bileği (%50), ikinci etkilenen eklem diz (%33) idi. Ergüven ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde en çok etkilenen eklem %46.1 ayak bileği, ikinci sırada %38.4 diz bulunmuştur (112). Artrit lokalizasyonu %83 oranında alt ekstremitenin büyük eklemlerindeydi. İnce ve arkadaşlarının 412 çocuk hastadan oluşan serisinde bu oran %98 olarak belirtilmiştir (123). Çalışmamızda %4 hasta önceden ARA tanısı ile izlenmiş idi. Bu oran Türk AAA çalışma grubunda (20) %5, Tekin ve arkadaşlarının (59) çalışmasında %5.5, Peru ve arkadaşlarının (118) çalışmasında %14.1 olarak bulunmuştur. AAA ayırıcı tanısında ARA sıklıkla düşünülmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda göğüs ağrısı görülme sıklığı %33 olarak Türk AAA çalışma grubunun bulduğu %31.2 sonucuna yakındır (20). Ergüven ve arkadaşları (112) %22.5, Peru ve arkadaşları (118) %21.8, Çetin ve arkadaşları (116) %15.5, İnal ve arkadaşları (120) %13.7, Düşünsel ve arkadaşları (124) ise %4.9 oranını bildirmiştir.

Çalışmamızda myalji %45, baş ağrısı %42 oranında oldukça yüksek sıklıkta saptandı. Türk AAA çalışma grubunun çalışmasında hastalığın 18 yaş altında başladığı grupta myalji görülme sıklığı %41.6 bulunmuştur (20). İnal ve arkadaşlarının çalışmasında (120) myalji %11.3, Kone-Paut ve arkadaşlarının (36) çalışmasında myalji %19.3, baş ağrısı %4 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda bu sonucun literatürden yüksek bulunmasının nedeni bu semptomların subjektif olmasından kaynaklanabilir. AAA'dan şüphelenilen olgularda majör klinik bulguların yanında daha az görülen klinik bulguların dikkatlice aranması erken tanı açısından yol gösterici olacaktır.

AAA'da tanı koydurucu fizik muayene bulgusu yoktur. Fakat splenomegali önemli bir fizik muayene bulgusudur. Çalışmamızda splenomegali sıklığı %12, hepatomegali sıklığı %6 ve M694V homozigotluğu ile splenomegali arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. Kone Paut ve arkadaşları bu oranları %34 ve %3 olarak bulup M694V homozigotluğu ile splenomegali arasında ilişki saptamıştır (36). Rawashdeh ve arkadaşlarının Arap kökenli çocuklarda yaptığı bir çalışmada splenomegali %12, hepatomegali %4 olup bizim bulgularımızla uyumlu idi (125). Ergüven ve arkadaşlarının çalışmasında ise splenomegali %18.3 hepatomegali %20.8 oranında bildirilmiştir (112). AAA'da splenomegalinin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir.

AAA'lı olgularda daha nadir görülen klinik bulgulardan olan skrotal ağrı ve şişlik çalışmamızda 5 erkek hastada %5 oranında görüldü. Majeed ve arkadaşlarının çalışmasında %4 olarak bildirilmiştir (3). Bizim çalışmamızdaki sonuç literatür bilgisi ile uyumlu idi.

Çalışmamızda döküntü dışında klinik bulguların görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı. Atak sırasında vücutta döküntü görülmesi erkeklerde daha fazla bulundu. Ergüven ve arkadaşlarının çalışmasında kız ve erkek hastalar arasında klinik bulgular açısından fark bulunmamıştır (112). Türk AAA çalışma grubu sadece erizipel benzeri eritem bulgusunun erkeklerde

daha fazla görüldüğünü bildirmiş, diğer klinik bulgular açısından fark olmadığını belirtmiştir (20). Bu sonuç literatür bilgisi ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızda atak sıklığı ile cinsiyet ve şikayet başlama yaşı arasında anlamlı fark saptanmadı. Aynı şekilde atak süresi ile cinsiyet ve şikayet başlama yaşı arasında da anlamlı fark saptanmadı. Üreten ve arkadaşlarının AAA tanısı ile izlenen erişkin hastalarda yaptığı bir çalışmada atak sıklığı ile cinsiyet arasında ilişki saptanmazken, şikayetleri erken dönemde başlayan hastaların atak sıklığının daha fazla olduğu görülmüş, atak süresi ise belirtilmemiştir (126). Bu konuda çocukluk yaş grubunda yapılmış daha büyük serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda şikayet başlama yaş grupları ile klinik bulguların görülme sıklığı karşılaştırıldığında şikayetlerin 5 yaşın altında başladığı grupta ateş görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu. Şikayet başlama yaşı ile diğer klinik bulgular arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ateş bu yaş grubunda diğer önemli olan pek çok hastalığın da bulgusu olabileceğinden AAA tanısı konulma yaşını geciktirebileceği düşünüldü. Bu sonuç özellikle aile öyküsü olan, küçük yaşta tekrarlayan ve nedeni bulunamayan ateş şikayetiyle başvuran hastalarda ayırıcı tanıda AAA düşünülmesinin önemini vurgulamaktadır.

Akut faz reaktanları düzeyleri AAA şüphesi olan hastalarda atak sırasında ve atak dışı dönemde tekrarlanmalıdır. Çalışmamızda akut faz reaktanlarından olan lökosit, CRP, ESR ve fibrinojen düzeylerinin atak dışı ve atak anı değerleri karşılaştırıldığında atak anı değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında da atak sırasında tüm akut faz reaktanlarında artış saptanmıştır (8).

