

T.C.  
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# **Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Atopi Prevalansının Araştırılması**

Dr. Serhat Özkan  
Prof. Dr. Faruk Öktem

İSTANBUL

(2015)

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN HASTALARDA ATOPI  
PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serhat ÖZKAN**  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Faruk ÖKTEM**  
Bu araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi  
Tarafından Desteklenmiştir (Proje no: 6. 2014/ 6).

**İSTANBUL-2015**

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları, kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İmza

İsim ve soy isim

Tarih

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Başkanı Prof. Dr. Ruşen Dündaröz'e, uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi, deneyim ve meslek ahlakından faydalandığım, tez yazım süresince şahsıma değerli zamanını ayıran, sabır ve ilgi gösteren değerli hocam Prof. Dr. Faruk Öktem'e, ilminden faydalandığım Doç. Dr. Emin Özkaya'ya, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Mütevelli Heyeti üyesi Prof. Dr. Bülent Zülfikar hocama ve diğer yan dal rotasyon eğitiminde bana yardım ve katkılarını esirgemeyen hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; katkılarından dolayı, Dr. Ayşegül Doğan Demir, Uzm. Dr. Nilüfer Göknaar ve Dr. Alper Güleş'e, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma; değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına minnet duygularıyla içtenlikle saygılarımı sunar ve teşekkürü borç bilirim.

Dr. Serhat Özkan

## ÖZET

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ülkemizde sık görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. AAA bulunan hastalar tekrarlayan ateşle birlikte karın ve eklem ağrıları gibi klinik bulgular vermektedir. Yapılan çalışmalarda hastalığa sahip çocuklarda atopi ve alerjik hastalık sıklığının genel popülasyona göre daha az sıklıkta olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada AAA hastası ile sağlıklı kontrol grubu olgularında, değişik parametreler kullanarak atopi ve alerjik hastalık prevalansını belirlemeyi amaçladık.

Çalışmada 61 AAA ve 61 kontrol grubu olgu değerlendirildi. Her iki grupta tüm olgularda atopi ve alerjik hastalık öyküsü sorgulandı. Her hastada eozinofil yüzdesi, total serum IgE düzeyleri, yumurta akı spesifik IgE, buğday unu spesifik IgE ve inek sütü spesifik IgE düzeyleri araştırıldı.

AAA grubunda 10 hastada (%16,4), kontrol grubunda 5 hastada (%8,2) atopi saptandı ( $p=0.27$ ). AAA grubunda 5 hastada (% 8,2), kontrol grubunda 2 hastada (%3,3) alerjik hastalık görüldü ( $p=0.272$ ). Bakılan serum spesifik IgE düzeylerinden yumurta akı spesifik IgE düzeyi kontrol grubunda 11 hastada (%18), AAA grubunda ise 3 hastada (%5) pozitif saptandı ( $p=0.044$ ). Buğday unu ve inek sütü serum spesifik IgE düzeyleri her iki grupta benzer bulundu. Total serum IgE düzeyi kontrol grubunda daha yüksek saptandı ( $p=0.009$ ).

Sonuç olarak bu çalışmada, atopi ve alerjik hastalıkların AAA hastalarında kontrol grubu ile benzer sıklıkta görüldüğü, fakat yumurta akı spesifik IgE ve total IgE düzeylerinin kontrol grubunda daha yüksek saptanması AAA hastaları arasında atopinin daha az görüldüğü kanaatini uyandırmıştır.

## ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease that commonly affects Mediterranean people; mostly Turks, Jews, Armenians and Arabs. Periodic fever, abdominal pain and arthralgia are typical pathognomonic symptoms of FMF. Patients with FMF has low incidence of atopy and allergic disorders when compared with general population. In this study we compared FMF patients with healthy controls to show the prevalence of atopy and allergic diseases by using different parameters.

We included 61 FMF patients and 61 controls in this study. In both groups detailed history of atopy and allergic disorders were recorded. From all cases eosinophil percent, serum total IgE level, specific serum IgE of egg's white, wheat flour and cow's milk were analyzed.

Atopy was detected in 10 cases (16,4%) in study group and 5 (8,2%) cases in control groups. In study group 5 patients (8,2%) and in control 2 (3,3%) patients had allergic disorder ( $p=0.272$ ). No statistical difference was seen when compared about atopy and allergic disorder history. White egg specific IgE was positive in study and control group in 3 (5%) and 11 cases (18%) respectively ( $p=0.044$ ). Specific IgE of wheat flour and cow's milk were similar between in control and study group. Serum total IgE level was higher in controls than study group ( $p=0.009$ ).

In conclusion in this study, we demonstrated that atopy and allergic disorders were seen similar in control and study group. Elevated levels of white egg specific IgE and serum total IgE in controls compared with FMF patients, showed a decreased tendency of atopy and allergic disorder in FMF patients.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	V
ÖZET .....	VI
ABSTRACT .....	VII
İÇİNDEKİLER.....	VIII
KISALTMALAR .....	IX
TABLolar DİZİNİ .....	X
1.GİRİŞ .....	- 1 -
2.GENEL BİLGİLER .....	- 3 -
2.1.Ailevi Akdeniz Ateşi.....	- 3 -
2.1.1.Patogenez .....	- 6 -
2.1.2. Klinik Seyir.....	- 8 -
2.1.3.Labaratuvar .....	- 9 -
2.1.4.Tanı .....	- 10 -
2.1.5.Tedavi.....	- 12 -
2.2.Alerji ve Atopik Hastalıklar .....	- 14 -
2.3.Ailevi Akdeniz ateşi ve Alerjik Hastalıklar .....	- 16 -
3.GEREÇ ve YÖNTEM .....	- 18 -
3.1.Çalışma Grubu.....	- 18 -
3.2.Laboratuvar Yöntemleri.....	- 21 -
3.2.1.Periferik kan sayımı.....	- 21 -
3.2.2.Örneklerde total Ig E ölçümü.....	- 21 -
3.2.3.Örneklerde besin spesifik IgE ölçümü:.....	- 21 -
3.2.4.Solunum fonksiyon testi: .....	- 22 -
3.2.5.İstatistiksel analiz:.....	- 22 -
4.BULGULAR .....	- 23 -
5.TARTIŞMA.....	- 26 -
6. SONUÇLAR .....	- 30 -
7. KAYNAKLAR .....	- 31 -

## KISALTMALAR

AAA:	Ailevi Akdeniz ateşi
TRAPS:	Tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili sendrom
FCAS:	Famıyal soğuk otoenflamatuar sendromu
MWS:	Muckle-Wells sendromu
CINCA:	Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom
CN:	Siklik nötropeni
PAPA :	Piyojenik artrit,piyoderma gangrenozum ve akne sendromu
HIDS:	Hiperimmünglobulin-D sendromu
DIRA:	İnterlökin-1 reseptör antagonist eksikliği
HSP:	Henoch-Schöenlein purpurası
DD:	Death domain
DED:	Death efector domain
CARD:	Caspas activating and recruitment domain
ASC:	Apoptoz associated speck-like protein
CRP:	C-reaktif protein
ESR:	Eritrosit sedimentasyon oranı
IL :	İnterlökin
SAA:	Serum amiloid-A
CYP3A4:	Sitokrom P450, aile 3, Subaile A, Polipeptid 4
MEFV:	Mediterranean fever
PEF:	Peak expiratory flow
FEV1:	Forced expiratory volume
FVC:	Forced vital capacity
IgE:	İmmünglobulin-E



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Herediter otoenflamatuar sendromlar .....	- 3 -
<b>Tablo 2:</b> Genişletilmiş Tel Hashomer Tanı Ölçütleri .....	- 11 -
<b>Tablo 3:</b> Alerjik Hastalık Tanısında Deri Testi ve Spesifik IgE nin Karşılaştırılması .....	- 15 -
<b>Tablo 4:</b> Çalışmaya alınan Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında saptanan MEFV gen mutasyonları .....	- 19 -
<b>Tablo 5:</b> Ailevi Akdeniz ateşi ve kontrol grubunda saptanan ek alerjik hastalıklar ve atopi sıklığı ...	- 23 -
<b>Tablo 6:</b> Ailevi Akdeniz ateşi ve kontrol grubu total IgE, eozinofil, PEF, FEV1 ve FVC değerlerinin karşılaştırılması.....	- 24 -
<b>Tablo 7:</b> Ailevi Akdeniz ateşi ve kontrol grubu serumlarında bakılan spesifik IgE (inek sütü, buğday unu ve yumurta akı) pozitif görülme oranları .....	- 25 -

## 1.GİRİŞ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ve günler içinde kendiliğinden düzelen, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem bulguları ve erizipel benzeri eritem ile karakterize otozomal resesif kalıtım gösteren, Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermenilerdesık görülen bir hastalıktır (1). Ataklar genellikle geç çocukluk ve adolesan dönemde ortaya çıkmaktadır. Semptomlar %63-68 olguda ilk 5 yaşta, %80-90 olguda yirmi yaştan önce görülmektedir (2). Atakların sıklığı ve süresi hastadan hastaya değişiklik gösterir. Ortalama süre 1-3 gün, sıklık haftada bir ile yılda bir arasında değişebilmektedir. Hastalığın tedavisinde kullanılan kolşisin ile nöbet sıklığı, şiddeti ve en önemli komplikasyonu olan amiloidoz önlenebilmektedir.

AAA'nın patogenezi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığa 16. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan MEFV (Familial **ME**diterranean **Fe**Ver) gen mutasyonunun yol açtığı bilinmektedir (3, 4). MEFV tarafından kodlanan pyrin veya mareonstrin adı verilen proteinin, polimorfonükleer lökositler ve miyeloid kemik iliği öncüllerinde bulunduğu ve anti inflamatuvar bir görevi olduğu saptanmıştır. MEFV gen mutasyonu sonucu oluşan anormal pyrin proteininin inflamasyonu baskılayamadığı ve AAA'da görülen klinik bulgulara yol açtığı düşünülmektedir (5, 6).

Atopi; alerjik rinit, astım ve atopik dermatit gibi IgE ye bağlı hastalıkların gelişmesine kalıtsal olarak yatkınlık halidir. Atopik bir ebeveyni olan çocuklarda atopik hastalık gelişme riski %50, her iki ebeveyni atopik olan çocukta alerjik hastalık riski %66'dır. Alerjik hastalıklar spesifik bir alerjenin inhale edilmesi, oral alımı, alerjenle temas sonrası ya da enjeksiyon sonrası gelişebilmektedir. Alerjenle temas zamanı genellikle çocukluk çağında ya da adolesan döneme rastlamaktadır. Duyarlı bireyler immünolojik olarak TH2 (T hepler-2) yanıtı geliştirmekte ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımı artmaktadır (7, 8).

AAA oluşumundan sorumlu gen (MEFV) 10 ekzondan oluşmuştur. Hastalık etiyojisinde rol alan bu mutasyonun eksprese ettiği gen ürününün enflamasyon ve apoptoz kaskadında patoloji oluşturarak atakların oluşumuna yol açtığı, enflamasyonun TH1 (T helper-1) tarafına polarize olarak ataklarla seyreden kronik bir hastalığa neden olduğu gösterilmiştir. TH1 polarizasyonu nedeniyle TH2 yanıtıdeprese olmaktadır. TH1

polarizasyonu nedeniyle alerjik hastaların oluşumunun azaldığını gösteren birkaç çalışma yapılmıştır (9, 10). Çalışmalar sınırlı sayıda olup hastalığın sık olarak gözleendiği ülkemizde yapılmıştır.

