



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN ÇOCUKLARDA
TANI KRİTERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Esra Nagehan AKYOL

Ankara, 2011



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN ÇOCUKLARDA
TANI KRİTERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Esra Nagehan AKYOL

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Esra BASKIN

Ankara, 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman sevgi, anlayış ve mesleki tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, idealimdeki hekim, çok sevdiğim ve sonsuz saydığım değerli tez hocam Prof. Dr. Esra BASKIN'a;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen tüm hocalarıma;

4 yıllık bu zorlu süreçte sevgi, hoşgörü, anlayış ve dostluklarıyla hayatımı kolaylaştıran çok değerli asistan arkadaşlarıma;

Ve son olarak yaşamımın her döneminde beni destekleyen, hep doktor olmamı ama herşeyden önce dürüstlük ve iyi niyetten taviz vermememi isteyen, daima beni istediğim herşeyi başarabileceğim konusunda yüreklendiren, bir parçası olmaktan gurur duyduğum, beni ben yapan, bana bahşedilen en büyük nimet olarak gördüğüm, canım ailem: annem Selver AKYOL, babam Musa AKYOL ve kardeşim Kadirhan AKYOL'a;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra Nagehan AKYOL

ÖZET

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) rekürren ateş atakları ve seröz zarların inflamasyonu (peritonit, plevrit, perikardit, artrit gibi) ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA tanısı genellikle klinik bulgularla konulmakta ve genetik inceleme ile desteklenmektedir. En sık kullanılan tanı kriterleri Tel Hashomer kriterleridir. 2009 yılında Yalçinkaya ve arkadaşları çocuk yaş grubuna özgü yeni tanı kriterlerini tanımlamışlardır. Ancak bu kriterlerin yeni çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir. Biz çalışmamızda AAA'lı hastalarda Yalçinkaya kriterleri ile Tel Hashomer tanı kriterlerini karşılaştırmayı planladık.

Materyal-Metod

Çalışmaya AAA tanısı alan 135 hasta alındı. AAA benzeri şikayetler ile Pediatrik Nefroloji polikliniğimize başvuran 165 çocuk ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların başvuru anındaki demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Yalçinkaya tarafından belirlenen 5 tanı kriteri kullanılarak Tel Hashomer kriterleri ile Yalçinkaya Kriterinin tanıdaki duyarlılık ve özgüllüğü kıyaslandı. Genetik sonuçların bu kriterlerle ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması; $14,02 \pm 5,32$ yıl (min.-maks.: 1,1-18) idi. Hastalarımızın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş $6,98 \pm 4,65$ yıl (min.-maks.: 0,6-17) iken tanı yaşı ortalaması $8,76 \pm 4,58$ yıl (min.-maks.: 1,1-18) olarak saptandı. Hastalarımızda 1,8 yıllık tanı gecikme süresi mevcuttu.

Tekrarlayan karın ağrısı, ateş, artrit, göğüs ağrısı ve ailede AAA öyküsünden oluşan 5 yeni kriterin, hasta grubunda kontrollere göre anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü. ($p < 0,05$) Yalçinkaya kriterlerinin de Tel Hashomer kriteri kadar duyarlı ve özgül olduğu sonucuna varıldı. Pediatrik hastalarda Yalçinkaya kriterlerinden en az 2 kriterin varlığının AAA tanısı koymak için yeterli olduğu görüldü. Genetik özelliklerle Yalçinkaya kriterleri

arasındaki ilişkiyi incelediğimizde homozigot, birleşik heterozigot, heterozigot olan ve mutasyonu olmayan hastalarda Yalçinkaya kriterlerinin duyarlılık ve özgülülüğünün benzer olduğu görüldü. Bizim alışma sonuçlarımızın Yalçinkaya kriterlerini destekler biçimde olduğu kanısına varıldı.



ABSTRACT

Introduction

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory autosomal recessive disease characterised with recurrent attacks of fever and inflammation of serous membranes (peritonitis, pleuritis, pericarditis, arthritis). The diagnosis is made according to clinical findings and supported by genetic analysis. The most used diagnostic criteria is Tel Hashomer criteria. New FMF diagnostic criteria for pediatric patients was identified by Yalçinkaya et al. in 2009. But this criteria should be supported with further studies. In this study we planned to compare Yalçinkaya criteria and Tel Hashomer criteria in FMF patients.

Material and Method

135 patients diagnosed as FMF were included to our study. 165 children admitted to our pediatric nephrology unit with FMF like symptoms, were reviewed as control group. Demographic features and laboratory findings were evaluated retrospectively. The 5 Yalçinkaya criterias were used to compare the Yalçinkaya and Tel Hashomer criteria. The relation between genetic results and these criterias was evaluated.

Results

Mean age of the patients was $14,02 \pm 5,32$ years (min-max.: 1,1-18). Mean age at the onset of the symptoms was $6,98 \pm 4,65$ years (min.-max.: 0,6-17), mean age of diagnosis was detected as $8,76 \pm 4,58$ years (min.-max.: 1,1-18). When ages at the onset of the complaints and mean age at diagnosis were evaluated, mean time of delay for diagnosis was detected as 1,8 years.

Five new criteria consisting of recurrent abdominal pain, fever, arthritis, chest pain and family history of FMF were significantly higher in patients' group than controls' ($p < 0,05$). It is found that Yalçinkaya criteria is as sensitive and spesific as Tel Hashomer criteria. The presence of at least 2 criteria of Yalçinkaya criteria was seen adequate to diagnose FMF. When we evaluated the relation between genetic features and Yalçinkaya criteria, the sensitivity and specificity of Yalçinkaya criteria for homozygous, compound heterozygous,

heterozygous patients and patients with no mutations were similar. It is concluded that our study results supports Yalçinkaya criteria.



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Tarihçe	3
2.1.4. Genetik	4
2.1.5. Patogenez.....	5
2.2. Klinik.....	7
2.2.1. Ateş.....	7
2.2.2. Karın Ağrısı	7
2.2.3. Eklem Ağrısı.....	8
2.2.4. Göğüs Ağrısı.....	9
2.2.5. Cilt Tutulumu	9
2.2.6. Vaskülit.....	9
2.2.7. Kas Bulguları.....	10
2.2.8. Skrotal Tutulum.....	10
2.2.9. Nörolojik Tutulum.....	10
2.2.10. Splenomegali, Hepatomegali.....	11
2.3. Tanı.....	13
2.3.1. Laboratuvar.....	15
2.3.2. Genetik	16
2.3.3. AAA'da Hastalık Ciddiyetinin Değerlendirilmesi	16

2.4 Ayırıcı Tanı	17
2.4.1. Periyodik Ateş Sendromları.....	18
2.4.1.1. Hiperimmunglobulin D Sendromu (HIDS)	18
2.4.1.2. Tümör Nekrosis Faktör Reseptörü İlişkili Sendrom (TRAPS).....	18
2.4.1.3. Muckle-Weels Sendromu	19
2.4.1.4. Kronik İnfanıl Nörolojik Kutanoz Artropati Sendromu (CINCA Sendromu).....	19
2.4.1.5. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit (PFAPA)	19
2.5. Amiloidoz	19
2.6. Tedavi	21
3. MATERYAL ve METOD	25
3.1. Mutasyon Analizi	26
3.2. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
MEFV	: Mediterranean Fever
fL	: fentolitre
MEFV	: Mediterranean Fever
ASC	: Apoptosis-associated speck like protein with a CARD
CARD	: Caspase recruitment domain
PyD	: Pyrin domain
IL	: interlökin
NF- κ B	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
CRP	: C-reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör- alfa
sIL-2R	: Eriyebilir IL-2 reseptör
AA	: Amyloid associate chain
SAA	: Serum amyloid- associated protein
MICA	: Major histokompatibilite kompleks sınıf I ile ilişkili gen
BUN	: Kan üre azotu
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetikasit

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	MEFV geninin yapısı ve mutasyonların gen üzerindeki dağılımı	Error! Bookmark not defined
Şekil 2.2.	Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi	6
Şekil 2.3.	Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular	12
Resim 2.1.	AAA hastalığının sık görüldüğü Akdeniz ülkeleri	3



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	AAA'da Tel Hashomer Tanı Kriterleri	13
Tablo 2.2.	Livneh ve arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri.....	14
Tablo 2.3.	Pras hastalık şiddet skorlaması	17
Tablo 3.1	Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri	26
Tablo 4.1.	Demografik özellikler.....	29
Tablo 4.2.	Hastaların mutasyon dağılımı.....	30
Tablo 4.3..	M694V mutasyonu tespit edilen hastaların dağılımı.....	31
Tablo 4.4.	Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri	32
Tablo 4.5.	AAA olan hastaların genetik özelliklerine göre semptom ve bulguların dağılımı	33
Tablo 4.6.	Hastalarımızda Yalçinkaya ve Tel Hashomer kriterlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.7.	Genetik özelliklerine göre Yalçinkaya ve Tel Hashomer kriterlerinin değerlendirilmesi	35
Tablo 4.8.	Yalçinkaya ve bizim serimizdeki hastaların sonuçlarının kıyaslanması	36
Tablo 4.9.	Genetik özelliklerine göre Yalçinkaya kriterlerinin değerlendirilmesi	37

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), 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. Ataklar belirsiz aralıklar ile tekrarlar ve hastalık yaşam boyu sürer (1). Hastalık özellikle; Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında sık görülmektedir (2,3). Hastalığın Türklerde görülme sıklığı 1/1073 olarak bildirilmiştir (4,5).

Tanı; Tel-Hashomer kriterleri esas alınarak konulmaktadır. Hastalık klinik olarak farklı şekillerde görülebileceğinden patognomonik klinik bulguların yokluğunda tanı koymak oldukça zordur. 1997 yılında, hastalıktan sorumlu olan genin saptanması ile birlikte, gen mutasyon analizi, şüpheli olgularda yardımcı tanı yöntemi olarak gündeme gelmiştir (6).

Tanı kriteri olarak kullanılmakta olan Tel Hashomer kriterleri erişkinlerde tanımlanmıştır. Şubat 2009'da Yalçinkaya ve arkadaşları AAA'da pediatrik tanı kriterlerini tanımlamışlar ve bu kriterlerin Tel Hashomer kriterleri ile karşılaştırılması sonucunda belirlenmiş 5 tanı kriterinin en az ikisi ile tanı konulabileceğini öne sürmüşlerdir. Böylece pediatrik yaş grubunda AAA tanı kriterleri yeniden tanımlanmış ve daha az semptomla daha kesin tanı konulabileceği ifade edilmiştir (7).

