

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



MALATYA VE ÇEVRE İLLERDE ÇOCUKLUK ÇAĞI AİLEVİ AKDENİZ  
ATEŞİ TANILI HASTALARIN GENOTİP VE FENOTİP ÖZELLİKLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ  
UZMANLIK TEZİ

Dr. HÜLYA KALEM  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. BURCU KAYHAN TETİK

MALATYA-2017

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



MALATYA VE ÇEVRE İLLERDE ÇOCUKLUK ÇAĞI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI  
HASTALARIN GENOTİP VE FENOTİP ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. HÜLYA KALEM

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. BURCU KAYHAN TETİK

MALATYA-2017

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	İİİ
ABSTRACT .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	Vİİ
TABLO LİSTESİ.....	İX
ŞEKİL LİSTESİ .....	Xİ
TEŞEKKÜR.....	Xİİ
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Tarihçe .....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Genetik.....	5
2.1.5. Patogenez .....	6
2.2. Klinik.....	8
2.2.1. Ateş .....	9
2.2.2. Karın Ağrısı .....	9
2.2.3. Eklem Bulguları .....	10
2.2.4. Göğüs Ağrısı .....	10
2.2.5. Erizipel Benzeri Eritem.....	10
2.2.6. Kas Bulguları .....	10
2.2.7. Uzamış Febril Miyalji .....	11
2.2.8. Vaskülit.....	11
2.2.9. Amiloidoz .....	11
2.2.10. Splenomegali.....	12
2.2.11. Pelvik Tutulum.....	12
2.2.12. Skrotal Tutulum .....	12
2.2.13. Nörolojik Tutulum .....	13
2.3. Tanı.....	15
2.4. Hastalık Ağırlık Skorlaması .....	17
2.5. Ayırıcı Tanı.....	18
2.5.1. Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş (TRAPS) Sendromu .....	18

2.5.2. Hiperimmünoglobulin D Sendromu (HIDS) .....	18
2.5.3. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit (PFAPA) .....	19
2.5.4. Kryopyrin İlişkili Periodik Sendrom (CAPS).....	19
2.6. Tedavi .....	19
2.7. Laboratuvar.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
3.1.Araştırmanın Tipi: .....	24
3.2.Araştırmanın Evreni: .....	24
3.3. İstatistiksel Analiz .....	24
4. BULGULAR .....	25
4.1.Olguların Demografik Özellikleri .....	25
4.2. Olguların Klinik Özellikleri.....	26
4.3. Olguların Genetik Özellikleri .....	35
4.4. Olguların Laboratuvar Özellikleri .....	40
4.5. Olguların Tedavi ile İlgili Özellikleri .....	42
5. TARTIŞMA .....	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	52
7.Kaynaklar .....	53
8. EK 1 .....	70

## ÖZET

### Malatya ve Çevre İllerde Çocukluk Çağı Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastaların Genotip ve Fenotip Özelliklerinin Değerlendirilmesi

**Amaç:** Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), Akdeniz kökenli toplumlarda sık görülen, tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan ateş ve serozit ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu hastalık, Türkiye coğrafyasında da yaygın olarak izlenmektedir. Çalışmamızda Malatya ve çevre illerde, AAA tanısı almış çocuklar değerlendirilip bilime katkı sağlamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya 2006-2015 yılları Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nefroloji ve Romatoloji polikliniği'ne başvuran, klinik olarak AAA tanısı almış, kolşisin tedavisi başlanan ve takibe alınan toplam 427 hasta katıldı. Analizlerde IBM SPSS ver 22.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve/veya medyan (min-maks) ile verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro - Wilk testi, bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, ikiden çok bağımsız grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik veri tipleri arasında ilişki olup olmadığı Pearson Ki-Kare veya Yates'in Süreklilik Düzeltmesi testi ile incelendi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS ver 22.0 programı kullanıldı.

**Bulgular:** Hastaların 207'si kız (%48.5), 220'si erkekti (%51.5). Tanı yaşı ortalaması  $7.728 \pm 3.728$  yıl, şikâyetlerin başlangıç yaşı  $5.770 \pm 3.583$  yıl idi. Hastalarımızda  $1.977 \pm 1.823$  yıllık tanı gecikme süresi mevcuttu. En sık görülen yakınmaların karın ağrısı (%95.1), ateş (%85.4) ve artralji (%58.7) olduğu görüldü. Bunları artrit (%10.5), myalji (%10.1) izledi. Eşlik eden en sık hastalık idrar yolu enfeksiyonu idi. Henoch-Schönlein purpurası (HSP) toplam 4 hastada, çölyak ve ankilozan spondilitde ikişer hastada görüldü. Mutant aleller arasında en sık M694V (%26.9), E148Q (%24), M680I (%8), V726A (%4.6), P369S (%3.6), A744S (%3.1), R202Q (%1.8) mutasyonları saptandı. Çalışmamızda 216 (%51) heterozigot, 71 (%17) homozigot, 99 (%23) hasta birleşik mutasyona sahip olup, % 9.6 olguda ise mutasyon yoktu. En sık görülen homozigot mutasyon M694V (%57.7), en sık görülen heterozigot mutasyon E148Q (%38.4), en sık görülen bileşik heterozigot mutasyon M694V/M680I (%17.1) idi. Yalçınkaya ve arkadaşlarının tanı kriterini karşılayan 407 (%95.3), tanı kriterini karşılamayan 20 (%4.7) hasta vardı. Tel Hashomer tanı kriterini karşılayan 411 (%96), tanı kriterini karşılamayan 16 (%4) hasta vardı.

**Sonuç:** AAA otoinflamatuvar atakların olduğu kalıtsal bir hastalıktır. Nedeni belli olmayan ve yineleyen ateş ataklarıyla başvuran çocuklarda etnik köken, aile hikayesi, eşlik eden semptomlar ve basit laboratuvar testlerinden elde edilen verilerle tanı konabilir. AAA'lı hastalara uygun klinik yaklaşımın nasıl uygulanacağına özellikle takibinde de önemli yer tutacak aile hekimleri tarafından bilinmesinin hastaların erken tanı alması ve tedavi olanağı sağlaması açısından önemli olduğu ve hastaların yaşam kalitelerinin daha da artacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Aile hekimleri, Ailevi Akdeniz ateşi, Etyoloji, Tanı



#### IV. ABSTRACT

##### **Evaluation of Genotype and Phenotype Characteristics of Childhood Period Familial Mediterranean Fever Patients in Malatya and Surrounding Provinces**

**Objective:** Familial Mediterranean fever (AAA) is an autosomal recessive disorder characterized by recurrent, self-limiting fever and serositis, which is common in Mediterranean-based communities. This disease is also widespread in Turkey's geography. In our work, Malatya and the surrounding areas, children with AAA diagnosis are evaluated and informed contribution is made.

**Materials and Methods:** Our study was planned as a retrospective descriptive study. A total of 427 patients who attended the Child Health and Disease Nephrology and Rheumatology outpatient clinic between 2006 and 2015, clinically diagnosed with AAA, started colchicine treatment, and followed up, participated in the study. IBM SPSS version 22.0 was used in the analysis. Data were presented as mean  $\pm$  standard deviation and / or median (min-max). The Mann-Whitney U test was used in two independent group comparisons, and the Kruskal-Wallis test was used in two independent group comparisons. The Pearson Chi-Square or Yates Continuity Correction test was used to determine if there was a relationship between categorical data types . A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. IBM SPSS version 22.0 was used in the analysis.

**Findings:** 207 of the patients were female (48.5%), 220 were male (51.5%). The mean age of diagnosis was  $7.728 \pm 3.728$  years, and the age of onset of complaints was  $5.770 \pm 3.583$  years. Our patients had  $1.977 \pm 1.823$  years of delayed diagnosis. The most common complaints were abdominal pain (95.1%), fever (85.4%) and arthralgia (58.7%). Arthritis (10.5%) and myalgia (10.1%) were observed. The most common complication was urinary tract infection. Henoch-Schönlein purpura (HSP) was seen in two patients with celiac disease and ankylosing spondylitis in 4 patients. Among the mutant alleles, M694V (26.9%), E148Q (24%), M680I (8%), V726A (4.6%), P369S (3.6%), A744S (3.1%) and R202Q (1.8%) mutations were detected. In our study, 216 (51%) heterozygotes, 71 (17%) homozygotes and 99 (23%) patients had combined mutations and 9.6% had no mutations. The most common homozygous mutation was M694V (57.7%), the most common heterozygous mutation was E148Q (38.4%), and the most common heterozygote mutation was M694V / M680I (17.1%).

There were 407 patients (95.3%) who met the diagnostic criteria of Yalçinkaya et al. And 20 patients (4.7%) who failed to meet the diagnostic criteria. There were 411 patients (96%) who met the wire Hashomer diagnostic criteria and 16 patients (4%) who did not meet the diagnostic criteria.

**Conclusion:** AAA is an inherited disease with autoinflammatory attacks. Children with unexplained and recurrent episodes of fever can be diagnosed with ethnicity, family history, accompanying symptoms, and simple laboratory tests. We believe that it is important for patients with AAA to know how the appropriate clinical approach will be implemented, especially by the family physicians who will take an important role in this regard, in terms of providing early diagnosis and treatment of patients, and the quality of life of the patients will be further increased.

**Key words:** Family physicians, Familial Mediterranean fever, Etiology, Diagnosis





## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

**aa** : Aminoasit

**AAA**: Ailevi Akdeniz ateşi

**AFR**: Akut faz reaktanları

**ALT**: Alanin aminotransferaz

**ALP**: Alkale Fosfataz

**AST**: Aspartat aminotransferaz

**ARA**: Akut Romatizmal Ateş

**BUN** : Kan üre azotu

**Ca**: Kalsiyum

**CAPS**: Cryopyrin ilişkili periodik sendrom

**CRP**: C-reaktif protein

**ESH**: Eritrosit sedimantasyon hızı

**Glu**: Glukoz

**Hct**: Hematokrit

**Hgb**: Hemoglobin

**HIDS**: Hiperimmünoglobulin D Sendromu

**HSP**: Henöch- Schönlein Purpurası

**IFN-  $\alpha$**  : Interferon alfa

**IL** : İnterlökin

**İYE**: İdrar yolu enfeksiyonu

**JİA**: Jüvenil İdiyopatik Artrit

**K**: Potasyum

**LDH** : Laktat Dehidrogenaz

**MCV**: Ortalama eritrosit hacmi

**MEFV**: Akdeniz ateşi (MEditerranean FeVer)

**MPV**: Trombosit hacmi

**MWS:** Muckle Wells sendromu

**Na:** Sodyum

**P:** Fosfor

**PAN:** Poliarteritis nodosa

**PCR:** polimeraz zincir reaksiyonu

**PFAPA:** Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit

**Plt:** Trombosit Sayısı

**RDW:** Eritrosit Dağılım Hacmi

**SAA:** Serum Amiloid A

**TNF-  $\alpha$  :** Tümör nekroz faktör alfa

**TRAPS:** Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik ateş sendromu

**WBC:** Beyaz küre sayısı

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 2.1:** Çeşitli etnik grup ve ülkelere göre en sık görülen mutasyon frekansları

**Tablo 2.2:** AAA'da Tel Hashomer Tanı Kriterleri

**Tablo 2.3:** Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri

**Tablo 2.4:** Pras hastalık şiddet skorlaması

**Tablo 3.1 :** Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri

**Tablo 4. 1:** Olguların Tanı Alma Yaşlarına Göre Dağılımı

**Tablo 4.2:** Olguların Doğum Yerlerine Göre Şikayetlerin Ortalama Başlangıç Yaşı, Tanı Yaşı, Tanı Süresinin Değerlendirilmesi

**Tablo 4. 3:** Hastaların Klinik Semptom, Bulgu ve Yakınmalarının Sıklık ve Yüzdesi

**Tablo 4. 4:** Hastaların Yıllık Atak Sıklığının Dağılımı

**Tablo 4.5:** AAA Hastalarına Eşlik Eden Ek Hastalıklara Ait Sıklıklar

**Tablo 4.6:** Cinsiyet- Ağırlık Skoru İlişkisi

**Tablo 4.7:** Mutasyon-Ağırlık Skoru İlişkisi

**Tablo 4.8:** Mutasyon -Ağırlık Skoru Karşılaştırması

**Tablo 4.9 :** Çoklu Karşılaştırma Sonrası Oluşan P Değerleri

**Tablo 4.10:** Genetik Özelliklerinin Ateş Semptomu ile Karşılaştırılması

**Tablo 4.11:** Genetik Özelliklerinin Karın Ağrısı Semptomu ile Karşılaştırılması

**Tablo 4.12:** Genetik Özelliklerinin Göğüs Ağrısı Semptomu ile Karşılaştırılması

**Tablo 4.13:** Genetik Özelliklerinin Artrit Semptomu ile Karşılaştırılması

**Tablo 4.14:** Genetik Özelliklerinin Ailede AAA Olması ile Karşılaştırılması

**Tablo 4.15:** Tel Hashomer Tanı Kriterlerine Göre Değerlendirme

**Tablo 4.16:** Yalçınkaya Kriterlerinin Tel Hashomer Kriterleri ile Karşılaştırılması

**Tablo 4.17:** Yalçınkaya Kriterlerinin Tel Hashomer Kriterlerine Göre Karşılaştırılması

**Tablo 4.18:** Hastalardaki mutasyon tiplerinin cinsiyete göre dağılımı ve sıklığı

**Tablo 4.19:** Hastalardaki Mutasyon Tiplerinin İllere Göre Dağılımı ve Sıklığı

**Tablo 4.20:** Homozigot Mutasyonlar ve Sıklığı

**Tablo 4.21:** Heterozigot Mutasyonlar ve Sıklığı

**Tablo 4.22:** Bileşik Heterozigot Mutasyonlar ve Sıklığı

**Tablo 4.23:** En Sık Görülen M694V ve E148Q Mutasyonlarının Cinsiyet Dağılımı

**Tablo 4.24:** En Sık Görülen M694V ve E148Q Mutasyonları Olan Hastaların Şikayetlerinin Ortalama Başlangıç Yaşı, Tanı Yaşı ve Tanı Süresinin Değerlendirilmesi

**Tablo 4.25:** Mutasyon Tipi ile Artrit Varlığı Arasındaki İlişki

**Tablo 4.26:** Mutasyon Tipi Döküntü/Erizepel Varlığı Arasındaki İlişki

**Tablo 4.27:** AAA Hastalarının Tanı ve Başvuru Sırasındaki Laboratuvar Özellikleri

**Tablo 4.28:** Hastaların Tanı Anında veya Başvuru Esnasında AFR'nin Özellikleri

**Tablo 4.29:** AFR Yüksekliği İle M694V Mutasyonu Arasındaki İlişki

**Tablo 4.30:** Hastaların Yaş Grupları ve Cinsiyetlerine Göre Anemi Değerlendirilmesi

**Tablo 4.31:** Kolşisin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Atak Sayıları

**Tablo 4.32:** Kolşisin Tedavisi Sonrası En Az Bir ve Daha Fazla Atağı Olan Hastalar ile Atağı Olmayan Hastaların Mutasyon Özellikleri

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 2.1.** AAA hastalığının nispeten yaygın olduğu ülkeleri gösteren dünya haritası

**Şekil 2.2.** Sık görülen mutasyonların genetik farklılaşma ve ayrışmalarını içeren şematik görünüm

**Şekil 2.3.** Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerimi geliştirmemde katkıda bulunan değerli hocam A.D. Başkanımız Doç. Dr. Engin Burak Selçuk'a,

Engin bilgileri ile bizlere rehberlik eden değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Burcu Kayhan Tetik'e ,

Ayrıca tezime katkı ve desteklerinden dolayı değerli hocam Çocuk Nefroloji A.D. Başkanı Prof. Dr. Yılmaz Tabel'e, Biyoistatistik A.D. Başkanı Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na ve Araştırma Görevlisi Ahmet Kadir Arslan'a,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, çalışma hayatıma renk katan değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve diğer görev arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan ve bana destek veren güzel aileme, varlığı sayesinde kendimi hep çok güçlü ve şanslı hissettiğim, her zaman desteği ve sevgisiyle yanımda olan hayat arkadaşım sevgili eşim Mikail Kalem'e, varlığını hiçbir şeye değiştirmeyeceğim oğlum Ahmet Selim'e, kendi küçük ama sevgisi büyük kızım Burcu'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hülya Kalem

2017

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) çoğunlukla Akdeniz çevresindeki ülkeleri etkileyen; Türk, Ermeni, Arap ve Sefardik Yahudileri'nde sık görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (1,2). Günümüzde tanımlanmış olan herediter periyodik ateş sendromlarının yaygın ve iyi bilinen örneklerindedir. Tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, karın ağrısı, eklem bulguları, göğüs ağrısı atakları ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır (3). Bu bulgular sinovyum ve seröz membranların inflamasyonuna bağlıdır. AAA ilk kez 1958 yılında Heller ve arkadaşları tarafından adlandırılmıştır (3). 1961 yılında Heller ve Sohar hastalığın otozomal resesif kalıtımla geçtiğini göstermişlerdir.

AAA hastalığında, **Mediterranean Fever (MEFV)** genindeki mutasyonlardan meydana gelmektedir. MEFV geni ve kodladığı protein olan pyrin/marenostrinin 1997 yılında tanımlanmıştır (4,5). Pyrin proteininin rolü tam anlamıyla henüz anlaşılmamış olmasına rağmen, esas görevinin inflamasyonun kontrolü olduğu düşünülmektedir (6). Türkiye'de, MEFV geninde en sık rastlanan mutasyonlar M694V olup bunu M680I ve V726A izlemektedir (7). Pyrin proteininde oluşan mutasyonlar sonucunda, inflamasyon kaskadında interlökin-1 $\beta$  aktivasyonuna artar (6). Ayrıca ataklar esnasında nötrofillerde apoptozisin artarak inflamasyonu durdurmaya yol açan bir yanıt oluşturduğu ve AAA ataklarında spontan düzelmeye neden olduğu bildirilmiştir (8,9). Hastalarda atakların olmadığı dönemlerde de subklinik inflamasyonun devam edebildiğinden bahsedilmektedir (10).

AAA, aslında bir çocukluk çağı hastalığı olmakla birlikte, hastaların %90'ında şikayetler 20 yaşından önce başlamaktadır. Fakat tanı yaşı klinik bulguların hafif olmasından ve hekimin tanıyı aklına getirmemesinden dolayı gecikebilmektedir. Hastalık ateş ile birlikte vücudun bir veya birkaç bölgesinde inflamasyona bağlı ağrı ataklarının oluşmasıyla karakterizedir. İnflamasyonun olduğu bölgeler karın, göğüs, eklemler, kaslar, deri ve skrotumdur. Hastalığın semptomatik bulgularının olduğu dönem '**atak**' olarak adlandırılır (11,12,13). Hastalar atak aralarındaki dönemde kendilerini tamamen iyi hisseder ve bu özellik tanı için önemlidir(11,12).

Bu hastalık literatürde, benign paroksizmal peritonit, periyodik peritonit, tekrarlayıcı poliserozit, tekrarlayıcı herediter poliserozit ve periyodik hastalık gibi pekçok sayıda değişik isimlerle de tanımlanmıştır.

AAA, özellikle Akdeniz coğrafyası ve etrafında görülen, en sık herediter inflamatuvar hastalıklardan biridir. Bu hastalık, Türkiye coğrafyasında da yaygın olarak izlenmektedir. Bu çalışmanın amacı, Malatya ili ve çevresinde yaşayan AAA 'lı hastalarda sıklıkla rastlandığı bilinen ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı gibi klinik bulguların ve mutasyonların sıklıklarını belirleyerek, bu sonuçların ülkemiz ve diğer ırkların verileri ile karşılaştırılmasını yapmaktır.