AAA'dan sorumlu gen olan MEFV geni, Fransız AAA Konsorsiyumu ve Uluslararası AAA Konsorsiyumu tarafından 16. kromozomun kısa kolunda tanımlanmıştır. MEFV 10 eksondan oluşur ve DNA değişiklikleri tipik olguların %80'den fazlasında son eksonda meydana gelir. Daha az görülen mutasyonlar ise ekson 2, 3, 5'tedir (6,7,10,36,38). AAA'lı hastaların etnik kökeni ne olursa olsun

ekson 10'daki M694V, V726A, M680I, M694I ve ekson 2'deki E148Q mutasyonların en sık görülen mutasyonlar olduğu gösterilmiştir (6,7,24,87).

Hastalarımızın MEFV geni mutasyon analizi sonuçları retrospektif olarak incelendiğinde 100 hastanın 91 (%91)'inde en az bir allelde MEFV mutasyonu mevcuttu. M694V mutasyonu ise %60.2'lik oran ile en sık görülen MEFV mutasyonu idi. Bu sonuçlar İnal ve arkadaşlarının çalışmasına benzer oranlardadır. İnal ve arkadaşları 124 hastada genetik analiz yapmış ve bu hastaların 105 (%84,6)'inde en az bir mutasyon göstermişlerdir. Aynı çalışmada M694V mutasyonu görülme oranı %74,3 olarak bildirilmiştir (120). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da AAA'lı hastalarda M694V mutasyonu en sık görülen mutasyon olup mutasyon sıklığı %43,5-70 arasında değişmektedir (120). Benzer sonuçlar ülkemiz dışındaki diğer toplumlarda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (10,127). Hastalarımızın 9 (%9)'unda genetik incelemede her hangi bir mutasyon saptanamamış ve hastaların tanısı klinik bulgularla konulmuştur. Bu hastaların hepsi de kolşisin tedavisinden yarar görmüşlerdir. Bu da AAA tanısında klinik tanının doğruluğunu gösteren önemli bir bulgudur.

Çalışmamızda görülen mutasyonlar %60.2 M694V, %13.5 M680I, %11 V726A, %6.8 M694I, %6.8 E148Q ve %1.7 R202Q şeklinde idi. Bu veri, Türk AAA grubunun yapmış olduğu çalışmada en sık görülen 3 mutasyonun sıralaması M694V %51.4, M680I %14.4, V726A %8.6 ile uyumlu bulunmuştur (20). Akar ve arkadaşları AAA tanısı ile izledikleri 230 hastada mutasyona yönelik yaptıkları çalışmada mutasyon sıklıklarını %44 M694V, %12 M680I, %11 V726A, %3 M694I olarak belirlemişlerdir (128). Türk toplumunda geniş bir seride yapılan Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında mutasyon sıklıkları incelenmiş ve M694V %51.5, M680I %9.2, V726A %2.8, M694I %4, E148Q %3.5 olarak rapor edilmiştir (19).

Çalışmamızda mutasyon çeşitlerine bakıldığında %47'sinin homozigot, %17'sinin heterozigot, %27'sinin de birleşik heterozigot olduğu görüldü. Hastaların %9'unda mutasyon saptanmadı. Hastalarımızda en sık görülen genotip

M694V/M694V olup sıklığı %39 idi. M694V/- %11 ile ikinci sırada yer alırken, M694V/M680I %7 sıklık ile 3. sırada idi. Bunu %5 görülme sıklığı ile M694V/M694I ve M694V/V726A genotipi izledi. Ergüven ve arkadaşlarının çalışmasında mutasyonların %47.5'i homozigot, %28.3'ü heterozigot, %12.5'i birleşik heterozigot iken %11.6 hastada mutasyon saptanmadığı bildirilmiş ve en sık görülen genotip M694V/M694V %42.5, ikinci M694V/- %20, üçüncü sıklıkta M694V/M680I %7.5 bulunmuştur (112). Çetin ve arkadaşlarının çalışmasında ise %25.5'i homozigot, %57.3'ü heterozigot, %17.3'ü birleşik heterozigot olarak bulunmuş en sık görülen genotip M694V/- %22.7, ikinci M694V/M694V %20.9, üçüncü sıklıkta V726A/- %13.6 olarak bildirilmiştir (116). V726A homozigotluğu %4 hastamızda mevcutken, birleşik heterozigot olarak %9 oranında görüldü. Peru ve arkadaşları çalışmasında %7 homozigotluk %7 heterozigotluk saptamıştır (118). Çalışmamızda M680I/M680I genotipinin sıklığı %3 idi. Çetin ve arkadaşlarının bulduğu %2.7 sonucuna benzerdi (116).

Çalışmamızda atak anı ve atak dışı akut faz reaktanları ile mutasyon durumu arasındaki ilişkiye baktığımızda, homozigot mutasyon taşıyan hastalarda atak anı ve atak dışı ESR ile atak dışı CRP değerlerinin diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Yazıcı ve arkadaşları (129) ile Lachmann ve arkadaşları (130) hastalarda subklinik inflamasyonun atak dışı dönemde de devam ettiğini bildirmişlerdir. Buna göre AAA hastalarında özellikle homozigot mutasyonu olanlarda subklinik inflamasyonun atak aralarında devam edebileceği ve laboratuvar değerleriyle takip edilebileceği akılda tutulmalıdır.