Bu çalışmada biz daha önce Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı almış hastaları Yalçinkaya kriterlerine göre tekrar değerlendirerek bu yeni kriterlerin duyarlılık ve özgüllüğünü karşılaştırmayı planladık. Böylece pediatrik yaş grubundaki hastalara özgü tanı kriterlerini tanımlamayı ve kesin tanıyı koyma yolunda Yalçinkaya kriterlerinin önemini ve değerini ortaya koymayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

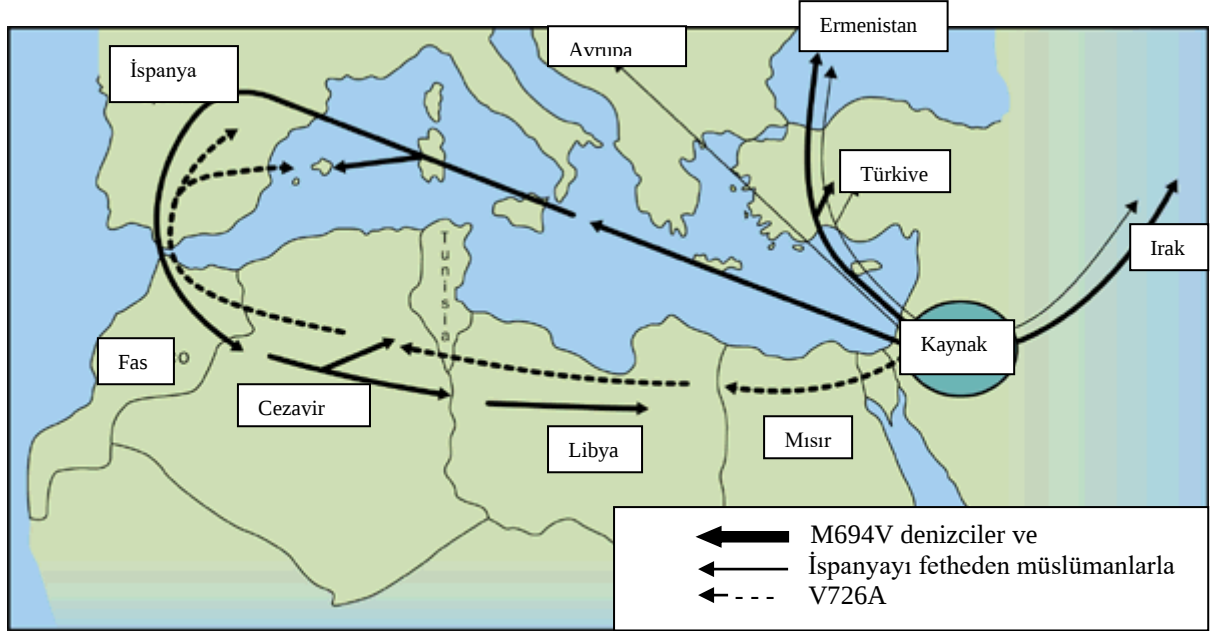
2.1.1. Tanım

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). AAA'ya yol açtığı bilinen bir patojen, antikor veya antijene özgü T hücre olmadığı için otoinflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (7). Hastalık özellikle; Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında sık görülmektedir (2,3). Hastalığın Türklerde görülme sıklığı 1/1073 olarak bildirilmiştir (4,5).

2.1.2. Epidemiyoloji

AAA'ne özellikle Türkler, Askenazi Yahudileri, Sephardik Yahudileri, Dürziler, Araplar, Ermeniler gibi Doğu Akdeniz havzasında yaşayan bazı etnik gruplarda daha sık rastlanmaktadır (Resim 2.1). 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). Sıklık, etnik kökenlerin alt gruplarına göre de farklılık göstermektedir. 15. yüzyılda İspanya'dan Doğu Akdeniz'e göç etmiş olan ve "Sefardik" adıyla anılan Museviler, hastalığın en sık rastlandığı gruptur. "Iraki" olarak isimlendirilen Babil kökenli Museviler ikinci sırayı almakta, buna karşın Avrupa, Avustralya, Güney Afrika kökenli Musevileri kapsayan "Askenazi" lerde hastalık daha seyrek görülmektedir (8). Araplarda özellikle Fas, Tunus, Cezayir, Lübnan, Filistin, Libya, Mısır, Suriye ve Irak'daki ailelerde de sık bildirilmektedir (9). Türkler ve Ermeniler için ise alt gruplar ayrılmamıştır (8). Taşıyıcı sıklığı; Türk, Yahudi ve Araplarda 1/5, Ermenilerde ise 1/7 olarak bildirilmektedir (2). 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;

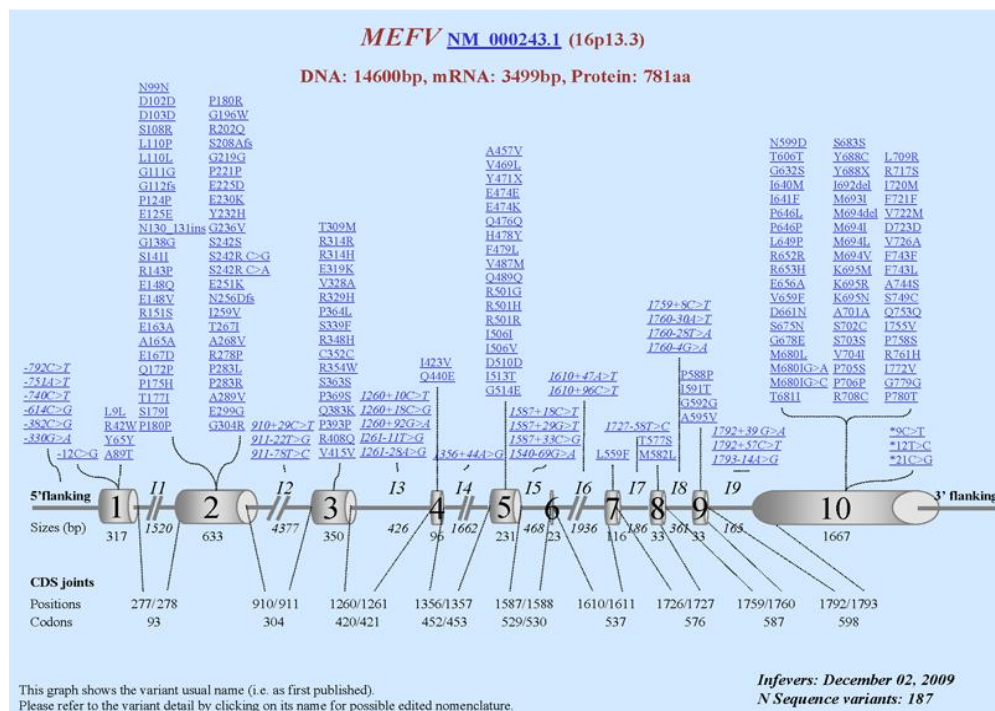
Gümüşhane, Giresun, Bayburt gibi Doğu Karadeniz; Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu'ya dayanan bireyler oluşturmaktadır (4,5).



Resim 2.1. AAA hastalığının sık görüldüğü Akdeniz ülkeleri

2.1.3. Tarihçe

Hastalık ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kız olgunun bildirimi ile tanımlanmıştır (10). 1945 yılında ise Siegal tarafından "Benign Paroksizmal Peritonitis" başlığı altında 10 hastadan oluşan ilk seri bildirilmiştir (11). 1946 yılında A. Marmaralı tarafından Türkiye'den "Garip bir Karın Ağrısı Sendromu" adı ile ilk AAA hastası bildirilmiştir (12). 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 (13). 1955 yılında İsrailli araştırmacı Heller tarafından ilk kez "Ailevi Akdeniz Ateşi" tanımı kullanılmış ve 1961'de hastalığın otozomal resesif kalıtıldığı gösterilmiştir (14).

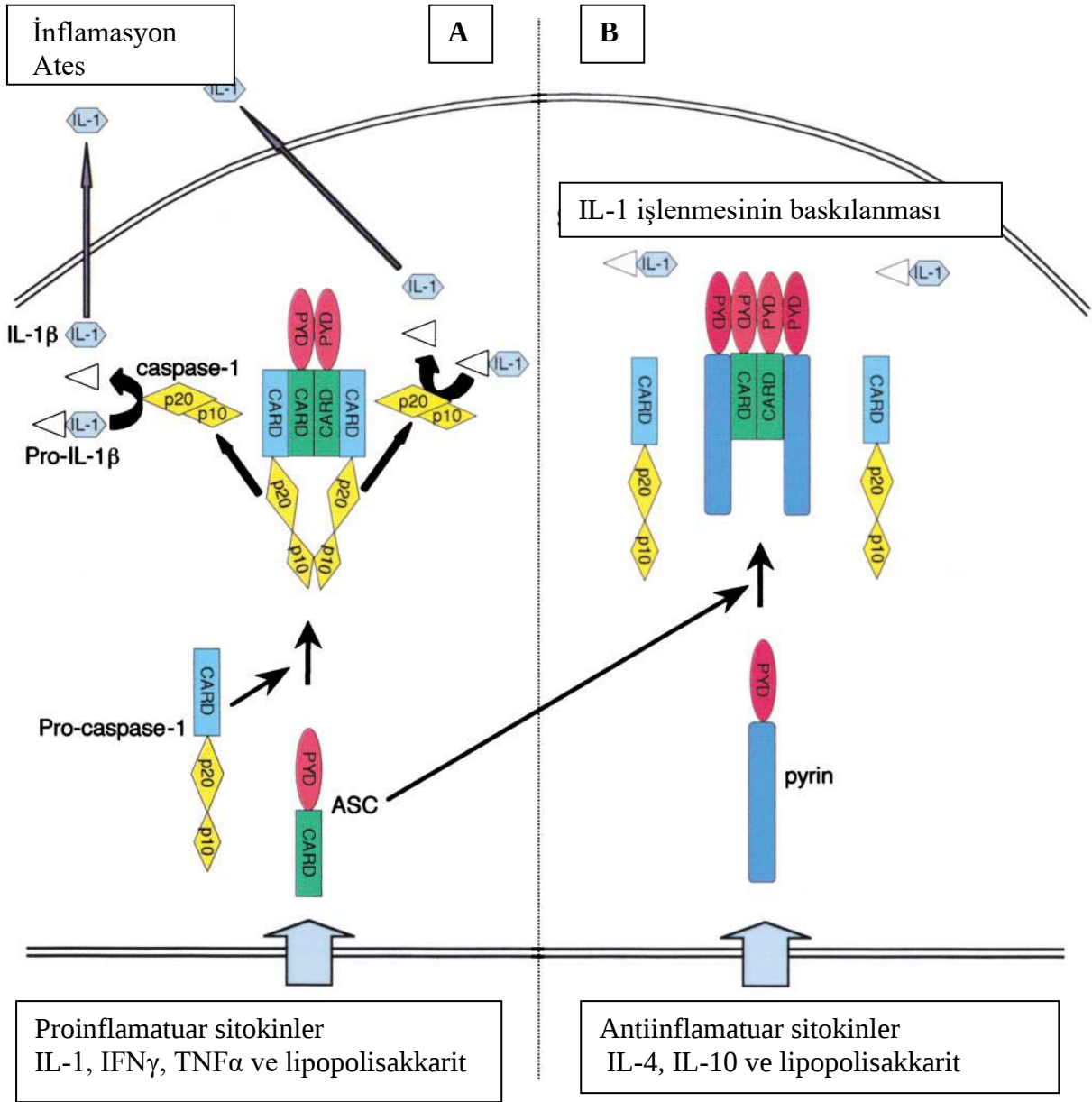


2.1.5. Patogenez

Patogenezde 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).