Birinci basamakta karın ağrısı ve ateş, çocukluk döneminde sık karşılaşılan semptomlardır. Bu semptomlarla gelen hastaların takibinde tekrarlayan karın ağrısı ve ateş şikayetleri görülürse hekimlerin, hastaları AAA açısından değerlendirmeleri gerekir. Aile hekimlerinin AAA hastalığı ile ilgili farkındalıklarını arttırmak, hastalara erken tanı ve tedavi olanağı sağlayarak yaşam kalitelerini yükseltecektir.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

#### 2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), çoğunlukla Akdeniz kökenli toplumların bazı etnik gruplarında (Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler) görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (14). Dünyada yaklaşık 100.000'den fazla insanı etkilemiş olduğu düşünülmektedir (8). Günümüzde tanımlanmış olan herediter periyodik ateş sendromları arasında yaygın olan ve iyi bilinendir (3).

Tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır (14). Bu klinik bulgular, sinovyum ve seröz membranlardaki inflamasyona bağlı meydana gelen semptomlardır. Bu hastalık literatürde benign paroksismal peritonit, periyodik peritonit, tekrarlayıcı poliserozit, tekrarlayıcı herediter poliserozit ve periyodik hastalık gibi çok sayıda isimlerle adlandırılmıştır(3).

#### 2.1.2. Tarihçe

AAA özellikle Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler'de ortaya çıkan ve daha çok bu etnik gruplarda görülen kalıtsal hastalıktır. Dünya literatüründe ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kız çocuğunda "Alışılmadık tekrarlayan peritonit" adı ile olgu olarak yayınlanmıştır (15,16). Daha sonra Amerikalı bir araştırmacı olan Siegal 1945 yılında, '**Benign Paroksismal Peritonitis**' adı ile tekrarlayan ateş ve karın ağrısı ataklarıyla seyreden klinik bir hastalık olarak tanımlamıştır (17), 1948 yılında Reiman '**Periyodik hastalık**' tanımını kullanmıştır (18). 1951 yılında ilk kez Catton ve Mamou hastalığın genetik geçişi olabileceğine dikkat çekmişler ve 1956 yılında aynı yazarlar AAA'lı hastalarda amiloidoz gelişebileceğini bildirmişlerdir (19,20). 1958 yılında Heller ve Sohar ilk kez '**Ailevi Akdeniz Ateşi**' tanımlamasını kullanmış ve 1961 yılında aynı yazarlar hastalığın otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğu göstermişlerdir (21,22).

Türkiye'de ise 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından ilk AAA hastası '**Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu**' adı ile erişkin bir hastada tanımlanmıştır (23). 1972 yılında Goldfinger'in ve aynı dönemlerde Türkiye'den Özkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar

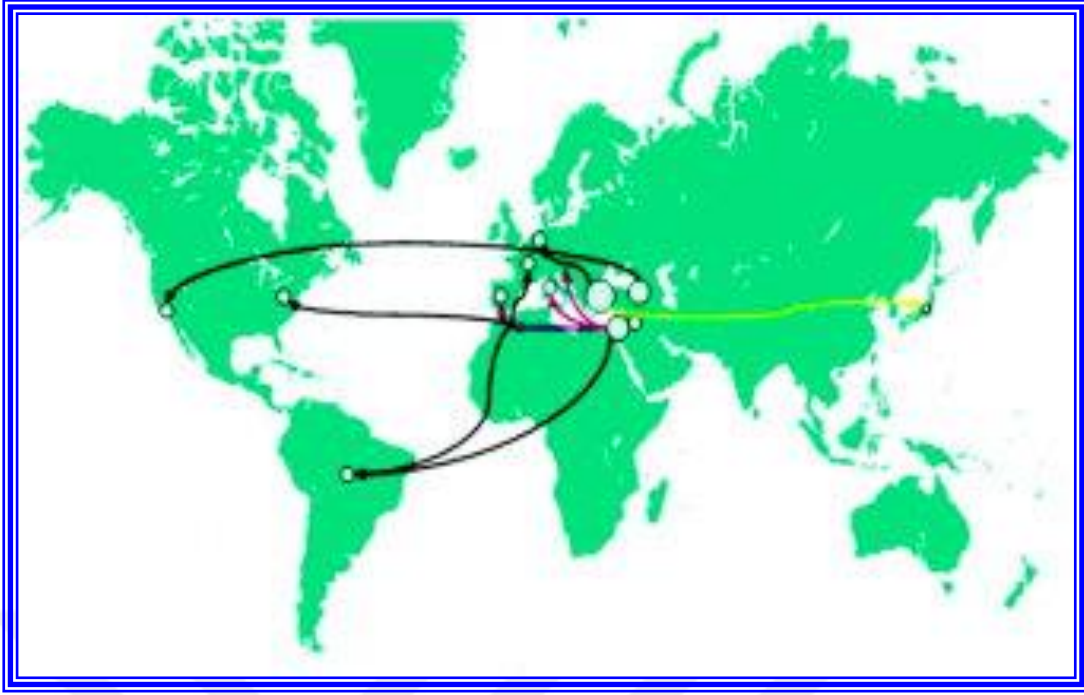
sonucunda, kolşisin AAA hastalarında tedavi seçeneği olarak yerini almıştır (24,25). 1997 yılında İnternational Familial Mediterranean Fever Consortium konsorsiyumu ve Fransız konsorsiyumu adındaki birbirinden farklı iki grup AAA' dan sorumlu olarak MEFV genini göstermişlerdir. AAA; "MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda, organizmanın enflamasyona verdiği yanıtın bozulması" olarak tanımlanmıştır (4).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

AAA, 20. yüzyılda yaşanan kıtalar arası göçler sırasında tüm dünya çapında yaygın olarak görülmeye başlayan bir hastalık haline gelmiştir. Japonya, İtalya, Fransa, Almanya, Avustralya, Polonya ve Brezilya gibi ülkelerden AAA hastaları bildirilmiştir (7,26,27).

Etnik kökenlerin alt gruplarına göre hastalığın sıklığı da farklılık göstermektedir. 15. yüzyılda İspanya'dan Doğu Akdeniz'e göç eden "Sefardik" adıyla anılan Museviler, hastalığın en sık görüldüğü gruptur. Babil kökenli "Iraki" olarak isimlendirilen Museviler ikinci sırada yer almakta, buna karşın Avrupa, Avustralya, Güney Afrika kökenli Musevileri kapsayan "Askenazi" lerde hastalık daha az sıklıkta görülmektedir (28). Araplarda Fas, Tunus, Cezayir, Lübnan, Filistin, Libya, Mısır, Suriye ve Irak'daki ailelerde AAA sık görülmektedir (29). Türkler ve Ermeniler için ise alt gruplar ayrılmamıştır (28). Türk, Yahudi ve Araplarda 1/5, Ermenilerde ise 1/7 olarak taşıyıcı sıklığı bildirilmiştir (26,30).

Hastalığın Türklerde görülme sıklığı 1/1073 olarak bildirilmektedir. Hastalıktan etkilenenlerin çoğunluğu 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 illerinde olduğu bildirilmiştir (30,31,32). Türk Ailevi Akdeniz Ateşi grubunun çalışmasına göre, Türkiye'deki AAA hastalarının %70'inin Doğu ve Karadeniz Bölgesi kökenli, %24'ünün İç Anadolu kökenli ve az bir kısmının Ege Bölgesi kökenli olduğunu rapor edilmiştir (30). Ülkemizde çocuk yaş grubunda yapılan epidemiyolojik bir çalışmada AAA prevalansının 9.3/10000 olduğu bildirilmiştir (33).



**Şekil 2.1:** AAA hastalığının yaygın olduğu ülkeleri gösteren dünya haritası. Dairelerin ölçüsü, o ülkede AAA yaygınlığı ile orantılıdır. Oklar hastalığın yayılma yollarını göstermektedir (7)

#### 2.1.4. Genetik

Hastalığın gelişiminden sorumlu olan MEFV geni, 16. kromozomun kısa kolunda yer almakta ve 10 ekson içermektedir (34). MEFV geni tarafından kodlanan ve 781 aminoasit içeren protein pyrin veya marenostrin olarak tanımlanmıştır. Bu gen Uluslararası Ailevi Akdeniz Ateşi konsorsiyumu tarafından Yunanca bir kelime olan ve "ateş" anlamına gelen "Pyrin", Fransız Ailevi Akdeniz Ateşi konsorsiyumu tarafından ise Latince bir kelime olan ve "bizim deniz" anlamına gelen "Marenostrin" adı verilen 781 aminoasitlik bir proteini kodlamaktadır (25,5). Myeloid seri öncü hücrelerinde oluşturulan inflamasyonda, pyrin düzenleyici görevi görür. MEFV geninde meydana gelen mutasyon sonucunda defektif pyrinin oluşması, serozal alanlarda lökosit migrasyonunun artışına, uygunsuz ve uzamış inflamasyona neden olmaktadır (30). MEFV geninde meydana gelen 160'tan fazla mutasyonun bu hastalığa sebep olduğu bildirilmektedir. AAA hastalığına neden olan mutasyonların % 74'ünü M694V, V726A, M680I, M694I VE E148Q mutasyonları oluşturmaktadır (34). Sık görülen mutasyonlardan M694V; Türk, Ermeni ve Yahudilerde en sık, M680I; Ermenilerde en sık, M694I; Araplarda en sık, E148Q; Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda en sık görülen mutasyondur. V726A ılımlı fenotip ile ilişkili olup bu mutasyonların çoğu ekzon 2 ve 10 üzerinde yer almaktadır (35). Ermenilerde en sık görülen mutasyon M694V ve M680I, Araplarda en sık görülen mutasyon M694I olduğu gösterilmiştir

(35). Yahudiler ve Türklerde en sık görülen mutasyon M694V olarak saptanmıştır (36,37). Türkiye’de 2001 yılında tamamlanmış çok merkezli bir çalışmada en sık görülen mutasyonun M694V olduğu gösterilmiş, bu mutasyonu M680I ve V726A izlemiştir (38). Yapılan çalışmalar sonucunda, mutasyonun çeşidi ile klinik semptomların başlaması ve hastalığın şiddeti arasında ilişki olduğu saptanmıştır (39,40). MEFV gen mutasyonu homozigot olan hastalarda, klinik semptomların daha şiddetli olduğu saptanmıştır (41). Ayrıca MEFV gen mutasyonu heterozigot olan hastalarda, C reaktif protein ve serum amiloid A düzeylerinde artış olduğu ve hafif bir inflamasyonun olduğu gösterilmiştir (42). Klinik bulguları AAA ile uyumlu olan hastada MEFV geninde mutasyon saptanmış olması tanıyı desteklemektedir. Son zamanlarda geliştirilmiş olan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) MEFV geninde meydana gelen mutasyonları % 100 sensitivite ve spesifite ile tanımlayabilmektedir (43). Farklı toplumlardaki mutasyonların AAA ile ilişkileri Tablo 1’de gösterilmiştir (7).

**Tablo 2.1:** Çeşitli etnik grup ve ülkelere göre en sık görülen mutasyon frekansları (7)

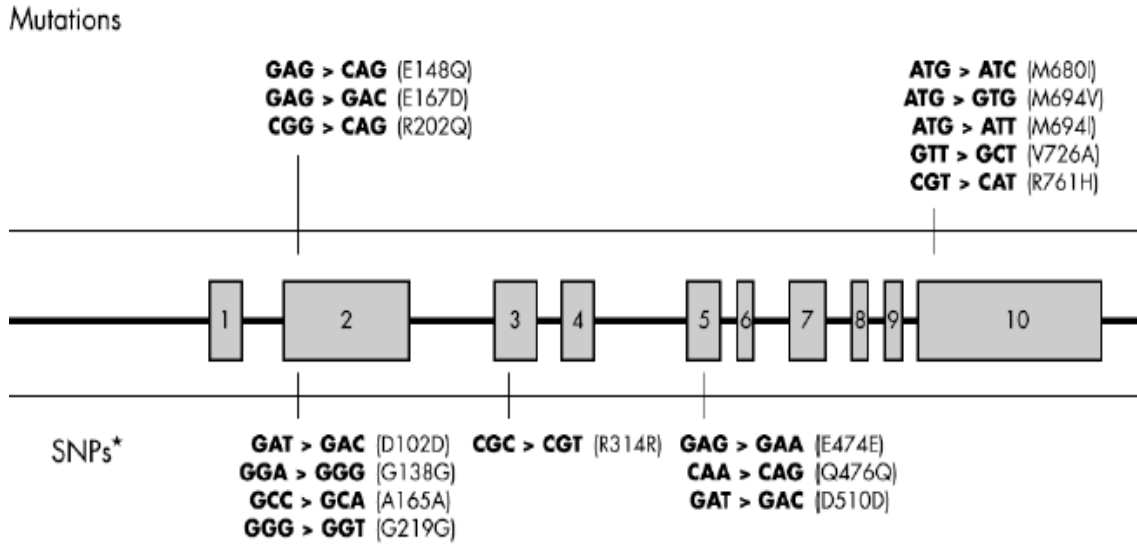
<p><b>İsrail</b> Kuzey Afrika Yahudileri: p.M694V, p.E148Q Irak Yahudileri: p.V726A, p.M694V, p.E148Q, p.M680I Aşkenazi Yahudileri: p.E148Q, p.V726A</p>
<p><b>Türkiye</b> Türkler: p.M694V, p.M680I, p.V726A, p.E148Q</p>
<p><b>Orta Doğu</b> Araplar: p.V726A, p.M680I, p.M694V, p.M694I, p.E148Q</p>
<p><b>Ermenistan</b> Ermeniler: p.M694V, p.M680I, p.V726A, p.E148Q</p>
<p><b>Japonya</b> Japonlar: p.M694I, p.[L110P; E148Q], p.R761H, p.E84</p>

Ayrıca bazı yazarlar MEFV geninde meydana gelen mutasyonların; otoimmün hastalıklardan behçet hastalığına, inflamatuvar bağırsak hastalığına, romatoid artrite ve multiple skleroza neden olabileceğinden bahsetmektedir (44).

### 2.1.5. Patogenez

**Mediterranean Fever (MEFV)** geninde meydana gelen mutasyonlar, AAA hastalığına sebep olmaktadır. MEFV geninin ve kodladığı protein olan pyrin/marenostrin 1997 yılında

tanımlanmasıyla birlikte, hastalık ile ilgili yeni birçok çalışmalara öncülük etmiştir. MEFV geni, 16p13.3 lokalizasyonunda yerleşen 10 ekzonlu bir gendir ve 781 aminoasit zincirinden meydana gelen pyrin/marenostrin proteinini kodlamaktadır (4,5). MEFV geninin üzerinde 60'dan fazla mutasyon yer almakta ve yaklaşık 250'den fazla sekans varyantı bulunmaktadır (45). AAA mutasyonlarının büyük bir kısmını, Ekzon 10 üzerinde bulunan 4 mutasyon (M680I, M694V, M694I ve V726A) oluşturmaktadır (46). Çoğu AAA ilişkili mutasyon, tek aminoasit değişimi içeren missense mutasyondan kaynaklanmakta olup, sadece birkaç adet tek aminoasit duplikasyonu ve delesyonunu içermektedir (6).



**Şekil 2.2:** Sık görülen mutasyonların genetik farklılaşma ve ayrışmalarını içeren şematik görünüm. MEFV genindeki lokalizasyonlarına göre genetik farklılıklar izlenmektedir (33)

AAA etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte, altta yatan mekanizmanın immünolojik nedenler olduğu düşünülmektedir. Ataklar sırasında oluşan inflamasyonun bulunduğu bölgelerde nötrofillerin artışı gözlenmektedir. Bu yüzden nötrofil fonksiyonları ile ilgili çalışmalara daha çok ağırlık verilmiştir. Bu çalışmalarda AAA tanısı alan hastalarda nötrofil fonksiyonlarının normal olduğu gösterilmiş olup, AAA tanısı olmayan hastaların nötrofilleri ile karşılaştırma yapıldığında, bazı fonksiyonel farklılıkları olduğu saptanmıştır (48,49). C-Reaktif Protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanları atak dönemlerinde arttığı gösterilmiştir. Bundan dolayı akut faz yanıtına sebep olduğu düşünülen

sitokinler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır ve sonucunda İnterlökin (IL)-2, IL-6, IL-8 ve Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) düzeylerinin atak döneminde yüksek olduğu gösterilmiştir (50). Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise, semptomatik olmayan AAA taşıyıcılarında ve ataksız dönem AAA hastalarında, CRP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (51,52). Buradan subklinik inflamasyonun atak olmayan dönemlerde de devam ettiği anlaşılmıştır (42). Bundan dolayı subklinik inflamasyonun ataklar arası dönemlerde görülen yakınmalara neden olduğu düşünülmüştür (53).

AAA patogenezinde ek olarak Özen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ataklar esnasında nötrofillerde apoptozisin artmış olduğu gösterilmiştir. Nötrofillerde artan bu apoptozisin inflamasyonu durdurmaya yönelik olduğu ve bunun sonucunda AAA ataklarında spontan düzelme olabileceği belirtilmiştir (8,9). C5a önemli bir inflamatuvar mediyatördür ve kemotaktik etkiye sahiptir. Peritoneal ve sinovyal sıvılarda, C5a komplemanının kemotaktik aktivitesine engel olan inhibitör protein bulunmaktadır. C5a inhibitör protein, C5a ve IL-8'i inhibe eder. IL-8 güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. AAA hastalarında inflamasyonun nedeni eklem ve periton sıvısında C5a inhibitör proteinin yetersiz olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (54). Yapılan araştırmalarda IL-8 düzeylerinin serumda artmış olması, kontrolsüz IL-8 salınımına bağlı olarak proinflamatuvar yanıtta rol olabileceğini düşündürmüştür (55). AAA atakları sırasında nötrofil ağırlıklı serozal inflamasyon görülür. Lökosit kemotaksisi; remisyonda normal, atak sırasında %50 artmış ve kolşisin tedavisiyle %50 azalmış olarak görülür (56,57).

## 2.2. Klinik

AAA, esas olarak çocukluk dönemi hastalığıdır. Klinik semptomlar, %65 oranında hayatın ilk on yılında, %90 oranında 20 yaşından önce başlar. Klinik bulguların hafif seyretmesi veya hekimin tanıyı aklına getirmemesine bağlı olarak tanı yaşı gecikebilir (58).

Hastalığın karakteristik özelliği ateş ile beraber inflamasyona bağlı ağrı atakları oluşmasıdır. İnflamasyon genellikle karın, göğüs, eklemler, kaslar, deri ve skrotumda meydana gelir. AAA'nın semptomatik olduğu dönem '**atak**' olarak tanımlanır (11,12,13). Ataklar ani başlar, bir süre devam eder (6-96 saat) ve kendiliğinden düzelir. Ataklar arası dönemler asemptomatik geçer (8). Atak sıklığı haftada 1 defadan, 3-4 ayda bir defaya kadar değişmektedir (59). Nedeni saptanamayan ateş, tekrarlayan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve özellikle ayak bileği ve diz eklemlerinde ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı durumlarında AAA'

dan şüphelenilmelidir (27,60,61). Klinik bulgular farklı etnik gruplarda farklı şekilde görülebilir. Ancak aynı etnik gruptaki hastaların farklı coğrafi bölgelerde yaşayanlarında da değişik klinik bulgular görülebilmektedir. Örneğin amiloidozun Avrupa kökenli Yahudiler ile İsrail’de yaşayan Yahudiler arasında görülme sıklığı farklıdır (62,63). AAA ’ya tanı koymak için özgün bir laboratuvar ve fizik muayene bulgusu yoktur. Hastalıkta genetik mutasyonun tanımlanması tanıya yardımcı olurken tanı klinik gidiş ve AAA tanı kriterlerine göre konur (64).

