



**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE TAKİPLİ HASTALARIMIZDA  
GENETİK VE KLİNİK BULGULARIN İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. HANDAN KAYA  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
YRD. DOÇ. DR. ÇİĞDEM EL**

**HATAY – 2017**

# TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Adı: AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE TAKİPLİ  
HASTALARIMIZDA GENETİK VE KLİNİK BULGULARIN  
İLİŞKİSİ**

**Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Handan Kaya**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Yrd.Doç. Dr. Çiğdem El  
Tez Danışmanı

## **TEZ JÜRİSİ:**

Yrd. Doç. Dr Çiğdem El  
Yrd. Doç. Dr Selda Aslan  
Doç. Dr. İbrahim Şifleler

# I. İÇİNDEKİLER

|   |    |
|---|----|
| I. İÇİNDEKİLER .....                      | 3  |
| II. TABLO LİSTESİ .....                   | 5  |
| III. ŞEKİL LİSTESİ.....                   | 6  |
| IV. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ ..... | 7  |
| V. TEŞEKKÜR.....                          | 8  |
| VI. ÖZET .....                            | 9  |
| VII. ABSTRACT .....                       | 11 |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....                      | 13 |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                     | 14 |
| 2.1.Ailevi Akdeniz Ateşi.....             | 14 |
| 2.1.1.Tanım.....                          | 14 |
| 2.1.2.Tarihçe.....                        | 14 |
| 2.1.3.Epidemiyoloji.....                  | 15 |
| 2.1.4.Genetik.....                        | 16 |
| 2.1.5.Patogenez.....                      | 18 |
| 2.2.Klinik Bulgular.....                  | 22 |
| 2.2.1.Ateş.....                           | 23 |
| 2.2.2.Karın Ağrısı.....                   | 23 |
| 2.2.3.Eklemler Bulguları.....             | 24 |
| 2.2.4.Göğüs Ağrısı.....                   | 25 |
| 2.2.5.Miyalji.....                        | 26 |
| 2.2.6.Cilt Tutulumu.....                  | 26 |
| 2.2.7.Vaskülit.....                       | 27 |
| 2.2.8.Skrotal Tutulum.....                | 28 |
| 2.2.9.Nörolojik Tutulum.....              | 28 |
| 2.2.10.Pelvik Tutulum.....                | 28 |
| 2.2.11.Splenomegali Ve Hepatomegali.....  | 29 |
| 2.2.12.Amiloidoz.....                     | 29 |

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 2.3.Tanı.....                         | 31 |
| 2.4.Laboratuvar Bulguları.....        | 36 |
| 2.5.Hastalık Ağırılık Skorlaması..... | 37 |
| 2.6.Ayırıcı Tanı.....                 | 37 |
| 2.7.Tedavi.....                       | 40 |
| 3.MATERYAL ve METOD.....              | 43 |
| 4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....           | 44 |
| 5.BULGULAR.....                       | 45 |
| 6.TARTIŞMA.....                       | 57 |
| 7.SONUÇLAR.....                       | 65 |
| 8.KAYNAKLAR.....                      | 67 |