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 (20). 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 aktivasyonunda rol almaktadır (21). 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 (22) (Şekil 2.2).

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 (20). 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. Fiziksel aktivite, psikolojik stres, menstruasyon ve yağdan zengin diyet atağı tetikleyebilen faktörler olarak bilinmektedir. H.Pylori pozitifliğinin de atakların sıklık ve şiddetini arttırdığı bildirilmiştir (1,23).



Şekil 2.2. Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi (24)

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

B: Lipopolisakkarit ve antiinflammatuar sitokinlerin pyrini tetiklemesi ile pyrin ASC'ye bağlanmakta ve ASC'nin diğer bağlantılarını bloke etmektedir. Böylece IL-1 işlenmesi baskılanmaktadır.

2.2. Klinik

AAA semptomları hastaların %65'inde hayatın ilk on yılında, %90'ında ise ilk 20 yılında ortaya çıkmaktadır (25). Hastalığın karakteristik özelliği ateş ile birlikte vücudun bir veya birkaç bölgesinde inflamasyona bağlı ağrı atakları olmasıdır (Şekil 2.3). 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.

2.2.1. 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 (25). 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).

2.2.2. Karın Ağrısı

AAA'da %90-95'lik oran ile en sık görülen semptomlardan biridir (26). 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. Oskültasyonda barsak seslerinin azaldığı ve direkt karın grafisinde ince barsaklarda hava sıvı seviyelerinin görüldüğü akut peritonite benzer bir akut karın tablosuyla da karşımıza çıkabilmektedir. Ağrının yeri lokalize edilebileceği gibi, bele veya kasıklara da vurabilmektedir. Akut inflamasyon sırasında peritonda oluşan nötrofilden zengin eksudanın organize olması fibröz adezyonlara ve bu da nadiren mekanik ileus oluşumuna neden olabilmektedir (4,27).

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 (28). 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 (7,29).

2.2.3. Eklem Ağrısı

AAA'nın ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen 3. klinik bulgusudur. Görülme sıklığı etnik gruplara göre değişmekle beraber %25- 75 arasında bildirilmiştir (4,17). Türk hastalarda eklem tutulumu %45-50 olarak bildirilmiştir (4,26). Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda artralji şeklinde görülmektedir. 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 (30). AAA'daki artrit, çoğunlukla alt ekstremitelere 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 (7,25).

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 (31). Eklemdeki şişlik ve ağrı birkaç gün içinde iyileşmeyip kronik bir monoartrit tablosunu düşündürebilir. Haftalar veya aylar sonra ağrı ve inflamasyon kendiliğinden azalır (30,31). Bu hastalarda genellikle ikinci bir eklemde de sinovit vardır ve eklem çevresi kaslarda belirgin atrofi, radyolojik olarak da osteoporoz, litik erozyonlar veya osteonekroz görülür (30,32). Uzamış artritlerin bazılarında özellikle kalçada görülenlerde eklem hasarı ciddi boyutlara ulaşır belirgin deformiteye neden olabilir. Kalça eklemine sık aspirasyonu ile osteonekroz ve cerrahi müdahale ihtiyacı ortadan kaldırılabilir (31,32). Kronik diz efüzyonu olan hastalara

da kimyasal veya cerrahi olarak sinovektomi uygulanması gerekebilir. Bazı hastalarda eklem replasmanı ihtiyacı ortaya çıkabilir (30,31).

2.2.4. Göğüs Ağrısı

AAA'lı hastalarda göğüs ağrısı etnik gruplara göre değişmekle beraber %25-80 arasında görülmektedir (4). Ülkemizde 2005 yılında çok merkezli yapılan bir çalışmada bu oran %31 olarak saptanmıştır (5). 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 (25,33,34).

Bazı hastalarda göğüs ağrısı ataklarına perikardit sebep olmaktadır. Perikardit AAA'lı hastaların %0.5'inde raporlanmıştır (35). Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardiyal efüzyona ait kanıtlar görülebilmekle beraber perikardit tamponatla komplike olmadıkça tanısı zordur (36).

2.2.5. Cilt Tutulumu

AAA'lı hastaların %7-40'ında cilt lezyonları görülebilmektedir (4,37). Ülkemizde bu oran %21 olarak saptanmıştır (5). En sık görülen cilt bulgusu erizipel benzeri eritemdir. Bu lezyonlar düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntü ile karakterizedir (30). Çoğunlukla ayak sırtında, malleoller üzerinde ve tibia ön yüzünde ortaya çıkan sıcak, kızarık, şiş ve ağrılı bir lezyondur. Döküntü, sıklıkla ayak bileği artritine eşlik edebildiği gibi tek başına da görülebilmektedir (25,38,39).

2.2.6. Vaskülit

AAA'lı hastalarda Henoch Schönlein Purpurası ve Poliarteritis Nodosa gibi vaskülitlerin ortaya çıkma oranı genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Patogenez tam bilinmemekle beraber immün kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır. AAA'lı

hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ve çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkar. Perirenal hematomla komplike olmaya meyillidir, miyalji ve deri altı nodüller daha sık görülür. Çocukluk ve gençlik çağlarında ortaya çıkan PAN'lı hastalar değerlendirilirken altta yatan AAA mutlaka sorgulanmalıdır (8).

2.2.7. Kas Bulguları

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 antiinflamatuvar ilaçlarla düzelmektedir (24).

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, sedimentasyon 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 (4,41).

2.2.8. 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 (42).

2.2.9. Nörolojik 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 (43).

2.2.10. Splenomegali, Hepatomegali

AAA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda %30-40 oranında splenomegali, %3 sıklıkta da hepatomegali saptanmıştır (4). Çoğu olguda, büyümüş dalak süregelen inflamasyona reaktif bir durumdur. Nadiren, amiloidin dalakta birikimine bağlı da splenomegali olabilmektedir (3).



AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

BELİRTİ VE BULGULAR

SIK GÖRÜLENLER

MEFV Mutasyonu olan hastalarda
belirti ve bulgular (% Olarak)

%96 Ateş

%57 Plörezi

%2 Amiloidoz

%91 Steril
Peritonit

%45 Artrit -
Artralji

%13 Erizipel /
Erizipel benzeri
eritem

DİĞERLERİ

Başağrısı

Aseptik
menenjit

Perikardit

Splenomegali

Poliarteritis Nodosa
Glomerülonefrit

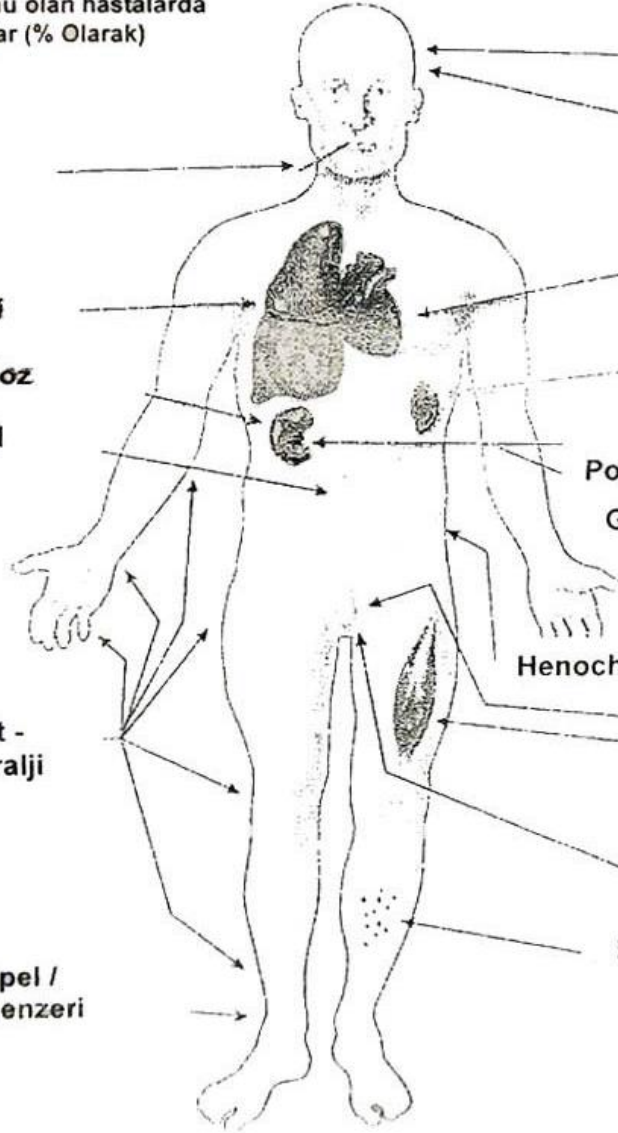
Henoch Schönlein purpura

Akut skrotum

Febril miyalji

Proteinüri

Purpura



Şekil 2.3. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular

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

2.3. Tanı

AAA tanısı için kullanılabilecek spesifik bir test olmadığından, tanı klinikle konulur. Kısa süreli serözit ve ateş ataklarının varlığı, amiloidoz gelişimi ve kolşisin tedavisine alınan cevap esas alınarak Tel Hashomer tanı kriterleri oluşturulmuştur (44,45,46). 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. İlk tanı kriterleri 1967 yılında Sohar tarafından belirlenmiştir. Ancak günümüzde en sık kullanılan kriterler Tel Hashomer tanı kriterleridir. Tel Hashomer kriterlerinin yanısıra kullanılan bir başka kriter de 1998’de Avi Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen yeni kriterlerdir (44,47).

Tablo 2.1. AAA’da Tel Hashomer Tanı Kriterleri (44,45,46)

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

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

Olası tanı: 1 major + 1 minör kriter

Tablo 2.2. Livneh ve arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri (44,47)

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

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

Kesin tanı; 1 veya daha fazla majör ölçüt

veya

2 veya daha fazla minör ölçüt

veya

1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici ölçüt

veya

1 minör ölçüt ile birlikte destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesinin varlığı gerekmektedir

Bazı vakalarda tipik atak tablosu görülmez. Atipik olgularda semptomlar daha hafif seyir gösterir ve bu nedenle tanı koymada güçlük çekilir. Bu gibi şüpheli durumlarda ise genetik tanı önerilmektedir.