### **2.2.1. Ateş**

Ateş atak sırasında görülür ve 38-40 °C ’ye kadar çıkabilir ve 12 saat ile 3 gün arasında değişebilir. Kolşisin kullananlarda ve hafif geçen ataklarda ateş fark edilmeyebilir. Ateş her atakta olmayabileceği gibi, atakta tek bulgu olarak da ortaya çıkabilir (11,12,44). Bazı hastalarda ateş subfebril olarak seyredebilir. %20-30 hastada ateşten önce titreme gibi bazı belirtiler olabilir. Aynı hastanın bazı ataklarında yüksek, bazı ataklarında ise normal değerler ölçülebilir (27).

### **2.2.2. Karın Ağrısı**

AAA’da abdominal ataklar %90-95’lik oran ile en sık gözlenen semptomlardan biridir (65). Peritonda oluşan aseptik serözit karın ağrısına neden olur. Ataklar genellikle 24-48 saat sürmektedir. Karın ağrısı tek kadranda lokalize veya yaygın olabilir. Karın ağrısının şiddeti, hafif bir karın şişkinliği hissinden, ağır peritonit tablosuna kadar değişiklik gösterebilir (31,66). Atak esnasında genellikle kabızlık olmasına rağmen, hastaların %10-20’sinde ishal görülebilir. Oskültasyonda barsak seslerinin azaldığı ve direkt grafide ileusa işaret eden hava sıvı seviyesi görüldüğü bir akut karın tablosuyla da karşımıza çıkabilir (8,31,44,66). Atak sırasında cerrahi uygulanan hastada peritonda hiperemi ve az miktarda nötrofilden zengin eksuda vardır. Batın içindeki bu eksudaya bağlı olarak fibröz yapışıklıklar meydana gelirse mekanik ileus gelişebilir (54).

### **2.2.3. Eklem Bulguları**

Ateş ve karın ağrısının ardından en sık görülen üçüncü klinik bulgudur. Görülme sıklığı %25- 75 arasında değişmektedir (25,31). Eklem tutulumu Türk hastalarda %45-50 arasındadır(31,65). %70 olguda artrit, %30 olguda ise artralji şeklinde eklemlerde tutulum gözlenmektedir. Eklemlerdeki artrit; gezici karakterde olmayan, mono veya oligoartiküler tarzdadır. Genellikle eklemlerde yıkım yapmayarak kısıtlılığa neden olmaz ve sekel bırakmaz. Daha çok büyük eklemleri ve sıklıkla alt ekstremitte eklemlerini tutar. Eklemlerde meydana gelen ataklar birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Ayak bileğinde meydana gelen artrit olgularının %50'sinde ayak sırtında eritem gözlenir (67,68). Eklem tutulumu hastaların %95'inde akut artrit atakları şeklinde izlenirken, %5'inde kronik artrit olarak seyreder (69).

### **2.2.4. Göğüs Ağrısı**

Hastaların %30'unda göğüs ağrısı tanımlanmıştır (26). Göğüs ağrısı çoğunlukla tek taraflı olup, 24-72 saat devam etmektedir. Hastaların akciğer grafilelerinde geçici efüzyon görülmektedir. Bu efüzyona bağlı kostofrenik sinüste küntleşme meydana gelebilir ve nadiren ateletaziler oluşabilir (11,67). Tekrarlayan perikardit olguları, hastaların %0-5'inde bildirilmiştir. AAA perikarditi hastalığın geç dönemlerinde görülmektedir (11).

### **2.2.5. Erizipel Benzeri Eritem**

AAA'de erizipel benzeri eritem en belirgin cilt lezyonudur. Görülme sıklığı %3-46 arasında değişmektedir (70). Sıklıkla ateş ve bazen de artrit lezyonlara eşlik eder. Lezyonlar genelde 24-48 saat içerisinde geriler. Genellikle 18 yaş altındaki hastalarda daha sık görülür (8,44). En sık alt ekstremitede oluşmakla birlikte, özellikle bacağın ön yüzünde, ayak bileğinde, ayak sırtında görülür. Döküntüler tek taraflı pembe-mor renkli, yaklaşık 10-15 cm çapında, ciltten hafif kabarık eritem şeklindedir. Lezyonda gerginlik, ödem ve ısı artışı meydana gelir (11,69,70).

### **2.2.6. Kas Bulguları**

AAA'nın sık görülen bulgularından biride myaljidir ve hastaların %20'sinde görülür. Egzersiz ve uzun süre ayakta kalma sonrası ağrı ortaya çıkar, sıklıkla ciddi olmayıp birkaç saatten birkaç güne kadar devam edebilir. İstirahat veya nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAİ) bulguların düzelmesine yardımcı olur (72).



### **2.2.7. Uzamış Febril Miyalji**

Klinikte ateş yüksekliğiyle beraber kuvvet kaybına neden olan şiddetli kas ağrısı, karın ağrısı, sedimentasyon yüksekliği, lökositoz ve hiperglobulinemi görülmektedir (31,72). Genellikle eklem bulgusu uzamış febril miyaljide görülmez. Kas enzimleri, elektromiyografik incelemeler ve kas biyopsisi normal saptanmaktadır(28). Kolşisin tedavisine rağmen uzamış febril miyalji oluşabilir. Yüksek doz prednizolon tedavisi ile semptomlar geriler. Eğer hastalar tedavi edilmezlerse klinik şikayet 6 haftaya kadar uzayabilir (8,28,35,44,71).

### **2.2.8. Vaskülit**

Vaskülitler, AAA hastalığı ile birlikte görülme ihtimali en yüksek olan hastalık grubudur. AAA atağının klinik ve laboratuvar sonuçları, vaskülitte benzerlik gösterebilir. Bu nedenle vaskülit hem ayırıcı tanıda, hem de AAA ile birlikte olabileceği düşünülmelidir (69). AAA hastalığında sık izlenen Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve Poliarteritis nodosa (PAN) gibi bazı vaskülit tipleri AAA'yı taklit edebilir ve tanı karışıklığına sebep olabilir (8). Glomerulonefrit, AAA hastalarında nadiren oluşabilir. İnatçı proteinüri ile seyreden glomerulonefritli AAA hastalarının bazıları, yanlışlıkla amiloidoz tanısı alabilir. Akut orşit AAA hastalarında nadir gözükmemektedir (8).

Schwartz ve arkadaşları tarafından, Behçet hastalığının normal popülasyona göre AAA hastalarında daha sık olduğu gösterilmiştir (73). AAA ile Behçet hastalığının beraber görüldüğü hastaların etnik kökenlerine bakıldığında Türkler, Iraklılar ve Yahudilerin çoğunlukta olduğu görülmüştür (73). Yapılan bir çalışmada takip edilmekte olan Behçet hastalarının da bulunduğu ortak bir grupta, AAA mutasyonlarının Behçet hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (74).

### **2.2.9. Amiloidoz**

Amiloidoz, AAA hastalığının en ciddi komplikasyonu olup, ilk önce böbrekleri etkilemektedir. Bu hastalıktaki amiloidoz, sekonder AA tip amiloid için tipiktir. Amiloidoz sıklığı farklı etnik gruplara göre değişiklik gösterir. Türk toplumunda amiloidoz sıklığı %12.9 olarak bulunmuştur (8,30). Geç başlangıçlı AAA hastalığı, amiloidoz oluşturması açısından daha düşük bir risk taşımaktadır (30). Amiloidozun varlığı AAA hastalığının prognozunu belirleyen en temel özelliştir. Karaciğer tarafından üretilen SAA proteininin; enfeksiyon, malignite, doku hasarı, AAA atağı ve diğer inflamatuvar olaylar sırasında meydana gelen, akut

faz reaktanının yıkım ürünü olduğu tahmin edilmektedir (75,76). Proteinüri amiloidozun klinikte oluşan ilk bulgusudur (26,75). Proteinüri ilk zamanlarda nefrotik sendrom ve üremiye sebep olurken, daha sonrasında son dönem böbrek yetmezliğine veya böbrek nakline kadar ilerleyebilir. Kolşisin tedavisinin yaygın kullanılmaya başlanmasıyla birlikte AAA hastalarında amiloidoz daha düşük oranda görülmektedir. Çalışmalar amiloidoz oluşmasında etnik kökenin, kalıtımın ve çevre şartlarının etkili faktörler olduğunu göstermektedir (75,77,78).

Amiloid, organ ve dokularda yavaş yavaş birikir. Amiloidin böbreklerdeki birikimi organ disfonksiyonunun en belirgin örneğidir (26). Yapılan araştırmalar sürekli inflamasyona bağlı olarak organ ve dokularda SAA proteininin arttığını göstermektedir. SAA'da ki bu artış sekonder amiloidoza neden olup, amiloid proteinlerinin böbrek, bağırsaklar, dalak, karaciğer ve kemik iliği gibi organlarda birikim yapmasına neden olmaktadır (79). Tanı sırasında amiloidoz gelişmemişse, kolşisin tedavisi sonucunda ortalama yaşam süresi, sağlıklı bir kişi ile benzerdir (77). Kolşisin tedavisi atakları tamamen engellemese de, AAA'lı hastaların büyük bir kısmında amiloidoz gelişimini önlediği kanıtlanmıştır (80). Bu hastalarda kolşisinin tedavisi kullanılmaya başlamadan önce, birçok AAA hastasında 40 yaşına ulaşmadan amiloidoza bağlı kronik böbrek yetmezliği gelişmekte idi (79).

#### **2.2.10. Splenomegali**

Yapılmış olan çalışmalarda, hastalarda %30-40 oranında splenomegali, %3 oranında ise hepatomegali saptanmıştır (31). Splenomegali daha çok inflamasyona bağlı olarak görülürken, nadiren amiloid birikimine bağlı olarak görülebilir (27).

#### **2.2.11. Pelvik Tutulum**

Kadın hastalarda fertilizasyon olumsuz olarak etkilenebilir. İnflamasyona sekonder olarak gelişen pelvik yapışıklıklar ve abdominal ataklar sonucunda, abortuslar olabileceği düşünülmektedir (81,82).

#### **2.2.12. Skrotal Tutulum**

Skrotal inflamasyon erkek hastaların %5'inden daha azında tanımlanmıştır (26). Skrotal bölgede tek taraflı ağrı ve kızarıklıkla seyreden tunica vaginalisin inflamasyonuna bağlı olarak gelişen bir durumdur. Tekrarlayan akut skrotal ataklar sonucunda hidrosel

oluşabilmesiyle beraber, adezyon ve damarlarda strangülasyon sonucunda nekroz gelişip orşiektomiye kadar giden nadir vakalar da görülebilmektedir (83).

### **2.2.13. Nörolojik Tutulum**

AAA hastarında atak sırasında baş ağrısı görülebilir. Az da olsa bazı vakalarda meninks irritasyon bulgusu ve bununla beraber beyin omurilik sıvısında (BOS) protein ve hücre artışı saptanmıştır. Ayrıca elektroensefalografide (EEG) anormallikler ve febril konvüzyonlar bildirilen vakalar da bulunmaktadır (84). Nadiren aseptik menenjit gelişebilir. Tekrarlayan aseptik menenjitde gelişebilmektedir (84,85).



# AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

## BELİRTİ VE BULGULAR

### SIK GÖRÜLENLER

MEFV Mutasyonu olan hastalarda  
belirti ve bulgular (% Olarak)

%96 Ateş

%57 Plörezi

%2 Amiloidöz

%91 Steril  
Peritonit

%45 Artrit -  
Artralji

%13 Erizipel /  
Erizipel benzeri  
eritem

### DİĞERLERİ

Başağrısı

Aseptik  
menenjit

Perikardit

Splenomegali

Poliarteritis Nodosa  
Glomerülonefrit

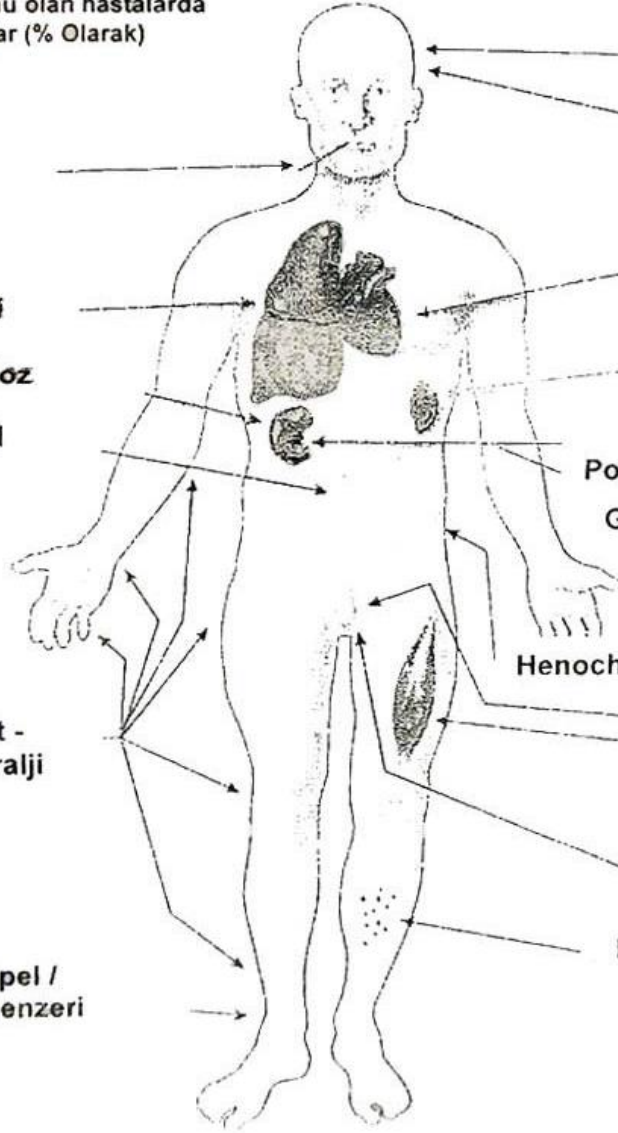
Henoch Schönlein purpura

Akut skrotum

Febril miyalji

Proteinüri

Purpura



Şekil 2.3. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular

### 2.3. Tanı

Tanının konulabilmesi için hastaların hem atağın olduğu dönemde, hem de atağın olmadığı dönemde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle klinik bulgular ve hasta takibi hekimlere tanı koymakta yardımcı olur.

Hastaların atak dönemlerinde tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem şikayetleri görülebilir. AAA için spesifik deri bulgusu erizipel benzeri lezyonlardır. Erizipel atak döneminde tek başına klinik bulgu olarak görülebilir. AAA 'da atak dönemleri genellikle 24-72 saat sürer ve atak sonrasında hasta tamamen normale döner. Bazı vakalarda tipik olarak yaşanan atak kliniği görülmez. Semptomların daha hafif seyrettiği atipik olgularda tanı koymakta güçlük çekilebilir. Ancak şikayetlerin çocukluk döneminde başlangıç göstermesi, klinik şikayetlerin belli zaman aralıklarında tekrar etmesi, atakların olmadığı dönemde hastanın semptomlarının ve laboratuvar bulgularının normal düzeylere dönmesi, klinik izlemde dikkati çeken bulgulardır. Ayrıca anne baba arasında akrabalık olması, aile içinde benzer şikayetleri sahip olan birey öyküsü olması, akut apandisit ön tanısı ya da bu ön tanı ile yapılan girişimsel cerrahi öyküleri olması tanıya yardımcıdır. Tanı aşamasında hastanın etnik kökenine de dikkat edilmelidir. Bu konu üzerinde yıllardır çalışmalar yapan araştırmacılar, hekimlere tanıda kolaylık olması amacı ile sistematik yaklaşımlı AAA tanı kriterleri belirlemişlerdir (13).

1998'de Avi Livneh ve arkadaşları tanısı AAA olan büyük bir hasta grubu ile AAA 'ya benzerlik gösteren hastalıkları olan bireylerde yaptıkları bir çalışmada yeni tanı kriterleri yayınlamışlardır (64). Günümüzde en sık kullanılan kriterler Tel Hashomer tanı kriterleridir (64,86). Kısa süreli serözit ve ateş ataklarının varlığı, amiloidoz gelişimi ve kolşisin tedavisine cevap alınması esas alınarak Tel Hashomer tanı kriterleri oluşturulmuştur (64,87,88). Ancak Tel Hashomer kriterleri, kolşisin tedavisine cevap vermeyen hastalarda ve fenotip 2 vakalarında tanı koymada güçlükler neden olabilir, fakat minör kriterleri AAA tanısını koymada hekimlere yardımcı olabilir (35). Bundan dolayı Yalçınkaya ve ark. 2009 yılında yapmış oldukları bir çalışmada çocukluk çağındaki hasta grubunda yeni tanı kriterleri belirlemiş ve Tel Hashomer tanı kriterleri ile kıyaslamışlardır. Bu çalışmada, Yalçınkaya ve arkadaşlarının bulmuş oldukları tanı kriterlerinin 5 tanesinden 2'sinin var olması durumunda testin sensitivite ve spesifitenin daha yüksek olduğunu gösterir (89).

**Tablo 2.2:** AAA'da Tel Hashomer Tanı Kriterleri (64,87,88)

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1. Serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları	1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Predispozan hastalığın olmadığı AA tip amiloidoz	2. Erizipel benzeri eritem varlığı
3. Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt alınması	3. Birinci derece akrabalarında AAA varlığı

AAA'da Tel Hashomer kesin tanı kriterlerinin karşılanması için 2 major kriter veya 1 major + 2 minör kriter olması gerekir. Tel Hashomer olası tanı kriterlerinin karşılanması için 1 major + 1 minör kriter gereklidir

**Tablo 2.3:** Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri (89)

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

Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterlerinden en az 2 kriter gereklidir.

## 2.4. Hastalık Ağırlık Skorlaması

AAA hastalığının klinik ciddiyetini değerlendirmede kullanılan skorlama Pras ve arkadaşlarının yapmış olduğu skorlama sistemidir (59). Bu skorlama sistemi kriterlerinde hastalığın başlangıç yaşı, aylık atak sayısı, artrit özelliği, erizipel benzeri eritemin varlığı, amiloidoz varlığı ve kullanılan kolşisin dozuna göre hastalara belirli puanlar verilmektedir. Puanlama sonucuna göre hastalık 3-5 puan hafif, 6-8 puan orta, 9 ve üzeri puan ciddi olarak sınıflanmıştır (59,90,91).

**Tablo 2.4:** Pras hastalık şiddet skorlaması (59,90,91)

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

## 2.5. Ayırıcı Tanı

Atak dönemlerinde oluşan yüksek ateş ve karın ağrısı, özellikle akut apandisit başta olmak üzere tüm akut batın tabloları ile karışabilir. Karın ağrısı ataklarının tekrar etmesi, tekrarlayan pankreatit ve porfiri ile karışmasına neden olabilir. Tekrarlayan plevral ataklar pulmoner emboli, sistemik lupus eritematozus (SLE) veya enfeksiyöz hastalıklarla karışabilir. Eklem bulgularının varlığında palindromik romatizma, septik artrit ve kristal artropatiler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Çocukluk döneminde, Juvenil İdiopatik Artrit, Akut Romatizmal Ateş, SLE, PAN ve HSP gibi hastalıklarda tanıyı koyarken düşünülmelidir (92).

AAA özellikle çocuk yaş grubunda yalnızca artrit atakları ile bulgu verebilir. Doğu Akdeniz ülkelerinde beta hemolitik streptokok enfeksiyonunun sık görülmesi, AAA hastalarına yanlılıkla ARA tanısının konulmasına neden olabilmektedir (93). Bundan dolayı yanlış tanı ve tedavi alan hastaların asıl tedavilerinin gecikmesinden dolayı çoğunda amiloidoz sıklığı daha da yükselir.

AAA dışında diğer kalıtsal tekrarlayan ateş sendromları arasında; Tümör Nekroz Faktör Reseptör İle İlişkili Periyodik Sendromu (TRAPS), Hiperimmunoglobulin D Sendromu (HIDS), Muckle–Wells Sendromu (MWS), Ailesel Soğuk Ürtikeri (FCU), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Eklem Sendromu (CINCA) ve Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati (PFAPA) Sendromu yer almaktadır. AAA'nın ayırıcı tanısında bu hastalıkları düşünmek gerekmektedir (8,35,44,94).