MEFV genindeki mutasyonlar bulunduktan sonra AAA'da genotip-fenotip ilişkisi olup olmadığına dair pek çok araştırma yapılmıştır. Pras ve arkadaşları M694V mutasyonunu taşıyan hastaların diğer mutasyonları taşıyan hastalara göre bulguların daha erken yaşta ortaya çıkması, kolşisine yanıtın daha az olması, daha sık amiloidoz görülmesi açısından daha çok risk altında olduklarını ortaya koymuşlardır (121). Dewalle ve arkadaşları M694V homozigot genotipine sahip hastalarda hastalığın daha ciddi formunun görüldüğü, bu mutasyonun erken başlangıç yaşı, plörezi sıklığı, artrit sıklığı ve artmış amiloidoz sıklığı ile ilişkili

olduğunu göstermişlerdir (14). Çalışmamızda klinik bulgularla mutasyon çeşitleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, homozigot M694V genotipi olanlarda şikayetlerin erken yaşta başlaması, artrit, erizipel benzeri eritem ve splenomegali görülmesi diğer hastalara göre anlamlı olarak daha fazla idi. Türk AAA grubunun çalışmasında da erken yaşta başlangıç ve eklem şikayetlerinin homozigot M694V mutasyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha sık olduğu bildirilirken; ateş, karın ağrısı, erizipel benzeri eritem ve amiloidoz gelişimi bakımından farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (20). Fransa’da yapılan başka bir çalışmada ise M694V homozigotluğu ile hastalığın erken yaşta başlaması, plevral krizlerin sıklığı, splenomegali, artrit ve erizipel benzeri eritem arasında bağlantı saptanmıştır (36). Tüm bu verilen çalışmaların yanısıra bu sonuçları doğrulamayan çalışmalar da vardır. Shohat ve arkadaşları Kuzey Afrika Yahudileri, Ermeniler ve Türklerden oluşan 83 AAA ailesinden toplam 138 AAA hastası üzerinde genotip-fenotip ilişkilerini incelemiş, farklı mutasyonları taşıyan gruplar arasında klinik özellikler açısından fark saptamamışlardır (25).

AAA ile birlikteliği olan önemli bir hastalık grubu da vaskülitir. HSP ve PAN, AAA’lı hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (38). Çalışmamızda %6 oranında HSP görülmüştür. Türk AAA grubunun (20) çalışmasında HSP %2,7, PAN %0,9, Özdoğan ve arkadaşlarının çalışmasında (57) HSP %7, Peru ve arkadaşlarının (118) çalışmasında HSP %1,4, Ergüven ve arkadaşlarının çalışmasında (112) ise HSP %8,3 oranında bulunmuştur. Vaskülit tablosu ile AAA atağı klinik ve laboratuvar bulguları yönünden benzerlik göstermesi nedeniyle hem ayırıcı tanda düşünölmeli hem de birliktelik olabileceğı akılda tutulmalıdır.

Demircin ve arkadaşları tarafından literatürde ilk çocuk olgu olarak bildirilen 13 yaşında kız hastamızda AAA tanısı ile birlikte tekrarlayan polikondrit (TP) ve IgA eksikliği mevcuttu. Bu hasta birleşik heterozigot E148Q/V726A genotipine sahip idi (131). Literatürde TP ve AAA birlikteliğinin sunulduğu 2 erişkin olgu daha bulunmaktadır (132,133). TP’nin AAA’da nadir görölen bir bulgu ya da bu birlikteliğın koinsidans olduğı düşünölmüştür (131).

AAA'nın en önemli ve korkulan komplikasyonu amiloidoz gelişmesidir. AAA ilişkili amiloidoz Türklerde %60, Askenazi dışı Yahudilerde %27, Amerika'da yaşayan Ermenilerde %1-2 olarak bildirilmiştir (74). Türk AAA çalışma grubunun çalışmasında ise amiloidoz gelişme oranı Türklerde %12.9 bulunmuştur (20). Ayrıca M694V homozigot mutasyonun yüksek amiloid riski taşıdığı belirtilmiştir (14). Erken tanı ve kolşisin tedavisi ile amiloidoz gelişimi son derece nadir görülmektedir. Yapılan bir çalışmada kolşisin alan hastalarda amiloidoz gelişimi %2.3 oranında bildirilmesine rağmen, başka bir çalışmada düzenli ve yeterli kolşisin alan hastalarda amiloidoz gelişmediği tespit edilmiştir (134). Çalışmamızda M694V/M694V genotipine sahip olan 1 (%1) kız hastada amiloidoz saptandı. Amiloidoz görülme sıklığımızın düşük olması çalışmanın çocukluk yaş grubunda ve kesitsel yapılmış olması ve tüm hastaların kolşisin tedavisi altında olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. AAA tanısı ile takip edilen hastalarda kolşisinin düzenli kullanılmasının ve aile eğitiminin önemi bir kez daha vurgulanmak istendi.

Çalışmamızda hastaların kullandığı kolşisin dozu ortalama 1.0275 ± 0.325 mg/gün idi. Hastalarımızın tanı konulup tedavi başladıktan sonra ataklarının durumu sorgulandığında 41'inde (%41) ataklarının olmadığı, 54'ünde (%54) ataklarının azaldığı, 5'inde (%5) şikayetlerde değişiklik olmadığı tespit edildi. Ergüven ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan kolşisin dozu ortalama 1.2 ± 0.3 mg/gün iken, tedaviye tam yanıt %40, kısmî yanıt %53.3, ataklarında değişiklik olmayan %6.6 hasta bildirilmiştir (112). Çalışmamızda tedaviye yanıt ve uyum arasındaki ilişkiye bakıldığında tedaviye uyumu iyi olan grupta atakların olmaması istatistiksel anlamlı bulundu. Bu nedenle kolşisin tedavisinin düzenli kullanıldığı takdirde çok etkili olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak, bölgemizdeki AAA hastalarında en sık M694V homozigot mutasyonu saptanmış olup bu mutasyon ile şikayetlerin erken yaşta başlaması, artrit, erizipel benzeri eritem ve splenomegali görülmesi açısından anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Sonuçlarımız genel olarak ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Ülkemizde 1/1073 prevalans ve 1/5