2.3.1. Laboratuvar

AAA için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Ataklar esnasında C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, beta-2 mikroglobulin, eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış ve nötrofil hakimiyeti olan lökositoz görülebilmektedir (2,4,26,48). Gilmore ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CRP artışı, diğer akut faz reaktanlarına göre AAA ataklarında daha anlamlı bir gösterge olarak kabul edilmektedir (49). Ataklar sırasında geçici albüminüri ve hematürinin yanı sıra serumda interlekin (IL)-1, IL-6, IL-8, Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α), solubl IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeylerinin de atak dönemlerinde arttığı ileri sürülmüştür (26,50). Tüm bu parametrelerin akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğunun bildirilmesine karşın son zamanlarda SAA'nın subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (26,51).

2.3.2. Genetik

MEFV geninin 1997’de klonlanmasının ardından, tanıda genetik analiz de önemli bir destekleyici bulgu olarak kullanılmaya başlanmıştır (26). 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. Kolşisine rağmen yakınmaları devam eden hastalarda tanıdan uzaklaşılırken, kolşisin kesilmesini takip eden birkaç gün içinde atak geçiren hastalar kuvvetle AAA tanısını düşündürmektedir (52).

Klinik olarak AAA tanısı alan hastaların %15-20’sinde tek mutasyon bulunurken, %5-10’unda ise bilinen mutasyonlara rastlanmamaktadır. MEFV geninde bugüne kadar yetmişin üzerinde mutasyon tanımlanmasına rağmen pek çok merkezde bunlardan sadece sık görülenleri bakılmaktadır. 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 (53,54). Klinik olarak AAA düşünülen hastaların genetik taramasında ancak %80 oranında 2 mutasyon veya birleşik mutasyon görüldüğü göz önüne alınırsa kuvvetle AAA düşünülen hastalarda mutasyon bir ya da iki allelde negatif olsa da tanı kesin kabul edilerek tedavi başlanmalıdır (4).

2.3.3. AAA’da Hastalık Ciddiyetinin Değerlendirilmesi

Günümüzde AAA’da hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesinde en çok kullanılan skorlama Pras ve arkadaşlarının yaptığı skorlama sistemidir (Tablo 2.3). Bu skorlama sisteminde hastalığın başlangıç yaşı, aylık atak sayısı, artrit akut ya da uzamış olma durumu, erizipel benzeri eritemin olup olmaması, amiloidoz gelişip gelişmemesi ve kullanılan kolşisin dozuna göre hastalara belirli puanlar verilmekte ve bu puanlamaya göre hastalık 3-5 puan hafif, 6-8 puan orta, 9 ve üzeri puan ciddi olarak sınıflanmıştır (1,29,55).

Tablo 2.3. Pras hastalık şiddet skorlaması (1,29,55)

PARAMETRE	ÖZELLİK	PUAN
Başlangıç yaşı (yıl)	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Aylık atak sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artritin özelliği	Akut	2
	Uzamış	3
Erizipel benzeri eritem varlığı		2
Amiloidoz varlığı		3
Kolşisin dozu (mg/gün)	1	1
	1,5	2
	2	3
	>2	4

2.4 Ayırıcı Tanı

AAA tanısı konulmadan önce dışlanması gereken bazı hastalıklar vardır. Bunlar arasında; akut karın yapabilen cerrahi hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, akut intermittant porfiriya, pankreatit, abdominal epilepsi ve vaskülitler sayılabilmektedir. Ayırıcı tanıda çok önemli olan bir diğer nokta ise periyodik ateş sendromlarıdır (4,28,30).

2.4.1. Periyodik Ateş Sendromları

2.4.1.1. Hiperimmunglobulin 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.

Aşılama (antijen uyarısı sonucunda), travma, fiziksel ve psikolojik stres ve enfeksiyonların atakları tetiklediği bildirilmiştir. İlk atak hastaların büyük çoğunluğunda süt çocukluğu döneminde başlar. Atak sıklığı çok değişkendir ve haftada bir ile yılda iki kez arasında değişir. HIDS atakları yaşla azalma eğiliminde olup, tedavi edilmese bile prognoz genellikle iyi seyretmektedir. Hastalık AAA'dan farklı olarak kolşisin tedavisine yanıt vermemekte ve izleminde amiloid gelişmemektedir. Tedavi daha çok semptomatiktir, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler, statinler tedavide kullanılabilmektedir (4,56,57).

2.4.1.2. Tümör Nekrosis Faktör Reseptörü İlişkili Sendrom (TRAPS)

Tip 1 Tümör Nekrosis Faktör (TNF) reseptör genindeki otozomal dominant geçişli mutasyon sonucu görülmektedir. Ateş atakları bir gün ile birkaç hafta arasında 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 (26,58).

2.4.1.3. Muckle-Weels Sendromu

Hastalık otozomal dominant geçiş göstermekte ve izleminde sıklıkla amiloidoz görülmektedir. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artrit, ürtikeryal döküntü, iki taraflı sensorinöral işitme kaybı ile beraber konjunktivit, üveit görülebilmektedir (59).

2.4.1.4. Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artropati Sendromu (CINCA Sendromu)

Hastalık kalıcı merkezi sinir sistemi ve eklem bulguları ile birlikte. Başlangıçta  rtikeryal olan döküntü daha sonra kaşıntısız ve maküler bir durum alır. Sekel bırakan bir artropati vardır. Hastaların çoğunda kronik aseptik menenjit olmakla beraber mental retardasyon, konv zyon ve spastisite de görülebilmektedir (4,26,60).

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

Aylık aralarla tekrarlayan, 3-5 gün süren ateş atakları ile ortaya çıkmaktadır. Ateş ile birlikte aftöz stomatit, 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 (26,60).

2.5. Amiloidoz

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 (61,62). Bu hastalıkta gelişen amiloidoz, AA (Amyloid associate chain) tipi amiloid fibrillerinden oluşmakta ve SAA (serum amyloid-associated protein) olarak isimlendirilen, yüksek dansiteli bir lipoproteinin 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 monositten salgılanan matriks metalloproteinazlar 1,2 ve 3 gibi enzimlerin etkili olduğu düşünülmektedir (6,63).

Kolşisin kullanımından önce, amiloidozun AAA'lı hastalarda tüm dünyada benzer sıklıkta gözlenmemesi nedeni ile amiloidoz gelişiminin etnik köken, heredite ve çevresel faktörlerden etkilendiği düşünülmüştür. Örneğin Ashkenazi olmayan Yahudiler ve Türklerde daha sık gözlenirken; Ashkenazi Yahudileri, Araplar ve Iraklılarda amiloidoz daha az görülmektedir (51).

Kolşisin profilaksisinden önceki dönemde dahi Ermenistan'da yaşayan Ermenilerde amiloidoz sıklığının Amerika'da yaşayan Ermenilere oranla daha sık olmasından yola çıkılarak amiloidoz gelişiminde çevresel faktörlerin de rolü olduğu öne sürülmüştür (51).

Bu faktörleri saptamak adına yapılan çalışmalarda; erkek cinsiyet, ailede amiloid öyküsü, anne-baba akrabalığı, artrit, persistan mikroalbuminüri ve $\beta 2$ mikroglobulinüri amiloidozis için kolaylaştırıcı ve önceden tahmin etmede fikir verici faktörler olarak tanımlanmıştır. Yine aynı çalışmada ailesinde amiloidoz öyküsü olan AAA'lı Türk hastalarda, olmayanlara göre amiloidoz gelişme riski 6 kat daha yüksek bulunmuştur (27). Ülkemizde amiloidoz görülme sıklığı daha önce yapılan çalışmalarda %60 civarında saptanırken (64), erken tanı ve kolşisin yaygın kullanımı sayesinde 2005 yılında yapılan bir çalışmada bu oran %12.9 olarak bulunmuştur (5).

Daha önceki çalışmalarda MEFV genindeki M694V mutasyonunun, AAA'nın değişik etnik gruplarda farklı şiddetle seyretmesini ve amiloidoz sıklığının değişik etnik gruplarda farklı olmasını belirlediği düşünülmekteydi (65). 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 (1,66). Diğer bir çalışmada ise, major histokompatibilite kompleks sınıf I ile ilişkili gene (MICA) sahip olanlarda, AAA'nın daha erken yaşta görüldüğü ve atakların daha sık olduğu bildirilirken bu gen ile amiloidoz gelişimi açısından ilişki tespit edilememiştir (4,67).

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 (4,68). Amiloidoz

başlangıçta böbrek tutulumuna ait belirtiler verir. Önce intermittant, daha sonra devamlı proteinüri şeklinde kendini gösterir. Hastaların kliniği proteinürik, nefrotik ve üremik dönem olmak üzere üç bölümde ilerlemektedir. Proteinüri başlangıcından 2-13 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (4).

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. Amiloidozda tanı yöntemi biyopsidir (69). Tanıda en yüksek doğruluk oranı böbrek biyopsisi ile sağlanır. Rektal submukozal biyopsi ise %70-80'lik doğruluk oranı ile şüpheli vakalarda en sık başvurulanan 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 (31).

AAA'da görülen amiloidozun; atakların sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Bu görüş büyük oranda fenotip 2 hastalarının olmasından kaynaklanmaktadır (70). Amiloidozun en erken görülen bulgusunun proteinüri olması nedeni ile AAA'lı hastalarda tam idrar tahlilinin düzenli aralıklarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Persistent proteinüri durumunda biyopsi yapılarak amiloidoz gösterilmelidir.

2.6. Tedavi

Hastalığın tanımlanmasından 1970'li yılların başına gelinceye kadar; düşük yağlı diyet, psikoterapi, antibiyotik, steroid, antipiretik, klorokin ve fenilbutazon gibi pek çok tedavi yöntemleri denenmiştir (71). İlk kez 1972 yılında Emir Özkan ve Goldfinger tarafından kolşisin tedavide etkin ajan olarak tanımlanmıştır (16,17).

Bitkisel kökenli bir fenantren derivesi olan kolşisin mikrotübül oluşumunu bozarak, mikrotübül ile bağlantılı fonksiyonları etkiler. Mikrotübüler fonksiyon üzerine olan etkisinin anlaşılması ile kolşisinin hastalıkların tedavisinde değil, inflamatuvar atakların profilaksisinde etkili olabileceği görülmüştür. Mikrotübüler sistem, inflamasyonun çok

erken fazında, proinflatuar dönemde işlev üstlenmektedir. Atağın ilerlediği ve geliştiği evrelerde ise önemi azalmaktadır (72).

Kolşisin, polimorfonükleer lökositlerin sitokin üretimini kontrol etmektedir. Nötrofillerde α -selektin ve vasküler endotel üzerinde e-selektin oluşumunu değiştirmektedir. Bu adezyon molekülleri ekstrasvazyon ve inflamasyon alanına migrasyon için gereklidir (73). Kolşisin lökosit kemotaksisini ve ekstrasellüler alana kollajen migrasyonunu engelleyerek antiinflatuar 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 (72,74).

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 (68,72,75).

Kolşisin sadece atak sırasında kullanılırsa etkili değildir. Esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Sadece bir gün alınmaması bile atakla sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle hastaların tedavi şemasına sıkı sıkıya uymaları gereklidir. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır (75).