## II. TABLOLAR

**Tablo.1** AAA Hastalığında Klinik, Genetik, Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

**Tablo.2** Tel-Hashomer AAA tanı kriterleri

**Tablo.3** Livneh ve Arkadaşları Tarafından Önerilen AAA Tanı Kriterleri

**Tablo.4** Yalçınkaya ve Arkadaşlarının AAA Pediatrik Tanı Kriterleri

**Tablo.5** Mor'un AAA Hastalık Ağırlık Skorlaması

**Tablo.6** Pras' ın AAA Hastalık Ağırlık Skorlaması

**Tablo.7** Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Ayrıcı Tanı

**Tablo.8** Hastaların Cinsiyet Dağılımı

**Tablo.9** Hastaların Yaş Bilgileri, Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları

**Tablo.10**Hastalığın Başlangıç-Tanı Yaşı Ve Tanıdaki Gecikme Süresi

**Tablo.11**Cinsiyete Göre Hastalığın Başlangıç Tanı Yaşı ve Tanıdaki Gecikme Süresi

**Tablo.12** Yaş Gruplarına Göre Hastalık Başlangıç Yaşı Dağılımı

**Tablo.13** Hastaların Klinik Bulguları

**Tablo.14** Cinsiyete Göre Klinik Bulguların Karşılaştırılması

**Tablo.15** Cinsiyete Göre ağırlık Skoru Ortalamaları

**Tablo.16** Hastalık Ağırlık Skoru Grupları

**Tablo.17** Cinsiyete Göre Hastalık Ağırlık Skor Gruplarının Karşılaştırılması

**Tablo.18** Hastaların Mutasyon Grupları

**Tablo.19** Mutasyon Grubuna Göre Yaş, Başlangıç-Tanı Yaşı ve Tanıdaki Gecikme Süresi

**Tablo.20** Cinsiyete Göre Mutasyon Gruplarının Dağılımı

**Tablo.21** Akraba Evliliğine Göre Mutasyon Gruplarının Dağılımı

**Tablo.22** Mutasyon Grubuna Göre Klinik Bulguların Karşılaştırılması

**Tablo 23.** Mutasyon Gruplarına Göre Hastalık Ağırlık Skorları

**Tablo.24** Mutasyon Grubuna Göre Hastalık Ağırlık Skor Grupları

**Tablo.25** Çalışmamızdaki MEVF Gen Mutasyon Dağılımı

**Tablo 26.**Mutasyonlardaki Allel Sıklığı ve Yüzdesi

### III. ŐEKİLLER

**Şekil.1** AAA Patofizyolojisi

**Şekil.2** Hastaların Akraba Evliliği Durumu

**Şekil.3** Cinsiyete Göre Hastalık Ağırlık Skorları

**Şekil.4** Mutasyon Grubuna Göre Hastalık Ağırlık Skorları



#### IV. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

|                                |   |                             |
|--------------------------------|---|-----------------------------|
| <b>MEFV</b>                    | Mediterrenean Fever   |                             |
| <b>IL-1 <math>\beta</math></b> | İnterlökin 1 Beta   |                             |
| <b>pyD</b>                     | Pirin Domain ( Pirin Parçası)   |                             |
| <b>ASC</b>                     | Apoptosis-associated speck like protein   |                             |
| <b>CASP1</b>                   | Kaspaz 1  |                             |
| <b>NF-<math>\kappa</math>b</b> | Nükleer Faktör kappa B  |                             |
| <b>C5a</b>                     | Kompleman 5a  |                             |
| <b>IL-8</b>                    | İnterlökin 8  |                             |
| <b>IL-6</b>                    | İnterlökin 6  |                             |
| <b>Cox-2</b>                   | Siklooksijenaz-2  |                             |
| <b>HSP</b>                     | Henoch Schönlein Purpurası  |                             |
| <b>PAN</b>                     | Poliarteritis Nodosa  |                             |
| <b>EEG</b>                     | Elektroensefalografi  |                             |
| <b>AA</b>                      | Amiloid Associated  |                             |
| <b>CRP</b>                     | C-Reaktif Protein   |                             |
| <b>ESH</b>                     | Eritrosit Sedimantasyon Hızı  |                             |
| <b>SAA</b>                     | Serum Amiloid A   |                             |
| <b>PFAPA</b>                   | Periodic Fever(Periyodik Ateş),<br>stomatit), Pharyngitis (Farenjit), Adenitis (Adenit) | Aphthous Stomatitis (Aftöz) |
| <b>ARA</b>                     | Akut Romatizmal Ateş  |                             |
| <b>DIC</b>                     | Dissemine İntravasküler Koagülasyon   |                             |
| <b>FMF</b>                     | Familial Mediterrean Fever  |                             |
| <b>AAA</b>                     | Ailevi Akdeniz Ateşi  |                             |

## V. TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan ve emeği geçen tüm hocalarıma ,

Tez çalışmam süresince beni yönlendiren ve yardımcı olan tez danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr Çiğdem El' e

Birlikte çalıştığım doktor, hemşire ve tüm mesai arkadaşlarıma ,

Bu günlere gelmemde en büyük destekçim, her zaman arkamda hissettiğim ve güç aldığım, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim saygıdeğer anneciğime ve babacığım ve değerli ailemin tüm fertlerine sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Handan Kaya



## VI. ÖZET

### AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE TAKİPLİ HASTALARIMIZDA GENETİK VE KLİNİK BULGULARIN İLİŞKİSİ

**GİRİŞ :** Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif kalıtılan, tekrarlayıcı tarzda ateş ve serözal yapıların inflamasyonu sonucunda oluşan karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ataklarıyla karakterize genetik bir hastalıktır. Doğu Akdeniz kökenli toplumlarda daha sık olmak üzere özellikle Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Araplarda görülmektedir. 1997 yılında hastalıktan sorumlu olan MEFV genin iki farklı çalışma grubu tarafında klonlanması sonrasında AAA hastalığının genetik ve klinik ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır.