AAA ile alerjik hastalıklar arasındaki ilişki daha önce yapılan bazı çalışmalarda vurgulanmış; astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi allerjik hastalıkların AAA hastalarında tüm popülasyonla karşılaştırıldığında daha az sıklıkla görüldüğü raporlanmıştır (29). Söz konusu çalışmalarda hastalarda atopi ve alerjik hastalıklar sorgulanmıştır. Konu ile ilgili çalışmalarda atopik hastalık sıklığını belirlemek üzere deri prick testi, total IgE, eozinofil sayıları gibi parametreler kullanılmıştır. Ancak daha özgül bir parametre olan, tanısal değeri daha yüksek ve yanlış pozitiflik sıklığı daha az olan serum spesifik IgE düzeyleri değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmada ülkemizde sık görülen AAA ve alerjik hastalıklar arasındaki olası ilişkiyi araştırmak, AAA hastaları arasında yumurta akı spesifik IgE, inek sütü spesifik IgE ve buğday unu spesifik IgE gibi çeşitli parametreler kullanarak kontrol grubuna göre atopi ve alerjik hastalık prevalansını değerlendirmek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ailevi Akdeniz ateşi

Ailevi Akdeniz ateşi, herediter otoenflamatuar hastalıklar grubundan olup, akut gelişen, kendi kendini sınırlayan düzensiz aralıklarla ateş ve poliserozit ataklarıyla seyreden ve renal amiloidoz gelişimi ile sonuçlanabilen bir otozomal resesif hastalıktır (11).

Herediter otoenflamatuar hastalıklar immün sistemin doğumsal patolojilerinden kaynaklanır; bu hastalıklarla ilgili araştırmalar immünmodülatör tedavideki ilerlemelerle çakışmaktadır. Bu sebeple bu konuda daha fazla araştırma yapılması için teşvik edici bir etki göstermektedir. IL-1 reseptör antagonist eksikliği (DIRA) bu noktada örnek oluşturmaktadır (12).

**Tablo 1. Herediter otoenflamatuar sendromlar**

Otozomal dominant kalıtılanlar	Otozomal resesif kalıtılanlar
Tümör nekrozis faktör reseptörü ilişkili sendrom (TRAPS)	Ailevi Akdeniz ateşi (AAA/FMF)
Familyal soğuk otoenflamatuar sendrom (FCAS)	Hiperimmünglobulin-D sendromu (HIDS)
Muckle-Wells sendromu (MWS) Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom (CINCA)	İnterlökin-1 reseptör antagonist eksikliği (DIRA)
Siklik nötropeni (CN)	
Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akne sendromu (PAPA)	

Kaynak: Textbook of pediatric rheumatology 6. Baskı, Cassidy ve arkadaşları.

Tarihsel olarak, ilk bilimsel yayın 1945'te alerji uzmanı olarak çalışan Dr. Siegel tarafından "tekrarlayan şiddetli karın ağrısı ve ateş, tipik olarak erken yaşta başlangıç gösteren hastalık" olarak tariflenmiştir. Daha sonra 1961 yılında Prof. Heller tarafından hastalık amiloidozun bir parçası olarak vurgulanmış, Familial Mediterrenian fever ismi ilk kez kullanılmıştır (13). Goldfinger tarafından 1972'de kolşisinin ateş, karın ağrısı ve artrite iyi geldiği yayımlanmıştır (14). Son olarak 1992'de bağımsız iki grup araştırmacı tarafından pyrin/meranostrin geni ve bu genin 16. kromozomda bulunduğu ve hastalığa ait mutasyonları tanımlanmıştır.

Etiyolojik olarak hastalıktan sorumlu gen 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olup, sözkonusu gen RoRet gen ailesi içerisinde sınıflanmaktadır. Sorumlu gen 10 adet exon içermekte olup pyrin denilen (latince ateş anlamında) 781 aminoasitlik proteini kodlamaktadır. Sözkonusu gendeki en sık mutasyonlar 10 ve 2 numaralı ekzonlardan kaynaklanmaktadır. Bugüne kadar 100 den fazla mutasyon tanımlanmıştır. En sık saptanan mutasyonlar ise M694V, V726A, M694I, M680I ve E148Q mutasyonlarıdır. Hasta bireylerin üçte ikisinden fazlasında bu mutasyonlar saptanmıştır.

Klinik bulgusu olan hastaların %70 kadarı heterozigot olup en sık saptanan missense mutasyon 694 no'lu kodonda metionin ile valinin yer değiştirdiği M694V mutasyonudur. Homozigot hastalık şiddetli seyreden klinik ve amiloidoz gelişiminde daha yüksek insidans ile ilişkilendirilmiştir. Bu mutasyona sahip bireylerin hastalığa ait klinik belirtileri daha erken yaşta gösterdikleri görülmüştür. Bir başka mutasyon olan V726A mutasyonunda (%7-35 hastada görülür) ise daha hafif bir klinik tablo olduğu ve amiloidoz gelişiminin daha düşük oranlarda gerçekleştiği görülmüştür. Yine E148Q mutasyonunda dahahafif bir klinik tabloyla seyrettiği görülmüştür. Tüm bu bulgular farklı genotiplerin farklı fenotipik özelliklerle seyredebildiğini göstermiştir. Tıpkı diğer otozomal resesif kalıtılan hastalıklarda olduğu gibi, heterozigot genotipli hastalar akut faz reaktanlarının yükseldiği ya da yükselmediği daha hafif fenotiple seyredebilmektedir (15).

Epidemiyolojik olarak AAA Sefardik Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi etnik olarak Akdeniz kökenli milletlerde daha sık olarak görülmekle beraber, bu sıklık heterozigot gen taşıyıcılığı dikkate alınırsa her 5 kişiden 1 kişide görülebilmektedir. Yunanlılar, İtalyanlar ve Hispanikler genotipik olarak daha az etkilenmişlerdir. Bununla

birlikte AAA vakaları Akdeniz kökenli olmayanlarda da görülebilmektedir. Askenazi yahudileri, Almanlar ve Angle-Saksonlar'da nadiren hastalık görülmektedir.

AAA prevalansı en yüksek olan periyodik ateş sendromudur. Sefardik Yahudilerde AAA prevalansı 1/250 den 1/500'e kadar değişmektedir. Türk popülasyonunda ise bu rakam 1/1073 kadardır (16). Ancak Türkiye'nin belirli bölgelerinden köken alan bireylerde hastalığa daha fazla rastlanmaktadır. İsmindeki Akdeniz tanımlamasının aksine AAA daha çok İç Anadolu (Sivas, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop, Samsun), Doğu Karadeniz iç kesimleri (Gümüşhane, Bayburt), Doğu ve Güneydoğu Anadolu illerimizde görülmektedir. Akraba evliliğinin sık olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma olasılığı artmaktadır. Otozomal resesif geçişi olan hastalıkta akraba evliliği sıklığı %30-40 arasında değişmektedir (17).

T. Sarkisian ve arkadaşları (18) tarafından Ermenistan da yapılan moleküler genetik araştırmada; takip edilen 3000 hastanın klinik verileri derlenerek bu hastalarda M694V mutasyonunun görülme sıklığı %50,6 olarak saptanmışken, aynı mutasyonun sağlıklı 250 gönüllüde bakılan sıklığının %4,7'de kaldığı gösterilmiştir.

Özçakar ve arkadaşları (19) tarafından 2008 de yapılan çalışmada AAA hastası olmayan ve AAA kliniği göstermeyen 76 Henoch-Schönlein purpurası (HSP) olgusunda bakılan genetik mutasyonlarda hastaların 27'sinde heterozigotluk saptanmıştır. Bu sonuç anaflaktoid purpura olarak da adlandırılan ve etiyojisinde ilaç, sinek ısırığı ve besin alerjisi gibi alerjik reaksiyonların suçlandığı HSP hastalığı açısından ilginç bir bulgudur.

Bayram ve arkadaşları (20) tarafından 2011 de yapılan çalışmada ise HSP hastası olan 107 hastada 12 adet en sık görülen MEFV gen mutasyonu araştırılmıştır. Olguların 8'inde bir gen için homozigot, 33'ünde yine tek gende heterozigotluk ve 6'sında iki mutasyon için bileşik heterozigotluk saptanmış, toplamda 47 hastada mutasyon saptanmış ve bu hastaların 15'ine kolşisin tedavisi başlanmıştır.

### 2.1.1. Patogenez

AAA, MEFV gen lokusunun otozomal resesif geçişli mutasyonu sonucu ortaya çıkan ve en sık görülen Mendeliyen kalıtım gösteren otoenflamatuar sendromdur. Hastalığın tipik tablosunun oluşumundan sorumlu pyrin protein molekülü esas olarak granülositler, sitokin aktivasyonu olan monositler, dentritik hücreler, sinovyal ve serozal fibroblastlar tarafından salınır. Esas olarak pyrin molekülü N-terminal ucu ile kaspazlara bağlanarak hücre apoptozisi ve procaspaz-1 (diğer adı IL-1 beta dönüştürücü enzim) aktivasyonunu inhibe etmektedir.

Pyrin molekülünün N-terminal ucu 90 aminoasitlik bir dizi olup, apoptoz patogenezinde rol alan 4 ana molekülden birini oluşurmaktadır. Diğer moleküller DD (Death Domain), DED (Death efector domain) ve CARD'dır (CASPAS activating and recruitment domain). Bu kaskatta ASC denilen (Apoptosis associated speck-like protein; benek benzeri apoptoz ilişkili protein) protein esas rol alıp hem CARD hem de pyrin için bağlanma bölgelerini taşır. Enflamatuar uyarı sözkonusu olduğunda ASC proteini procaspas-1 in CARD ucu ile reaksiyona girmekte, IL-1 beta ve diğer anti-apoptotik sitokin oluşumunu sağlayan kaskad başlamaktadır. İşte pyrin molekülü buradaki prokaspaz ile yarışmakta, IL-1 beta oluşumunu önlemekte ve normal apoptoz yolağına girilmesini sağlamaktadır. Mutasyon varlığında ise bu apoptoz inhibisyonu ortadan kalkmakta ve nötrofil aktivasyonu engellenmemektedir.

AAA patogenezinde bir diğer dikkat çeken nokta hasta bireylerden alınan serozal sıvılarda saptanan C5a inhibitör aktivitesinin düşük saptanmasıdır. C5a düzeyinin yine AAA hastalarından yapılan fibroblast kültürlerinde defektif olduğu gösterilmiştir (21). C5a kuvvetli bir kemoatraktan olup enfeksiyona karşı konak savunmasında pro-inflamatuar mediyatör olarak rol almaktadır. Normal pyrin molekülü C5a inhibitör düzeyini yüksek tutarak nonspesifik enflamatuar yanıtı baskılar, mutant pyrin molekülü varlığında C5a düzeyi düşer ve nonspesifik inflamasyon baskısı ortadan kalkar ve inflamasyon kontrol edilemez.