Kolşisinin 5 yaş altı çocuklarda $\leq 0,5$ mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklarda 1 mg/gün, 10 yaş üstü çocuklarda ise 1,5 mg/gün verilmesi önerilmektedir. Standart doz uygulaması ile cevap alınamayan hastalarda adım adım tercihen 0,25 mg/gün dozunda artışlarla en fazla 2 mg/gün kolşisin tedavisi verilebilmektedir. Yüksek riskli hasta gruplarında (böbrek nakli olanlar, amiloidoz gelişenler) 2 mg/günün üzerinde kolşisin tedavisine ihtiyaç duyulabilmektedir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise tedavinin izleminde daha dikkatli olmak gerekmektedir. Ağır böbrek yetmezliği olan (GFR<10ml/dk) hastalarda doz %50 azaltılmalıdır (75). 1,5 mg/ gün'den yüksek dozlarda tedavi gören hastalarda günlük doz ikiye bölünerek uygulanmalıdır (4,76).

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 (27,47).

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 (4,72). Kolşisin tedavisinin büyüme üzerine de herhangi bir olumsuz etkisi bildirilmemektedir. (74,79). 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 (75,77).

Kolşisin intoksikasyonuna bağlı ölümlerin 7 mg/günlük 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, miyokardiyal 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 (75,78).

Ataklar esnasında semptomatik bazı tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Hafif ataklarda nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlara başvurulabilirken, ağır ataklarda opioidler kullanılabilir. Steroidlerin ise tedavide yeri bulunmamaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kolşisine rağmen atakları devam eden hastalarda interferon alfa'nın akut atak esnasında ek yarar sağlayabileceği gösterilmiştir. Kolşisine dirençli 7 hasta ile yapılan bu çalışmada 21 atak için interferon alfa kullanılmış ve atakların 18'inde kontrol sağlanmıştır. Bu hastalarda ataklar ortalama 3 saat sürmüştür (79). Ataklar esnasında kolşisin dozunun arttırılmasının ise şikayetleri azaltıcı bir etkisi izlenmemiştir (75,79).

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).

INF α 'nın; günlük kolşisin tedavisine ilave olarak atak başlangıcında kullanımı ile iyi sonuçlar elde edildiği çalışmalar olmakla beraber bu konuda geniş kapsamlı çalışmalar mevcut değildir (1,79,80).

İV kolşisin tedavisinde ise atak şiddet ve sıklığında azalma izlenmekle beraber yüksek toksisite riski mevcuttur (81).

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 (1,82).

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 (75,83,84).

3. MATERYAL ve METOD

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniğinde 1995-2011 yılları arasında Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı almış olup düzenli aralıklarla izlenen 135 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak tekrarlayan ateş, eklem ağrısı, karın ağrısı, göğüs ağrısı gibi AAA benzeri şikayetlerle polikliniğimize başvuran ancak değerlendirmeler sonucunda AAA saptanmayan 165 hasta seçildi.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan çocuklar; retrospektif olarak cinsiyet, başvuru anındaki yaş, tanı yaşı, semptom başlama yaşı, anne-baba memleketi, ebeveynler arası akrabalık, appendektomi öyküsü ve eşlik eden hastalıkları, ailede FMF ve amiloidoz öyküsü, tanı anındaki ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, erizipel benzeri eritem, topuk ağrısı, egzersizle bacak ağrısı, kusma, kabızlık, ishal, myalji, splenomegali, atak anı ve dışındaki eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), proteinüri, mikroalbüminüri açısından tarandı. Hastaların genetik analiz sonuçları incelendi.

İdrar değerlendirmesinde, spot idrar protein/kreatinin oranının 0,2'nin üzerinde olması proteinüri olarak kabul edildi. 24 saatlik idrarda ise 4 mg/m²/saat ve üzerindeki protein atılımı proteinüri olarak tanımlandı. Mikroalbüminüri spot idrarda 20 mg/dl, 24 saatlik idrarda 30 mg/gün ve üstü olarak tanımlandı.

Yalçınkaya ve arkadaşlarının 2009 yılında AAA'lı hastalarda en sık görülen 35 kriter arasından çok değişkenli lojistik regresyon analizi yaparak belirlediği 5 kriter ile Tel Hashomer kriterleri karşılaştırıldı. Yalçınkaya ve arkadaşlarının belirlediği kriterlerin önemi ve değeri araştırıldı (Tablo 3.1).

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

Tablo 3.1 Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri (7)

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

3.1. Mutasyon Analizi

Hasta grubu olarak alınan toplam 135 hastanın mutasyon analizi sonuçları karşılaştırıldı. Hastalardan alınan 3 ml kan Etilen Diamin Tetra Asetikası'tli (EDTA) tüplere koyuldu. Periferik kandan, Invisorb Spin Blood Mini Kit (Invitec, Berlin, Germany) ile DNA elde edildi. Ticari Kit (FMF StripAssay, Viennalab, Vienna, Austria) kullanılarak sık rastlanan 12 AAA mutasyonu “reverse hibridizasyon” yöntemi ile araştırıldı. Üretici firmanın önerdiği yöntem doğrultusunda ilk olarak ekzon 2, 3, 5 ve 10 amplifikasyonu için multipleks PCR yapıldı. 95°C 'de 10 dk ilk denatürasyon işleminden sonra 94°C 'de 15 sn denaturasyon, 58°C 'de 30 sn bağlanma, 72°C 'de 30 sn uzama basamaklarından oluşan 35 döngünün sonrasında 72°C 'de 7 dk süren son uzama basamağı ile polimeraz zincir tepkimesi (PZR) işlemi tamamlandı. PZR ürünleri %2'lik agaroz jelde 4 adet ampikonun (206, 236, 295 ve 308bp) gözlenmesi ile kontrol edildi. “Reverse hibridizasyon” işlemi Tecan Profiblot T48 (Tecan Group Ltd., Männedorf, Switzerland) cihazında uygun programda gerçekleştirildi. Hibridizasyon sonrası mutant ve yabanıl tip bantların varlığı analiz edildi. Her mutasyon açısından mutant ve yabanıl tip bantların birlikte gözlemlendiği bireyler heterozigot mutant, sadece mutant bantların gözlemlendiği bireyler homozigot mutant olarak değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle Yalçinkaya tarafından seçilen AAA hasta ve kontrol grubunu en iyi ayıran 5 kriterden en az 1'i pozitif olan vakalar pozitif olarak tanımlandı, diğerleri negatif (kontrol) olarak tanımlandı. Bu yeni sınıflama ile oluşan değişkenlerden 2×2 çapraz tablolar kullanılarak tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD)) hesaplandı. Sürekli ve kategorik değişkenlerin analizleri sırasıyla Student's t-test ve ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

AAA hastalarının mutasyon analizlerine göre ≥ 2 allelede mutasyon taşıyanlar, 1 allelede mutasyon taşıyanlar ve mutasyon taşımayan hastalar ile homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot hastalar kendi aralarında ayrılarak ki-kare testi ile AAA semptomlarını taşıma ve Yalçinkaya kriterlerini sağlama açısından değerlendirildi.

Hastalık ağırlığı ile mutasyonlar arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi.

İstatiksel anlamlılık sınırı P değeri $<0,05$ olarak kabul edildi.

Analizler SPSS 18 kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniğine 1995-2011 yılları arasında AAA ön tanısı ile başvuran ve tetkikler sonucunda AAA tanısı alan 72 kız (%53,3) ve 63 erkek (%46,7) toplam 135 hasta çalışmaya alındı. AAA benzeri şikayetlerle başvuran ve hastalık saptanmayan 95 kız (%57,6) ve 70 erkek (%42,4) toplam 165 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubundaki çocukların 51'i fonksiyonel karın ağrısı, 50'si tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), 18'i Juvenil İdiopatik Artrit (JİA), 15'i H.pylori gastriti, 8'i inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), 10'u reaktif artrit (ReA), 3'ü periyodik ateş aftöz stomatit faranjit adenopati (PFAPA), 2'si Behçet Hastalığı, 3'ü Akut Romatizmal Ateş (ARA), 2'si CMV koliti, 1'i Henoch Schönlein Purpura (HSP), 1'i leptospiroz, 1'i enfektif endokardit tanısı aldı. ReA, ARA, JİA, HSP, PFAPA tanısı daha önce tanımlanan kriterlere göre koyuldu (26,60,85-91). Rekürren İYE, İBH, HP gastriti tanısı klinik ve laboratuvar bulgularla koyuldu.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması; $14,02 \pm 5,32$ yıl (min.-maks.: 1,1-18) idi. Hastalarımızın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş $6,98 \pm 4,65$ yıl (min.-maks.: 0,6-17) iken tanı yaşı ortalaması $8,76 \pm 4,58$ yıl (min.-maks.: 1,1-18) olarak saptandı. Hastalarımızda 1,8 yıllık tanı gecikme süresi mevcuttu. Kontrol grubunun yaş ortalaması; $12,85 \pm 4,93$ yıl (min.-maks.:1-18) iken klinik bulguların başlama yaşı $7,19 \pm 4,4$ yıl (min.-maks.: 0,5-16) ve tanı yaşı ortalaması $8,63 \pm 4,19$ yıl (min.-maks.:1-16) olarak saptandı. Yaş, semptom başlama yaşı, tanı yaşı, cinsiyet dağılımı ve anne baba akrabalığı açısından hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kız/erkek hasta oranı 1,1/1 olarak bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik özellikler

	Hasta (n:135)	Kontrol (n:165)	P
Kız/Erkek	72/63	95/70	>0,05
Yaş (ortalama SD)	14,02±5,32	12,85±4,93	> 0,05
Semptom başlama yaşı (ortalama SD)	6,98±4,65	7,19±4,4	>0,05
Tanı yaşı (ortalama SD)	8,76±4,58	8,63±4,19	>0,05
Akrabalık	35 (%25,9)	32 (%19,3)	>0,05

Ailevi Akdeniz ateşi olan hastalar semptomların başlangıç zamanı, atak sıklığı, kolşisin kullanım dozu, artrit, erizipel benzeri eritem ve amiloidoz olup olmaması dikkate alınarak Pras ve arkadaşlarının geliştirdiği hastalık şiddet skorlamasına göre gruplandırıldı. 5 puanın altında olanlar hafif, 6-8 puan arası orta ve 9 puan ve üzeri ciddi hastalık olarak değerlendirildi. Bu sınıflamaya göre; 44 (%32,6) hasta hafif, 76 (%56,3) hasta orta ve 15 (%11,1) hasta ağır AAA hastası olarak saptandı.

Hastaların tamamı MEFV genindeki mutasyonlar açısından incelendi. Mutasyon saptanan olgular ve mutasyon dağılımları tablo 4.2’de gösterildi. Genetik mutasyon analizleri incelendiğinde; hastaların 36 (%26,6)’sında tek bir allelde mutasyon saptanırken, 2 ve üstü allelde mutasyon saptanan hasta sayısı 77 (%57) ve mutasyon taşımayan hasta sayısı 22 (%16,2) idi.