### 2.5.1. Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş (TRAPS) Sendromu

Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan TRAPS, TNF-alfa reseptörünü kodlayan gendeki (TNFRSF1-A) mutasyon sonucu meydana gelir (95,96). Hastalığın klinik bulgularında karın ağrısı, kas ağrısı ve gezici tarzda raş gözlenir. Atak dönemlerinde ise göğüs ağrısı, skrotal ağrı, artrit, konjunktivit ve periorbital ödem oluşabilir. Eskiden Ailesel İrlanda Ateşi olarak adlandırılan TRAPS atakları AAA ataklarına göre daha uzun sürmektedir. Atak süresi genellikle 1 haftadan daha uzun olup, 3 haftaya kadar sürebilir (97). Tedavisinde kortikosteroid, etanersept, IL-1 blokerleri kullanılmaktadır.

### 2.5.2. Hiperimmünoglobulin D Sendromu (HIDS)

HIDS otozomal resesif kalıtımla geçiş gösteren bir hastalıktır. Klinikte ateş, karın ağrısı atakları, artrit ve cilt erupsiyonu ile karakterizedir. Hastalığın mevalonat kinazı (MVK) kodlayan gendeki mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak bazı hastalarda altta



yatan genetik neden hala net olarak anlaşılamamıştır (98). HIDS çoğunlukla Batı Avrupa ülkelerinde görülmekte olup, devamlı yüksek olan IgD seviyeleri ve ataklar sırasında idrarda MVA'nın yüksekliği ile karakterizedir. Ayrıca servikal bölgede lenf nodunun olması, simetrik oligoartrit ve yaygın cilt döküntülerinin olması ile de AAA'dan ayırt ettirebilmektedir (8,35). Ayırıcı tanıda moleküler analiz yapılması ve kolşisin tedavisine yanıtın değerlendirilmesi de yardımcıdır (44).

### **2.5.3. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit (PFAPA)**

PFAPA 3-5 gün ateş ataklarının olması ve bu atakların aylık tekrarlaması ile görülmektedir. Ateş ile beraber aftöz stomatit, faranjit ve servikal lenfadenopati görülebilmektedir. Ağız içinde oluşan aftöz yaralar çok belirgin olup ağrılıdır. Atak dönemlerinde akut faz reaktanlarında artış görülmektedir. Atak sırasında tek doz 2 mg/kg prednizolon tedavisi hastalık bulgularının düzelmesine yardımcı olmaktadır (65,99).

### **2.5.4. Kryopyrin İlişkili Periodik Sendrom (CAPS)**

Muckle-Wells sendromu (MWS), Ailesel Soğuk Ürtiker (FCU), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Artiküler Sendrom (CINCA) tek bir grubu oluşturmakta ve kryopyrin ilişkili periyodik sendrom (cryopyrin associated periodic syndrome; CAPS) olarak adlandırılmaktadır (8). Bu hastalıkların ortak bulgusu tekrarlayan ürtikeryal döküntüdür. FCU'da atak bir günden kısa sürer ve cilt döküntüsü soğuğa maruz kaldıktan birkaç saat sonra ortaya çıkar. MWS'de ataklar genellikle 1-2 gün sürer. Ateş ve ürtiker semptomlarına artrit, renal amiloidoz ve sağırlık eşlik edebilir. CINCA ise yenidoğan döneminde başlangıç gösteren daha ciddi bir hastalıktır. Yenidoğan döneminde oluşan cilt döküntüsü, nörolojik hastalık ve artrit ile ilişkilidir. Karakteristik özelliği patellada ve büyüme kıkırdaklarında hipertrofi olmasıdır. Körlük ve işitme kaybı eşlik edebilir. Kendine özgün dismorfik yüz görünümü vardır (8).

## **2.6. Tedavi**

Günümüz tedavisinde kullanılmakta olan kolşisin AAA hastalarında atakların azalmasını sağlayarak tüm hastalarda amiloid gelişimini önlemektedir. İlk kez 1972 yılında Stephen Goldfinger tarafından uzun süreli kolşisin kullanımının AAA'lı hastalarda atakları engellediği gösterilmiştir (100). Bitkisel kökenli bir fenantren derivesi olan kolşisin, mitoza metafazda etki göstererek hücre bölünmesine engel olur, monosit ve nötrofillerin

kemotaksisini azaltır. Lökosit cAMP düzeyinde artış sağlayarak lizozomal degranülasyonu inhibe eder ve hücre duvarını sağlamlaştırır. Akut faz proteini olan SAA'nın düzeyini azaltır (28,101,102). Düzenli kolşisin tedavisi AAA hastalarının büyük bir kısmında atakların sayısını ve şiddetini azaltmaktadır (69,77).

Kolşisinin etkin olabilmesi için ömür boyu kullanılması zorunludur (28). Kolşisin tedavisine; yaşına ya da vücut ağırlığına bakılmaksızın 1 mg/gün ile başlanır. Doz artışı, remisyon sağlanana kadar 0.5 mg/gün artışlarla 1.5 mg veya 2 mg'a kadar yükseltilebilir. Dozu 1.5 mg ve daha yüksek hastalar tedavilerini gün içinde ikiye bölerek alabilirler, ancak tedaviye uyum için tek doz 1.5 mg/gün olarak alınması daha uygundur (26,65). Vücut ağırlığı veya yüzey alanına göre dozların ayarlanması gerektiğini önerenler de vardır (65). Vücut yüzey alanı 1 m<sup>2</sup> den daha büyük olan çocuklarda, erişkin dozu bölünmüş dozlarda kullanılabilir (77). Kolşisinin çocuklardaki etkin dozu 0.02-0.03 mg/kg/gün (maksimum 2 mg/gün)'dür (71,103).

Düzenli olarak kullanılan kolşisin tedavisi ile AAA hastalarının %65'inde atakların tam remisyonla sonuçlandığı saptanmıştır. Bununla beraber, hastaların %30'luk kısmında atak sıklığında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Tedavi edilmiş olan hastaların %5'inde atak sıklığı ve şiddeti değişmeden kalmaktadır. Ancak bu hastalarda amiloidoz gelişimini önlemek amacıyla 2 mg/gün kolşisin tedavisine devam edilmektedir (65). Amiloidoz tanı hastalara ve renal amiloidozu olan hastalara 2 mg/gün dozunda kolşisin verilmelidir. Ayrıca böbrek nakli yapılmış olan sekonder amiloidozlu hastalarda da kolşisin tedavisine devam edilmelidir (69).

Kolşisin ve metabolitleri vücuttan idrar ve safra yoluyla atılmaktadır (71). Kolşisin yan etkileri oldukça nadir görülen ve görülünce de hafif seyreden nispeten güvenli bir ilaçtır. En sık karşılaşılan yan etkileri gastrointestinal kramp, karın ağrısı, ishal ve mide bulantısıdır. Bu yan etkiler özellikle yüksek dozlar kullanıldığında ortaya çıkar (26,65,71,77,102). AAA'ya bağlı artrit tedavisinde, kolşisinin yanına ek olarak NSAİ ilaçlar eklenmelidir (28). Kolşisin tedavisine yanıt alınamayan hastalarda, intravenöz kolşisin, interferon-alfa (IFN-a) tedavisi kullanılabilir (26,65,71). Anti-TNF ve IL-1 antagonistleri, alternatif tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır (102). Etanersept, İnfliksimab kullanımının atak dönemlerinde fayda sağladığı gösterilmiştir. Talidomid küçük bir hasta grubunda etkili olmasına rağmen, periferik nöropati ve teratojenite gibi ciddi yan etkilerinden dolayı kullanımını sınırlandırmıştır (26,102).

AAA hastalarında kalıcı proteinüri, diyaliz tedavisi veya son dönem böbrek hastalığı mevcut olduğu durumlarda, kolşisin tedavisine en az 2 mg/gün ile devam edilmelidir (2). İlaç dozu çoğunlukla iyi tolere edilebilmesine rağmen diyare, bulantı, kusma, laktoz intoleransı, miyopati, nöropati, pansitopeni ve döküntü gibi yan etkiler görülebilmektedir. İlaç kullanımının infertiliteye, abortus ya da ölü doğuma neden olmadığı saptanmıştır (31,104). Kolşisin tedavisinin büyüme ve gelişme üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmektedir (105,106). Kolşisinin gebelerde kullanımı hakkında az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu nedenle teratojenik ve mutajenik etkilerine dair net veriler bulunmamaktadır. Günümüzde, gebelikte genel yaklaşım kolşisin kullanımına devam edilmesi ve ilaç dozunun 0.5-1 mg/gün'e kadar düşürülmesi, mümkünse amniosentez yaptırılması yönündedir (107,108).

Atak dönemlerinde tedavide bazı semptomatik yaklaşımlar uygulanmaktadır. Hafif semptomlarla olan ataklarda NSAİ ilaçlar tedavide etkili olmakla birlikte, ağır ataklarda opioidlerin kullanılması gerekebilir. Atak tedavisinde steroidlerin yeri bulunmamaktadır. Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada kolşisin tedavisine rağmen atakları devam eden hastalarda, interferon alfa'nın yarar sağlayabileceği gösterilmiştir (106). Atak dönemlerinde kolşisin dozunun arttırılmasının hastanın şikayetlerini azaltmadığı görülmüştür (106,107).

Kolşisin tedavisine dirençli vakalar için alternatif tedavi yöntemleri arayan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI), interferon alfa (INF $\alpha$ ), haftalık intravenöz kolşisin tedavileri, anti-IL-1 (Anakinra) ve anti-TNF (etanercept, talidomide, infliximab) gibi tedavi yöntemleri uygulanmıştır (59,106,109).

İV kolşisin tedavisinin yüksek toksisite riski olmasına rağmen atak şiddeti ve sıklığını azaltması amiloidoz gelişmesini önlemesi açısından en uygun ilaçtır. Uzun dönem kullanıldığında güvenli olduğu kanıtlanan kolşisine alternatif tedavi yöntemleri hala geliştirilememiştir (107,110,111,112).

## **2.7. Laboratuvar**

Hastalığın klinik bulgularıyla beraber, akut faz reaktanları olan eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit, fibrinojen ve C-reaktif protein gibi laboratuvar bulgularında artış olur. Akut faz reaktanlarındaki artışın, atak dönemleri dışında da oluşması, sürekli devam eden bir subklinik inflamasyon olduğunu gösterir. Akut faz reaktanlarının yanına atak döneminde serum amiloid A proteini (SAA), interlökin-1 $\beta$ , interlökin-6, tümör nekrozis faktör-alfa gibi bazı inflamatuvar

mediyatörler yükselmektedir (75,112). IL6 AAA tanısı olmayan grupla karşılaştırıldığında, ataklar arasındaki dönemde de yüksek olarak saptanmıştır.

Amiloidoz gelişmiş hastalarda akut faz reaktanlarında görülen artış daha abartılıdır. Amiloidoz, mikroalbuminüri ve proteinürinin görülmesiyle daha erken bulgu verir. AAA ataklarında mikroskopik hematüri görülebilir ve atağın devamında gaytada gizli kan saptanabilir (54). Ayrıca AAA hastalarının serozal sıvılarında C5a inhibitör aktivitesinde azalma saptanmıştır (114).

Eklem sıvısının viskozitesinde azalma görülebilir. Sinovyal sıvıdaki lökosit sayısı değişkenlik göstermekle beraber bazen lökosit sayısı septik artriti düşündürecek kadar yüksek olabilir. Ancak kültürde üreme olmaması, sinovyal biyopside nonspesifik bulgular olması ile ayırtdılır. AAA hastalarının atak sırasında incelenen peritoneal veya plevral sıvı, fibrin, protein ve lökosit zengin steril bir eksuda niteliğine sahiptir. Bu dönemde nonspesifik radyolojik bulgular yani akciğer grafisinde plevral efüzyon, ayakta direk karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Akut artrit, yumuşak doku şişliği ve geçici osteoporoz meydana gelebilir. Kalça eklemi tutulumu kronikleştiğinde aseptik nekroz, eklem aralığında daralma, skleroz gibi bulgular oluşabilir (54).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza İnönü Üniversitesi Etik Kurulundan ve İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etik Kurulundan 28.08.2016 tarihinde 2016/9-30 sayılı kararı ile izin alınarak başlandı (EK 1)

Bu çalışmada Retrospektif Tanımlayıcı olarak planlandı ve çalışmaya 2006-2015 yılları arasında Malatya ve çevre illerden, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nefroloji ve Romatoloji polikliniği'ne başvuran, klinik olarak Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış, kolşisin tedavisi başlanan ve takibe alınan toplam 427 hasta katıldı.

Olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaşları, cinsiyetleri, boy ve ağırlıkları, doğum yeri, özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri, başvuru anındaki yakınma ve klinik bulguları, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, MEFV gen mutasyon analizi sonuçları, kontrol değerlendirme esnasındaki yakınmaları ve bulguları, almakta oldukları tedavilere ait bilgiler kaydedildi ve irdelendi. Hastaların ilk atak yaşı ve tanı aldıkları tarihlere göre yaşları not edildi. Hastaların soygeçmiş bilgilerindeki akrabalık durumu belirtildi. Laboratuvar bulgularından başvuru esnasında veya tanı aşamasında yapılanlar kaydedildi.

Tam kan sayımında değerlendirilen parametreler; beyaz küre sayısı (WBC),hemoglobin (Hgb), hematokrit(Hct), ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım hacmi (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit sayısı (Plt) idi. Biyokimya testlerinde bakılan parametreler; Glukoz (Glu), Üre, Kreatinin, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST), Alkalen Fosfataz (ALP), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Sodyum (Na), Potasyum (K), Kalsiyum (Ca) ve Fosfor (P) idi. Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH), C-Reaktif Protein (CRP), Fibrinojen düzeyleri ise pozitif akut faz reaktanları arasında bakılan parametrelerdi.

Bütün hastaların dosyasında bulunan idrar analizi sonuçları ve MEFV gen mutasyon sonucu ile, almakta oldukları kolşisin tedavisinin dozu ve tedaviye kaç yıldır devam ettiği kaydedildi.

Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından düzenlenmiş olan tanı kriterleri ile hastalar değerlendirildi. Yalçinkaya kriterleri 2009 yılında geçerlilik ve güvenilirliği yapılarak belirlediği 5 kriter ile hastalar değerlendirildi (89).

**Tablo 3.1** : Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçınkaya kriterleri (89)

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

### **3.1.Araştırmanın Tipi:**

Retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak planlandı.

### **3.2.Araştırmanın Evreni:**

Bu çalışmada 2006-2015 yılları arasında Malatya ili ve çevresinden, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Kliniği'ne başvurmuş, klinik olarak AAA tanısı almış, kolşisin tedavisi başlanmış ve bu yıllar arasında takip edilmiş olan hastalardan oluşturuldu.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve/veya medyan (min-maks) ile verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro - Wilk testi ile yapıldı. Analizlerde, bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, ikiden çok bağımsız grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi sonrası çoklu karşılaştırmalar ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik veri tipleri arasında ilişki olup olmadığı Pearson Ki-Kare veya Yates'in Süreklilik Düzeltmesi testi ile incelendi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Olguların Demografik Özellikleri

Çalışma grubumuzda, 2006-2015 yılları arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji ve Romatoloji polikliniğinde değerlendirilerek AAA tanısı almış 427 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

AAA tanısı alan 207 kız (%48.5) ve 220 erkek (%51.5) toplam 427 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların tanı yaşı ortalaması;  $7.728 \pm 3.728$  yıl (min.-maks.: 1.0-17.0), şikayetlerinin başlangıç yaş ortalaması  $5.770 \pm 3.583$  yıl (min.-maks.: 0.0-16.0) idi. Hastaların şikayetlerinin başlangıcı ve tanı konulması arasında geçen süre, tanı gecikme süresi olarak ifade edildi ve hastalarda  $1.977 \pm 1.823$  (min.-maks.:0.0- 15) yıllık tanı gecikme süresi mevcuttu.

Hastalığın tanı alma yaşı değerlendirilmek üzere 3 gruba bölündü. Olguların tanı almalarına göre yaş dağılımı tablo 4.1' de verilmiştir .

**Tablo 4. 1:** Olguların Tanı Alma Yaşlarına Göre Dağılımı

TANI YAŞI	n (Sayı)	% (Yüzde)
5 yaş altı	136	31.8
5-10 yaş	183	42.8
10 yaş üstü	107	25

Hastalarda şikayetlerin başlama yaşı dört grup halinde değerlendirildiğinde 2 yaşından küçük 82 (%19.4), 2-5 yaş arası 146 (%34.4), 6-10 yaş 146 (%34.4), 10 yaş üstü 50 (%11.8) kişi olduğu bulundu. Hastaların ilk atak şikayetleri %68.8 ile çoğunlukla 2-10 yaş arasında olduğu görüldü.

Hastalarda tanı gecikme süresine bakıldığında 2 yıldan kısa sürede 329 (% 77.2) , 2-5 yıl arası 75 (%17.6), 5 yıldan fazla sürede 22 (%5.2) kişi olarak saptandı. Hastalara tanı konulması çoğunlukla 2 yıldan kısa süre olarak saptandı.

Toplam 427 hastanın doğum yerleri değerlendirildiğinde Malatya 324 (% 75.7) hasta ile ilk sırada yer almaktaydı. Bunun devamında Kahramanmaraş'dan 35, Adıyaman'dan 30,

Bingöl'den 15, Muş'dan 6, Elazığ'dan 5 ve diğer yerlerden 12 olarak bulundu. Doğum yeri Malatya olan hastaların ortalama tanı yaşı 7.787 yıl ve tanı süresi 1.920 yıl idi. Şikâyetleri en küçük yaşta başlayan hasta grubunu, ortalama 4.843 yıl ile Kahramanmaraş doğumlu hastalar oluşturdu. Tanı gecikme süresi 2.614 yıl ile en çok Kahramanmaraş doğumlu hastalar olarak bulundu. Tanı yaşı 8.067 yıl ile en yüksek Bingöl doğumlu hastalar oldu. Doğum yerlerine göre klinik şikâyetlerin ortalama başlangıç yaşı, ortalama tanı yaşı ve tanı süresi dört ilde değerlendirilmiş ve tablo 4. 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2:** Olguların Doğum Yerlerine Göre Şikâyetlerin Ortalama Başlangıç Yaşı, Tanı Yaşı, Tanı Süresinin Değerlendirilmesi

İL	Şikâyetlerin ortalama başlangıç yaşı	Tanı yaşı	Tanı süresi
MALATYA	5.886	7.787	1.920
KAHRAMANMARAŞ	4.843	7.400	2.614
ADİYAMAN	5.900	7.817	1.917
BİNGÖL	5.967	8.067	2.100

Çalışmaya alınan olgulardan 24 (% 5.6) kişinin anne babasında akrabalık mevcuttu. Aileler, AAA hastalığı açısından sorgulandığında hastaların 182'inde (%42.7) ailede AAA öyküsü vardı. Hastaların ailesinde amiloidoz olanların sayısı 8 (%1.9) idi.

#### 4.2. Olguların Klinik Özellikleri

Yapılan değerlendirmede veriler hem tanı anında, hem de takip ve tedavi altındayken not edilmiştir. En sık görülen yakınmalar karın ağrısı (%95.1), ateş (%85.4), artralji (%58.7) olarak tespit edildi. Bunları artrit (%10.5), myalji (%10.1) izledi. Döküntü/Erizepel 15 (%3.5) kişide izlendi. Hastaların 19'unda (%4.5) appendektomi yapılmış idi. Hastaların klinik semptom, bulgu ve yakınmalarının oranını gösteren tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.3'de verilmiştir.