taşıyıcılık oranı ile sık görülen otozomal resesif geçişli bu hastalığın akraba evliliklerinin yoğun olarak yaşandığı Afyonkarahisar’da da sık olduğu düşünülmektedir. Tanısı ön planda klinik olarak konulan ancak şüpheli durumlarda genetik olarak desteklenmesi gereken bu hastalık konusunda hekimlerin farkındalığı arttırılmalı ve bu konuda meslek içi eğitimlere daha çok önem verilmelidir. Ayrıca toplumun da bu hastalık yönünden iyi aydınlatılması ve tarama programları geliştirilerek erken tanı ve tedavinin sağlanması ailesel akdeniz ateşi hastalığına bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.



VI. SONUÇLAR

- 1- Ailesel Akdeniz ateşi olan 100 hastanın demografik, klinik, laboratuvar ve genotip özellikleri incelendi.
- 2- Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 60 (%60)'i kız, 40 (%40)'ı erkekti. Kız/erkek hasta oranı 1.5/1 idi.
- 3- Hastaların yaş ortalaması; 10.74 ± 4.06 yıl idi. Klinik bulgularının başladığı ortalama yaş 4.43 ± 3.74 yıl, tanı yaşı ortalaması 7.89 ± 3.9 yıl idi.
- 4- Tanıda gecikme süresi 3.5 yıl olarak bulundu. Şikayetleri 5 yaşından önce başlayan 58 (%58) hastanın, 31'inin (%53.4) 5 yaşından önce tanı aldığı görüldü.
- 5- Hastaların ebeveyn memleket dağılımına bakıldığında %87 Afyon ve ilçelerinden, %13 çevre illerdendi.
- 6- Hastaların 33'ünde (%33) anne-baba akrabalığı, 62'sinde (%62) ailede AAA'lı bir kişi öyküsü, 35'inde (%35) ailede KBY öyküsü, 30'unda (%30) diyaliz öyküsü, 14'ünde (%14) KBY'den exitus öyküsü, 48'inde (%48) romatizmal hastalık öyküsü vardı.
- 7- Hastalar büyüme gelişme açısından değerlendirildiğinde, %15'inde vücut ağırlığı 3 p ve 3 p altında, %17'sinde boy 3 p ve 3p altında idi.
- 8- AAA tanısı almadan önce 4 hastanın ARA, 6 hastanın PFAPA sendromu tanılarıyla izlendiği saptandı.
- 9- On iki (%12) hastanın apendektomi öyküsü vardı.
- 10- En sık görülen klinik bulgular ateş (%88), karın ağrısı (%84), eklem ağrısı (%77), myalji (%45), baş ağrısı (%42), artrit (%36), göğüs ağrısı (%33) olarak saptandı.
- 11- Atak sırasında vücutta döküntü görülmesi istatistiksel olarak anlamlı derecede erkeklerde daha fazla bulundu.
- 12- Ateş ile karın ağrısı birlikteliği fazla iken, ateş ile artrit birlikteliğinin az olması istatistiksel anlamlı saptandı. Ateş ile artralji, myalji, baş ağrısı, göğüs ağrısı birlikteliği açısından anlamlı fark bulunmadı.
- 13- Atak sıklığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Atak sıklığı ile şikayet başlama yaşı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

- 14- Atak süresi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Atak süresi ile şikayet başlama yaşı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- 15- Beş yaşın altında şikayetleri başlayan grupta ateşin istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü tespit edilirken, şikayet başlama yaşı ve diğer klinik bulgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
- 16- Hastaların akut faz reaktanlarının atak anı ve atak dışındaki laboratuvar değerlerine bakıldığında atak anı değerleri, atak dışı değerlerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi.
- 17- Hastaların 9'unda (%9) mutasyon yoktu, 47'sinde (%47) homozigot, 17'sinde heterozigot (%17), 27'sinde (%27) birleşik heterozigot MEFV gen mutasyonu mevcuttu.
- 18- En sık saptanan mutasyon homozigot M694V mutasyonu olup bunu sırasıyla heterozigot M694V, birleşik heterozigot M694V/M680I, birleşik heterozigot M694V/M694I, birleşik heterozigot M694V/V726A, homozigot V726A, homozigot M680I/M680I, heterozigot E148Q/-, birleşik heterozigot M694V/E148Q mutasyonları izledi.
- 19- En sık rastlanan M694V mutasyonu 71 hastada en az bir allele pozitif bulundu.
- 20- Mutasyon durumu ve en sık görülen genotip olan M694V/M694V ve diğer mutasyonların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- 21- Şikayet başlama yaşı ve mutasyon durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.
- 22- En sık görülen genotip olan M694V/M694V mutasyonu ve diğer hastalar ile şikayet başlama yaşı ilişkisine bakıldığında M694V homozigot olan grupta şikayetlerin 5 yaşından önce başlaması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 23- Ailede AAA bulunanlarla bulunmayanlar arasında mutasyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- 24- M694V/M694V mutasyonu ve diğer hastalar ile klinik bulgular ilişkisine bakıldığında M694V homozigot olan grupta artrit, erizipel benzeri eritem ve splenomegali görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