Enflamatuar yanıt artışıyla birlikte pek çok inflamasyon mediyatrnn AAA hastalarında arttığı gösterilmiştir. Aypar ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmada 34 hastanın 18'i asemptomatik 8'i atak sırasında ve 8 olgu amiloidoz gelişiminden sonra incelenmiştir. Bu çalışmada interferon-gama düzeylerinin hastaların periferik kanlarındaki mononükleer hücrelerde anlamlı olarak artmış olduğu ve interferon-gama pozitif TH hücrelerinin hem

remisyon hem de ataklarda diğer bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. AAA hastalarında olan inflamasyon pyrin molekülündeki mutasyon nedeniyle interferon-gama üretimi inhibe edilememekte ve inflamasyon TH1 yönüne polarize olmaktadır (22).

Apostolideo ve arkadaşlarının (23) yaptığı çalışmada atak sırasında ve remisyonadaki hastalardan alınan serum örnekleri çalışılmış ve atak sırasında notrofillerdeki otofaji hızının remisyonadaki hastalara oranla daha hızlı olduğu gösterilmiş ve duşuk bazal otofaji hızının atakların oluşumunu önleyebileceği ve IL-1 beta antagonistlerinin tedavide kullanılabileceği önerilmiştir.

Tek mutasyon gösterilmiş heterozigot olan hastalardan elde edilen genetik veriler ve hayvan modellerinde yapılan son çalışmalarda AAA hastalığının bir pro-inflamatuvar molekulde meydana gelen mutasyon sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu alışmalar sözkonusu mutasyonların IL-1 beta aktivasyonunu arttırdığı ve immün uyarılmaya sebep olduğunu, konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen, hastalarda IL-1 inhibiyon tedavisiyle dikkat çekici olumlu yanıtların olduğunu bildirmektedir (24, 25, 26).

Booty ve arkadaşlarının (27) alışmasında tek mutasyonu olan 46 AAA hastası çalışmaya alınmış, bu 46 hastadan 10 hastanın tüm MEFV genomik bölgesi hibridizasyon tabanlı ip teknolojisi ile yeniden dizilimleri yapılmış, ikinci bir mutasyon aranmış, MEFV gen ekspresyonu düzeyi polimerize zincir reaksiyonu ile kantitatif olarak olumlenmiş ve Western blotting ile pyrin seviyeleri kaydedilmiştir; sonuç olarak hastaların hiçbirinde ikinci bir mutasyona rastlanmamış, pyrin düzeyinde tek mutasyonlu ve çift mutasyonlu hastalar arasında anlamlı bir fark görülmemiş, bununla birlikte hem tek hem de çift mutasyonu olan hastaların her ikisinde de aktif enflamasyonu olan kontrol grubuna göre pyrin protein ekspresyonu düzeyinin anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir. AAA tanısı koyarken tek genin gösterilmesinin klinik semptomu olan hastalarda yeterli olduğu gösterilmiş, bu hastalara kolisin tedavisi başlanması için yeterli bulgu olduğu varsayılmıştır (27).



### 2.1.2. Klinik Seyir

AAA hastalarında hastaların %65'i 5 yaşından önce, yaklaşık olarak %90 kadarı ise 20 yaşına gelmeden ilk klinik epizodu geçirirler. Sıklıkla hafif bir erkek cinsiyet baskınlığı vardır. Hastalar periton, plevra, eklemler ve deriyi tutan 12-72 saat arasında süren ataklarla karakterizedir. Ataklar arasında hastalar tamamen asemptomatik olup, bu asemptomatik evre birkaç günden birkaç aya kadar değişebilmektedir. Çocuklarda tek başına ateş tek bulgu olabilmekte, diğer bulgular zamanla gelişmekte ve tabloya eklenmektedir. Atakları tetikleyen mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; menstruasyon ve stresle atak birlikteliği sıktır (28).

Karın ağrısı genellikle ateşe eşlik eder. Hafif huzursuzluk ve distansiyondan şiddetli ve rijit bir karın tablosu oluşturacak kadar geniş bir klinik çeşitliliğe sahiptir. Konstipasyon genellikle diyareden fazla görülür ve ender olarak bazı vaka bildirimlerinde barsak peristaltizminin durduğu ve parolitik ileus oluşumu gösterilmiştir. Karın ağrısı jeneralize yada tek kadranda lokalize olmakta bazen akut apandisit taklit edebilmektedir. Plevral ağrı genellikle unilateral olmakta, beraberinde solunum seslerinin azaldığı görülmektedir. Bunlara ek olarak daha az sıklıkla küçük plevral plaklara rastlanmakta, frotnan veya atelektazi gelişebilmektedir. Serozal tutulumlar içerisinde nadiren perikardit olabilmekte, klinik tabloyu ağırlaştırabilmektedir (29).

Eklem bulguları hastalığın esas bulgularından biri olmakla beraber bazen hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir. Eklem ağrısı sıklığı artrit daha sık gözlemlenir. Erişkin yaşta gelişen artrit monoartiküler, çocukluk çağında ise poliartiküler tutulum gözlenir. Çocuklardaki tutulum simetrik ya da asimetric olabilmekte, ağrılı ve geniş efüzyonlar olabilmektedir. Eklemlerden alınan sinovyal aspiratlar sterildir, fakat lökositöz  $100.000/mm^3$  kadar yüksek seyretmektedir. Nadir olarak kolşisin tedavisinin olmadığı dönemde diz ve kalçada gelişen artrit tabloları uzun sürmekteydi (29).

Kas ağrıları AAA hastalığının klasik bir bulgusu olmakla beraber hastaların %20' sinde görülebilmektedir. Myalji çoğunlukla geceleri olan şiddetli olmayan, istirahatle geçebilen tipik olarak alt ekstremitede daha fazla görülen karakterdedir.

Kas ağrıları için non-steroid antiinflamatuar tedavi gerekli olabilir. Febril myalji AAA hastalarında nadir görülen bir bulgu olup tedavisinde kortikosteroid kullanımı gerektirir (30, 31). Burada nadir gelişen kolşisine bağlı miyopati ile yine daha da nadir görülen febril myaljinin oluşturduğu kas ağrısının birbirinden ayrımı önemlidir. Ateş, yüksek sedimentasyon oranı, normal kreatinkinaz seviyeleri ve elektromyografide inflammatuar myopati bulguları ile kolşisine bağlı myalji dışlanmalıdır. Söz konusu bulgular kolşisine bağlı myaljide gözlenmez.

Cilt bulguları sinovyal ve serozal bulgulardan daha az görülmektedir. Genellikle ayak dorsumunda, ayak bileğinde ya da alt bacak bölgesinde erizipele benzer döküntü oluşur. Cilt bulgusu tek başına ya da diğer hastalık bulgularıyla beraber görülebilir. Ciltten alınan biyopsilerde miks selüler infiltrasyonla uyumlu bir histolojik bulguya rastlanır. AAA ile ilişkili bu bulgulardan daha seyrek olarak prepubertal çocuklarda tek taraflı skrotal ağrı görülebilmektedir.

Genel popülasyona göre AAA hastalarında bazı vaskülit sendromları (HSP, Behçet hastalığı, poliarteritis nodoza, mikroskobik poliarterit) daha sık gözlenmekte ve kliniğe glomerulonefrit eşlik edebilmektedir (32-35). Baş ağrısı ve febril nöbetler AAA hastalarında görülebilmektedir. Diğer nörolojik bulgular nadirdir. İnflamatuar barsak hastalıklarının görülme sıklığının da artmış olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (36). Beşer ve arkadaşlarının (36) yaptığı çalışmada 76 AAA hastası çalışılmış, tüm hastalara kolonoskopi uygulanmış ve 12'sinde inflammatuar barsak hastalığı tespit edilmiştir. Bulunan oran genel popülasyona göre oldukça yüksek saptanmıştır.

### **2.1.3. Labaratuvar**

AAA hastalarında atak sırasında akut faz reaktanları olan C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A (SAA) ve kompleman konsantrasyonları artar. Lökositöz ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve fibrinojen artışı gözlenir.

Bu akut faz reaktanlarının sürekli olarak yani hem atak sırasında hem de ataklar arasındaki epizodlar süresince yüksek seyretmesi, AAA hastalarında en ciddi sekel olan AA tipi amiloidoz gelişimine neden olabilir. SAA gastrointestinal sistemde, dalak, böbrekler, tiroid, adrenal glandda ve akciğerlerde birikme eğilimindedir. Dil, periferik sinirler ve kalpte

ise genellikle bu birikim olmaz. Ülkemizde 2014 yılında erişkinlerde yapılan çok merkezli bir çalışmada 2246 hasta taranmış, hastaların 413 (%24)'ünde M694V homozigot mutasyon saptanmış, 193 (%8,6) hastada amiloidoz saptanmıştır. Amiloidoz için yapılan risk araştırmasında erkek cinsiyet, M694V homozigot mutasyonu, artrit varlığı, aile hikâyesinin olması ve gecikmiş tanı yüksek risk grubunda yer almış, M694V mutasyonunun amiloidoz geliştirme açısından diğer genotiplere göre 6 kat fazla risk taşıdığı saptanmıştır (37).

Geri dönüşümsüz renal hasara gelmeden önce, hastaları mikroalbuminüri safhasında yakalamak ve bu yüzden hastaların takibinde rutin idrar analizlerinin yapılması önem taşır. Proteinüri geliştikten sonra amiloidoz tanısı renal biopsisi ya da rektum biopsisi ile doğrulanmalıdır. Renal biopsi tanıda daha duyarlı olmasına rağmen daha non-invaziv olması sebebiyle rektum biopsisinde tanıda tercih edilebilmektedir. Sensitivitesi %75 düzeyindedir.

#### **2.1.4. Tanı**

AAA hastalarında klinik tanı kısa (12-72 saat), rekürren (3 ya da daha fazla) febril epizod, abdominal, göğüs, eklem ya da cilt tutulumunun olup olmaması ve farkedilebilir başka bir infeksiyon odağının olmaması temeline dayanır. Pozitif aile hikâyesi, etnisite, hastalığın 10 yaşından önce başlaması ve kolşisine anlamlı yanıt tanıyı destekleyen bulgulardır.

Batı yarımküredeki klinisyenler doğu yarımkürede çalışanlara nazaran AAA hastalarına ve tipik klinik tabloya uzak kaldıklarından klinik tanıda genetik analiz daha değerli bir metot haline gelmiştir. Tanıda polimerize zincir reaksiyonu ile restriksiyon analizi kullanılmakta; mutasyonların en sık görülen 10 ile 15'i genetik laboratuvarlarında taranmakta, nadir rastlananlar bu yüzden gözden kaçabilmektedir. Bu yüzden esasen tanı klinik tabloyla konur, en sık kullanılan ölçüt Tel-Hashomer tanı kriterleridir (38), genetik ise bir doğrulama metodudur. En sık görülen mutasyonlar ekson 2 ve ekson 10'da meydana gelmektedir. E148Q, M694V, M680I ve V726A söz konusu görülen mutasyonların % 80'ini oluşturur. Otozomal resesif kalıtım temelinde düşünüldüğünde hastaların tek mutasyon açısından homozigot ya da iki mutasyon için heterozigot olması gerekir. Ancak valinin yerini alanin aminoasidinin aldığı V726A ve glutamik asidin yerini glutaminin aldığı E148Q

mutasyonlarında olduğu gibi cis formunda bulunabilmekte ve bunlara kompleks aleller denmektedir. Bu sebeple aynı hastada üç ya da dört mutasyona dahi rastlanabilmektedir.