**Tablo 4. 3:** Hastaların Klinik Semptom, Bulgu ve Yakınmalarının Sıklık ve Yüzdesi

Semptom ve bulgular (n=426)	Var/Yok*	Bilinmeyen/Eksik Veri**	Sıklık (%)
Karın ağrısı	405 / 21	1	95.1
Ateş	364 / 62	1	85.4
Artrit	44 / 377	6	10.5
Artralji	250 / 176	1	58.7
Göğüs ağrısı	6 / 420	1	1.4
Myalji	43 / 383	1	10.1
Döküntü/Erizepel	15 / 411	1	3.5
Kabızlık	12 / 414	1	3.1
İshal	13 / 413	1	3.1
Proteinüri	9 / 416	2	2.1
Hepatosplenomegali	9 / 417	1	2.1
Amiloidoz	0 / 425	0	0
Appendektomi	19 / 407	1	4.5

\* Semptom, bulgu veya yakınmaları olan ve olmayan hastaların sayısı

\*\* Sistemde kayıtlı verisi olmayan veya eksik olan hastaların sayısı

Çalışmaya alınan hastaların atak sıklığı yıllık olarak değerlendirildi. Yıllık atak sıklığı en sık 0-12 atak ile 288 (%67.6) hastada görüldü. Hastaların yıllık atak sayısı ve sıklığı tablo 4.4'de verilmiştir.

**Tablo 4. 4:** Hastaların Yıllık Atak Sıklığının Dağılımı

Atak sıklığı (n= 426 )	Hasta sayısı	Sıklık yüzde (%)
0-12 atak/yıl	288	67.6
13-24 atak/yıl	86	20.2
25-36 atak/yıl	27	6.3
>36 atak/yıl	25	5.9

Olgularda, AAA'ya eşlik eden ek hastalıklar araştırıldığında, idrar yolu enfeksiyonu 25 hasta ile ilk sırada yer almakta idi. İdrar yolu enfeksiyonu en az bir kez klinisyen tarafından laboratuvar destekli tanı konmuş ve tedavi başlanmış hasta grubunu oluşturmaktadır. Henoch-Schönlein purpurası (HSP) toplam 4 hastada, çölyak ve ankilozan spondilitde ikişer hastada görüldü. Kolşisin tedavisi sırasında ise toplam altı hastada ilaca bağlı ishal yan etkisi ortaya çıktı. AAA hastalarına eşlik eden diğer hastalıklar öyküsü ile ilgili veriler Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5:** AAA Hastalarına Eşlik Eden Ek Hastalıklara Ait Sıklıklar

Hastalık veya durum (n=296)	Hasta sayısı	Sıklık yüzde (%)
İDRAR YOLU ENFEKSİYONU	25	5.8
ASTİM	7	1.63
HSP*	4	0.93
HİDRONEFROZ	4	0.93
ENÜREZİS NOKTURNA	4	0.93
GASTRİT	4	0.93
EPİLEPSİ	3	0.70
HİPOTROİDİ	3	0.70
TALASEMİ MİNÖR	2	0.46
ANKİLOZAN SPONDİLİT	2	0.46
ÇÖLYAK	2	0.46
GLANZMAN TROMBOSİTOPENİSİ	1	0.23
KRİPTOJENİK SİROZ	1	0.23
JİA**	1	0.23
FAKTÖR 7 EKSİKLİĞİ	1	0.23
DM TİP 1***	1	0.23
HİPERTANSİYON	1	0.23
* HSP (Henoch-Schönlein purpurası) **JİA (Jüvenil İdiyopatik Artrit) ***DM TİP 1 (Diabetes Mellitus)		

Olgular 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 olanlar ciddi hastalık olarak değerlendirildi. Bu sınıflamaya göre; 202 (%47.3) hasta hafif, 211 (%49.4) hasta orta ve 14 (%3.3) hasta ağır AAA hastası olarak saptandı. Hastalık ağırlık skoru her hasta için ayrı ayrı hesaplandı. En düşük skor 3, en yüksek skor 11 olup ortalama ağırlık skoru 5.67 olarak bulundu.

Kız ve erkek hastalar için ortalama ağırlık skoru 6 olarak hesaplandı ve hastaların cinsiyetlerine göre ağırlık skorunun karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. (p=0.865)

**Tablo 4.6:** Cinsiyet- Ağırlık Skoru İlişkisi

	CİNSİYET				p
	kız		erkek		
Ağırlık skoru	Ortanca (Medyan)	(Min-max)	Ortanca (Medyan)	(Min-max)	
	6	(3-11)	6	(3-10)	0.865

Hastaların mutasyon ağırlık skoru sonuçları tablo 4.7’de verilmiştir.

**Tablo 4.7:** Mutasyon-Ağırlık Skoru İlişkisi

Mutasyon	Homozigot		Heterozigot		Birleşik Mutasyon	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
Ağırlık skoru	6.13	1.57	5.56	1.23	5.73	1.19

Ağırlık skoru açısından mutasyon grupları arasında farklılık olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (**p=0.031**) Ancak bu farklılığı oluşturan grubu bulmak için Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U Testi ile çoklu karşılaştırma bakıldı ve sonucunda ağırlık skoru açısından heterozigot ile homozigot gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. (**p=0.028**)

**Tablo 4.8:** Mutasyon -Ağırlık Skoru Karşılaştırması

	<b>Mutasyon</b>								
<b>Ağırlık skoru</b>	Homozigot			Heterozigot			Birleşik Mutasyon		
	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.
	6.0	4.0	11.0	6.0	3.0	9.0	6.0	3.0	10.0
<b>P</b>	<b>0.031</b>								

**P=0.031 (p<0.05)****Tablo 4.9 :** Çoklu Karşılaştırma Sonrası Oluşan P Değerleri

<b>Grup 1 –Grup 2</b>	<b>p</b>
Heterozigot- Birleşik Mutasyon	0.771
Heterozigot - homozigot	<b>0.028</b>
Birleşik Mutasyon - homozigot	0.487

Hepatosplenomegalisi olan olgularla hastalık ağırlık skoru karşılaştırıldığında arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.( p= 0.453)

Çalışmamızdaki olguların mutasyon özelliklerine baktığımızda 216 (%51) heterozigot, 71 (%17) homozigot, 99 (%23) birleşik mutasyon bulundu. 41 (%9) hasta ise mutasyon saptanmayanlar/bilinmeyenleri oluşturmaktaydı.

Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında belirledikleri ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve ailede AAA öyküsü kriterlerini sırasıyla mutasyon özellikleriyle karşılaştırıldı. Çalışmamızda ateş kriterini mutasyonlar ile karşılaştırdığımızda arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p=0.469 )

**Tablo 4.10:** Genetik Özelliklerinin Ateş Semptomu ile Karşılaştırılması

Genetik yapı	ATEŞ			p
	var	yok	toplam	
Homozigot hastalar	57 (%80.3)	14 (%19.7)	71	0.469
Heterozigot hastalar	187 (%86.6)	29 (%13.4)	216	
Birleşik Mutasyon	83 (%84.7)	15 (%15.3)	98	
Mutasyon saptanamayanlar	37 (%90.2)	4 (%9.8)	41	
Toplam	364 (85.4%)	62 (%14.6)	426	

Çalışmamızda karın ağrısı kriterini mutasyonlar ile karşılaştırdığımızda arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p=0.535)

**Tablo 4.11:** Genetik Özelliklerinin Karın Ağrısı Semptomu ile Karşılaştırılması

Genetik yapı	KARIN AĞRISI			p
	var	yok	toplam	
Homozigot hastalar	67 (%94.4)	4 (%5.6)	71	0.535
Heterozigot hastalar	204 (%94.4)	12 (%5.6)	216	
Birleşik Mutasyon	93 (%94.9)	5 (%5.1)	98	
Mutasyon saptanamayanlar	41 (%100)	0	41	
Toplam	405	21	426	

Çalışmamızda göğüs ağrısı kriterini mutasyonlar ile karşılaştırdığımızda arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p=0.165)

**Tablo 4.12:** Genetik Özelliklerinin Göğüs Ağrısı Semptomu ile Karşılaştırılması

Genetik yapı	GÖĞÜS AĞRISI			
	var	yok	toplam	p
Homozigot hastalar	3 (%4.2)	68 (%95.8)	71	0.165
Heterozigot hastalar	2 (%0.9)	214 (%99.1)	216	
Birleşik Mutasyon	1 (%1.0)	97 (%99.0)	98	
Mutasyon saptanamayanlar	0	41 (%100)	41	
Toplam	6	420	426	

Çalışmamızda artrit kriterini mutasyonlar ile karşılaştırdığımızda arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. (**p=0.045**)

**Tablo 4.13:** Genetik Özelliklerinin Artrit Semptomu ile Karşılaştırılması

Genetik yapı	ARTRİT			
	var	yok	toplam	p
Homozigot hastalar	14 (%19.7)	57 (%80.3)	71	<b>0.045</b>
Heterozigot hastalar	19 (%9.0)	192 (%91.0)	211	
Birleşik Mutasyon	8 (%8.2)	90 (%91.8)	98	
Mutasyon saptanamayanlar	3 (%7.3)	38 (%92.7)	41	
Toplam	44	377	421	

Çalışmamızda AAA hastalarının aile öyküsü ile mutasyonlar arasında ilişki olup olmadığını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. (**p=0.003**)

**Tablo 4.14:** Genetik Özelliklerinin Ailede AAA Olması ile Karşılaştırılması

Genetik yapı	AİLEDE AAA OLMASI			p
	var	yok	toplam	
Homozigot hastalar	35 (%49.3)	36 (%50.7)	71	<b>0.003</b>
Heterozigot hastalar	92 (%42.6)	124 (%57.4)	216	
Birleşik Mutasyon	48 (%49.0)	50 (%51.0)	98	
Mutasyon saptanamayanlar	7 (%17.1)	34 (%82.9)	41	
Toplam	182	244	426	

Yalçinkaya ve arkadaşları 2009 yılında yapmış oldukları bir çalışmada çocukluk çağındaki hasta grubunda yeni tanı kriterleri belirlemişler. Yalçinkaya ve arkadaşlarının bulmuş oldukları tanı kriterlerinin 5 tanesinden 2'sinin var olması AAA tanısının konulmasında sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında belirledikleri ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve ailede AAA öyküsü kriterlerine göre hastalarımızı değerlendirdik. Toplam iki kriteri olan 261 (%61.1), üç kriteri olan 143 (%33.5), dört kriteri olan 3 (%0.7) olgu vardı. Çalışmada tüm kriterleri karşılayan hasta olmamakla birlikte tanı kriterini karşılamayan 20 (%4.7) hasta vardı. Tel Hashomer tanı kriterlerine göre hastalarımızı değerlendirdiğimizde kesin tanı kriterini karşılayan 346 kişi, olası tanı kriterlerini karşılayan 65 kişi, tanı kriterini karşılamayan 16 kişi saptanmıştır.

**Tablo 4.15:** Tel Hashomer Tanı Kriterlerine Göre Değerlendirme

Kesin tanı	n (Sayı)	% (Yüzde)
≥ 2 major	325	76
1 major + ≥ 2 minör	21	5
Olası tanı	n	%
1 major + 1 minör	65	15
Tanı kriterlerini karşılamayan	n	%
	16	4
Toplam	427	

Bu verilere göre; Yalçinkaya kriterlerini, Tel Hashomer kriterleri ile karşılaştırdığımızda her ikisinde de kriterleri karşılamayan hasta sayısı 14, her ikisinde de kriterleri karşılayan hasta sayısı 405 olarak saptandı. Yalçinkaya kriterlerini Tel Hashomer kriterleri ile karşılaştırdığımızda Yalçinkaya kriterlerinden  $\geq 2$  kriteri sağlayan hastalar için duyarlılık % 98.54 (% 96.85 - % 99.46), özgüllük % 87.50 (% 61.65 - % 98.45), PPD % 99.51 (% 98.24 - % 99.94), NPD % 70.00 (% 45.72 - % 88.11) olarak bulundu. Yalçinkaya kriterlerinin tel hashomer kriterleri ile karşılaştırılması tablo 4.16 ve 4. 17’de verilmiştir.

**Tablo 4.16:** Yalçinkaya Kriterlerinin Tel Hashomer Kriterleri ile Karşılaştırılması

		Tel-hashomer Kriterleri		Toplam
		Kriterleri Karşılamayan Hasta	Kriterleri Karşılayan Hasta	
<b>Yalçinkaya Kriterleri</b>	Kriterleri Karşılamayan Hasta	14	6	20
		%70.0	%30.0	%100.0
	Kriterleri Karşılayan Hasta	2	405	407
		%0.5	%99.5	%100.0
Toplam		16	411	427
		%3.7	%96.3	%100.0

**Tablo 4. 17:** Yalçinkaya Kriterlerinin Tel Hashomer Kriterlerine Göre Karşılaştırılması

Duyarlılık (%95 GS)	Özgüllük (%95 GS)	PPD (%95 GS)	NPD (%95 GS)
% 98.54 (% 96.85 - % 99.46)	% 87.50 (% 61.65 - % 98.45)	% 99.51 (% 98.24 - %99.94)	% 70.00 (%45.72- %88.11)



### 4.3. Olguların Genetik Özellikleri

Çalışmamızda kız ve erkeklerde en çok hangi mutasyonların görüldüğü incelendiğinde her iki grupta heterozigot mutasyon daha fazlaydı. Hastalardaki mutasyon tiplerinin cinsiyete göre dağılımı tablo 4.18’de verilmiştir.

**Tablo 4.18:** Hastalardaki mutasyon tiplerinin cinsiyete göre dağılımı ve sıklığı

CİNSİYET	Kız		Erkek	
	n	%	n	%
<b>Homozigot</b>	32	15.5	39	17.7
<b>Heterozigot</b>	102	49.3	114	51.8
<b>Birleşik</b>	48	23.2	51	23.2
<b>Mutasyon saptanmayanlar</b>	23	11.1	16	7.7

Olgularımız doğum yerlerine göre değerlendirildiğinde Malatya doğumlu olgularda en sık görülen MEFV mutasyonu M694V’dir. İkinci sıklıkta ise M680I mutasyonu yer almaktadır. Kahramanmaraş doğumlu olgularda en sık görülen MEFV mutasyonu M694V olmakla birlikte ikinci sırada ise M680I/M694V mutasyonu yer almaktadır. Adıyaman doğumlu olgularda en sık görülen MEFV mutasyonu E148Q’dur ve ikinci sırada ise V726A ve A744S mutasyonu yer almaktadır. Bingöl doğumlu olgularda en sık görülen MEFV mutasyonları E148Q/P369S ve E148Q’dur.

Çalışmamızda, Malatya, Adıyaman, Kahramanmaraş, Bingöl doğumlu olgularda en sık heterozigot mutasyon görülmektedir. Hastalardaki mutasyon tiplerinin illere göre dağılımı tablo 4.19’da verilmiştir.

**Tablo 4.19:** Hastalardaki Mutasyon Tiplerinin İllere Göre Dağılımı ve Sıklığı

MUTASYON	İL					
	MALATYA n (%)	KAHRAMAN- MARAŞ n (%)	ADİYAMAN n (%)	BİNGÖL n (%)	MUŞ n (%)	ELAZIĞ n (%)
<b>Homozigot</b>	50 (%15.4)	11 (%31.4)	4 (%13.4)	3 (%20.0)	2 (%3.3)	0
<b>Heterozigot</b>	175 (%54)	12 (%34.3)	13 (%43.3)	5 (%33.3)	2 (%3.3)	2 (%40.0)
<b>Birleşik</b>	69 (%21.3)	9 (%25.4)	11 (%36.7)	4 (%26.7)	2 (%33.3)	2 (%40.0)
<b>Mutasyon saptanmayanlar</b>	30 (%9.3)	2 (%5.7)	2 (%6.7)	3 (%20.0)	0	1 (%20.0)
<b>TOPLAM</b>	324	35	30	15	6	5

Çalışmamızda en sık görülen homozigot mutasyon M694V'dir. Bunu sıklık olarak M680I mutasyonu izlemektedir. Homozigot mutasyonlar içinde mutasyonların genotipik dağılımı tablo 4.20'de verilmiştir.

**Tablo 4.20:** Homozigot Mutasyonlar ve Sıklığı

Homozigot mutasyon Genotip	Sayı	Yüzde (%)
M694V	41	57.7
M680I	14	19.7
E148Q	10	14.2
V726A	2	2.8
P369S	2	2.8
R202Q	2	2.8
TOPLAM	71	100

Çalışmamızda en sık görülen heterozigot mutasyon E148Q'dur. Bunu M694V mutasyonu izlemektedir. Heterozigot mutasyonların genotipik dağılımı tablo 4.21'de verilmiştir.

**Tablo 4.21:** Heterozigot Mutasyonlar ve Sıklığı

Heterozigot mutasyon Genotip	Sayı	Yüzde (%)
E148Q	83	38.4
M694V	63	29.2
M680I	17	7.9
V726A	16	7.4
P369S	12	5.6
A744S	12	5.6
R202Q	5	2.3
K695R	2	0.9
TOPLAM	216	100

Çalışmamızda en sık görülen bileşik heterozigot M694V/M680I mutasyonudur. Bunu E148Q/P369S mutasyonu izlemektedir. Bileşik heterozigot olan hastaların genotipik mutasyon özellikleri tablo 4.22’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.22:** Bileşik Heterozigot Mutasyonlar ve Sıklığı

Bileşik heterozigot mutasyon genotip	Sayı	Yüzde (%)
M694V/M680I	17	17.1
E148Q/P369S	15	15.2
M694V/V726A	12	12.1
E148Q/M694V	7	7.1
M694V/R202Q	6	6.1
E148Q/V726A	6	6.0
E148Q/R761H	5	5.1
E148Q/M680I	4	4.0
M694V/R761H	3	3.0
E148Q/M694V/V726A	2	2.0
E148Q/A744S	2	2.0
E148Q/P369S	1	1.0
M694V/A744S	1	1.0
E148Q/R408Q	1	1.0
M694V/K695VR	1	1.0
P369S/M694V	1	1.0
P369S/A744S	1	1.0
P369S/R761H	1	1.0
F479L/V726A	1	1.0
M680I/A744S	1	1.0
M680I/R761H	1	1.0
M694V/E148Q/R202Q	1	1.0
E148Q/P369S/M680I	1	1.0
M694V/R202Q/230K	1	1.0
M694V/V726A/R202Q	1	1.0
TOPLAM	99	100

En sık görülen M694V ve E148Q mutasyonlarının hastalardaki cinsiyet, sayı ve yüzdesine bakıldığında cinsiyet ile mutasyon değişimi arasında ilişki bulunmamaktadır. (p=0.279) Cinsiyet ile mutasyon değişimi arasında ilişki tablo 4.23’de verilmiştir.

**Tablo 4.23:** En Sık Görülen M694V ve E148Q Mutasyonlarının Cinsiyet Dağılımı

CİNSİYET	M694V		E148Q		Toplam	p
	n	%	n	%		
<b>KIZ</b>	55	56.7	42	43.3	97	0.279
<b>ERKEK</b>	49	49.0	51	51.0	100	
<b>Toplam</b>	104		93			

En sık görülen M694V ve E148Q mutasyonlarının, hastalardaki şikayetlerinin ortalama başlangıç yaşı, tanı yaşı ve tanı süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. (p>0.05)

**Tablo 4.24:** En Sık Görülen M694V ve E148Q Mutasyonları Olan Hastaların Şikayetlerinin Ortalama Başlangıç Yaşı, Tanı Yaşı ve Tanı Süresinin Değerlendirilmesi

MUTASYON	Şikayetlerin ortalama başlangıç yaşı Medyan (Min-max)	Tanı yaşı Medyan (Min-max)	Tanı süresi Medyan (Min-max)
<b>M694V</b>	5 (1-16)	7 (1.5 - 17)	1 (0-7)
<b>E148Q</b>	5 (0.5 - 15)	8 (1.5 - 17)	1 (0.5 - 8)
<b>p değeri</b>	0.214	0.059	0.450

Çalışmamızda Henöch Schönlein Purpurası tanılı 4 tane hasta vardı. Bunların genetik özellikleri Homozigot M694V, Heterozigot M694V, Homozigot E148Q, M694V/ V726A bileşik heterozigot olarak bulundu. 1 tane JIA tanılı hasta vardı ve hastada mutasyon bulunamadı. Çölyak tanılı 2 tane hasta vardı ve genetik özellikleri E148Q/R761H ve M694V/M680I bileşik heterozigot olarak bulundu. Appendektomi yapılmış 19 tane olan hasta vardı. Bu olguların 4 tanesinde M694V/M680I bileşik heterozigot , 2 tanesinde Homozigot M694V, 2 tanesinde Heterozigot E148Q mutasyonu vardı. Appendektomi yapılmış 4 olguda mutasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda toplam 9 tane Hepatosplenomegalisi olan hasta vardı ve bunların 5 tanesinde Homozigot M694V mutasyonu saptandı.