- 25- Tekrarlayan oral aft heterozigot mutasyon saptanan grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı. Diğer klinik bulgularla mutasyon grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- 26- Atak sıklığı ve atak süresi ile mutasyon durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı fark bulunmadı. Aynı şekilde homozigot M694V mutasyonu olan hastalarla diğer hasta grupları ile atak sıklığı ve süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.
- 27- Atak anı ve atak dışı ESR ve atak dışı CRP değerlerinin homozigot mutasyonu olan hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi.
- 28- M694V/M694V genotipine sahip bir kız hastada amiloidoz mevcuttu.
- 29- Hastalarımızın 6'sında HSP geçirme öyküsü mevcuttu. Bunların 5'inde en az bir allelede MEFV gen mutasyonu mevcuttu ve çoğunluğunu M694V mutasyonu oluşturmaktaydı.
- 30- Bir hastamızda M694V/M694V genotipi ve Kawasaki sendromu tanısı mevcuttu.
- 31- Kolşisin tedavisi sonrası hastaların 41'inde (%41) ataklarının olmadığı, 54'ünde (%54) ataklarının azaldığı, 5'inde (%5) şikayetlerde değişiklik olmadığı tespit edildi.
- 32- Hastaların tedaviye uyumları 68 (%68) hastanın iyi, 24 (%24) hastanın orta, 8 (%8) hastanın kötü olarak değerlendirildi.
- 33- Tedaviye yanıt ve uyum arasındaki ilişkiye bakıldığında tedaviye uyumu iyi olan grupta atakların olmaması istatistiksel anlamlı saptandı.

VII. ÖZET

Bu çalışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran, “Yalçinkaya ve ark.’nın 2009 yılında yayınladığı kriterlere göre” ailesel Akdeniz ateşi tanısı alan ve takipte olan 100 hastanın demografik, klinik, laboratuvar, genotip ve fenotip özellikleri incelendi. Bu çalışma ile ülkemizde sık görülen, amiloidoz gibi ciddi komplikasyonu olan ancak erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalitenin belirgin azaldığı bu hastalık konusunda hekimlerin farkındalığının arttırılması amaçlandı.

Çalışmamızda AAA’nın 1.5/1 oranı ile kızlarda daha sık olduğu görüldü. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 4.43 ± 3.74 yıl ve tanıda gecikme süresi 3.5 yıl idi. Hastaların %33’ünde anne-baba arasında akrabalık, %62’sinde AAA aile öyküsü vardı. En sık görülen klinik bulgular ateş (%88), karın ağrısı (%84), eklem ağrısı (%77), myalji (%45), baş ağrısı (%42), artrit (%36), göğüs ağrısı (%33) idi. Klinik bulguların cinsiyete göre dağılımında döküntünün erkeklerde fazla görülmesi dışında fark saptanmadı. Bir kız hastada amiloidoz, 6 hastada HSP mevcuttu. Hastaların atak anı akut faz reaktanları anlamlı düzeyde yüksek bulundu. En sık saptanan mutasyon %39 homozigot M694V olup bunu %11 heterozigot M694V ve %7 birleşik heterozigot M694V/M680I mutasyonları izledi. Homozigot M694V olan hastalarda şikayetlerin 5 yaşından önce başlaması, artrit, erizipel benzeri eritem ve splenomegali görülmesi, atak anı ve atak dışı ESR, atak dışı CRP düzeyleri fazla idi. Tekrarlayan oral aft görülmesi heterozigot mutasyonu olan grupta fazla idi. Hastalarımızın klinik bulguları, genotip özellikleri ve tedaviye yanıtı literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluydu.

AAA belirlenmiş tanı kriterleri olmakla birlikte farklı klinik seyirleri olan, ayırıcı tanıda birçok hastalıkla karışabilen, OR geçişli genetik bir hastalıktır. Afyonkarahisar’da akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle AAA sıklığının fazla olduğu tahmin edilmektedir. Hekimler serözit atakları, tekrarlayan ateş ve aile öyküsüyle başvuran hastalarda AAA olasılığını akla getirmeli ve şüpheli durumlarda tanıyı desteklemek için genetik analize başvurmalıdır.

VIII. SUMMARY

This study reviews the demographic, clinical, biochemical, genotypic and phenotypic characteristics of 100 patients who were admitted to the department of pediatrics at Afyon Kocatepe University Hospital due to follow up for familial Mediterranean fever (FMF) which was diagnosed according to the criteria published by Yalçinkaya et al. in 2009. The present study aims to increase the awareness of the clinicians about this clinical entity which is commonly encountered in Turkey with serious complications such as amiloidosis and can be associated with significantly reduced morbidity and mortality in case of early diagnosis and treatment.

Our findings indicate that FMF is observed more frequently in girls than in boys, with a ratio of 1.5/1. The mean age for the onset of the disease was 4.43 ± 3.74 years whereas the mean duration for the delay of the disease was 3.5 years. Approximately 33% of the patients had parental consanguinity and 62% of them had positive family history for FMF. The most frequently observed clinical symptoms were fever (88%), abdominal pain (84%), arthralgia (77%), myalgia (45%), headache (42%), arthritis (36%) and chest pain (33%) respectively. The distribution of these clinical symptoms by gender was statistically similar except the rash which was significantly more frequent in boys. Amiloidosis was present in one girl and Henoch-Schönlein purpura was detected in six patients. The concentrations of acute phase reactants were significantly higher in the patients during acute exacerbations. The most commonly specified mutations were homozygosity for M694V (39%), heterozygosity for M694V (11%) and heterozygosity for both M694V and M6801 (7%) respectively. The patients who were homozygous for M694V were more likely to have the onset of disease before the age of five and they experienced arthritis, erysipelas-like erythema and splenomegaly significantly more frequent. These patients also had significantly higher serum C-reactive protein levels between the acute exacerbations and significantly higher erythrocyte sedimentation rates during the acute exacerbations and between the exacerbations. The patients who were heterozygous for the

mutations had significantly more recurrent oral aphthous lesions. The clinical findings, genotype characteristics and the response to treatment in our study population were similar to the previous studies in literature.