Tablo 4.2. Hastaların mutasyon dağılımı

MUTASYON	HASTA SAYISI (n=135)	%
M694V/ M694V	27	20
V726A/V726A	1	0,74
M680I/M680I	3	2,2
M694V/ V726A	22	16,2
M694V/E148Q	4	2,96
M694V/R761H	3	2,2
M694V/M680I	7	5,14
M680I/ V726A	2	1,48
M680I/P369S	1	0,74
E148Q/V726A	3	2,2
V726A/F479L	1	17,7
M694V/M694I/E148Q	1	0,74
M694V/P369S/E148Q	1	0,74
M694V/R761H/E148Q	1	0,74
M694V/-	24	17,7
M680I/-	5	3,7
E148Q/-	6	4,4
V726A/-	1	0,74
MUTASYON YOK	22	16,2

135 hastanın 113 (%83,7)'ünde en az bir allelde MEFV gen mutasyonu saptandı. Hasta grubunda en sık görülen mutasyon M694V mutasyonu olarak bulundu. Hastaların 90 (%66,6)'ında bir ya da iki allelde M694V mutasyonu saptandı. M694V mutasyonu olan hastaların dağılımı gözden geçirildiğinde bu hastaların 27 (%20)'sinde homozigot, 39 (%28,9)'unda birleşik heterozigot, 24 (%17,7)'ünde heterozigot mutasyon olduğu görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3..M694V mutasyonu tespit edilen hastaların dağılımı

Mutasyonlar	Hasta Sayısı (n:135)	%
M694V (+)Homozigot	27	20
M694V (+)Heterozigot	24	17,7
M694V (+)birleşik Heterozigot	39	28,8

AAA benzeri şikayetler hasta ve kontrol grubundaki seride incelendiğinde ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, ailede AAA öyküsü, egzersizle bacak ağrısı, myalji, splenomegali, atak dönemindeki ESR ve CRP yüksekliği ve proteinüri AAA açısından hasta ve kontrol grubunu birbirinden ayırmada anlamlı belirteçler olarak değerlendirildi. ($p<0,05$) Buna karşılık erizipel benzeri eritem, topuk ağrısı, kusma, diare, kabızlık açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında belirledikleri ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve ailede AAA öyküsü kriterlerine göre hastalarımızı değerlendirdiğimizde bizim hasta grubumuzda da bu kriterlerin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek oranda görüldüğü tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Bulgular	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	P
Ateş	93 (%68,9)	69 (%41,8)	<0,05
Karın ağrısı	100 (%74,1)	75 (%45,5)	<0,05
Göğüs ağrısı	37 (%27,4)	16 (%9,7)	<0,05
Artrit	48 (%35,6)	38 (%23)	<0,05
Ailede AAA	59 (%43,7)	38 (%23)	<0,05
ESR↑ (atak)	122 (%90,4)	37 (%22,4)	<0,05
CRP↑ (atak)	122 (%90,4)	43 (%26,1)	<0,05
Proteinüri	15 (%11,1)	2 (%1,2)	<0,05
Egzersizle bacak ağrısı	22 (%16,3)	15 (%9,1)	<0,05
Topuk ağrısı	10 (%7,4)	11 (%6,7)	>0,05
Kusma	7 (%5,2)	26 (%15,8)	>0,05
Splenomegali	9 (%6,7)	0 (%0)	<0,05
Myalji	30 (%22,4)	18 (%10,9)	<0,05

Tablo 4.5. AAA olan hastaların genetik özelliklerine göre semptom ve bulguların dağılımı

Bulgular	Homozigot hastalar n:31 (%)	Heterozigot hastalar n:36 (%)	Birleşik heterozigot n:46 (%)	P değeri
Ateş	24 (%77,4)	22 (%61,1)	32 (%69,6)	>0,05
Karın ağrısı	27 (%87,1)	28 (%77,8)	32 (%69,6)	>0,05
Göğüs ağrısı	10 (%32,3)	7 (%19,4)	15 (%32,6)	>0,05
Artrit	17 (%54,8)	15 (%41,7)	8 (%17,4)	>0,05
Ailede AAA	15 (%48,4)	16 (%44,4)	21 (%45,7)	>0,05

Yalçinkaya kriterlerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda Yalçinkaya kriterlerinden ≥ 2 kriteri sağlayan hastalar için duyarlılık %81,5 (74,1-87,1), özgüllük %55,8 (48,1-63,1), PPD %60,1 (54,3-65,6), NPD %78,6 (73,5-83,0); ≥ 3 kriteri sağlayan hastalar için duyarlılık %47,4 (39,2-55,8), özgüllük %94,5 (90-97,1), PPD %87,7 (83,3-91,1), NPD %68,7 (63,1-73,9); ≥ 4 kriteri sağlayan hastalar için duyarlılık %17,0 (11,6-24,3), özgüllük %99,4 (96,6-99,9), PPD %95,8 (92,7-97,7), NPD %59,4 (53,6-65,0); 5 kriteri de sağlayan hastalar için duyarlılık %4,4 (2,1-9,4), özgüllük %100 (97,7,0-100), PPD %100 (98,4-100), NPD %56,1 (50,3-61,8) saptandı. Tel Hashomer kriterleri ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda ise duyarlılık %63,0 (54,6-70,6), özgüllük %98,8 (95,7-99,7), PPD %97,7 (95,1-99), NPD %76,5 (71,2-81,1) olarak saptandı (Tablo 4.6).

Bu verilere göre Tel Hashomer kriterleri ve Yalçinkaya kriterlerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda Yalçinkaya kriterlerinin de Tel Hashomer kriteri kadar duyarlı ve özgül olduğu sonucuna varıldı. Pediatrik hastalarda Yalçinkaya kriterlerinden en az 2 kriterin varlığının AAA tanısı koymak için yeterli olduğu görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastalarımızda Yalçinkaya ve Tel Hashomer kriterlerinin karşılaştırılması

Kriterler	Duyarlılık (%95 GS)*	Özgüllük (%95 GS)*	PPD** (%95 GS)*	NPD*** (%95 GS)*
Yalçinkaya ≥ 2 Kriter	81,5 (74,1-87,1)	55,8 (48,1-63,1)	60,1 (54,3-65,6)	78,6 (73,5-83,0)
Yalçinkaya ≥ 3 Kriter	47,4 (39,2-55,8)	94,5 (90,0-97,1)	87,7 (83,3-91,1)	68,7 (63,1-73,9)
Yalçinkaya ≥ 4 Kriter	17,0 (11,6-24,3)	99,4 (96,6-99,9)	95,8 (92,7-97,7)	59,4 (53,6-65,0)
Yalçinkaya 5 Kriter	4,4 (2,1-9,4)	100 (97,7-100)	100 (98,4-100)	56,1 (50,3-61,8)
Tel Hashomer kriteri	63,0 (54,6-70,6)	98,8 (95,7-99,7)	99,7 (95,1-99,0)	76,5 (71,7-81,1)

(*GS: Güven sınırı, **PPD: Pozitif prediktif değer, ***NPD: Negatif prediktif değer)

Ayrıca genetik değerlendirme sonucuna göre hastalar karşılaştırıldığında homozigot hasta grubunda diğer hastalara göre Yalçinkaya kriterlerinden 4 ve daha fazlasını karşılama oranının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Tel Hashomer kriterleri ile genetik durum arasında ise anlamlı bir ilişki gösterilemedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Genetik özelliklerine göre Yalçinkaya ve Tel Hashomer kriterlerinin değerlendirilmesi

Kriterler	Homozigot n:31 (%)	Birleşik Heterozigot n:46 (%)	Heterozigot n:36 (%)	Mutasyon saptanmayanlar n:22 (%)	P değeri
≥ 2 Kriter	26 (%83,9)	38 (%82,6)	29 (%80,6)	17 (%77,3)	$>0,05$
≥ 3 Kriter	20 (%64,5)	21 (%45,7)	16 (%44,4)	7 (%31,8)	$>0,05$
≥ 4 Kriter	12 (%38,7)	4 (%8,7)	6 (%16,7)	1 (%4,5)	$<0,05$
5 Kriter	4 (%12,9)	0 (%0)	1 (%2,8)	1 (%4,5)	$>0,05$
Tel Hashomer	10 (%32,3)	14 (%30,4)	4 (%11,1)	5 (%22,7)	$>0,05$

Bulgularımız Yalçinkaya'nın çalışması ile karşılaştırıldığında kriter sayısına göre duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD oranlarının her iki çalışmada birbirine benzer düzeyde olduğu görüldü. Sadece bizim vakalarımızda özgüllüğün 2 kriteri karşılayan hastalarda %55,8 iken, 3 kriteri karşılayan hastalarda %94,5'e ulaştığı gözlemlendi. Ancak bu durumda duyarlılığın bir miktar azaldığı görüldü. Bizim çalışma sonuçlarımızın Yalçinkaya kriterlerini destekler biçimde olduğu kanısına varıldı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Yalçinkaya (7) ve bizim serimizdeki hastaların sonuçlarının kıyaslanması

	Yalçinkaya				Bizim serimiz			
	Duyarlılık	Özgüllük	PPD*	NPD**	Duyarlılık	Özgüllük	PPD*	NPD**
≥2 Kriter	86,5 (80,5- 90,8)	93,6 (88,3- 96,6)	94,2 (90,9- 96,4)	85,2 (80,6- 88,8)	81,5 (74,1-87,1)	55,8 (48,1-63,1)	60,1 (54,3-65,6)	78,6 (73,5-83,0)
≥3 kriter	55,3 (47,8- 62,6)	99,3 (96,1- 99,9)	98,9 (96,8- 99,7)	64,8 (59,2- 70,1)	47,4 (39,2-55,8)	94,5 (90,0-97,1)	87,7 (83,3-91,1)	68,7 (63,1-73,9)
≥4 kriter	21,2 (15,7- 27,9)	100,0 (97,3- 100,0)	100,0 (98,5- 100,0)	46,2 (40,6- 51,9)	17,0 (11,6-24,3)	99,4 (96,6-99,9)	95,8 (92,7-97,7)	59,4 (53,6-65,0)
5 kriter	3,5 (1,6- 7,5)	100,0 (97,3- 100,0)	100,0 (98,5- 100,0)	46,2 (40,6- 51,9)	4,4 (2,1-9,4)	100 (97,7-100)	100 (98,4-100)	56,1 (50,3-61,8)
Tel Hashomer	98,8 (95,8- 99,7)	54,6 (46,4- 62,6)	72,4 (67,0- 77,2)	97,5 (94,9- 98,8)	63,0 (54,6-70,6)	98,8 (95,7-99,7)	99,7 (95,1-99,0)	76,5 (71,7-81,1)