Tablo 2. Genişletilmiş Tel Hashomer Tanı Ölçütleri (38)

<b>Majör Kriterler</b>	<b>Minör kriterler</b>	<b>Destekleyici bulgular</b>
Yaygın peritonit	Karın ağrısı	Ailede AAA öyküsü
Plörit veya perikardit	Göğüs ağrısı	Uygun etnik köken
Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	Eklem ağrısı	Yirmi yaş öncesi başlama
Tek başına ateş	Hareketle ortaya çıkan bacak ağrısı	Ağır, yatak istirahati gerektiren atak
	Kolşisin tedavisine iyi yanıt	Kendiliğinden geçmesi
		Ataklar arası bulgusuz dönem
		Lökosit, ESH, serum amiloid A, fibrinojen düzeylerinden bir veya daha fazlasında patolojik sonuçlar ile seyreden geçici enflamatuvar yanıt
		Aralıklı proteinüri, hematüri
		Appendektomi veya tanısal laparotomi öyküsü
		Ailede akraba evliliği olması

**Kesin tanı:** 2 major kriter veya 1 major + 2 minör kriter veya 1 minör + 5 destekleyici bulgu

**Olası tanı :** 1 major kriter + 1 minör kriter

### 2.1.5. Tedavi

Kolşisin kullanımı hastaların çoğunda febril epizodlar ve sistemik amiloidozdan korunmada etkilidir. AAA ataklarından bir ya da iki doza bölünmüş profilaktik kolşisin (0,02 mg/kg/gün maksimum 2 mg/gün) ile korunmak mümkündür. Genel olarak optimum doz beş yaş altı çocuklarda 0,5 mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklarda 1 mg/gün, 10 yaş üstünde ise 1,5 mg/gün olarak kullanılır. Hastaların yaklaşık % 95'inde semptomlarda gerileme gözlenirken, % 75'inde tama yakın remisyon sağlanır. Günlük tedavi potansiyel amiloidoz gelişimine neden olan epizodlar arasındaki subklinik enflamasyonu azaltır ve sadece atak sırasında uygulanan intermittan tedaviden üstünlüğü gösterilmiştir (39).

Kolşisin doz artışının gerektiği durumlarda en sık görülen yan etki olarak diyare karşımıza çıkmaktadır. Bazı hastalarda kolşisine bağlı sekonder laktoz intoleransı gelişebilmekte, laktozdan fakir diyetle gastrointestinal semptomlar kontrol altına alınabilmektedir. Proksimal kas güçsüzlüğü ve yaygın myalji düzenli kolşisin kullanan hastalarda görülen nadir bir bulgudur. Hemolitik ya da aplastik anemi, pansitopeni, nötropeni, trombositopeni gibi kemik iliği değişiklikleri akut intoksikasyon tablolarında görülmekte fakat günlük düzenli oral alımlarda genellikle nadiren rastlanmaktadır. Toksikite genellikle intravenöz tedavide izlenmekte ve eritromisin, simetidin gibi CYP3A4 ile metabolize olan ilaçlarla birlikte alındığında görülmektedir.

AAA tedavisinde şimdilik kolşisin tedavisine alternatif olarak IL-1 antagonistleri gösterilmektedir. Ancak henüz uzun dönem sonuçlarıyla ilgili yeterli veri toplanamamıştır. Başaran ve arkadaşlarının 2014'de yaptığı, kolşisine rezistan 8 hastanın katıldığı çalışmada (6 hasta homozigot M694V, bir hasta heterozigot M694V ve bir hastada genetik mutasyon saptanmamış) anakinra ve kanakinumab ile tedavi sonucu ciddi bir yan etki görülmemiş ve tedavi başarısı sağlanmıştır (40).

Diyaliz bağımlı son dönem böbrek yetmezliği gelişen AAA hastalarıyla yaş karşılaştırmalı diğer diyaliz hastaları arasında sağkalım oranı AAA hastaları tarafında daha düşüktür (64). Yapılan çalışmalarda AAA hastaları ile kontrol grubundaki renal transplant alıcısı olan hastalarda iki grup arasında çok küçük farklar saptanmıştır. Transplante edilen böbrekte amiloidoz gelişimini önlemek üzere yine oral kolşisin önerilmektedir.

Ermenistan'da 2015 de yapılan çalışmada retrospektif olarak 170 AAA hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Bu 170 hastanın 102 (%60)'sinde biyopsi ile histolojik olarak doğrulanmış amiloidoz saptanmış; homozigot M694V olan 25 hastanın 17 sinde, heterozigot M694V mutasyonu olan 32 hastanın 25'inde ve diğer mutasyonların görüldüğü 13 hastanın 4'ünde amiloidoz saptanmıştır. Ancak yapılan istatikselsel çalışmada homozigot ya da heterozigot M694V mutasyonunun amiloidoz gelişiminde artmış bir risk yarattığı görülmüş fakat bu sonuçların anlamlı olmadığı saptanmıştır. İstatikselsel anlamlı yükseklik saptanan tek parametre rekürren artrit varlığı olmuştur. Erkek cinsiyet, peritonit varlığı, erken başlangıçlı hastalık, atak sıklığı ve erizipeloid döküntü gibi parametrelerin amiloidoz gelişiminde prediktif olmadığı gösterilmiştir (41).

## 2.2. Alerji ve Atopik Hastalıklar

Alerji ya da atopi; alerjenle temas sonrası genetik olarak IgE oluşturma eğilimi şeklinde tanımlanır. Alerji terimi familial predispozisyon gösterip akciğer, deri, gastrointestinal kanal ve burun gibi hedef organlarda IgE bağımlı klinik bulgu gösteren hastalıklar grubunu içerir. Son birkaç dekatta alerjik hastalık sıklığı sigara dumanı maruziyeti, hava kirliliği, ev içi ve ev dışı alerjenler, obezite, respiratuvar virüsler gibi çevresel faktörlerden dolayı anlamlı artış göstermiştir. Hastalarda atopinin gösterilmesi amacıyla uygulanan testler hastanın duyarlı olduğu alerjenleri belirleyerek kaçınılması gereken çevresel risk faktörlerini gösterir.

Atopi tayininde alerjen deri prick testleri ya da RAST (Radyoallergosorbent) yöntemi ile alerjen spesifik IgE ölçümü kullanılmaktadır. Pratikte en çok uygulanan deri prick testleridir. Epidermal olarak uygulanan alerjen ekstraktları eğer hasta daha önce bu alerjenlere karşı duyarlılık kazanmışsa alerjen deride mast hücre yüzeyinde olan spesifik IgE ye bağlanır. Mast hücre granüllerinde depolanan mediyatör salınımıyla beraber tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişir ve deride eritem/endurasyon alanı gelişir. Basit, hızlı, düşük maliyetli, yüksek duyarlılığı olan bir testtir ve her yaşta uygulanabilir. Alerjen spesifik IgE'nin primer avantajı; cilt testine göre daha güvenli olması ve testin cilt hastalıklarından ve medikasyonlardan etkilenmemesidir (Tablo 3).

Kan eozinofil düzeyinin mikrolitrede 450 ve üzerinde olması eozinofili olarak tanımlanır ve birçok alerjik hastalıkta arttığı gibi parazitik enfeksiyonlar, immün yetmezlik gibi hastalıklarda da artmaktadır. Eozinofil artışı tek başına alerjik hastalık tanısı koymamakta, yokluğu da hastalığı dışlamamaktadır.

Total serum IgE düzeyi hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Fetus 11. haftada IgE üretmeye başlamakta, anneden fetusa IgE geçişi plasentadan gerçekleşmemektedir. İlk yaştan itibaren IgE serum düzeyi onlu yaşlara kadar düzenli olarak artmaktadır. Yaş, genetik, cinsiyet, sigara dumanı, alerjen maruziyeti ve birçok hastalık total IgE düzeyini etkilemektedir.

**Tablo 3. Alerjik hastalık tanısında deri testi ve spesifik IgE nin karşılaştırılması**

	<b>Deri testi</b>	<b>Spesifik IgE</b>
<b>Alerjik reaksiyon riski</b>	Evet	Hayır
<b>Rölatif sensitivite</b>	Yüksek	Daha az
<b>Antihistaminikten etkilenme</b>	Evet	Hayır
<b>Kortikosteroidden etkilenme</b>	Genellikle hayır	Hayır
<b>Dermatitten etkilenme</b>	Evet	Hayır
<b>Hasta anksiyetesi, kolay uygulama</b>	Hayır	Evet
<b>Geniş antijen seçimi</b>	Evet	Hayır
<b>Beklenmedik sonuçlar</b>	Evet	Hayır
<b>Pahalılık</b>	Hayır	Evet
<b>Semiquantitatif</b>	Hayır	Evet

Kaynak: Nelson Textbook of Pediatrics sayfa 767 Alerjik Hastalıklar

Besin alerjileri arasında erken çocukluk döneminde en sık görülen inek sütü alerjisi olup infantlarda hayatın ilk yılındaki görülme oranı %2,5'tir. Erken yaşta ortaya çıkma nedeni, hayatın ilk aylarında emzirmenin mümkün olmaması ve duyarlılık gelişmesine bağlanmıştır. Hafif seyreden semptomlardan hayati tehlike yaratan farklı klinik tablolarla seyredebilmektedir. İnek sütü alerjisi geliştiren hastaların büyük çoğunluğu 3 yaş civarında tolerans geliştirmekte, çok küçük bir hasta grubu ise persistan seyretmektedir (42, 43). İnek sütü alerjisi tayininde deri prick testinin önemini kaybettiği ve spesifik IgE bakılmasının daha değerli olduğuna dair çalışmalar vardır (44).



### 2.3. Ailevi Akdeniz ateşi ve alerjik hastalıklar

Alerjik hastalıklar genel olarak TH2 bağlantılı olarak IL-4 (interlökin-4) artışının görüldüğü hastalıklardır. Solunum yollarında en sık bulunan hücreler T lenfositlerdir. Pek çok immünolojik mekanizmada anahtar rol alırlar. Salgıladıkları sitokinlerle etkili olurlar. Salgıladıkları sitokinlerin tipine göre TH1 ve TH2 olarak ayrılırlar. TH1 hücrelerel immünitede rol alırken TH2 hücreleri eozinofillerin aktivitesini ve kümelenmesini arttırlar. TH1 hücreleri IL-2, interferon gama, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa); TH2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 sitokinlerini salgılar. TH1 hücreleri IL-12, IFN-gama, TGF-beta (transforme edici büyüme faktörü-beta)'ya, TH2 hücreleri ise IL-4'e yanıt vererek çoğalırlar. Astım, alerjik rinit ve atopik dermatit hastalıklarında patogenez B lenfositlerin IL-4 etkisiyle sınıf değiştirerek IgE salgılaması esasına dayanır. TH1 lenfositlerden salınan interferon gama (IFN-gama) ise proinflamatuvar sitokin olup B lenfositleri uyararak otoantikor oluşumuna ve makrofajdan zengin inflamatuvar reaksiyonların oluşumuna neden olur. Aynı anda eozinofilden zengin reaksiyon oluşumunu ise inhibe eder (44). TH1 hücrelerinin polarize olarak kronik inflamatuvar hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir (45, 46). Erişkinlerde görülen TH1 baskın bir hastalık olan romatoid artritte atopik hastalıkların prevalansının azaldığı gösterilmiştir (47).