FMF is an autosomal recessive disease which can be diagnosed according to the well-established criteria. However, this disease may present with various clinical courses and mimic many other diseases, leading to difficulties in differential diagnosis. It can be presumed that the incidence of FMF is relatively higher due to the higher frequency of consanguineous marriages. The clinicians should consider the existence of FMF in patients presenting with the the episodes of serositis, recurrent fever and positive family history and, thus, essential genetic analysis should be made to confirm the definite diagnosis.

IX. KAYNAKLAR

1. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M et al. 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 advancements. *Neth J Med* 2007; 65 (9): 318-324.
3. Majeed HA, Rawashdeh M, El-Shanti H et al. Familial Mediterranean Fever in children: the expanded clinical profile. *Q J Med* 1999; 92: 309-318.
4. Janeway TC, Mosenthal HC. Anusual paroxysmal syndrome. Probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys* 1908; 23: 504-518.
5. Sohar E, Gafni J, Pras M et al. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-53.
6. French FMF Consortium. A candidate gene for familial mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
7. The international FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause FMF. *Cell* 1997; 90:797-807.
8. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar B et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009;48:395-8.
9. Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B; Nelson Textbook of Pediatrics, 17th Edition, 2008;162:1029-1031.
10. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patient suffering from amiloidosis of Familial Mediterranean Fever. *Amyloid* 1999(6): 1-6.
11. Baskın E, Saatçi Ü. Familial Mediterranean Fever. *Curr Rheumatol Rev*, 2006; 2:101-108.
12. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 23: 1-21
13. Marmaralı A: Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec* No:12, 1946.

14. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chetrit E, Cattani 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 (1),95-7
15. Sohar E, Prass M, Heler J. et al. Genetics of Familial Mediterranean Fever (FMF) *Arch Int Med* 1961; 107: 109-118.
16. Goldfinger SE. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1972; 287: 1302.
17. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Özcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972; 5: 44-49.
18. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998;351:659-664.
19. Yılmaz E, Özen S, Balcı B et al. Mutation frequency of familial mediterranean fever and evidence of a high a carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-555.
20. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever in Turkey. Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
21. Sood R, Blake T, Aksentijevich I, Wood G, Chen X, Gardner D, Shelton DA, Mangelsdorf M, Orsborn A, Pras E, Balow JE, Centola M, Deng Z, Zaks N, Richards N, Fischel-Ghodsian N, Rotter J I, Pras M, Shotat M, Deaven LL, Gumucio DL, Callen DF, Richards RI, Collins FS, Liu PP, Kastner DL, Doggett NA. Construction of a 1-Mb Restriction-Mapped Cosmid containing the Familial Mediterranean Fever locus (MEFV) on chromosome 16p13.3 *Genomics*, 1997;42:83-95.
22. Jonathan S, Kastner D. FMF at the millenium clinical spectrum, ancient mutations and survey of 100 American referrals to the NIH. *Medicine* 1998;77: 268-97.
23. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial Mediterranean Fever, MEFV, is expressed early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95: 3223-31.

24. Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşi. Klinik Romatoloji, İstanbul, Deniz Matbaası, Ege Romatoloji 1999;467-474.
25. Shohat M, Magal N, Shohat T et al. Phenotype-genotype correlation in FMF: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. Eur J Hum Genet 1999;7:287-92
26. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever from the Aegean Region of Turkey. Mol Biol Rep 2010; 37: 93-8.
27. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean fever; Pediatric Nephrol 2003;18:853-859.
28. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>
29. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, et al. Fire and ice; the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. Clin Exp Rheumatol 2002; 20:45-51.
30. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. Mol Cell 2004; 11: 591-604.
31. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. Nat Rev Rheumatol. advance online publication 19 November 2013; doi:10.1038/nrrheum.2013.174
32. Shotat M, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JI. Hypothesis: familial Mediterranean fever—a genetic disorder of the lipocortin family? Am J Med Genet. 1989 oct;34(2):163-7.
33. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: The retention leakage hypothesis. Biomed Pharmacother 1989; 43: 763-69.
34. Demirtürk L, Ozel AM, Cekem K, et al. Co-existence of Helicobacter Pylori on the frequency and severity of FMF attacks. Dig Liver Dis 2005; 37: 153-8.
35. Padeh S. Periodic fever syndromes. Pediatr Clin N Am 2005; 52:577-609.

36. Kone-Paut I, Dubuc M, Sportouch J, et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with Familial Mediterranean Fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology* 2000;39:1275-1279.
37. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2006 Jun;33(6):1089-92.
38. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. FMF at the Milenium. Clinical spectrum, ancient mutations, and the survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998;77:268-97.
39. Simon A, van der Meer JWM, Drenth JP. Familial Mediterranean Fever a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:199-213.
40. Ismachovich B, Zemer D, Revach M, Serr DM, Sonar E The causes of sterility in females with familial Mediterranean fever. *Fertil Steril* 1973;24:844-7.
41. Lidar M, Doron A, Kedem R, Yosepovich A, Langevitz P, Livneh A. Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jul-Aug;26(4):568-73.
42. Reissmann 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.
43. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Topaloğlu R, Arslan Ş. Familial mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-23.
44. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Clin Rheumatol* 2000; 14: 477-498. 128)
45. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Sham N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil* 1977;16:102-6.
46. Yalçinkaya F, Tekin M, Tümer N, Özkay N. Protracted arthritis of familial mediterranean fever. *Brit J Rheumatol* 1997;36:1228-1230