(Parantez içindeki değerler %95 güven sınırıdır.*PPD: Pozitif prediktif değer, **NPD: Negatif prediktif değer)

Çalışmamızda ilaveten hastaların genetik özelliklerine göre Yalçinkaya kriterlerinin duyarlılık ve özgüllükleri incelendiğinde homozigot, birleşik heterozigot, heterozigot ve mutasyonu olmayan hastalar birbirine benzer bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Genetik özelliklerine göre Yalçinkaya kriterlerinin değerlendirilmesi

	Homozigot hastalar (%95 GS)*	Heterozigot hastalar (%95 GS)*	Birleşik heterozigot hastalar (%95 GS)*	Mutasyon saptanmayan hastalar (%95 GS)*
Duyarlılık	83,9 (67,4-92,9)	80,6 (65,0-90,2)	82,6 (69,3-90,9)	77,3 (56,6-89,9)
Özgüllük	55,8 (48,1-63,1)	55,8 (48,1-63,1)	55,8 (48,1-63,1)	55,8 (48,1-63,1)
PPV**	26,3 (20,4-33,1)	28,4 (22,4-35,3)	34,2 (27,9-41,1)	18,9 (13,7-25,4)
NPV***	94,8 (90,5-97,3)	92,9 (88,2-95,9)	92,0 (87,3-95,1)	94,8 (90,3-97,4)
OR****	6,54 (2,4-17,86)	5,2 (2,16-1,66)	5,99 (2,63-13,7)	4,3 (1,51-12,19)

(*GS: Güven sınırı, **PPD: Pozitif prediktif değer, ***NPD: Negatif prediktif değer, ****OR: Odds ratio,eşitsizlik oranı)

5. TARTIŞMA

AAA tekrarlayan ateş ve serozal inflamasyon atakları ile karakterize genetik geçişli bir hastalık olup ülkemizde sık görülen bir sağlık problemidir.

AAA her yaş grubunda görülmekle beraber daha çok çocukluk yaş grubunda bulgu verir. Her iki cinste de benzer sıklıkta görülmektedir. Biz çalışmamızda K/E oranını; 1.1/1 olarak tespit ettik. Bu sonuç Türk AAA çalışma grubunun 2005 yılında 2838 hastayla yaptıkları çalışma ile (1:1,2) benzerlik göstermekte olup genel literatür bilgisi ile uyumlu bulunmuştur (5). AAA'lı hastaların genellikle şikayetlerinin başlangıcı ile tanı yaşı arasında belli bir süre geçtiği ve tanıda gecikme söz konusu olduğu bilinmektedir. Bizim hastalarımızın tanı yaşı ortalaması ile şikayet başlangıç yaşları değerlendirildiğinde tanıda gecikme süresi ortalama 1,8 yıl olarak saptanmıştır. Erişkin hastaları da kapsayan Tunca ve arkadaşlarının 2838 hastayla yaptıkları çalışmada bu süre $6,9 \pm 7,65$ yıl olarak bulunmuştur (5). 1993 yılında Saatçi ve arkadaşlarının çalışmasında da çocukluk yaş grubundaki hastalarda tanı gecikme süresi benzer düzeydedir (74). Yalçinkaya ve arkadaşlarının Ocak 2000'de yaptıkları çalışmada ise hastaların şikayet başlangıç yaşları bizim sonuçlarımıza benzerken, tanıda gecikme süresi bizim sonuçlarımıza göre daha uzun bulunmuştur (93). Yalçinkaya ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada ise tanıda gecikme süresi yaklaşık 3 yaş olarak saptanmıştır (7). Bu durum yıllar içinde 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 (27,74).

AAA tanısında genellikle klinik bulgular yeterli olup, genetik değerlendirme daha çok tanıyı desteklemek amacı ile yapılmaktadır (26,53,54). Şu ana kadar 100'e yakın mutasyon bulunmuştur. Ancak vakaların %85'inden 2 ve 10. eksondaki M694V, M680I, V726A, M694I ve E148Q mutasyonları sorumludur. Rutin laboratuvar testleriyle tüm mutasyonların tesbit edilmesi mümkün değildir. Son yıllarda genetik değerlendirme için kullanılan testler genellikle 2, 3, 5 ve 10. eksonlardaki mutasyonları içeren testler şeklindedir. Biz de çalışmamızda 2, 3, 5 ve 10. ekzonlar üzerindeki 12 mutasyonu taradık. Sonuçları retrospektif olarak incelediğimizde 135 hastanın 113 (%83,7)'ünde en az bir allelde MEFV

mutasyonu saptadık. M694V mutasyonu ise %66,6'lık oran ile en sık görülen MEFV mutasyonu olarak tespit edildi. Bu sonuçlar İnal ve arkadaşlarının (92) 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. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da AAA'lı hastalarda M694V mutasyonu en sık görülen mutasyon olup mutasyon sıklığı %43,5-70 arasında değişmektedir (92). Benzer sonuçlar ülkemiz dışındaki diğer toplumlarda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (14,94). Vakalarımızın 22 (%16,3)'sinde genetik incelemede her hangi bir mutasyon gösterilememiş ve hastaların tanısı klinik bulgularla konulmuştur. Bu hastaların hepsi de kolşisin tedavisinden yarar görmüşlerdir. Bu da hastalarımızda klinik tanının doğruluğunu gösteren önemli bir kriterdir.

AAA tanısında kullanılan birkaç tanı kriter grubu mevcut olup, bunlardan en sık kullanılanı Tel Hashomer kriterleridir. Tel Hashomer kriterleri İsraili araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır (44,45,46). Tel Hashomer kriterleri erişkinlere göre belirlenmiş kriterler olmasına rağmen hem erişkin hem de çocuk hastaların tanısının konmasında başarı ile kullanılmaktadır. Ancak bu kriterlerin çocuklarda kullanımı ile ilgili bazı zorluklar mevcuttur. Çocukların ağrıyı lokalize etme güçlükleri, ateş yüksekliğinin düzeyinin saptanması (aksiller, rektal, vb.) ile ilgili güçlükler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu durum çocuklara özgü daha basit ve pratik tanı yöntemleri belirlenmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Tel Hashomer kriterlerinin çocuklardaki değeri ve yararı bazı çalışmalarda araştırılmış ve bazı yeni tanı yöntemleri belirlenmiştir.

Bu çalışmalardan birisi de 2009 yılında Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çocuklarda sık görülen bazı AAA bulgularını çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelemiş ve en duyarlı ve özgül bulguları belirlemeye çalışmışlardır. Bu çalışmada araştırılan 35 kriterden 5'inin anlamlı şekilde tanı koymada yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bu tanı koydurucu kriterler tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artrit, göğüs ağrısı ve ailede AAA öyküsü olarak saptanmıştır. Yalçinkaya ve arkadaşlarının tespit ettikleri 5 kriter Tel Hashomer kriterleri ile karşılaştırmış ve bu kriterlerden en az 2 kritere sahip olan hastalarda tanı koyma konusunda duyarlılık %86,5 ve özgüllük %93,6 olarak bulunmuştur. İlaveten Tel Hashomer kriterlerine göre bu kriterlerin duyarlılığı daha yüksek bulunduğunu

bildirmişlerdir. Ancak bu çalışma sonuçlarının farklı etnik grup ve populasyonlarda da geçerliliğinin gösterilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (7).

Daha sonra bu amaçla Kondi ve arkadaşları bir çalışma yapmışlar ve Tel Hashomer kriterleri ve Yalçinkaya kriterlerini karşılaştırmışlardır. Yalçinkaya kriterlerinin 5'inden ancak 3 kriteri sağlayan hastalarda tanı koymada daha yüksek özgüllüğe sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bu çalışmada Yalçinkaya kriterlerinin Tel Hashomer kriterlerine göre bir üstünlük sağlamadığı, Tel Hashomer kriterlerinin de yeterince duyarlı ve özgül olduğu belirtilmiştir (94).

Biz de çalışmamızda Tel Hashomer ve Yalçinkaya kriterlerini karşılaştırarak Yalçinkaya kriterlerinin de Tel Hashomer kriterleri kadar duyarlı ve özgül olduğunu gösterdik. En az 2 kriterin varlığının AAA tanısı koymada yeterli hassasiyete sahip olduğu sonucuna vardık. Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak biz Tel Hashomer kriterlerinin özgüllüğünü %98,8 olarak tespit ettik. Bu farklılıktaki temel sebep bizim Tel Hashomer kriterlerini referans almamız, buna karşılık Yalçinkaya ve arkadaşlarının ise Livneh kriterlerini referans almasından kaynaklanabilir. Livneh kriterleri daha ayrıntılı ve kapsamlı kriterlerdir (44,47). Ancak çok pratik olmayan, değerlendirilmesi daha zor kriterler olup, çocuklarda tanımlamak bazı güçlükler yaratabilmektedir. Bu nedenle Livneh kriterleri yerine Yalçinkaya kriterlerinin kullanımı daha basit ve yararlı olabilir.

Yine bizim çalışmamızda Yalçinkaya kriterlerinin özgüllüğünün 2 kriteri temel aldığımızda %55,8 bulurken, 3 kriteri temel aldığımızda ise %94,5'e yükseldiğini gördük. Bu sonuçlar Kondi'nin çalışmasını destekler şekilde idi. Kondi'de Yalçinkaya kriterlerinin özgüllüğünü %50 oranında bulmuş ve bunun nedenini Livneh tanı kriterleri ve karışık etnik kökenli hasta grubuna bağlamıştır. Ayrıca Kondi'nin kontrol grubu olarak aldığı hastaların büyük kısmı rekürren ateş ve PFAPA grubundan oluşmaktadır (94). Bizim hasta grubumuzdaki hastaların hepsi Türk çocukları olup aynı etnik kökenlere sahiptir. Bizim kontrol grubumuzdaki hastalarda ailede AAA oranının ve tekrarlayan artrit sıklığının çok yüksek olması özgüllüğümüzün düşüklüğüne yol açmış olabilir. Yalçinkaya ve arkadaşlarının kontrol grubunu incelediğimizde onların artrit oranlarının ve ailede AAA sıklığının bizim vakalarımızdan çok daha düşük olduğu görülmektedir. Bu da onların özgüllüğünün %93 civarında olmasını etkileyen bir faktördür diye düşünüyoruz. Ancak yine de bu küçük farklılıklara rağmen 2 kriter ve üzerinin varlığının bizim hastalarımızda da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görmekteyiz.

Biz çalışmamızda ayrıca genetik özellikler ile Yalçinkaya kriterleri arasındaki ilişkiyi de araştırdık. Genetik sonucuna göre homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot mutasyonu olan ve mutasyon olmayan hastalarda Yalçinkaya kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüklerinin benzer olduğunu gösterdik. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Kondi ve arkadaşları da 2 allelde veya 1 allelde mutasyonu olan hastaları karşılaştırdıklarında klinik özelliklerin birbirine benzer olduğunu, genetik durumun klinik bulgular üzerinde etkisi olmadığını göstermişlerdir (94).