AAA otozomal resesif kalıtılan, ataklarla seyreden plevra, periton gibi serozal yüzeylerin inflamasyonu ile karakterize, ateşin eşlik ettiği bir hastalıktır. AAA oluşumundan sorumlu gen olan MEFV, lökosit ve monositler için inflamasyonda reglatuar role sahip olan pyrini kodlamaktadır. Bu proteini kodlayan gendeki mutasyon hastalığa ait klinik fenotipi oluşturmaktadır. Centola ve arkadaşlarının (48) yaptığı çalışmada in vitro olarak MEFV, IFN-gama ile uyarılarak gen ekspresyon ürünlerinin arttığı ve antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-10 ve TGF-beta düzeyinin inhibe olarak düştüğünü göstermiştir. Elde edilen sonuçlarla MEFV geninin spesifik myelomonositik proinflamatuvar yolakta birincil sorumlu gen bölgesi olduğunu iddia etmiştir. IFN-gama ile uyarılan MEFV geninin ekspresyonunun arttığını ve TH1 bağımlı inflamasyon yolağına girdiğini öne sürmüştür.

Saçkesen ve arkadaşlarının (49) yaptığı çalışmada kontrol grubu olmaksızın 60 AAA olgusunda astım, alerjik rinit ve egzema sorgulanmış, sırasıyla %3,3, %1,7 ve %3,3 oranında atopik hastalık prevalansı saptanmıştır. Aynı parametrelere Anadolu kökenli 3041 olguda

bakılmış, astım, alerjik rinit ve egzema oranları sırasıyla %6,9, %8,2 ve %2,2 olarak saptanmıştır. Bulgular arasında sadece alerjik rinit kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Tüm atopik hastalıklar açısından kontrol grubuyla AAA grubu karşılaştırıldığında AAA grubu atopik hastalık prevalansının %7, kontrol grubu atopik hastalık prevalansının ise %20,6 olduğu görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. AAA olgularının alerjik hastalığa karşı korunaklı olduğu öne sürülmüştür.

AAA ve Behçet sendromu olgularında atopi prevalansını araştırmak üzere Yazıcı ve arkadaşlarının (50) yaptığı çalışmada 40 AAA, 42 Behçet ve 49 sağlıklı hasta deri prick testi, serum IgE düzeyi ve eozinofil sayılarına bakılarak atopi değerlendirmesi yapılmıştır. Atopi sıklığı Behçet olgularında %2,4, AAA olgularında %5 ve kontrol grubunda %16,3 saptanmıştır. Behçet olgularında deri prick testi pozitifliği anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Eozinofil ve total IgE düzeyleri arasında fark bulunamamıştır.

Anaflaktoid purpura olarak da adlandırılan HSP ile AAA arasında ilgi çeken birliktelik mevcuttur. HSP olgularında AAA sıklığının artmış olduğu bildirilmektedir. Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 76 AAA kliniği göstermeyen HSP hastalarında MEFV mutasyonları araştırılmış, 18 olguda (11 heterozigot, 5 homozigot, 2 bileşik heterozigot olgu) mutasyon saptanmış ancak genel popülasyona oranla anlamlı farklılık saptanmamıştır (51).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı polikliniklerine başvuran 61 AAA tanısıyla takip edilen 5-18 yaş arası çocuk hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise Bezmialem Vakıf Üniversitesi sağlam çocuk polikliniklerine rutin kontrol için başvuran sağlıklı bireyler dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm olgular AAA anket formu ve kontrol grubu anket formu düzenlenerek incelendi. Çalışma için gerekli yazışmalar yapılarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alındı.

Hazırlanan anket formları ile çalışmaya alınan tüm olguların demografik ve klinik bulguları belirlendi. Bu amaçla anket formunda hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, semptomların başlama yaşı, tanı yaşı, hastalık süresi, genetik mutasyon varlığı ve türü, ailesel atopi öyküsü, doktor tanı ek alerjik hastalık varlığı (astım, alerjik rinit ve atopik dermatit) ve kronik hastalık öyküsü (inflamatuar barsak hast, astım, obezite, tip1 DM vb.) sorgulanarak kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hem kontrol hem AAA hastalarında eozinofil yüzdesi, total IgE düzeyi, inek sütü spesifik IgE, yumurta akı spesifik IgE, buğday unu spesifik IgE ve solunum fonksiyon testleri (FVC, FEV1 ve PEF) değerlendirildi.

#### **3.1.Çalışma Grubu**

Çalışmaya 4-17 yaş arası 61 AAA hastası dahil edilmiştir. Tüm hastalar AAA hastalığının karakteristik bulguları olan tekrarlayan ataklarla seyreden ateş, peritonit ve/veya plörit, atrit/artralji ve kolşisine yanıt veren klinik fenotipe sahiptiler. Tüm hastalar düzenli kolşisin tedavisi almakta ve hiçbirinde amiloidoz gelişmemiştir. Tüm AAA hastaları Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda tanı almış ve takip edilen hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %80 kadarı köken olarak Orta Anadolu Bölgesi'ndendi. Hastalardan hiçbirinin örnek alımı ve anket formu doldurulurken atak kliniği yoktu. Araştırmaya dahil edilen AAA hastalarının genetik mutasyonları belirlendi (Tablo 4).

**Tablo 4. Çalışmaya alınan Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında saptanan MEFV gen mutasyonları**

	Genetik mutasyon		Genetik mutasyon
1	M694V HETEROZİGOT	32	M694V/R202Q BİLEŞİK HETEROZİGOT
2	E148Q HETEROZİGOT	33	M694V HOMOZİGOT
3	M694V HOMOZİGOT	34	SAPTANAN MUTASYON YOK
4	M680I/M690V BİLEŞİK HETEROZİGOT	35	M694V HOMOZİGOT
5	M680I/M694V BİLEŞİK HETEROZİGOT	36	M694V HETEROZİGOT
6	M694V HETEROZİGOT	37	M694V HETEROZİGOT
7	SAPTANAN MUTASYON YOK	38	GENETİK MUTASYON ANALİZİ YAPILMAMIŞ
8	SAPTANAN MUTASYON YOK	39	E148Q/K695R BİLEŞİK HETEROZİGOT
9	M694V HOMOZİGOT	40	M680I/M694V BİLEŞİK HETEROZİGOT
10	M680I HOMOZİGOT	41	R761H HETEROZİGOT
11	M680I/M694V BİLEŞİK HETEROZİGOT	42	A744S HETEROZİGOT
12	M694V HOMOZİGOT	43	M694V HETEROZİGOT
13	M694V HOMOZİGOT	44	E148Q/M694I BİLEŞİK HETEROZİGOT
14	M694V HOMOZİGOT	45	M694V HOMOZİGOT
15	M694V HOMOZİGOT/ R202Q HETEROZİGOT	46	M694V/M694I BİLEŞİK HETEROZİGOT
16	E148QHETEROZİGOT	47	M694V HOMOZİGOT
17	M694V HOMOZİGOT/ R201Q HOMOZİGOT	48	M694V/R761H BİLEŞİK HETEROZİGOT
18	SAPTANAN MUTASYON YOK	49	E148V HETEROZİGOT
19	E148Q HETEROZİGOT	50	SAPTANAN MUTASYON YOK
20	SAPTANAN MUTASYON YOK	51	M694V HETEROZİGOT
21	M694V HETEROZİGOT	52	M694V HETEROZİGOT
22	M694V HETEROZİGOT	53	M680I/E148Q BİLEŞİK HETEROZİGOT
23	SAPTANAN MUTASYON YOK	54	R761H HETEROZİGOT
24	M694V HOMOZİGOT	55	SAPTANAN MUTASYON YOK
25	GENETİK ANALİZ RAPORUNA ULAŞILAMADI	56	SAPTANAN MUTASYON YOK
26	M694V HOMOZİGOT	57	SAPTANAN MUTASYON YOK
27	SAPTANAN MUTASYON YOK	58	M680I HOMOZİGOT
28	M694V HETEROZİGOT	59	GENETİK MUTASYON ANALİZİ ÇALIŞILMAMIŞ
29	E148Q HOMOZİGOT	60	R202Q HETEROZİGOT
30	E148Q/M694V BİLEŞİK HETEROZİGOT	61	SAPTANAN MUTASYON YOK
31	M694V HOMOZİGOT		

Çalışılan 61 hastanın 12'inde (%19,6) M694V homozigot mutasyon saptanmıştır. Genotipi heterozigot tek mutasyon taşıyan 16 hasta (%26,2) ve genotipi bileşik heterozigot olan 12 hasta (%19,6) vardı. Ayrıca 12 hastada (%19,6) yapılan genetik incelemede mutasyona rastlanmamış, 2 hastaya genetik mutasyon analizi yapılmamış, bir hastanın ise genetik mutasyon analiz sonucuna ulaşılammıştır.

Kontrol grubuna ise sağlam çocuk polikliniğinden rutin kontrol amacıyla gelmiş 1-17 yaş arası 61 hasta dahil edildi. Kontrol grubundaki hiçbir hasta AAA tanısı almamıştı. Hiçbir hastanın birinci ve ikinci derece akrabasında AAA hastalığı tanısı yoktu. Hiçbirinde AAA benzeri ateşle birlikte karın-eklem ağrısı, plörit ya da cilt bulguları yoktu.

AAA ve kontrol grubundaki tüm hastalar astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi alerjik hastalıklar açısından sorgulandı. Tüm ebeveynlere çocuklarında doktor tarafından tanı konulmuş alerjik rinit, astım ya da atopik dermatit olup olmadığı sorgulandı. Atopik hastalığı olan çocuklar ek alerjik hastalık olan gruba kaydedildi. Ailede (anne, baba ve kardeşler) doktor tanılı alerjik rinit, astım ya da atopik dermatit öyküsü araştırıldı. Bu üç hastalıktan herhangi birine sahip olan aile üyeleri “ailesel atopi pozitifliği” olarak kabul edildi. Çocuklarında takip edilen herhangi bir kronik hastalık (rutin takip gerektiren obezite, inflamatuvar barsak hastalığı, astım, tip1 DM gibi hastalıklar) olup olmadığı sorgulandı.

Beş yaş üzerindeki tüm hastalara solunum fonksiyon testi uygulanmaya çalışıldı. Çocukların solunum fonksiyon test cihazıyla iyi derece uyum göstermemesi, yaşının 5 yaşın altında olması ve bazı çocuk hastaların testi reddetmesi nedeniyle ancak 54 hastaya solunum fonksiyon testi uygulandı. Uygulanabilen hastaların 13'ü kontrol grubundan 41'i AAA hastalığı grubundandı.