47. Salai M, Zemer 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: 169-72.
48. Langewitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M, Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27: 67-72.
49. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Dirim* 2006; 81 (2):197-205.
50. Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A. Thoracic and Lung Involvement in Familial Mediaterranean Fever. *Clin Chest Med.* 2002; 23: 505-511.
51. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5(4):1-6.
52. Kees S, Langevitz P, Zemer D et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial mediterranean fever. *Q J Med* 1997; 90:643-47.
53. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12:67-69.
54. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 1994; 21: 1708-09.
55. Buskila D, Zacks N, Neuman L et al. Quality of life of patients with Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 355-60.
56. Kasapçopur O, Halil MS, Caliskan S, Sever L, Özdoğan H, Arisoy N. The relation between Henoch-Schonlein pupura and familal Mediterranean fever in children. *Ann Rheum Dis* 1999, 318:1285.
57. Özdoğan H, Arisoy N, Kasapcopur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, Mat C, Yazici H. Vasculitis in familial Meditteranean fever. *J Rheumatol.* 1997;24:323-327.
58. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalance and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr.* 2003 Nov;143(5):658-61.

59. Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, Koçak H. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: A pathogenetic relationship? Clin Rheumatol 1999;18:446-9
60. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A. Polyarteritis nodosa in patients with familial Mediterranean fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? Semin Arthritis Rheum. 2001;30:281-7.
61. Ben-Chetrit E, Yazici H. Thoughts on the proposed links between Behcet's disease and familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2002;20 [Suppl 26]:1-2
62. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial mediterranean fever in children. Br Surg 1994; 81: 894-96.
63. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestation of fmilial mediterranean fever. Pediatr Neurol 1993; 9: 301-2.
64. Neequaye J, Jelly AE. Acute hepatitis in recurrent hereditary polyserositis (FMF). J Trop Pediatr 1994;40:243-5.
65. Guardia J, Vilaseca J, Moragas A. Hepatitis in exanthemaus Mediterranean fever. Hepato-gastroenterol 1981;28:81-83.
66. Rimon D, Meir Y, Cohen L. Retroperitoneal lymphadenopathy in FMF. Postgrad Med J 1989;65:776-778.
67. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and Digestive System Associations of FMF. Am J Gastroenterol 2003;98:2594-2604.
68. Friman C, Petterson T. Amiloidosis. Curr Opin Rheumatol 1996; 8:62-71
69. Gilles G. The relation between Familial Mediterranean Fever and Amyloidosis. Curr Opin Rheumatol 2000; 12: 61-64.
70. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. Johns Hopkins Med J. 1982 Jan;150(1):22-6.
71. Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının moleküler temeli. Hacettepe Tıp Derg 2006; 37: 223-229.

72. Stix B, Kahne T, Stetten K, et al. Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases 1,2 and 3. *Am J Pathol* 2001; 159:561-70.
73. Özdemir AL, Söken C. Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am J Gastroenterol* 1969; 51: 311-16.
74. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean Fever (FMF) and renal AA amyloidosis-phenotype-genotype correlations, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003; 16: 431-438.
75. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1149-1155.
76. Tuğlular S, Yalçinkaya F, Paydas S et al. A retrospective analysis for etiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2003-05.
77. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med* 1961; 107:539-55.
78. Saatçi Ü, Özdemir S, Özen S, Bakkaloğlu A. Serum concentration and urinary excretion of β 2-microglobulin and microalbuminuria in familial mediterranean fever. *Arch Dis Child* 1994; 70:27-29.
79. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24-29.
80. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26: 890-897.
81. Matzner Y, Brezizinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1984;311:287-290
82. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Laboratory examinations. In: Recurrent Polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease). Amsterdam: Elsevier/North-Holland. 1981:37-95.

83. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of Familial mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85.
84. Gershoni-Barush 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.
85. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:586-599.
86. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447-1453
87. Acar Ç.B, Yalçinkaya F, Ekim M. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2006, 15:151-155.
88. Drenth JPH, Haagsma CJ, Vander Meer JWM. International Hiper IgD study group. Hyperimmunglobulinemia D and periodic fever. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine* 1994; 73: 133-44.
89. Drenth JPH, Cuisset L, Grateau G. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause Hyper IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22:178-81.
90. Mc Dermott EM, Simillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernean fever: A 14-year follow up study of the index case and extended family. *Mayo Clinic Proc* 1997; 72: 806-17.
91. Gandhi C, Healy C, Wanderer AA, Hoffman HM. Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immun* 2009; 124:1245.
92. Cuisset L, Drenth JP, Bertholet JM, et al. Genetic linkage of Muckle Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1054-59.
93. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic infantile neurologic, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analyzed in 30 patients. *Scand J Rheumatol* 1987; 66 (Supl.):57-78.
94. <http://www.uptodate.com/contents/periodic-fever-syndromes-and-other-autoinflammatory-diseases-an-overview/>
95. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine:1998 Update. *Semin Arthritis Rheu* 28:48-59

96. Özen S, Uçkan D, Baskın E, Okur H, Beşbaş N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A. Increased neutrophil apoptosis during attacks of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2001; (5 Suppl 24): 68-71.
97. Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Besbas N. Familial Mediterranean Fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993;81:705-6
98. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Zylber-Katz E, Levy M. Colchicine disposition in patients with familial Mediterranean fever with renal impairment. *J Rheumatol*. 1994 Apr;21(4):710-3.
99. Milunsky JM, Milunsky A. Breast feeding during colchicine therapy for familial Mediterranean fever. *J Pediatr* 1991;119:163.
100. Kallnich T, Haffner D, Niehues T. et al. Colchicine use in children and adolescents with familial mediterranean fever: Literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119:474-483.
101. 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.
102. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1804-11.
103. Berkestadt M, Weisz B, Cuckle H, Di-Castro M, Guetta E, Barkai G. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 193: 1513-1516.
104. Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose: a case report and literature review. *Emerg Med J*. 2002; 19: 265-267.
105. Tweezer-Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, Livneh A. Interferon-alpha as a treatment modality for colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1362-5.
106. Tunca M, Akar S, Soytürk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H, Gönen O, Gallimore JR, Hawkins PN, Tankurt E. The effect of interferon alpha

- administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*.2004 Jul-Aug;22(4 Suppl 34):S37-40.
- 107.Lidar M, Kedem R, Langevitz P. Intravenous colchicine for treatment of patients with Familial Mediterranean Fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol* 2003;30:2620-3.
- 108.Mitroulis I, Papadopoulos VP, Konstantinidis T, Ritis K. Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient. *Neth J Med* 2008; 66: 489-91.
- 109.Seyahi E, Özdoğan H, Masatlıoğlu S, Yazıcı H.Successful treatment of familial mediterranean fever attack with talidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 2 (4 suppl 26): 43-44.
- 110.Daysal S, Akcıl G, Göker B, Haznedaroğlu S, Ercan N, Öztürk MA. Infliximab therapy in a patient with familial mediterranean fever and chronic hip arthritis *Arthritis Rheum*.2005;53:146-147.
- 111.Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157:533.
- 112.Ergüven M, Üçel R, Cebeci A N, Pelit M. Ailevi Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. *Çocuk Sağlığı Hast Derg* 2006; 49: 283-290.
- 113.Ece A, Cakmak E, Uluca U, Kelekci S, Yolbas I, Gunes A, Yel S, Tan I, Sen V. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int* (2014) 34:207–212.
- 114.Yalcinkaya F, Cakar N, Mısırlıoğlu M et al (2000) Genotype–phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology* 39:67–72.
- 115.Şamlı H, Toprak D, Solak M, Afyonkarahisar ilinde akraba evlilikleri ve bunun doğumsal anomaliler ile ilişkisi. *Kocatepe Tıp Derg*. 2006; 7:69-74.

- 116.Çetin N, Yıldız B, Kural N, Artan S. Ailevi Akdeniz Ateşli Hastalarda Gen Mutasyonu ile Klinik Bulgular Arasındaki ilişkilerin Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2013; 4: 173-177.
- 117.Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. J Rheumatol (Suppl)1992;35:1-9.
- 118.Peru H, Elmacı AM, Yorulmaz A, Altun B, Kara F. Konya bölgesindeki ailevi Akdeniz ateşli olguların değerlendirilmesi: klinik ve genetik çalışma. Genel Tıp Derg 2008;18(1).
- 119.Ozalkaya E, Mir S, Sozeri B, Berdeli A, Mutlubas F, Cura A. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype-phenotype correlations in the Aegean Region of Turkey. Rheumatol Int 2011;31:779-84.
- 120.İnal A, Yılmaz M, Kendirli S, Altıntaş D and Karakoç G. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. Rheumatol Int 2009 29: 1279-1285.
- 121.Pras E, Livneh A, Balow JE. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. Am J Med Genet 1998; 75: 216-219.
- 122.Beşbaş N, Ozdemir S, Saatçi I, Bakkaloğlu A, Ozen S, Saatçi U. Sacroileitis in Familial Mediterranean Fever: an unusual presentation in childhood. Turk J Pediatr. 1999 Jul-Sep;41(3):387-90.
- 123.Ince E, Cakar N, Tekin M, Kendirli T, Ozkaya N, Akar N, Yalçinkaya F. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2002 Apr;21(6):213-7.
- 124.Duşunsel R, Dursun I, Gunduz Z, Poyrazoğlu MH, Gurgoze M K, Dunder M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. Pediatr Int. 2008 Apr;50(2):208-12.
- 125.Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. Eur J Pediatr 1996;155:540-544.
- 126.Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, Gunes F, Akyurek O, Ozbek M, Ozturk M A. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial

Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int.* 2009 Jul 30.

127. 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
128. Akar N, Mısıroğlu M, Yalçınkaya F, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mutat* 1999;15:118-9.
129. Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean fever in Turkey. Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Proceeding of the I. International Conference on FMF, Tel Aviv: Freund, 1997; 66-71.*
130. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology* 2006 Jun;45(6):746-50.
131. Demircin G, Okur E, Uçur H, Uğraş M, Şen T. Relapsing polychondritis in a child with familial Mediterranean fever and selective immunoglobulin a deficiency. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra* 7 (2012) 112–114.
132. Saihoğlu A, Seyahi E, Çelik S, Yurdakul S. Relapsing polychondritis in a patient with familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008 26(4 Suppl 50):S125.
133. Miller EB, Friedman JA, Lahav Y, Landau Z. Relapsing polychondritis and familial Mediterranean fever-an association. *Clin Rheumatol* 2011 DOI 10.1007/s10067-010-1673-2.
134. Sema Yılmaz. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde böbrek tutulumu. *İst Tıp Fak Derg* 2009; 72: 71-4.

X. EKLER

EK-1:Tıbbi etik kurul kararı

Toplantı Tarihi	29.01.2015	Toplantı Numarası	2015/02	Toplantı Saati	10:00
T.C. AFYONKARAHİSAR KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI KARAR – 54 Doç. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ' in "Ailesel Akdeniz Ateşli Çocukların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi" başlıklı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar için başvuru dilekçesi incelendi. Araştırma protokolüne uyulmak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan klavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verildi. ASLİGİBİDİR 29.01.2015 Yrd. Doç. Dr. Mehmet Bilgehan PEKTAŞ Raportör					