Yalçinkaya kriterlerine göre kriter sayısı ile genetik durumu karşılaştırdığımızda homozigot hasta grubunda 4 veya daha fazla kriteri karşılama oranının anlamlı şekilde yüksek olduğunu gördük. Bu da homozigot hastaların semptomlarının daha belirgin olduğuna dair görüşleri desteklemektedir (6,95,96).

Sonuç olarak çalışmamızda çocuklarda Ailevi Akdeniz Ateşi tanısında Yalçinkaya kriterlerinin kullanılmasının kolay uygulanabilir ve basit bir yöntem olduğu ve en az 2 kriter kullanılarak AAA tanısı konabileceği belirlendi. Çalışma sonuçlarımızın Yalçinkaya kriterlerini destekler biçimde olduğu kanısına varıldı.

6. SONUÇLAR

- 1) AAA hastalığı olan 135 hastanın 72 (%53,3)'si kız, 63 (%46,7)'ü erkek idi. Kız/erkek hasta oranı 1,1/1 olarak bulundu.
- 2) Hastaların yaş ortalaması; $14,02 \pm 5,32$ yıl (min.-maks.: 1,1-18) idi. Hastaların klinik bulgularının başladığı ortalama yaş $6,98 \pm 4,65$ yıl (min.-maks.: 0,6-17) iken tanı yaşı ortalaması $8,76 \pm 4,58$ yıl (min.-maks.: 1,1-18) olarak saptandı. Hastalarımızda 1,8 yıllık tanı gecikme süresi mevcuttu.
- 3) Yaş, semptom başlama yaşı, tanı yaşı, cinsiyet dağılımı ve anne baba akrabalığı açısından hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0,05$)
- 4) AAA'lı hastalarda en sık görülen mutasyon M694V olarak tespit edildi. Hastaların 90 (%66)'ında bir yada iki allelde M694V mutasyonu saptandı.
- 5) Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında belirledikleri ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve ailede AAA öyküsü kriterlerine göre hastalarımızı değerlendirdiğimizde bizim hasta grubumuzda da bu kriterlerin anlamlı şekilde yüksek oranda görüldüğü tesbit edildi ($p < 0,05$).
- 6) Tel Hashomer kriterleri ve Yalçinkaya kriterlerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda Yalçinkaya kriterlerinin ez az Tel Hashomer kriterleri kadar duyarlı ve özgül olduğu sonucuna varıldı. Pediatrik hastalarda Yalçinkaya kriterlerinden en ez 2 kriterin varlığının AAA tanısı koymak için yeterli olduğu görüldü.
- 7) Genetik değerlendirme sonucuna göre hastalar karşılaştırıldığında homozigot hasta grubunda diğer hastalara göre Yalçinkaya kriterlerinden 4 ve daha fazlasını karşılama oranının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$).
- 8) Genetik özelliklerle Yalçinkaya kriterleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde homozigot, birleşik heterozigot, heterozigot ve mutasyonu olmayan hastalarda Yalçinkaya kriterlerinin duyarlılığının ve özgüllüğünün benzer olduğu görüldü.
- 9) Bizim çalışma sonuçlarımızın Yalçinkaya kriterlerini destekler biçimde olduğu kanısına varıldı.

7. 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. The Journal of Medicine 2007; 65 (9): 318-324.
- 3) H.A. Majeed, M. Rawashdeh, H. El-Shanti et al. Familial Mediterranean Fever in children: the expanded clinical profile. Q J Med 1999; 92: 309-318.
- 4) Baskın E, Saatçi Ü. Familial Mediterranean Fever. Current Rheumatology Reviews, 2006; 2:101-108.
- 5) Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever in Turkey. Results of a Nationwide Multicenter Study. Medicine 2005; 84: 1-11.
- 6) Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının moleküler temeli. Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37: 223-229.
- 7) Yalçınkaya F, Özen S, Özçakar B et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology 2009;48:395-8Ö,
- 8) Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve Diğer Otoenflamatuar Hastalıklar. Türk Pediatri Arşivi 2006; 41:9-17
- 9) Arısoy N. Ailevi Akdeniz Ateşi: dünya, ülkemiz ve çocuklar açısından konuya bakış. Klinik Gelişim 1991; 4: 930-935.
- 10) Baraat MH, Karnik AM, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean Fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs - a study of 175 patients and review of the literature. Q J Med 1986; 60 (223): 837-847.
- 11) 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.
- 12) Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Intern Med 1945; 23: 1-21

- 13) Abrevaya Marmaralı: Garip bir karın ağrısı sendromu. Türk Tıp Cem Mec No:12, 1946.
- 14) 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.
- 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) French FMF Consortium. A candidate gene for familial mediterranean fever. Nature Genetics 1997; 17: 25-31.
- 19) Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean fever; Pediatric Nephrol 2003; 18: 853-859.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Chae JJ, Komarrow HD, Cheng J, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. Molecular Cell 2004; 11: 591-604.
- 24) 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.

- 25) 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. *Molecular Cell* 2004; 11: 591-604.
- 26) Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:577-609.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial mediterranean fever. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2594-604.
- 31) Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 2000; 14: 477-498. 128)
- 32) Yalçınkaya F, Tekin M, Tümer N, Özkay N. Protracted arthritis of familial mediterranean fever. *British Journal of Rheumatology* 1997;36:1228-1230
- 33) 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.
- 34) Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Dirim* 2006; 81 (2):197-205.
- 35) Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A. Thoracic and Lung Involvement in Familial Mediaterranean Fever. *Clin Chest Med.* 2002; 23: 505-511.
- 36) 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.

- 37) Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. Clin Exp Rheumatol 1994; 12:67-69.
- 38) Ben- Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. Lancet 1998; 351: 659-64.
- 39) Babior BM, Matzner Y. The Familial Mediterranean Fever Gene-Cloned at Last. N. Engl. J Med.1997 Nov 20; 337 (21): 1548-49. 38)
- 40) Familial Mediterranean Fever. Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology 7 th edition 2005:1775-78
- 41) 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.
- 42) Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial mediteranean fever in children. Br Surg 1994; 81: 894-96.
- 43) Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestation of fmilial mediterranean fever. Pediatr Neurol 1993; 9: 301-2.
- 44) Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of Familial mediterranean Fever. Arthritis-Rheumatism 1997; 40: 1879-85.
- 45) 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.
- 46) Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. Curr Opin Rheumatol. 2005;17:586-599. 76) yok
- 47) Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment f AA amyloidosis of familial mediterranean fever. An analysis factors affecting outcome. Arthrtis Rheum 1994; 37: 1804-11.
- 48) 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.

- 49) 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.
- 50) Gang N, Drenth JP, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26: 890-897.
- 51) Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean fever; *Pediatric Nephrol* 2003; 18:853-859.
- 52) Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever. *Arthritis* 009;61:1447-1453
- 53) Acar Ç.B, Yalçınkaya F, Ekim M. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2006, 15:151-155.
- 54) 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.
- 55) Pras M, Gafhi J, Jacop E et al. Recent advances in familial Mediterranean fever. *Adv Nephrol* 1984;13:261-271.
- 56) Drenth JPH, Haagsma CJ, Vander Meer JWM. International Hiper IgD study group. Hyperimmunglobulinemia D and periodic fever. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 133-44.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) Friman C, Petterson T. Amiloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8:62-71

- 62) Gilles G. The relation between Familial Mediterranean Fever and Amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 61-64.
- 63) 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.
- 64) Özdemir AL, Söken C. Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am J Gastroenterol* 1969; 51: 311-16.
- 65) Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean Fever (FMF) and renal AA amyloidosis-phenotype-genotype correlations, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003; 16: 431-438.
- 66) 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.
- 67) Touitou I, Picot M-C, Domingo C. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 163-169
- 68) Tuğlular S, Yalçınkaya F, Paydas S et al. A retrospective analysis for etiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2003-05.
- 69) Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Dirim* 2006; 81 (2):197-205.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) Ben- Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 Update. *Semin Arthritis Rheum* 28: 48-59.
- 73) 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.

- 74) Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Besbas N. Familial Mediterranean Fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatrica* 1993;81:705-6
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose: a case report and literature review. *Emerg Med J.* 2002; 19: 265-267.
- 79) Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar A, Akar S, Hızlı N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine resistant familial Mediterranean fever attacks: A pilot study. *Br J Rheumatol* 1997;36:1005-8.
- 80) Calguneri M, Apras S, Özbalkan Z, et al. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicine resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp. Rheumatol.* 2004;22 (4 suppl 34): 41-44.
- 81) Lidar M, Kadem R, Langevitz P. Intravenous colchicine for treatment of patients with Familial Mediterranean Fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol* 2003;30:2620-3.
- 82) Mitroulis I, Papadopoulos VP, Konstantinidis T, Ritis K. Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient. *The Journal of Medicine* 2008; 66: 489-91.
- 83) 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.

- 84) Daysal S, Akcıl G, Göker B, Haznedaroğlu S, Ercan N, Öztürk MA. Infliximab therapy in a patient with familial mediterranean fever nd chronic hip arthritis Arthritis Rheum.2005;53:146-147.
- 85) Kingsley G, Sieper J. Third international workshop on reactive arthritis. 23–26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts. Ann Rheum Dis 1996;55: 564–84
- 86) Dajani AS, Ayoub EM, Bierman FZ et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones Criteria, updated 1992. J Am Med Assoc 1992;87:302–7.
- 87) Petty RE, Soutwood TR, Baum J et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol 1998;25:1991–4.
- 88) Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Groupcriteria classificationof artropaty. Arthritis Rheum1991;34:1218–27
- 89) Mills JA, Michel BA, Bloch DA The American College of Rheumatology criteria for classification of Henoch-Schönlein purpura. Arthritis1990;33:1114-21
- 90) International Study Group for Behçet’s Disease. Criteria for diagnosis of Behçet’s disease. Lancet 1990;335:1070–80
- 91) Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology 2006;130:1527–37.
- 92) 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.
- 93) Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, Taştan H, Koçak H, Özkaya N, Elhan A.H. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with Familial Mediterranean Fever: Evidence for mutation-independent amyloidosis. Rheumatology, 2000;39 (1):67-72
- 94) Anuela Kondi, Ve´ronique Hentgen, Maryam Piram, Alexia Letierce, Se´verineGuillaume-Czitrom, Isabelle Kone´-Paut. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed

population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology* 2010;49:2200–2203

- 95) Marie Dewalle, Cecile Domingo, Michel Rozenbaum, Eldad Ben-Chetrit, Daniel Cattani, Alain Bernot, Christiane Dross, Madeleine Dupont, Cecile Notarnicola, Micha Levy, Itzhak Rosner, Jacques Demaille, Isabelle Touitou. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF) *Eur. J. Hum. Genet.* 1998;6 (1),95-7
- 96) Akar N, Mısıroğlu M, Yalçınkaya F, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Human Mutation* 1999; 15: 118-9.