## **3.2. Laboratuvar Yöntemleri**

### **3.2.1. Periferik kan sayımı**

Çalışmaya alınan tüm hastaların periferik kan örnekleri Cell Counter cihazında incelenerek hücre sayımı yapıldı ve eozinofil değerleri % (yüzde) olarak kaydedildi.

### **3.2.2. Örneklerde total Ig E ölçümü**

Hastaların alınan serum örneklerinde totalserum IgE düzeyleri fluoroenzymeimmunoassay yöntemiyle (immunoCAP, pharmacia) ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Ölçümler Bezmialem Vakıf Üniversitesi laboratuvarlarında yapılarak sonuçlar Ku/L birimiyle verildi.

### **3.2.3. Örneklerde besin spesifik IgE ölçümü:**

Alınan serum örneklerinde besin karışımı (süt, yumurta, buğday) spesifik IgE pharmacia CAP sistem RAST FEIA yöntemi kullanılarak bakıldı. Capler öncelikle ön yıkamadan geçirildi. Serumların üzerine yerleştirilerek yarım saat inkübe edildi. Bu sırada diğer kuyucuklara 50 mikrolitre enzim-anti IgE bileşimi kondu. İnkübasyon sonunda ‘cap’ ler yıkandı. Daha önceden hazırlanmış olan enzim anti IgE üzerine eklendi ve 2,5 saat inkübe edildi. Mevcut diğer kuyucuklara gelişim solüsyonu konarak yıkanmış ‘cap’ ler bu solüsyon üzerine muamele edildi. On dakika beklendikten sonra mevcut “okuma plate” ine geçildi. Bu solüsyon üzerine durdurma solüsyonu eklenerek mevcut reaksiyon durduruldu. Flourocoun’tan okunan sonuçlar IgE standart kalibratörüne göre Ku/L olarak değerlendirildi. Buradaki alerjen spesifik antikor olarak kullanılarak 0,35 Ku/L üzerindeki değerler pozitif, altındaki değerler negatif veya okunamayacak kadar az antikor varlığının kanıtı olarak kabul edildi. Yapılan ölçümlerde 0,35 Ku/L üzerinde saptanan değerlerde süt, yumurta akı ve buğday spesifik IgE sonuçları değerlendirildi.

### **3.2.4. Solunum fonksiyon testi:**

Çalışmaya alınan 122 hastanın içerisinde 5 yaş ve üzerinde olan 41 AAA, 13 kontrol hastasına MIR marka spirolab cinsi cihazla solunum fonksiyon testi uygulandı. PEF, FEV1 ve FVC değerleri kaydedildi.

### **3.2.5. İstatistiksel analiz:**

Toplanan verilerin istatistiksel analizi için SPSS20.0 programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak belirlendi. Kontrol grubu ve AAA grubundaki hastalar arasında kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, beklenen sayıların küçüklüğü durumunda Fisher tam ki-kare testi; sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi (Student's T test), varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kullanılan tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi  $p<0.05$  olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 28 erkek (%46) 33 kız (%54) toplam 61 AAA tanısı almış çocuğun ortalama yaşı 9,9 yıl; kontrol grubundaki 22'si kız 39'u erkek toplam 61 hastanın ortalama yaşınının 6,7 yıl olduğu görüldü.

**Tablo 5. Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ve kontrol grubunda saptanan ek alerjik hastalıklar ve atopi sıklığı**

	AAA n=61	Kontrol n=61	* <i>p</i> değeri
Ek alerjik hastalık	5 (% 8,2)	2 (% 3,3)	AD
Ailesel atopi	10 (% 16,4)	5 (% 8,2)	AD

\*Ki-kare testi uygulandı. AD, anlamlı değil ( $p > 0.05$ ), n: olgu sayısı

AAA grubunda ortalama tanı alma yaşınının 7,3 yıl olduğu saptandı. AAA hasta grubu ile kontrol grubunda olan astım, alerjik rinit ve atopik dermatit tanısı almış hastalar, ek alerjik hastalık ismi altında toplanarak birbirleriyle karşılaştırıldı. AAA grubunda 2 hastada astım, bir hastada alerjik rinit ve 2 hastada atopik dermatit olduğu tespit edildi. AAA grubunda alerjik hastalık sıklığı %9,8 idi. Kontrol grubunda bir olguda astım, bir olguda atopik dermatit olmak üzere 2 adet alerjik hastalık tespit edildi. Grup içinde sıklığın %3,3 olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucunda gruplar arasında alerjik hastalık açısından farklılık saptanmadı (Tablo 5,  $p > 0.05$ ). AAA grubu ile kontrol grubu ailesel atopi prevalansı açısından karşılaştırıldığında AAA grubunda 10 hastada, kontrol grubunda ise 5 hastada atopi saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 5,  $p = 0.27$ ).

Çalışmaya alınan iki grup arasında eozinofil sayısı, total IgE düzeyi ve solunum fonksiyon test parametreleri (PEF, FEV1 ve FVC) karşılaştırıldığında, sadece total IgE düzeyi anlamlı olarak farklı saptandı. AAA grubundaki 59 hastanın ortalama total IgE değeri 72,8 Ku/L iken aynı değer kontrol grubunda 98,8 Ku/L olarak tespit edildi. Mevcut fark istatistiksel



olarak anlamlı idi (Tablo 6,  $p=0.009$ ). Tam kan sayımında elde edilen eozinofil değerlerine bakıldığında AAA grubunda %2,3 kontrol grubundaki oran ise %3,5 idi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Solunum fonksiyon parametrelerinden PEF değeri AAA grubunda ortalama %71 kontrol grubunda %78 idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. FVC değeri AAA grubunda ortalama %76, kontrol grubunda ise %80 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. FEV1 değeri AAA grubunda ortalama %85, kontrol grubunda ise %83 olarak saptandı, aradaki fark anlamlı değildi (Tablo 6,  $p> 0.05$ ).

**Tablo 6. Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ve kontrol grubu total serum IgE, eozinofil, PEF, FEV1 ve FVC değerlerinin karşılaştırılması**

	AAA **Ort ± SS	Kontrol Ort ± SS	* $p$ değeri
Total IgE	72,85 ± 154,0	98,80 ± 153,7	0.009
Eozinofil (%)	2,33 ± 2,33	3,5 ± 3,6	0.073
PEF (%)	71,4 ± 20,1	78,4 ± 34,4	0.863
FEV1 (%)	85,3 ± 14,9	83,6 ± 18,2	0.590
FVC (%)	76,3 ± 19,1	80,6 ± 16,6	0.283

\*Mann Whitney-U test yapıldı,  $p> 0.05$  istatistiksel fark yok

\*\*Ortalama ± standart sapma

Akrabalık açısından her iki grubun ebeveynleri karşılaştırıldığında AAA grubunda 61 hastanın 20'sinde; kontrol grubunda ise 61 hastanın 14'ünde ikinci ya da üçüncü derece akrabalarıyla evli oldukları görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0,226$ ).

Hastalara eşlik eden kronik hastalıklar (iki obezite, iki astım, iki enflamatuar bağırsak hastalığı ve bir olguda tip1 diyabet) yönünden incelediğimizde AAA hastaları grubunda 7 hastada (%11,5) eşlik eden kronik hastalık olduğu; kontrol grubu incelendiğinde ise kronik hastalığın eşlik ettiği hiçbir hastanın bulunmadığı saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucu iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p=0.013$ ).

AAA ve kontrol grubundaki her hastada bakılan inek sütü, yumurta akı ve buğday spesifik IgE değerleri serum örneklerinde çalışıldı ve sonuçlar birbirleriyle karşılaştırıldı. İnek sütü spesifik IgE çalışılan AAA hasta grubunda, hastaların hiçbirinde inek sütü spesifik IgE pozitif saptanmadı. Kontrol grubunda çalışılan spesifik IgE lerde ise 3 hastanın (%4,9) inek sütüne karşı duyarlı olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel çalışmada ise anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 7,  $p=0.44$ ).

**Tablo 7. Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ve kontrol grubu serumlarında bakılan spesifik IgE (inek sütü, buğday unu ve yumurta akı) pozitif görülme oranları**

	AAA *n=61	Kontrol *n=61	** $p$ değeri
İnek sütü spesifik IgE	0 (% 0)	3 (% 4,9)	0.244
Yumurta akı spesifik IgE	3 (% 5)	11 (% 18)	0.044
Buğday unu spesifik IgE	0 (% 0)	2 (% 3,4)	0.244

\*n: hasta sayısı, \*\* $p$ : Fisher's test değeri ( $p<0.05$  anlamlı fark)

Yine AAA ve kontrol grubu hastalarda bakılan yumurta akı spesifik IgE sonuçlarına bakıldığında; AAA grubunda 3 hastada, kontrol grubunda ise 11 hastada yumurta akı spesifik IgE pozitif saptandı. Gruplar arası istatistiksel analiz yapıldığında iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu (Tablo 7,  $p=0.044$ ). AAA grubunda 1 hastada yumurta akı spesifik IgE serum örneği pıhtılı olduğu için çalışılamamıştır.

AAA hasta grubu ve kontrol grubunda her hastada buğday unu spesifik IgE bakıldı. AAA grubunda 61 hastanın hiçbirinde buğday spesifik IgE saptanmadı; kontrol grubunda ise 61 hastadan 2 hastada buğday spesifik IgE pozitif saptandı (%3,4). Arada anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 7,  $p=0.244$ ).

## 5. TARTIŞMA

AAA ülkemizde ve bölgemizde sık görülen tipik olarak ateş, karın ağrısı, eklem bulguları ve cilt bulguları ile seyreden otozomal resesif kalıtılan, ataklarla seyreden periyodik ateş sendromları grubundan en sık görülen hastalıktır. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu ülkemiz ve etnik birlikteliği kanıtlanmış bölge ülkelerden çıkmakta, ülkemiz ve kendi kliniğimiz için önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. AAA ve alerjik hastalıklar arasındaki ilişki üzerine birkaç çalışma yapılmıştır (49, 50). Ülkemizde sık görülen AAA hastaları arasında alerjik hastalık ve atopinin sıklığının normal popülasyona göre farklı olup olmadığı ile ilgili de yapılmış çalışmalar vardır. Biz de bu çalışmada AAA hasta grubu içerisinde bazı sorulara cevap bulmayı amaçladık. Takip ettiğimiz AAA hastaları arasında alerjik hastalık ile ilgili çeşitli parametreler kullanarak bu sorulara cevap vermeyi planladık. Yaptığımız çalışma sonrasında alerjik hastalık ve atopinin genel popülasyona göre AAA hastalarında daha az sıklıkta görüldüğünü söyleyebiliriz. Farklı parametreler kullanarak yapılan önceki çalışmalarda da benzer şekilde AAA hastalarında atopinin genel popülasyona göre daha az görüldüğü, AAA hastalığının alerjik hastalıklara karşı koruyucu nitelikte olduğu öne sürülmüştür (52, 53, 54).