Hastalar artrit açısından değerlendirildiğinde 421 hastanın 44'ünde artrit saptanmıştır. Semptomlar ve mutasyonlar arasındaki ilişki incelendiğinde mutasyon değişimi ile artrit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (  $p=0.045$  )

**Tablo 4.25:** Mutasyon Tipi ile Artrit Varlığı Arasındaki İlişki

Artrit	Mutasyon tipi				
	Homozigot	Heterozigot	Bileşik Heterozigot	Mutasyon olmayanlar	Toplam
Var	14	19	8	3	44
Yok	57	192	90	38	377
Toplam	71	211	98	41	421
<b>p=0.045</b>					

Hastalar döküntü/erizepel açısından değerlendirildiğinde 426 hastanın 15'inde döküntü/erizepel saptanmıştır. Semptomlar ve mutasyonlar arasındaki ilişkiler incelendiğinde mutasyon değişimi ile döküntü/erizepel varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.  $p=0.525$  ( $p>0.05$ )

**Tablo 4.26:** Mutasyon Tipi Döküntü/Erizepel Varlığı Arasındaki İlişki

Döküntü/ Erizepel	Mutasyon tipi				
	Homozigot	Heterozigot	Bileşik Heterozigot	Mutasyon olmayanlar	Toplam
Var	3	7	5	0	15
Yok	68	209	93	41	411
Toplam	71	216	98	41	426
p = 0.525					

#### 4.4. Olguların Laboratuvar Özellikleri

AAA tanılı hastaların tanı ve başvuru sırasındaki laboratuvar test sonuçlarının özellikleri Tablo 4.27 'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.27:** AAA Hastalarının Tanı ve Başvuru Sırasındaki Laboratuvar Özellikleri

Laboratuvar Özellikleri	Hasta sayısı	Ortanca (Medyan)	Minimum	Maksimum
Beyaz küre	412	8	3,3	32
Hemoglobin	413	12.8	7.3	16.3
Hematokrit	413	37.7	21.5	48.9
Trombosit sayısı	413	322	117	1010
MPV	290	7.7	5.4	13
MCV	380	80	35.9	97
RDW	342	13.9	11.1	22.5
Sedimentasyon	394	11	2	299
CRP	398	0.70	0.09	45.7
Fibrinojen	309	324	116	738
ASO	83	73	4	1020
Glukoz	263	90	49	153
BUN	351	10.2	0.49	105
Kreatin	348	0.52	0.30	5.3
Sodyum	322	138	131	146
Potasyum	322	4.2	3	5.7
Kalsiyum	316	9.6	4.6	10.9
Fosfor	220	4.7	2.9	6.7
ALP	149	206	40	932
AST	312	25	10	100
ALT	313	15	5	97
LDH	141	240	111	482

Hastalar akut faz reaktanlarının yüksekliği açısından eş zamanlı olarak değerlendirildiğinde 159 hastadan 57 (%36) hastanın eritrosit sedimentasyon değeri 20 mm/saat ve üzeri, CRP düzeyi 0.35 mg/dl ve üzeri, fibrinojen düzeyi 400 mg/dl ve üzerindedi. AFR'ler arasında

CRP düzeyindeki yükseklik %58 sıklıkla ilk sırayı almaktadır. Hastaların tanı anında veya başvuru esnasındaki AFR yüksekliği açısından özellikleri tablo 4.28’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.28:** Hastaların Tanı Anında veya Başvuru Esnasında AFR’nin Özellikleri

Özellik	Hasta sayısı*	n	Sıklık (%)
CRP >0.35 mg/dl	398	232	58
Fibrinojen > 400 mg/dl	309	88	28
ESH >20 mm/saat	394	122	31
Hepsi yüksek olanlar**	159	57	36
* Laboratuvar verilerine ulaşılabilen tüm hastalar ** Eş zamanlı CRP > 0.35 mg/dL, Fibrinojen > 400 mg/dl ve ESH > 20 mm/saat olan hastalar			

M694V ve E148Q mutasyonları ile AFR yüksekliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. **p=0.03**

**Tablo 4.29:** AFR Yüksekliği İle M694V Mutasyonu Arasındaki İlişki

	M694V	E148Q	Toplam	p
ESH>20 mm/saat, Fibrinojen>400 mg/dl, CRP>0.35mg/dl				
Var	23	9	32	<b>0.03</b>
yok	81	84	165	
toplam	104	93	197	

Hastalar, yaş grupları ve cinsiyetleri göz önüne alınarak hemoglobin düzeylerine göre anemi varlığı açısından değerlendirildi. Yapılan analizde yaş ve cinsiyete göre hemoglobin değerleri tüm hastaların %17.2’sinde anemi düzeyinde saptandı.

**Tablo 4.30:** Hastaların Yaş Grupları ve Cinsiyetlerine Göre Anemi Değerlendirilmesi

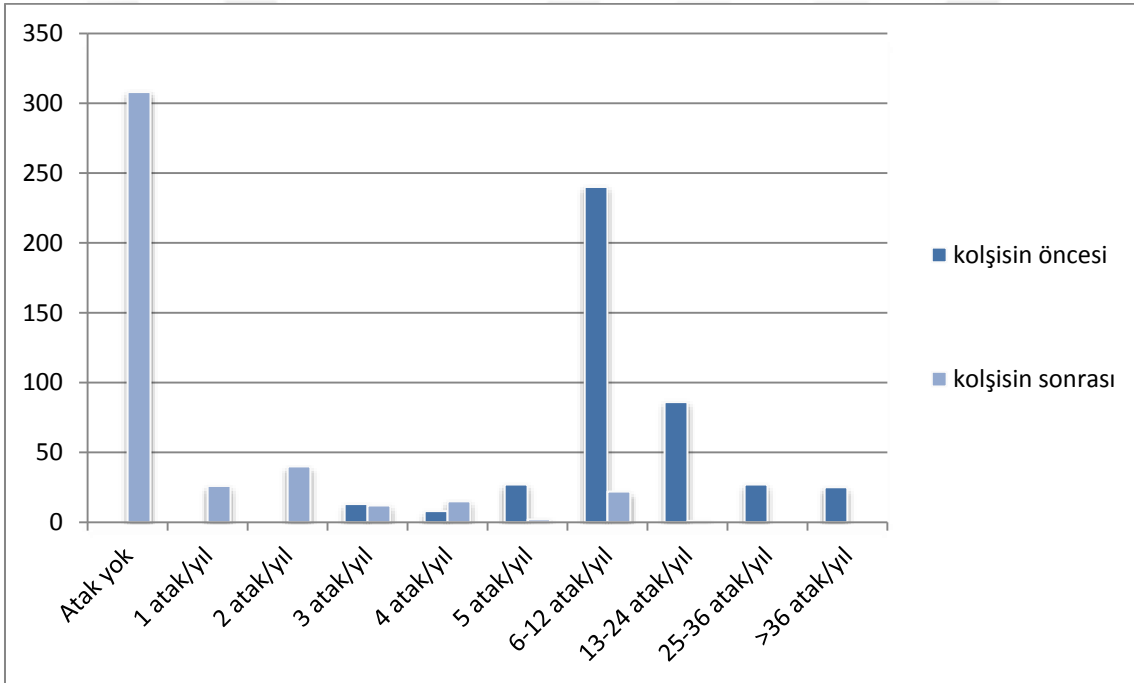
Yaş grupları	Anemi durumu	
	Yok	Var
6-59 ay arası	57 (% 75)	19 (% 25)
5-11 yaş	216 (% 87.4)	31 (% 12.6)
12-14 yaş	43 (% 78.2)	12 (% 21.8)
15 yaş üstü kız	13 (% 72.2)	5 (% 27.8)
15 yaş üstü erkek	12 (% 75)	4 (% 25)
Toplam	341 (82.8)	71 (%17.2)

#### 4.6. Olguların Tedavi ile İlgili Özellikleri

Olguların tümüne kolşisin tedavisi başlanmış olup başlangıç dozları 427 hastada ortalama 1.00 mg/m<sup>2</sup> 'dir. Kolşisin tedavisi altındayken sadece 6 hastada kolşisine bağlı diyare yan etkisi gelişmiştir.

Kolşisin tedavisi öncesi hastalardaki atak sıklığı değerlendirilmiş olup yılda 3'den az atak geçiren hasta yoktu. Kolşisin tedavisi öncesi 240 hasta ile en çok 6-12 atak/yıl geçirilirken bunu 86 hasta ile 13-24 atak/yıl izlemektedir. Kolşisin tedavisinden sonra ise 308 hastada hiç atak görülmezken 40 hastada yılda 2 atak gözlenmiştir. Kolşisin tedavisi öncesi ve sonrası atak sayıları tablo 4.31'de verilmiştir.

**Tablo 4.31:** Kolşisin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Atak Sayıları



Kolşisin tedavisi sonrası tüm hastaların 118'inde (%27.7) atak meydana gelmiş, 307 (%72.3) hastada ise atak oluşmamıştır. Atak olan hastaların mutasyon tiplerine bakıldığında %31 oranında homozigot ve heterozigot mutasyonlar eşit olduğu görülmüştür. Kolşisin tedavisi sonrası en az bir ve daha fazla atağı olan hastalar ile atağı olmayan hastaların mutasyon özellikleri tablo 4.32'de gösterilmiştir.



**Tablo 4.32:** Kolşisin Tedavisi Sonrası En Az Bir ve Daha Fazla Atağı Olan Hastalar ile Atağı Olmayan Hastaların Mutasyon Özellikleri

Mutasyon tipi	Atak olanlar		Atak olmayanlar		Toplam
	Sıklık (n)	Yüzde(%)	Sıklık (n)	Yüzde(%)	
Homozigot	22	31	49	69	71
Heterozigot	67	31	149	69	216
Bileşik heterozigot	20	20.2	79	79.8	99
Mutasyon olmayan	9	23.1	30	76.9	39
Toplam	118	27.7	307	72.3	425

Kolşisin tedavisi kullanan toplam 427 hastanın yapılan analizinde ortalama kolşisin kullanma süresi 2.00 (0.50-13.00) yıl olarak bulunmuştur. Hastaların kolşisin tedavisi kullandıkları dönemlerdeki tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde %72.3'ünün kolşisine tam yanıt verdiği, % 27.7'sinin ise kısmi yanıt verdiği görülmüştür.

## 5. TARTIŞMA

Ailevi akdeniz ateşi (AAA) , tekrarlayıcı, otozomal resesif kalıtımla geçiş gösteren, ataklar halinde görülen inflamatuvar bir hastalık olup, karın, göğüs ve eklem ağrılarına ateşin eşlik ettiği serözit formlarıyla karakterize bir hastalıktır (105). En fazla Yahudiler, Ermeniler, Türkler, Araplar'dan oluşan dört etnik grup ile birlikte Ortadoğu'da yaşayan Dürziler gibi azınlıkları etkiler. Evrensel değil, etnik kökene dayalı bir hastalıktır (24) KAYNAK 6 (34). Türkiye'de hastalığın prevalansı 1/1000, taşıyıcı oranı ise 1/5'tir. AAA tanısında kullanılabilecek belirli bir laboratuvar testi yoktur. Günümüzde AAA tanısı klinik bulgular, aile hikayesi, kolşisine yanıt ve etnik köken gibi tamamen klinik verilere dayanılarak konulmaktadır (17). Son yıllarda kullanılmaya başlayan mutasyon analizleri klinik tanıyı desteklemek amacıyla yaygınlaşmaya başlamıştır. AAA hastalığından sorumlu olan MEFV geni, Fransız AAA Konsorsiyumu ve Uluslararası AAA Konsorsiyumu tarafından 16. kromozomun kısa kolunda tanımlanmıştır. MEFV geni 10 eksondan oluşur ve DNA değişiklikleri olguların %80'den fazlasında son eksonda meydana gelmektedir. Daha az görülen mutasyonlar ise ekson 2, 3, 5'te oluşmaktadır (12,19,116,117,118). Hastaların etnik kökeni ne olursa olsun ekson 10'daki M694V, V726A, M680I, M694I mutasyonlarının en sık görülen mutasyonlar olduğu saptanmıştır (4,119,120). Yaptığımız bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Hastalıkları polikliniği'ne başvuran, MEFV mutasyon sonuçları bilinen, kolşisin tedavisi başlanmış ve AAA hastalığı tanısı almış olan 427 hasta retrospektif olarak incelendi.

AAA'lı hastalarda semptomlar çoğunlukla çocukluk dönemlerinde başlamaktadır (121). Majeed ve arkadaşlarının AAA tanılı hastaların yaklaşık %80'in de, Gedalia ve arkadaşlarının ise %60'ında hastalığın 10 yaşından önce başladığını bildirmişlerdir (27,122). Mimouni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Türklerde hastalığın başlama yaşını ortalama 12.3 yıl olarak saptamışlardır (123). Türkiye AAA çalışma grubunun yaptığı 10 geniş serili çalışmasın da hastalık başlangıç yaş ortalamasını 9.6 yıl olarak tespit etmişlerdir (30). Yapılan başka bir çalışmada hastaların %79.3'nde klinik semptomların 18 yaş altında başladığı ve klinik semptomların başlama yaş ortalaması 12.4 olarak bulunmuşlardır (123,124). Doğu Akdeniz kökenli AAA'lı hastalarda başlangıç yaşı ortalaması 3.6 yıl, tanı yaşı ortalaması 6.4 yıl, Orta Anadolu'da ise tanı yaşı ortalaması 6.3 yıl olarak saptanmıştır (125,126). Bizim çalışmamızda da literatürdeki büyük kısmını destekler şekilde semptomların başlama yaşı ortalaması  $5.770 \pm 3.583$  bulunmuştur. Hastalarda şikayetlerin başlama yaşı dört grup halinde değerlendirildiğinde 2 yaş altı %19.4, 2-5 yaş arası %34.4, 6-

10 yaş %34.4, 10 yaş üstü %11.8 olarak bulunmuştur. Hastalığın tanı alma yaş ortalaması  $7.728 \pm 3.728$  idi.

AAA'lı hastaların klinik şikayetlerinin başlangıcı ile tanı konulması arasında belli bir süre geçtiği ve tanı süresinde gecikme olduğu bilinmektedir. Erişkin hastaların da dahil olduğu Tunca ve arkadaşlarının 2838 hastayla yaptıkları bir çalışmada tanı gecikme süresi  $6,9 \pm 7,65$  yıl olarak bulunmuştur (30). Saatçi ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada çocukluk yaş grubundaki hastalarda tanı gecikme süresi benzer sürelerdedir (105). 2009 yılında Yalçinkaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise tanı gecikme süresi yaklaşık olarak 3 yıl bulunmuştur (89). Bizim çalışmamızda hastalarımızda ortalama  $1.977 \pm 1823$  yıllık tanı gecikme süresi mevcuttu.

AAA hastalığı çoğunlukla 5-15 yaşları arasında görülürken şikayetler hastaların %90'ında 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (30). Bizim tanı yaşı ortalamamız  $7.728 \pm 3.728$  yıl (min.-maks.: 1.0-17.0) olarak bulunmuştur. Klinik semptomların hafif seyretmesi veya hekimlerin tanıyı aklına getirmemesine bağlı olarak tanı yaşı gecikebilir. Hastalık komplikasyonları açısından tanı gecikme süresinin uzun olması son derece önemlidir. Nitekim AAA'nın en önemli komplikasyonu olan amiloidozun sıklığının giderek azalması da tanı gecikme süresi ile ilişkilidir (66,105).

Yapılan çalışmaların çoğunda AAA'nın her iki cinsde de benzer oranlarda olduğu rapor edilmekle birlikte, kız veya erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (125,126,127). Ülkemizde Türk AAA grubunun yaptığı çalışmada kız/erkek oranı 1.2/1 olarak bildirilmiştir (30). Majeed ve arkadaşları tarafından 476 Arap kökenli AAA çocuk hasta grubunda yaptıkları çalışmada %54 kız, %46 erkeklerde görüldüğü bildirilmiştir (27,128). Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise E/K:1.8/1 oranında bildirmişlerdir (129). Bizim yaptığımız çalışmada hastaların demografik özelliklerinden cinsiyet incelendiğinde literatürü destekler şekilde 207 kız (%48.5) ve 220 erkek (%51.5) oranı bulunmuştur.

AAA hastalığının genetik geçişine bakıldığında hastalığın akrabalarda daha sık görülmesi beklenen bir durumdur. Yapılan bir çalışmada hastaların %20.1'inin yakın akrabalarından AAA tanısı olup, %18.9'unda akraba evliliği hikâyesi vardı (123). Başka bir çalışmada anne-baba akrabalığı %33.3 iken, ailede AAA öyküsü %38.9 oranında saptanmıştır (130). Türkiye'de akraba evlilikleri oranı son 25 yılda %20-25 dolaylarındadır. Ece ve arkadaşlarının (131), Diyarbakır ve çevresinde yaptıkları çalışmada anne-baba akrabalığı olan hastaların oranı %43.5; Yalçinkaya ve arkadaşlarının (132) ise bu oran amiloidoz gelişmemiş

hastalarda %12 dolaylarındaydı. Ülkemizin doğu bölgesinde akraba evlilikleri diğer bölgelere göre fazla görülmektedir. Akraba evliliği AAA hastalarının ebeveynlerinde de hastalık sıklığının fazlalığını açıklamaktadır. Bizim olgularımızın %42.7'sinde ailede AAA öyküsü, % 5.6'sında akraba evliliği hikâyesi vardı.

Ateşle birlikte tekrarlayan karın ağrıları en sık klinik semptomlardan biridir (30). Türk AAA çalışma grubuna göre karın ağrısı sıklığı % 93.7, ateş %92.5 olarak tespit edilmiştir (30). Öztürk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da en sık görülen klinik bulgu karın ağrısı (%86.3) olduğu ve ateşin ikinci sıklıkta (%81.9) görüldüğü saptanmıştır (133,134). Bazı çalışmalarda hastaların %100'ünde ateş görüldüğü bildirilirken, bazı çalışmalarda yalnızca %80-85'inde görüldüğü bildirilmektedir (133,135). Özkaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise karın ağrısı hastalarda %83.1 oranında, ateş ise hastaların %55'inde görüldüğü tespit edilmiştir (136). Tunca ve arkadaşlarının (30), Türkiye'de 2000'nin üzerinde hastada yapılan çalışmada karın ağrısı %93.2 ile en sık görülen klinik bulgu olmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda da, hastaların başvuruları sırasında ki ilk şikâyetleri karın ağrısı ve ateş olduğu bildirilmektedir (123,137). Bizim çalışmamızda da, en sık görülen yakınmanın karın ağrısı (%95.1) olduğu, ateşin ikinci sıklıkta görüldüğü (%85.4) tespit edildi. Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çalışmada % 19 hastada appendektomi yapılmış olup bizde ki oran % 4.5 olarak bulunmuştur (30). Karın ağrısı yakınması ile hastanelere başvuran vakalar içinde appendektomi yapılan vaka sayısı az değildir. Klinik semptomlar ve laboratuvar bulguları akut batın tablosu ile uyumludur. Ateş, karın ağrısı, karında distansiyon ve hassasiyetin olması, ayakta karın grafisinde hava-sıvı seviyelerinin görülmesi, mikroskopik hematüri gibi bulgularla akut batın düşünülerek laparotomi yapılan birçok olgu bildirilmiştir. Bu sebeple ateşin ve/veya karın ağrısının tedavisiz bir şekilde düzelmesi veya laparoskopi sonrası şikâyetlerin devam etmesi hekim için uyarıcı olmalıdır. Diğer taraftan AAA'lı hastalarda meydana gelen her akut karın tablosunun hastalığa bağlı atak olarak değerlendirilmesi de yanlıştır. Hastanın AAA tanısının olması akut appendisit geçirmeyeceği manasına gelmez. Bu nedenle AAA'lı hastalara uygun şartlarda laparoskopik appendektomi yapılmasını öneren araştırmacılar da vardır (89,90).