Saçkesen ve arkadaşlarının (49) yaptığı çalışmada Orta Anadolu'da çocuk yaş grubundaki 60 AAA olgu ile genel çocuk popülasyonu atopi ve alerjik hastalıklar yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışmada doktor tanılı astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve hışıltı atakları sorgulanmıştır. Sonuç olarak atopi ve alerjik rinit prevalansının AAA hastalarında genel popülasyona oranla daha az sıklıkta olduğu öne sürülmüştür. Çalışmaya alınan AAA olgularda ek alerjik hastalık ve ailesel atopi prevalansları sırasıyla %6,7 ve %6,7 olarak aynı oranda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ek alerjik hastalık ve ailesel atopi prevalansı sırasıyla %8,2 ve %16,4 oranlarında olduğu görülmüştür. Yaptığımız çalışmada ek alerjik hastalık ve ailesel atopi prevalansları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı olarak bulunmamıştır. Saçkesen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma Orta Anadolu'da, bizim çalışmamızın ise Marmara Bölgesi'nde yapıldığı gözönüne alınırsa, çevresel alerjenlerin daha sık olduğu bölgemizde atopi prevalansının daha yüksek olması açıklanabilir.

Yazıcı ve arkadaşlarının (50) yaptığı çalışmada 40 AAA ile 49 sağlıklı olgu araştırılmıştır. Tüm hastalara deri prick testi uygulanmış, test pozitifliği atopi olarak kabul edilmiş, serum eozinofil ve IgE düzeylerine bakılarak atopi prevalansı araştırılmıştır. AAA grubunda %5, sağlıklı grupta ise atopi prevalansının %16,3 olduğu görülmüştür. İstatiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Sözkonusu çalışmada olgu sayıları ve ulaşılan veriler bizim çalışmamızla benzerdir.

Eozinofil yüzdesi ve serum total IgE düzeyleri dikkate alındığında, Yazıcı ve arkadaşlarının (50) yaptığı çalışmada AAA grubu ile kontrol grubu arasında farklılık olmadığı görülmektedir. Saçkesen ve arkadaşlarının (49) yaptığı çalışmada serum total IgE düzeyi AAA grubunda ortalama 35 Ku/L, kontrol grubunda ise 43,9 Ku/L olarak saptanmıştır. Gruplar arasında fark saptanmamıştır. Sözkonusu çalışmada ortalama eozinofil yüzdesi %2,1 olarak belirlenmiş ancak kontrol grubunda bu parametreye bakılamamıştır. Bizim çalışmamızda serum total IgE düzeyi AAA grubunda 72 Ku/L, kontrol grubunda ise 98 Ku/L olarak tespit edilmiştir. AAA grubunda istatiksel olarak anlamlı bir IgE düşüklüğü saptanmıştır ( $p=0.009$ ). Çalışmamızda eozinofil yüzdesi ise AAA grubunda ortalama %2,3, kontrol grubunda ise %3,5 olarak elde edilmiştir. Fakat eozinofil oranlarında kontrol grubunda görülen yükseklığe rağmen anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.07$ ). Mevcut bulgular her üç çalışmada benzer olmayıp, bizim çalışmamızda serum total IgE düzeyinin AAA grubunda anlamlı bir düşüklük olduğu görülmektedir. Atopi tespitinde ana parametrelerden biri olan IgE yüksekliğinin “AAA hastalarında atopi genel popülasyona göre daha az görülür” hipotezini desteklediğini düşünmekteyiz.

AAA hastalarında mevcut olan genetik mutasyonlara ve bu mutasyonların sonucu gelişen immünitinin TH2 değil de tam tersi TH1 yolağına kayması sonucu atopi sıklığının daha az görüldüğü iddia edilmiştir. Hatta erişkinlerde TH2 aktivitesinin bir kronik inflamatuvar hastalık olan romatoid artrit tedavisinde faydalı olabileceği savunulmuştur (56). Beşer ve arkadaşlarının (57) yaptığı çalışmada 78 AAA hastası çalışmaya alınmış, mukuslu gaita, kronik diyare ve karın ağrısı olan 20 hastaya kolonoskopi yapılmış ve bunların 12'sinde histolojik olarak enflamatuvar barsak hastalığı tanısı konulmuş ve bu oran genel popülasyondan istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu çalışma bize AAA hastalarında inflamasyonun uyarıldığını ve TH1 yolağına polarizasyon olduğu görüşünü desteklemektedir.

Tüm gelişmelere rağmen AAA ve diğer periyodik ateş sendromu ataklarının nasıl tetiklendiği, inflamasyonun neden başladığı hala tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojisinde, otoimmünite ve alerjik hipotezlerin olduğu HSP hastalarında yapılan genetik çalışmalarda; bu hastalarda AAA mutant genlerine daha sık rastlanmıştır, hatta HSP nedeniyle takip edilen hastalara kolşisin başlanarak AAA tanısı almışlardır. Salah ve arkadaşlarının (58) 2014'te yaptığı çalışmada 60 HSP hastası ve 30 kontrol hastasında en sık görülen 12 mutasyonun genetik analizi yapılmış ve HSP grubunda %61,7 kontrol grubunda ise %36,7 lik mutant gen sıklığına rastlanmıştır. Yalçinkaya ve arkadaşlarının (59) çalışmasında Poliarteritis nodoza (PAN) nedeniyle takip edilen 29 hastada MEFV gen mutasyonu bakılmıştır. Çalışılan 11 hastada MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. Bu çalışma AAA ile PAN arasında ilişki olduğunu göstermiştir. HSP ve PAN çocukluk çağının sık görülen vaskülitleridir ve daha çok otoenflamatuar hastalıklar olarak kabul edilirler.

Daha önce yapılan çalışmalarda Ailevi Akdeniz ateşi ve alerjik etiyojisi baskın bir hastalık olan astım birlikteliği sorgulanmıştır. Hem Danon ve arkadaşlarının (52) yaptığı hem de Özyılkan ve arkadaşlarının (53) yaptığı iki çalışmada da astım prevalansında kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptanmıştır. Hatta sözkonusu ikinci çalışmada çalışılan hastalarda astıma hiç rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda AAA olup doktor tanılı astım nedeniyle takip edilen 2 hastamız mevcuttur. Fakat kontrol ve AAA grubu arasında astım prevalansı açısından fark bulunamamıştır. Bakılan FEV1, FVC ve PEF değerleri arasında gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır. Bölgemizin astım ve alerjik hastalık prevalansı yüksek bir bölge olması AAA grubunda 2 astım hastasına rastlanmasına neden olabilir. Yine de bu 2 hasta AAA hastaları arasında astım hastalığı sık görülür tezini desteklemek için yeterli değildir. Astım sadece alerjik etiyojisi olmayan aynı zamanda genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı multifaktöryel etiyojistik nedeni barındıran bir hastalık niteliğindedir.

Saçkesen ve arkadaşlarının (49) yaptığı çalışmada, AAA hastalığı olan 60 hasta astım, alerjik rinit ve egzema açısından sorgulanmış; sorgulananlar arasında sadece alerjik rinit genel çocuk popülasyonuna göre anlamlı olarak sıklığı düşük saptanmıştır. Tüm hastalar dikkate alındığında 'atopi' açısından AAA hastalarında anlamlı olarak ailesel atopi prevalansının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Astım hastalığının prevalansı, genel popülasyonla farksız olarak saptanmış ve bu farksızlık astımın sadece bir TH2 polarizasyonu nedeniyle oluşan bir hastalık olmayıp patofizyolojisinin genetik etkenler ve çevresel etkenlerle beraber multifaktöryel bir

hastalık olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç saptanmış olup; astım hastalığı nedeniyle takip edilen AAA hastası vakalar sözkonusu hipotezi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda alerjik hastalık ve atopinin daha somut bir şekilde değerlendirilmesi amacıyla bakılan yumurta akı spesifik IgE kontrol grubunda AAA hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve bu da Saçkesen ve arkadaşlarının (49) yaptığı çalışmayı destekler nitelikte bir bulgudur. Ancak sözkonusu çalışmada spesifik IgE'ler araştırılmamış sadece serum total IgE düzeyine bakılmıştır. Bulgularda saptanan serum total IgE seviyesinin kontrol grubunda AAA grubuna göre anlamlı yüksek bulunduğu Yazıcı ve arkadaşlarının (50) yaptığı Behçet ve AAA hastalarıyla kontrol grubunun karşılaştırıldığı atopi prevalansı çalışmasının bulgularıyla örtüşmemektedir. Çalışmamızda bakılan buğday unu spesifik IgE ve inek sütü spesifik IgE düzeyleri arasında kontrol grubu ile AAA grubunda farklılık yoktur. Bu konuda literatürde yapılan çalışma sınırlı olmakla beraber besin alerjenleri arasında ilk sıralarda yer alan bu parametrelerin gruplar arasında farksız saptanması AAA etiyopatogenezinin aydınlatılmasına yönelik daha fazla araştırma yapılması gerekliliğini göstermektedir. Besin alerjilerinin genellikle hayatın ilk yıllarında ortaya çıkarak yaş ilerledikçe bu alerjilere tolerans geliştiği göz önüne alınırsa, buğday unu ve inek sütü spesifik IgE düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farksız çıkması beklenebilen bir sonuçtur. Çünkü AAA ortalama tanı yaşı 5-6 yaşdır (60).

Çalışmamızda her iki grupta gözlenen kronik hastalıkların sıklığı AAA grubunda anlamlı olarak daha fazladır ve bu sonuç AAA hastalarında enflamasyonu artırıcı, immünitinin TH1 yönüne polarize olduğunu destekleyen bir bulgudur. Demir ve arkadaşlarının (63) yaptığı çalışmada kapsül endoskopi yöntemiyle 41 AAA hastasına ince bağırsak endoskopisi uygulanmıştır. Olguların %44 ünde ince bağırsakta mukozal hasar, %29 unda ise ödem saptanmıştır. Mevcut bulgular otoenflamatuar süreçle ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da AAA hastalarının %11,5 inde kronik hastalık saptanmış olup, sözkonusu çalışmayı destekleyen bir sonuçtur.

Sonuç olarak bu çalışmada AAA hastalarında atopi ve alerjik hastalık sıklığının artmadığı görülmüştür. Bununla beraber AAA hastaları arasında serum total IgE ve yumurta akı spesifik IgE düzeylerinin düşük bulunmuş olması, AAA hastaları arasında atopinin daha az görüldüğünü düşündürmektedir. Olgu sayısı daha fazla olan ve atopinin tespiti için daha

çok parametrenin kullanıldığı ileri çalışmalar konu ile ilgili daha detaylı ve kesin bilgiler verecektir.

## 6. SONUÇLAR

1. AAA grubunda 10 hastada (%16,4), kontrol grubunda ise 5 hastada (%8,2) ailesel atopi öyküsü saptandı; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.27$ ).
2. AAA grubunda 5 hastada (%8,2), kontrol grubunda ise 2 hastada (%3,3) ek alerjik hastalık olgusu tespit edildi, aradaki fark anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).
3. AAA ve kontrol grubunun eozinofil yüzdesi sırasıyla %2,3 ve %3,5 olarak bulundu. Aralarında istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p=0.073$ ).
4. AAA grubunda bakılan ortalama serum total IgE düzeyi 72,8 Ku/L iken, kontrol grubunda aynı değer 98,8 Ku/L olarak saptandı; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.009$ ).
5. AAA grubunda 41 hastada spirometre ile ölçülen PEF, FEV1 ve FVC ortalamaları sırasıyla %71, %85 ve %76 saptandı, kontrol grubunda 13 hastada aynı değerler ise sırasıyla %78, %83 ve %80 olarak saptandı. Yapılan karşılaştırmada, aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
6. AAA grubunda ebeveynlerde 61 hastadan 20'sinde (%32,8) ikinci ya da üçüncü dereceden akrabalarla evli olduğu, kontrol grubunda ise 61 hastadan 14'ünde (%27,9) akraba evliliği saptandı. İki değer arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
7. AAA ve kontrol grubunda sorgulanan mevcut kronik hastalık varlığı AAA grubunda 61 hastadan 7'sinde (%11,5), kontrol grubunda ise 61 hastanın hiçbirinde olmadığı saptandı. Yapılan istatistiksel çalışma sonucu aradaki farkın anlamlı olduğu belirlendi ( $p=0.013$ ).

8. AAA ve kontrol grubunda bakılan inek sütü serum spesifik IgE ve buğday unu spesifik IgE sonuçları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatiksels anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.244$ ,  $p=0.244$ ).
9. AAA ve kontrol grubunda bakılan yumurta akı serum spesifik IgE sonuçları karşılaştırıldığında kontrol grubunda 11 hastada (%18) AAA grubunda ise 3 hastada (%5) pozitiflik saptanmış ve bu fark istatiksels olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.044$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998; 351: 659-664.
2. Gedalia A: Hereditary Periodic Fever Syndromes. Nelson E, Behrman E. Textbook of Paediatrics. Philadelphia, WB Saunders Comp, 2008. p.1030.
3. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. Cell 1997; 90: 797-807.
4. The French Consortium. A candidate gene for FMF. Nature Genet. 1997; 17(1): 25-31.
5. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial Mediterranean fever at the Millennium: clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institute of Health. Medicine 1998; 77 (4): 268-297.
6. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. Hosp Prac. 1998; 33 (4): 131-146.
7. Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel BE, Ozaltin F, Besbas N, Yilmaz E, Adalioglu G, Ozen S. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2004 Feb; 63(2): 187-90.
8. Dan Atkins, Donald Y.M. Leung. Diagnosis of allergic disease. Nelson textbook of paediatrics, p:764.



9. Aypar E, Ozen S, Okur H, Kutluk T, Besbas N, Bakkaloglu A. Th1 polarization in familial Mediterranean fever. *A J Rheumatol*. 2003 Sep; 30(9): 2011-3.
10. Sav T, Ozbakir O, Kelestimur F, Gursoy S, Baskol M, Kula M, Dundar M. Adrenal axis functions in patients with familial mediterranean fever. *Clin Rheumatol*, 2006. 25: p.458-461.
11. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr*, 2003;162 (7-8): p 449-454.
12. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation, where is the second hit ? *Arthritis Rheum* 60 (2009) 1851-1861.
13. Heller H, Sohar E, Pras M. Ethnic distribution and amyloidosis in familial Mediterranean fever (FMF). *Pathol Microbiol*, 1961;24: 718-23.
14. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972 Dec 21; 287(25): 1302.
15. Abraham G. Hereditary periodic fever syndromes. *Nelson Textbook of Paediatrics*, 19.edit, part:16, p:856.
16. Bayram C, Demircin G, Erdoğan O, Bülbül M, Caltik A, Akyüz SG. Prevalance of FMF gene mutations and their clinical correlations in turkish children with HSP. *Acta Paediatr*. 2011 May;100 (5): 745-9.
17. Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. *Romatolojik hastalıklar*, 2003. 34: p.63-66.
18. Sarkisian T1, Ajrapetyan H, Shahsuvaryan G. Molecular study of FMF patients in Armenia. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005 Feb; 4(1): 113-6.
19. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapçopur O, Ugüten D, Soy D, Kara N, Uncu N, Arisoy N. Ekim M. *J Rheumatol*. 2008 Dec; 35(12): 2427-9.
20. Bayram C, Demircin G, Erdoğan O, Bülbül M, Caltik A, Akyüz SG. Prevalance of FMF gene mutations and their clinical correlations in turkish children with HSP. *Acta Paediatr*. 2011 May; 100(5): 745-9.
21. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, Eisenberg S. Expression of familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitör in human primary fibroblast cultures. *Blood*. 2000 jul 15; 96(2): 727-31.
22. Aypar E, Ozen S, Okur H, Kutluk T, Besbas N, Bakkaloglu A. Th1 polarization in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003 Sep; 30(9): 2011-3.

23. Apostolidou E, Skendros P, Kambas K, Mitroulis I, Konstantinidis T, Chrysanthopoulou A, Nakos K, Tsironidou V, Koffa M, Boumpas DT, Ritis K. Neutrophil extracellular traps regulate IL-1 $\beta$ -mediated inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep 26.
24. Booty M, Chae J, Masters S, Remmers E, Barham B, Le J, Barron K, Holland S, Kastner D, Aksentijevitch I. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation, where is the second hit ? *Arthritis Rheum.* 60 (2009) 1851-1861.
25. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease, *Annu. Rev. Immunol.* 27 (2009) 621-668.
26. Chae J, Wood G, Masters S, The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 beta production, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103(2006) 9982-9987.
27. Booty MG, Chae J, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, Barron KS, Holland SM, Kastner DL, Aksentijevich I. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit ? *Arthritis Rheum.* 2009 Jun; 60(6): 1851-61.
28. Abraham G. Hereditary periodic fever syndromes. *Nelson Textbook of Paediatrics*, 19.edit. part:16, p:857.
29. Harefuah. Recurrent pericarditis in familial mediterranean fever. 1995 May 15;128(10): 611-612.
30. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O, Kahn MF, Meyer O. SAPHO syndrome: A long term study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 29(1999) 159-171.
31. Benhamou C, Chamot A.M, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome, a new syndrome among the spondyloarthropathies ? *Clin. Exp Rheumatol.* 6 (1988) 109-112.
32. Huber A, Lam P, Dufy C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow up. *J. Pediatr.* 141 (2002) 198-203
33. Ardalan M, Nasri H. Massive proteinuria and acute glomerulonephritis picture in a patient with Familial Mediterranean fever and E148Q mutation. *Iran J Kidney Dis.* 2014 Nov; 8(6): 486-8.

34. Baruch Y, Dagan E, Rosner I, Fiorilli M, Gershoni-Baruch R, Rozenbaum M. MEFV, TNFRSF1A and CARD15 mutation analysis in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29 (4 Suppl 67): S24-7.
35. Yalçinkaya F, Ozçakar ZB, Kasapçopur O, Oztürk A, Akar N, Bakkaloğlu A, Arisoy N, Ekim M, Ozen S. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. *J Pediatr*. 2007 Dec; 151(6): 675-8.
36. Beşer OF, Kasapçopur O, Cokuğraş FC, Kutlu T, Arsoy N, Erkan T. Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children. *J.Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 May; 56(5): 498-502.
37. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology* 2014 Apr; 53(4): 741-5.
38. Fatoş Yalçinkaya. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009 Apr; 48(4): 395-8.
39. Unverdi S, Inal S, Ceri M, Unverdi H, Batgi H, Tuna R, Ozturk MA, Guz G, Duranay M. Is colchicine therapy effective in all patients with secondary amyloidosis ? *Ren Fail*. 2013 Sep; 35 (8): 1071-4.
40. Başaran Ö, Uncu N, Çelikel BA, Taktak A, Gür G, Cakar N. Interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever: an experience of paediatric patients. *Mod Rheumatol*. 2014 Dec 22: 1-4.
41. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, Rameev VV, Moiseev SV, Simonyan AK. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015 Jan 14.
42. Nihat S. Çocuk alerji ve astım akademisi, besin alerjisi tanı ve tedavi protokolü. *Türk Ped Arş* 2013; 48: 270-4.
43. Sophia Tsabouri. Cows milk allergenicity. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*.
44. Imai T, Yanagida N, Ogata M, Komata T, Tomikawa M, Ebisawa M. The skin prick test is not useful in the diagnosis of the immediate type food allergy tolerance acquisition. *Allergol Int*. 2014 Jun; 63(2): 205-10.
45. Romagnoni S. Human Th1 and Th2 subsets. Doubt no more. *Immunol Today* 1991; 12: 256–7.

46. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995;16: 34–8.
47. van Roon JAG, Bijlsma JWJ. Th2 mediated regulation in RA and the spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 951–4.
48. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95: 3223–31.
49. Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel BE, Ozaltin F, Besbas N, Yilmaz E, Adalioglu G, Ozen S. *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb; 63(2): 187-90. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb; 63(2): 187-90.
50. Yazıcı A, Orge Gonullu E, Kardes B. The prevalence of atopy in patients with familial Mediterranean fever and Behçet's disease. *Clin exp rheumatol*. 2013; 31 (3 Suppl 77): 68-70.
51. Dogan CS, Akman S, Koyun M, Bilgen T, Comak E, Gokceoglu AU. Prevalence and significance of the MEFV gene mutations in childhood Henoch-Schönlein purpura without FMF symptoms. *Rheumatol Int*. 2013 Feb; 33(2): 377-80.
52. Danon YL, Laor A, Shlezinger M, Zemer D. Decreased incidence of asthma in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci*. 1990; 26: 459–60.
53. Ozyilkan E, Simsek H, Telatar H. Absence of asthma in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 237–8.
54. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, Rameev VV, Moiseev SV, Simonyan AK. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015 Jan 14.
55. Beşer OF, Kasapçopur O, Cokuğraş FC, Kutlu T, Arsoy N, Erkan T. . Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children. *J.Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56 (5): 498-502.
56. van Roon JAG, Bijlsma JWJ. Th2 mediated regulation in RA and the spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 951–4.

57. Beşer OF, Kasapçopur O, Cokuğraş FC, Kutlu T, Arsoy N, Erkan T. Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children. *Paediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 May; 56(5): 498-502.
58. Salah S, Rizk S, Lotfy HM, El Houchi S, Marzouk H, Farag Y. MEFV gene mutations in Egyptian children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014 Sep 9; 12: 41.
59. Yalçinkaya F1, Ozçakar ZB, Kasapçopur O, Oztürk A, Akar N, Bakkaloğlu A, Arisoy N, Ekim M, Ozen S. Prevalance of MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodos. *J. Pediatr* 2007 Dec; 151(6): 675-8.
60. Nihat S. Çocuk alerji ve astım akademisi, besin alerjisi tanı ve tedavi protokolü Türk ped arş. 2013; 48: 270-4.
61. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol.* 2012 Mar; 167(3): 382-90.
62. Başaran Ö, Uncu N, Çelikel BA, Taktak A, Gür G, Cakar N. Interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever: an experience of pediatric patients. *Mod Rheumatol.* 2014 Dec 22: 1-4.
63. Demir A, Akyüz F, Göktürk S, Evirgen S, Akyüz U, Örmeci A, Soyer Ö, Karaca C, Demir K, Gundogdu G, Güllüoğlu M, Erer B, Kamalı S, Kaymakoglu S, Besisik F. Small bowel mucosal damage in familial Mediterranean fever: results of capsule endoscopy screening. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49(12): 1414-8.
64. Abedi AS, Nakhjavani JM, Etemadi J. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2013; 45(10): 3502-4.