AAA'da artrit sıklığı % 40-70 arasında bildirilmektedir (13,138,139). Artrit Kuzey Afrika Yahudileri'nde en sık olarak görülürken, Irak kökenli Yahudiler, Ermeni ve Türkler'de daha düşük sıklıkta olduğunu bildirmişlerdir (90). Artrit sıklığı Kone ve arkadaşlarının çalışmasında %34, Rawashdeh ve arkadaşlarının çalışmasında ise %37 olarak bulunmuştur (137,140). Yalçınkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %46 ve Türk AAA çalışma grubunun 18 yaş altındaki hasta grubunda %51.7'lik oranında bulunmuştur (30,133). Tunca

ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %47.4 oranında artit bildirilmiştir. Ece ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada artrit sıklığı %20.4 oranındaydı (30,131). Literatürde çocuk yaş grubunda yapılmış olan iki çalışmada %61 ve %80 gibi daha yüksek oranlara da rastlandı (122,141). Bizim çalışmamızda artrit sıklığı %10.5 olarak tespit edildi. Bu veriler sonucunda çocuk yaş grubundaki AAA hastalarında artrit sıklığının genel hasta popülasyonuna göre daha fazla olabileceği düşünüldü. Eklem bulgularını Pras ve arkadaşlarının çalışmasında %75 olarak bulunmuştur (90). Türk AAA çalışma grubunda ise 18 yaş altı hastalarda artralji oranını %51,7 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde artralji oranını %58.7 olarak bulduk.

AAA'da plöreziye bağlı olarak gelişen göğüs ağrısı sıklığı %25-80 olarak bildirilmektedir (142). Tutar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek bulgusu tekrarlayan perikardit olan iki AAA olgusu yayınlanmıştır (143). Göğüs ağrısı Türk AAA çalışma grubu'na göre % 31.2 iken bizim çalışmamızda % 1.4 olarak bulundu (30).

Çalışmalarda hastalarda en sık izlenen batin ultrasonografi bulgusu splenomegali olarak tespit edildi (8,134,135,144). Kone ve arkadaşlarının çalışmasında splenomegali %34 ve hepatomegali %3 oranında olup, M694V homozigot mutasyonu ile splenomegali arasında ilişki bulunmuştur (140). 192 çocuk hasta üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise splenomegali %12, hepatomegali %4 olarak saptanmıştır (137). Öztürk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada splenomegalisi olan hastalarda M694V mutasyonu en sık olarak izlenmiştir (134). Bizim çalışmamızda splenomegali %2.1 oranındaydı ve en sık homozigot M694V mutasyonu ile birliktelik gösteriyordu.

Tunca ve arkadaşlarının çalışmasında erizipel benzeri eritem %20.9 sıklıkta olduğu bahsedilmektedir. Erizipel benzeri eritem özellikle erkek cinsiyette ve 18 yaş altı hastalarda daha sık izlendiğini belirtmişlerdir (30). Bizim çalışmamızda erizipel benzeri eritem veya döküntüsü olan 15 (%3.5) hasta saptandı.

AAA hastalığın en ciddi komplikasyonu amiloidoz olmakla birlikte, amiloidoz gelişme sıklığı toplumlar ve ırklar arasında farklılıklar göstermektedir. Yayınlanan bir çalışmada AAA'ya bağlı amiloidoz gelişmesi Türklerde % 60, Askenazi dışı Yahudilerde % 27, Amerika'da yaşayan Ermenilerde % 1-2 olarak bildirilmiştir (1). Türklerde yapılan bir çalışmada ise amiloidoz gelişme oranı % 12.9 olarak bildirilmiştir (30). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise bu oran % 40 olarak bulunmuştur (145). Bizim serimizdeki hastalarda amiloidoz görülmedi ancak ailesinde amiloidoz görülme oranı %1.9 olarak saptandı. Amiloid, organ ve dokularda yavaş yavaş biriktiği için amiloidoz gelişimi uzun zaman alır.

Çalışmamızın da çocukluk yaş grubunda yapılmış olmasının sonucu etkilediğini düşünmekteyiz.

Son yıllarda klinik tanıyı desteklemek amacıyla mutasyon analizleri de yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamıştır. İnal ve arkadaşları 124 hasta üzerinde genetik analiz yapmış ve bu hastaların 105 (%84.6)'inde en az bir mutasyon saptamışlardır. Aynı çalışmada M694V mutasyonunun %74.3 oranında görüldüğü bildirilmiştir (146). AAA'lı hastalarda, ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalarda da M694V mutasyonu en sık görülen mutasyon olup mutasyon sıklığı %43.5-70 arasında değişmektedir (146). Ülkemizde 2005 yılında AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada; gen mutasyon analizi yapılan hastaların en sık M694V (%51.4) mutasyonu görüldüğü ve bunun devamında M680I (%14.4), V726A (%8.6) mutasyonları bulunmuştur (30). Başka bir çalışmada en sık olarak M694V (%67.2) genine ait mutasyon saptanırken diğerleri sırasıyla V726A (%15.5), M680I (%12), M694I (%5.1) olarak bulunmuştur (76). Diyarbakır yöresinde yapılan bir çalışmada E148Q %30.8, M694V %18.3, P369S %10.6, V726A %8.6 ve M680I %6.7 oranlarında bulunmuştur (147). Akar ve arkadaşlarının AAA tanısı ile izledikleri 230 hastada mutasyona yönelik yaptıkları çalışmada mutasyon sıklıkları ise sırası ile M694V% 44, M680I% 12, V726A% 11, M694I % 3 olarak bildirmişlerdir (36). Türk toplumunda geniş bir seride yapılmış olan çalışmada M694V % 51.5, M680I % 9.2, V726A % 2.8, M694I % 0.4, E148Q % 3.5 mutasyon oranlarına ulaşılmıştır (148). Yalçinkaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada M694V mutasyonu %43,5, M680I %13, V726A % 11,1, M694I %2,8 olarak bulunmuştur (133). Topaloğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise mutasyon oranlarını sırasıyla M694V %51,2, M680I %9,2, V726A %2,9, E148Q %3,6, M694I %0,04 olarak saptamışlardır (149). Tunca ve arkadaşlarının Türkiye çapında 1090 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada en sık görülen 3 mutasyonu sırasıyla M694V, M680I ve V726A olarak bildirmişlerdir (30). Ece ve arkadaşlarının Diyarbakır bölgesindeki çalışmasında en sık görülen mutasyonları sırasıyla E148Q, M694V, R761H ve V726A olarak bildirmişlerdir (131). Öztürk ve arkadaşlarının İzmir ili ve çevresinde yaptığı çalışmada, 452 hasta arasında kriterleri karşılayan 369 hastada en sık görülen mutasyonlar sırasıyla M694V, E148Q ve V726A olarak bildirmişlerdir (134). Çomak ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada tüm aleller arasında en sık izlenen mutasyonlar M694V ve E148Q olarak tespit edilmiştir (150).

Askenazi dışı Yahudilerde ve Türklerde en sık M694V mutasyonu görülmekle birlikte Ermenilerde M680I mutasyonu en sık tespit edilmiştir. Askenazi ve Irak Yahudilerinde V726A mutasyonunun, Arap toplumunda ise M694I mutasyonunun sık olduğu yayınlanmıştır (151). Sıklıkla Arap toplumlarında rastlandığı belirtilen A744S mutasyonuna çalışma

grubumuzda % 3.1 oranında bulunmuştur (152). Araplar'da ikinci sıklıkta görülen mutasyon V726A olarak bildirilmiştir (93). Bizim çalışmamızda V726A mutasyonunu % 4.6 olarak tespit ettik . M680I mutasyonu Ermenilerde yaygın olarak görülen bir mutasyon iken bizim olgularımızda %8.0 oranında pozitif bulunmuştur. Ufak çaplı yapılan bazı çalışmalarda Japonya ve Avrupa toplumunda E148Q'nun en sık gözlenen mutasyon olduğu bildirilmiştir (76,153). Bazı çalışmalar E148Q mutasyonunun en düşük penetranslı bir mutasyon olduğunu bildirmektedir. Hatta bir mutasyon olmayıp bir polimorfizm olabileceği öne sürülmüştür (93,154). E148Q mutasyonu Iraklı hastalarda %29 prevalansla en yaygın görülen alleldir. Lübnanlılarda ise E148Q mutasyonu en yaygın rastlanan ikinci alleldir (155). Al- Alami ve arkadaşları Mısırlılar, Suriyeliler, Ürdünlüler, Iraklılar ve Suudilerden oluşan ve 939 sağlıklı kişiyi içeren bir grupta taşıyıcılık oranlarını bakmışlar ve en yüksek taşıyıcılığı E148Q mutasyonu olarak bulmuşlardır (156). Bunu V726A ve M694V takip etmiştir. V726A mutasyonunun sıklığı dünyada yaklaşık olarak %17-20 arasında olup Türkiye'de ki sıklığı ise %3-14 arasında bildirilmiştir (157). Toutiou tarafından bildirilen raporda Türk ve Ermenilerde ikinci en yaygın M680I mutasyonudur (93). Çalışmamızdaki sonuçları incelediğimizde 427 hastanın 386 (%90.4)'ünde en az bir allelde MEFV mutasyonu saptadık. Mutasyon saptanamayanlar/ bilinmeyenler 41 (%9.6) hastada tespit edilmiştir. M694V mutasyonu ise %26.9 'luk oran ile en sık görülen MEFV mutasyonu olarak tespit edildi. Çalışmamızda E148Q %24, M680I %8.0, V726A % 4.6, P369S %3.6, A744S %3.1, R202Q %1.8 olarak tespit edildi. Toplam 426 hastanın doğum yerleri değerlendirildiğinde Malatya 324 (% 75.7) hasta ile ilk sırada yer almaktadır. Bunun devamında Kahramanmaraş'dan 35, Adıyaman'dan 30, Bingöl'den 15, Muş'dan 6, Elazığ'dan 5 ve diğer yerlerden 11 olmak hasta mevcuttur. Malatya ilindeki en sık görülen MEFV mutasyonu 76 hasta ile M694V'dir. İkinci sıklıkta ise 24 kişi ile M680I mutasyonu yer almaktadır. Kahramanmaraş ilindeki en sık görülen MEFV mutasyonu 18 hasta ile M694V'dir. Adıyaman ilindeki en sık görülen MEFV mutasyonu 6 hasta ile E148Q'dur. Bingöl ilindeki en sık görülen MEFV mutasyonları 4 hasta E148Q/P369S ve 4 hasta E148Q'dur. Malatya'daki hastalarda görülen en sık mutasyon tipi 175 (%54) hasta ile heterozigot mutasyon, Adıyaman'daki hastalarda görülen en sık mutasyon tipi 13 (%43.3)hasta ile heterozigot mutasyon, Kahramanmaraş'daki hastalarda görülen en sık mutasyon tipi 12 (%34.3) hasta ile heterozigot mutasyon, Bingöl'deki hastalarda görülen en sık mutasyon tipi 5(%33.3) hasta ile heterozigot mutasyondur. Çalışmamızda en sık görülen homozigot M694V mutasyonudur (%57.7). Bunu sıklık olarak M680I mutasyonu (%19.7) izlemektedir. Çalışmamızda en sık görülen heterozigot E148Q mutasyonudur (%38.4). Bunu sıklık olarak M694V mutasyonu (%29.2) izlemektedir. Çalışmamızda en sık görülen bileşik

heterozigot mutasyon M694V/M680I mutasyonudur (%17.1). Bunu sıklık olarak E148Q/P369S mutasyonu izlemektedir. AAA tanısında kullanılabilir belirlenmiş bir laboratuvar testi henüz yoktur. Günümüzde bu tanı klinik bulgular, etnik köken, aile hikâyesi ve kolşisine yanıt gibi tamamen klinik verilere dayanılarak konulmaktadır (158).

Yapılan çalışmalarda AAA'lı hastalarda HSP ve PAN gibi vaskülitlerin ortaya çıkma oranının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (164). HSP en sık görülen vaskülit olup sıklığı %5-7 oranında, bazı çalışmalarda ise %10 olarak bildirilmektedir (13). Türk AAA çalışma grubunun serisinde HSP %2.7 oranında bulunmuştur (30). Bayram ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, HSP hastalarda en sık görülen MEFV geni mutasyonunun M694V olduğunu bildirmişlerdir (159). Çomak ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, JİA hastalarında MEFV gen mutasyonunun daha sık izlendiğini, MEFV gen mutasyonu varlığının JİA gelişme riskini artırdığını ve seçilmiş hastalarda MEFV gen mutasyonlarının taranması gerektiğini bildirmişlerdir (150). Tekin ve arkadaşlarının çalışmasında 130 AAA hastasının 9'unda (% 5.5) ARA tanısı bildirmişlerdir (160). Türk AAA çalışma grubunda ARA tanısı %5'lik bir orandadır. Bizim çalışmamızda iki hastada ankilozan spondilit, 4 hastada HSP (%0.93) ve 1 hastada juvenil romatoid artrit vardı. ARA tanısı bizim çalışmamızda yoktu.

Türkiye'de Çölyak hastalarında yapılan bir çalışmada, MEFV gen mutasyonları taranmış ve normal popülasyona göre bir farklılık olmadığı, her iki hastalık arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (161). Bizim çalışmamızda iki tane Çölyak tanılı hasta vardı. Bunların genetik özellikleri M694V/M680I, E148Q/R761H bileşik heterozigot olarak saptandı.

2009 yılında Yalçinkaya ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, çocuklarda sık görülen bazı AAA bulgularını çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile inceleyerek en duyarlı ve özgül bulguları belirlemeye çalışmışlardır. Bu çalışmanın araştırma sonucunda 35 kriterden 5'inin anlamlı olması tanı koymada yardımcı olduğunu göstermiştir. Bu tanı koydurucu kriterler tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artrit, göğüs ağrısı ve ailede AAA öyküsü olarak bulunmuştur. Yalçinkaya ve arkadaşlarının tespit ettikleri 5 kriter ile Tel Hashomer kriterleri karşılaştırmış ve bu kriterlerden en az 2 kritere sahip olan hastalarda tanı koyma konusunda duyarlılık %86.5 ve özgüllük %93.6 olarak bulunmuştur. Ayrıca Tel Hashomer kriterlerine göre bu kriterlerin duyarlılığı daha yüksek olarak bulunduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışma sonuçlarının diğer etnik grup ve popülasyonlarda da geçerliliğinin gösterilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (89). Daha sonra Kondi ve arkadaşları bir çalışma yapmışlar ve Tel Hashomer kriterleri ile Yalçinkaya kriterlerini karşılaştırmışlardır. Yalçinkaya kriterlerinin 5



tanısından 3 tane kriteri karşılayan 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 bildirmişlerdir (162). Fransız AAA çalışma grubu Yalçinkaya ve arkadaşlarının önerdiği 2 kriterin esas alınmayıp, 3 kriter esas alındığında spesifitenin attığını göstermiştir (89). Bizim çalışmamızda Yalçinkaya ve arkadaşlarının tanı kriterini karşılamayan 20 (%4.7) hasta var. Toplam iki kriteri olan 261 (%61.1) hasta ilk sırada yer almaktadır. Bunun devamında üç kriteri olan 143 (%33.5), dört kriteri olan 3(%0.7) hasta vardı. Yalçinkaya kriterlerini Tel Hashomer kriterleri ile karşılaştırdığımızda Yalçinkaya kriterlerinden  $\geq 2$  kriteri sağlayan hastalar için duyarlılık % 98.54, özgüllük % 87.50, PPD % 99.51, NPD % 70.00 olarak bulundu. 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 ve çalışma sonuçlarımızın Yalçinkaya kriterlerini destekler biçimde olduğunu düşünmekteyiz.

Kolşisin tedavisi ile birlikte hastalarımızın şikayetlerinde belirgin azalma olmuştur. Kolşisin tedavisi sadece atakları önlemekle kalmamakta, aynı zamanda hastalığa bağlı ikincil problemlerin de (büyüme geriliği, amiloidoz vb.) oluşmasına engel olmaktadır (8,35,163). Nadir görülen yan etkileri olmakla beraber güvenilir, etkili ve ucuz olması nedeniyle günümüzde birinci seçenek tedavi olarak yerini korumaktadır. Verilerimizde kolşisine dirençli hastaya rastlanmadı. Kolşisin tedavisi sırasında toplam altı hastada ilaca bağlı ishal yan etkisi görülmüştür. Ancak ilaç tedavisine uyum konusu özellikle adolosan yaş grubunda önemli sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle tedaviye uyum ve takip konusunda, aile, çocuk ve hekim işbirliği esas olmalıdır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızda kız/erkek oranı 1.06 olup, cinsiyet açısından belirgin bir fark izlenmedi.
2. Hastalarımızın en sık görülen yakınmaları, karın ağrısı %95.1, ateş %85.4, artralji %58.7 olarak tespit edildi. Birinci basamakta karın ağrısı ve ateş, çocukluk döneminde sık karşılaşılan semptomlardır. Bu semptomlarla gelen hastaların takibinde tekrarlayan karın ağrısı ve ateş şikayetleri görülürse hekimlerin, hastaları AAA açısından değerlendirmeleri gerekir.
3. AAA'lı hastalarda M694V mutasyonu %26.9 'luk oran ile en sık görülen MEFV mutasyonu olarak tespit edildi. Hastalarımızda görülen mutasyonlar sıklıkları diğer bölgelerle benzerlik göstermektedir.
4. Hastalarımızda en sık görülen mutasyon tipi %51 ile heterozigot mutasyon olarak tespit edildi. En sık görülen heterozigot mutasyon E148Q (38.4), en sık görülen homozigot M694V mutasyonudur (%57.7), en sık görülen bileşik heterozigot mutasyon M694V/M680I mutasyonudur (%17.1). Hastalarda her üç mutasyon tipinde de klinik bulgu ortaya çıkabileceği ve ilaç tedavisine gerek duyulabileceği görüldü.
5. Günümüzde AAA tanısında kullanılabilecek belirli bir laboratuvar testi yoktur. Hastalıkta genetik mutasyonun tanımlanması tanıya yardımcı olurken, tanı klinik gidiş ve AAA tanı kriterlerine göre konmaktadır.
6. Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında belirledikleri ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve ailede AAA öyküsü kriterlerine göre hastalarımızı değerlendirdiğimizde bizim hasta grubumuzda  $\geq 2$  kriteri karşılayan %95.3 oranında hasta vardı . Pediatrik hastalarda AAA tanısı konmasında Yalçinkaya kriterlerinden en az 2 kriterin olması tanıyı koymakta yeterli olabileceği görüldü. Yalçinkaya kriterleri, tel hashomer kriterlerine göre uygulamada daha kolay kullanım sağladığı görüldü.
7. Kolşisin AAA'nın tedavisinde halen güvenilir, etkili ve ucuz bir tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır. Ancak ilaç tedavisine uyum konusu özellikle adolosan yaş grubunda önemli sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle tedaviye uyum ve takip konusunda, aile, çocuk ve hekim işbirliği esas olmalıdır.
8. Sık rastlanılan bir hastalık olması nedeniyle birinci basamakta AAA'lı hastalara uygun klinik yaklaşımın nasıl yapılacağına hekimlerimizce bilinmesi oldukça önem arz etmektedir. Aile hekimlerinin AAA hastalığı ile ilgili farkındalıklarını arttırmak, hastalara erken tanı ve tedavi olanağı sağlayarak yaşam kalitelerini yükseltecektir.

## Kaynaklar

1. Ben-Chetrit E. Familial mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis phenotype genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003;16:431-4
2. Drenth JP, Van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345:1748-57.
3. Gilgil E, Arman Mİ. Ailesel Akdeniz Ateşi. In: Göksoy T. (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. Antalya: Yüce Yayım 2002.
4. 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.
5. A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF consortium. *Nat Genet*. 1997;17:25–31.
6. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner Daniel L. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*. 2008 ; 146(5): 467–478. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07733.x.
7. Ben Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Rheum*. 2009; 61:1447–1453. DOI 10.1002/art.24458.
8. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2006;26:489–496. DOI 10.1007/s00296-005-0074-3.
9. Ozen S, Uckan D, Baskin E, Besbas N, Okur H, Saatci U, et al. Increased neutrophil apoptosis during attacks of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:68–71.
10. Balat A, İşlek I, Cekmen M, Yürekli M, Tekin D, Muslu A, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with familial Mediterranean fever. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(5):240-3.

11. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever Lancet 1998;351:659-64
12. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the Millennium Clinical spectrum ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the National institutes of Health. Medicine 1998;77:268-97.
13. Sohar E, Gafhi 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.
14. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998; 351: 659-664.
15. Janeway TC, Mosenthal HC. An unusual paroxysmal syndrome. Probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. Trans Assoc Am Phys 1908;23:504-18.
16. Janeway, T.C, Mosenthal, H.O, Unusual Paroxynal Syndrome, Probably Allied To Recurrent Vomitting, With A Study Of Nitrogen Metabolism. Trans. Assoc. Am. Physicians. 1908;23:504-518.
17. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Intern Med 1945;23:1-21.
18. Reimann HA, Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA 1948;136:239.
19. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et all. MEFV mutation analysis in patient suffering from amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. Amyloid 1999;6:1-6
20. Mamou H. La Maladie Periodique. L'Expansion Scientifique Française. Paris, 1956.
21. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. Arch Int Med 1958; 102:50
22. Sohar E, Pras M, Heller J, et al. Genetics of familial Mediterranean fever (FMF) Arch Int Med. 1961;107:109- 118.
23. Abrevaya Marmaralı: Garip bir karın ağrısı sendromu. Türk TıpCemMecNo:12, 1946.

24. Goldfinger SE: Colchicine for familial Mediterranean fever. N Eng J Med 287:1302,1972
25. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T: A new approach to the treatment of periodic fever. Med Bull İstanbul 5:44-49, 1972
26. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical, molecular and advancements. The Journal of Medicine 2007; 65 (9): 318-324.
27. 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.
28. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve Diğer Otoenflamatuar Hastalıklar. Türk Pediatri Arşivi 2006; 41:9-17
29. Arısoy N. Ailevi Akdeniz Ateşi: dünya, ülkemiz ve çocuklar açısından konuya bakış.Klinik Gelişim 1991; 4: 930-935.
30. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of nationwide multicenter study. Medicine 2005; 84: 1-11.
31. Baskın E, Saatçi Ü. Familial Mediterranean Fever. Current Rheumatology Reviews, 2006; 2:101-108.
32. Özdoğan A. Zara Ailesel Akdeniz Ateşi Çalışma grubu. Sivas'ın Zara ilçesinde AAA prevalansı en az %0.88 dir, MEVF gen mutasyonu taşıyıcılığı oranı %44'dür. XI. Ulusal Romatoloji Kongresi 13-17 Ekim 2010 Antalya.
33. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. J Rheumatol 1998; 25: 2445-2449.

34. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever from the Aegean Region of Turkey. *Mol Biol Rep* 2010; 37: 938.
35. Aysin Bakkaloglu. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:853–859.  
DOI 10.1007/ s00467-003-1185-2.
36. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tumer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mutat*.2000;15:118-119.
37. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*. 2001;9: 553–555.
38. Yalcinkaya F, Topaloglu R, Yilmaz E, Emre S, Erken E. On behalf of the Turkish FMF Study Group. Distribution of MEFV mutations and phenotype genotype analysis in Turkish patients with FMF: a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol* (abstract). 2002; 20:90.
39. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Cattan D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 1998;6: 95-7.
40. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: Diagnostic value and unfavourable renal prognosis or the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999;65: 88-97.
41. Yılmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Sahin S. Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children. *J Paediatr Child Health* 2009;45: 641-5.

42. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatol* 2006;45: 746-50.
43. Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner DL, Matzner Y. Diagnosis of familial Mediterranean fever by a molecular genetics method. *Ann Intern Med* 1998;129:539-42.
44. Shohat M, Halpern Gabrielle J. Familial Mediterranean fever. *Genet Med*. 2011;13(6):487– 498.
45. Isabelle Touitou. International Society for Systemic AutoInflammatory Diseases Website. Website. [Homepage on the internet].The registry of Hereditary AutoInflammatory Disorders Mutations, 2001 [ Cited 2014 March 15 ]. Available from:  
<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/ infevers/index.php>
46. Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clin Chem*. 2003;49:1781–1782.
47. Ritis K, Giaglis S, Spathari N, Micheli A, Zonios D, Tzoanopoulos D, et al. Nonisotopic RNase cleavage assay for mutation detection in MEFV, the gene responsible for familial Mediterranean fever, in a cohort of Greek patients. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:438–443. DOI: 10.1136/ard.2003.009258.
48. Bar-Eli M, Wilson L, Peters RS, Schwabe AD, Territo MC. Microtubules in PMNs from patients with familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci* 1982;284:2-7.
49. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (Familial Mediterranean Fever). *Am J Med Sci* 1981;281:15–18.
50. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI, et al. Serum sIL-2r, IL- 6, IL-10 and TNF-alpha level in Familial Mediterranean Fever patients. *Clin Rheumatol* 2003;22:99–101.
51. Tunca M, Kırkali G, Soytürk, Akar S, Pepys M, Hawkins P. Acute phase response and evolution of Familial Mediterranean Fever. *Lancet (Research letters)* 1999;353:1415.

52. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazıcı H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61:79–81.
53. Ozcakar Z.B, Yalçınkaya F, Yuksel S et al. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in Familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol* 2006;25:149– 152.
54. Cobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2000;31:310–319.
55. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 1999;26:983–1986.
56. Ben-Chetrit E, Gutman A, Levy M. Dopamin- $\beta$  hydroxylase activity in Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1990;1:176.
57. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986;163:1433–50.
58. 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.
59. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M. et al. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 227-233.
60. Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol Int.* 2009; 29(11): 1307-17.
61. Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 82(8): 705-6.
62. Pras E, Aksentiyevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1992; 326: 1509-1513.



63. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989; 34:168-172.
64. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-1885.
65. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:577-609.
66. 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.
67. Koşan C. Ailevi Akdeniz Ateşine tanısal yaklaşım. *AÜTD* 2003; 35: 1-6.
68. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp eğitimi etkinlikleri, Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar I. Enfeksiyon Hastalıkları, Romatizmal Hastalıklar, Afetlerde Ezilme Yaralanmaları, Sempozyum Dizisi. 2007; 55:43-54.
69. Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ve amiloidoz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003; 12:1-7.
70. Özer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean Fever in Turkey. A report of twenty cases. *Am J Med* 1971; 50: 336-9.
71. Haghghat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean Fever. *Shiraz E Medical Journal* 2006; 7: 1-18.
72. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994;21:1708-9.

73. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, et al. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: Characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29(5):286-295.
74. Touitou I, Magne X., Molinari N. et al. MEFV mutations in Behcet's disease. *Hum Mut* 2000; Mutation in brief 19XX Online.
75. Kivity S, Danilesko I, Ben-Zvi I, Gilburd B, Kukuy O L, Rahamimov R, et al. Serum Amyloid a Levels in Kidney-Transplanted patients with Familial Mediterranean Fever Amyloidosis. *Imaj* 2011; 13: 202-5.
76. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 853-9.
77. Kavak US, Özen S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Sted* 2003; 12: 137-40.
78. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al. Phenotype-genotype correlation in Familial Mediterranean Fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 287-92.
79. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77(4): 268–30.
80. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1986;314:1001-5.
81. Ehr enfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eloakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94: 1186-91.

82. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one, pregnancies in patients wiht familial Mediterranean fever. *Am J Repred Immunol* 1992;28:245-46
83. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial mediteranean fever in children. *Br Surg* 1994; 81: 894-96.
84. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestation of fmilial mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 301-2. 43)
85. Akar S, SirinA, Onen F, Cobankara V, on behalf of the Turkish FMF Study Group (2002) The results of a nationwide, multicenter analysis of the clinical and genetic characteristics of the Turkish FMF patients (abstract). *Clin Exp Rheumatol* 20 [Suppl 26]:S92
86. 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.
87. 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.
88. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:586-599. 76)
89. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:395-8.
90. 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.
91. Pras M, Gafhi J, Jacop E et al. Recent advances in familial Mediterranean fever. *Adv Nephrol* 1984;13:261-271.

92. Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean Fever-a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:199–213.
93. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:473–483.
94. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: New phenotypes. *Autoimmun Rev.* 2012;12:31–37.
95. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301–305.
96. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1992;97:133–144.
97. Dode C, Andre M, Bienvenu T, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2181–2188.
98. Simon A, Cuisset L, Vincent MF, et al. Molecular analysis of the mevalonate kinase gene in a cohort of patients with the hyper-igd and periodic fever syndrome: its application as a diagnostic tool. *Ann Intern Med.* 2001;135:338–343.
99. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic infantile neurologic, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analyzed in 30 patients. *Scand J Rheumatol* 1987; 66 (Suppl.):57-78.
100. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, et al. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972;5:44- 49.

101. Schwabe AD, Terasaki PI, Barnett EV, Territo MC, Klivenberg JR, Peters RS. Familial Mediterranean fever. Recent advances in pathogenesis and management. *West J Med* 1977; 127: 15-23.
102. Çobankara V, Balkarlı A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2011; 4: 86-98.
103. Abraham Gedalia (Çeviri: K.Öztarhan), Behrman R., Kliegman R. Jenson H.(Edit.) *FMF Nelson Pedi. Nobel Tıp Kitabevi*; 2008; 821-2.
104. Ben- Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 Update. *Semin Arthritis Rheum* 28: 48-59.
105. Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Besbas N. Familial Mediterranean Fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatrica* 1993;81:705-6
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Lidar M, Kedem R, Langevitz P. Intravenous colchicine for treatment of patients with Familial Mediterranean Fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol* 2003;30:2620-3.

111. 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.
112. Daysal S, Akcıl G, Göker B, Haznedaroğlu S, Ercan N, Öztürk MA. Infliximab therapy in a patient with familial mediterranean fever and chronic hip arthritis *Arthritis Rheum*. 2005;53:146-147.
113. Guza G, Kanbay M, Ozturk MA. Current perspectives on familial Mediterranean fever. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(3): 309–15.
114. Özel A, Demirtürk L., Yazgan Y., Familial Mediterranean Fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis* 2000;32:504-9.
115. Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hassin Y, Chajek-Shaul T. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis*, 2000;59| 836-838.
116. Cattani D, Delpech M. Fievre mediterraneenne familiale (maladie periodique): Hepato-Gastro 1996;3:369-76.
117. Kone-Paut I, Dubuc M, Sportouch J, et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with Familial Mediterranean Fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatol* 2000;39:1275-1279.
118. Touitou I, Ben-Chetrit EL, Nortarnicola C *et al* Familial Mediterranean fever. Clinical and genetic features in Druzes and in Iraqi Jews: A preliminary study. *J Rheumatol* 1998;25:916-9.
119. French FMF Consortium. Localization of the familial Mediterranean fever (FMF) gene to a 250-kb interval in non-Ashkenazi Jewish founder haplotypes : *Am J Hum Genet* 1996;59:603-12.

120. Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşii. Klinik Romatoloji, İstanbul, Deniz Matbaası, Ege Romatoloji 1999;467-474.
121. Gershoni Baruch R. Familial Familial Mediterranean fever: Clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. Pediatrics 1999;103: e70.
122. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. J Rheumatol Suppl 1992;35:1-9.
123. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. Pediatrics 2000;105:E70.
123. Solak M, Yıldız H, Köken R, et al. Ailevi Akdeniz atesi ön tanisi alan 165 olgunun *MEFV* geni mutasyonlarının incelenmesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28:117-122.
124. Ergüven M, Üçel R, Cebeci AN, Pelit M. Ailevî Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:283-290.
125. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. Ann Rheum Dis. 2013 Mar 5, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202708 . [Epub ahead of print]
126. Onen F, Sumer H, Turkay S, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. Clin Exp Rheumatol 2004;22:S31-33.
127. Ben-Chetrit E, Touitou I. The impact of MEFV gene identification on FMF: an appraisal after 15 years. Clin Exp Rheumatol 2012;30:S3-S6.
128. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. Ann Rheum Dis 2014;73:662- 667.

129. Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish Familial Mediterranean Fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int* 2010;30:911–915.
130. Yalcinkaya F, Çakar N, Acar B, et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study. *Rheumatol Int* 2007;27:517-522.
131. Ece A, Cakmak E, Uluca U, Kelekci S, Yolbas I, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int*. 2014;34:207–212.
132. Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Akar N, et al. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med*. 2000;93:681-684.
133. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation independent amyloidosis. *Rheumatol* 2000;39:67-72.
134. Ozturk C, Halıcıoğlu O, Coker I, Gulez N, Sutçuoğlu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetic features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 2012;31:493-501.
135. Ertekin V, Selimoglu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in Eastern Turkey. *Pediatr Int* 2005;47:640-4.
136. Ozalkaya E, Mir S, Sozeri B, Berdeli A, Mutlubas F, Cura A. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype-phenotype correlations in the Aegean Region of Turkey. *Rheumatol Int* 2011;31:779-84.
137. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996;155:540-544.
138. Sohar E, Pras M, Gafni J. Familial Mediterranean fever and its articular manifestations. *Clin Rheum Dis* 1975;1:195-209.



139. Yalçınkaya F, Tümer N, Özkaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Br J Rheumatol* 1997;36:1228-30.
140. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5(4):1-6.
141. Lehman TJA, Peters RS, Hanson V. Diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever in childhood. *Arthritis Rheum* 1978;21:573-5.
142. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). Elsevier, Amsterdam: North Holland Biomedical. 1981.
143. Tutar HE, İmamoğlu A, Atalay S. Recurrent pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever. *Circulation* 2000;101:71-2.
144. Aharoni D, Hiller N, Hadas-Halpern I. Familial Mediterranean fever: abdominal imaging findings in 139 patients and review of the literature. *Abdom Imaging*. 2000;25(3):297-300.
145. Odabas AR, Cetinkaya R, Selçuk Y, Bilen H. Familial Mediterranean fever. *South Med J* 2002;95:1400-3.
146. 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.
147. Evliyaoğlu O, Bilici S, Yolbas I, Kelekçi S, Sen V. Diyarbakır yöresi Ailevi Akdeniz Atesli çocuklarda MEFV gen mutasyon sıklıkları. *Dicle Tıp Dergisi* 2009; 36(2): 80-4.
148. Yılmaz E, Özen S, Balcı B, Düzova A, Topaloğlu R, Beşbaş N, et al. Mutation frequency of FMF and evidence for a high carrier rate in the Turkish Population. *Eur J Human Genet* 2003;9:553-5.
149. Topaloğlu R, Özaltın F, Yılmaz E. E148Q is a disease causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann. Rheumatic Dis.* 2004 Sep. 30.

150. Comak E, Dogan CS, Akman S, Koyun M, Gokceoglu AU, Keser I. MEFV gene mutations in Turkish children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr*. 2013;172:1061–1067.
151. Touitou I. The spectrum of FMF mutations. II. International Conference 3-7 May, Antalya-Turkey. Lectures 2000. pp.23- 24.
152. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbane A. Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante* 2004;14:261-6.
153. Sahin FI, Yilmaz Z, Yurtcu E, Baskin E. Comparison of the results of PCR-RFLP and reverse hybridization methods used in molecular diagnosis of FMF. *Genet Test* 2008;12:1714.
154. Ozen S. Familial Mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003; 162(7-8): 449- 54.
155. Sabbagh AS, Ghasham M, Abdel Khalek R, Greije L, Shammaa DM, *et al.* MEFV gene mutations spectrum among Lebanese patients referred for Familial Mediterranean Fever work-up: experience of a major tertiary care center. *Mol Biol Rep* 2008; 35(3): 447- 51.
156. Al-Alami JR, Tayeh MK, Najib DA, Abu-Rubaiha ZA, Majeed HA, *et al.* Familial Mediterranean fever mutation frequencies and carrier rates among a mixed Arabic population. *Saudi Med J* 2003; 24(10): 1055-9.
157. Dode C, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, *et al.* Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 2000; 92: 241-6.
158. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, *ve ark.* Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:836-838.
159. Bayram C, Demircin G, Erdoğan O, Bülbül M, Caltik A, Akyüz SG. Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr*. 2011;100(5):745-749.

160. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, Çakar N, Koçak H. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: A pathogenetic relationship? *Clin Rheumatol* 1999; 18:446–9
161. Kuloğlu Z, Ozçakar ZB, Kirsacıoğlu C, Yüksel S, Kansu A, Girgin N, et al. Is there an association between familial Mediterranean fever and celiac disease? *Clin Rheumatol*. 2008;27(9):1135-9.
162. 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
163. Özçakar BZ, Kadioğlu G, Şıklar Z, Kavaz A, Aksanal FN, Berberoğlu M, et al. The effect of colchicine on physical growth in children with familial mediterranean fever. *Eur J Pediatr*. 2010;169:825–828.
164. Flatau E, Kohn D, Schiller D et al. Schönlein-Henoch syndrome in patients with FMF. *Arthritis Rheum* 1982;25:42-47.

EK 1: Etik Kurul Onayı

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ KURULU (Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu)			
Oturum Tarihi	Oturum Sayısı	Karar Sayısı	
28.06.2016	9	2016/9-30	
<p><b>Karar No:2016/9-30:</b> Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu 28.06.2016 tarihinde Rektör Yardımcıları Toplantı odasında toplandı. İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ABD'NDA Yrd. Doç. Dr. Burcu KAYHAN TETİK'İN sorumlu araştırmacı olduğu; İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları ABD'NDA Prof. Dr. Yılmaz TABEL, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ABD'NDA Yrd. Doç. Dr. Engin Burak SELÇUK, Arş. Gör. Hülya KALEM'İN "Malatya ve Çevre İllerde Çocukluk Çağı Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastaların Genotip ve Fenotip Özelliklerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışması, Üniversitemiz Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından uygun olup-olmadığı hususundaki başvurmasına ilişkin raportör raporu görüşüldü. Çalışma Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından değerlendirildiğinde çalışmada <u>herhangi bir etik kusur olmadığına;</u> oy birliği ile karar verildi.</p>			
Prof.Dr. Nusret AKPOLAT Etik Kurul Başkanı			
Prof.Dr.Metin Fikret GENÇ Etik Kurul Başkan Yardımcısı	KATILDI	Prof.Dr. Osman CELBİŞ Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof.Dr. Kadir ERTEM Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof.Dr. N. Tülin POLAT Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof.Dr. Behice ERCİ Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof.Dr.İbrahim ŞAHİN Etik Kurul Üyesi	KATILDI