**AMAÇ :** Bu çalışmamızda kliniğimize başvuran AAA tanılı hastalarımızın demografik özelliklerini, genetik ve klinik bulguların ilişkisini değerlendirmek ayrıca genotipin hastaların hastalık ağırlık skorları üzerine etkisini incelemek amaçlanmıştır.

**MATERYAL VE METOD :** Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Polikliniğine 01.01.2016-01.06.2017 tarihleri arasında başvuran Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ile izlenen ve takibe gelen, kolşisin kullanan ve genetik analizi yapılmış olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların mevcut olan bilgileri retrospektif olarak taranmıştır.

**BULGULAR :** Çalışmamıza şartları sağlayan toplam 126 hasta dahil edildi. 64 ü erkek 62 si kız idi. Hastalığın başlangıç yaşı  $64,58 \pm 35,22$  ay, tanı yaşı  $84,0 \pm 39,92$  ay, tanıdaki gecikme süresi ise  $18,94 \pm 21,15$  ay idi. Kız ve erkek hastaların yaş ortalaması ve tanı yaşı ortalaması arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Klinik bulguların sıklığı açısından değerlendirildiğinde karın ağrısı %96, ateş %87.3, artralji ve miyalji %60.3, baş ağrısı %31.7, artrit %23.8, erizipel benzeri eritem %15.9, göğüs ağrısı %15.1, skrotal ağrı %1.6 oranında saptanmıştır. Hastalarımızda apendektomi sıklığı %5.6 idi. Hastalar mevcut olan gen mutasyonlarına göre homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot mutasyonu olanlar ve mutasyon saptanmayanlar olarak dört gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında klinik ve

demografik özellikler ve hastalık ağırlık skoru açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalarımızda allel frekansı değerlendirildiğinde en sık %30.2 oranında A165A, ikinci sıklıkta %29.5 oranında G138G, üçüncü sıklıkta ise %20.7 oranında R202Q mutasyonu saptanmıştır.

**SONUÇ:** Genetik mutasyonların klinik bulgularla ilişkisini ortaya koyan bir çok çalışma olmasına rağmen genotip ve fenotip arasında ilişki gösterilemeyen de birçok çalışma yapılmıştır. Hastalığın klinik seyrinde ve amiloidoz gelişiminde mevcut mutasyonların ve çevresel etkenler gibi faktörlerin rol oynayabileceği, henüz tanımlanmamış mutasyonlar olabileceği düşünülmüş olup AAA tanısında ve tedavisinde gerekli özenin gösterilmesi sonucuna varılmıştır.

## VII. ABSTRACT

### ASSOCIATION OF GENETIC AND CLINICAL FINDINGS IN OUR PATIENTS WITH FAMILY MEDITERRANEAN FEVER

Familial Mediterranean fever (FMF) is a autosomal recessive genetic disease characterized with attacks of abdominal pain, joint pain, and chest pain which are caused by repetitive fever and inflammation of serous structures. It is seen most commonly at people who easter mediterranean, especially Turks, Jews, Armenians and Arabics. A number of studies have been carried out on the genetic and clinical relevance of FMF disease after cloning by the two different study groups of the MEFV gene responsible for the disease in 1997.

**OBJECTIVE:** In this study, we aimed to evaluate the demographic features, relationship between genetic and clinical findings of FMF patients who applied to our clinic and also to investigate the effect of genotype on the disease severity scores of patients.

**MATERIALS AND METHODS:** Patients that applies Mustafa Kemal University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Peditry Policlinic between 01.01.2016 and 01.06.2017 dates, and have followed up FMF and come policlinic visits and taken Colchicine and analysed genetic is participated in this study. Information of patients is screened retrospectively.

**RESULTS:** 126 patients who provide the conditions were included in our study. 64 were male and 62 were female. Begining age of disease was  $64,58 \pm 35,22$  months, diagnose age was  $84,0 \pm 39,92$  months and the delay in diagnosis was  $18,94 \pm 21,15$  months. The difference between average of boys and girls age and average of diagnose age was significant statistically. When the clinical findings are evaluated in terms of frequency, rate of abdomen ache was %96, fever was %87.3, arthralgia and myalgia was %60.3, headache was %31,7 arthritis was %23,8, erysipelide-like erythema was %15.9, chest ache was %15.1, scrotal ache was %1.6 determined. The incidence of appendectomy was 5.6% in our patients. The patients were divided into

4 groups according to gene mutations, these groups were homozygous mutated, heterozygous mutated, unified heterozygous mutated and non-mutated. There was no significant difference between clinics, demographic features and prognose scores of disease of these groups. When we evaluate allele gens of patients we established that most common was A165A(%30.2) second was G138G (%29.5) third was R202Q mutation (%20.7).

**CONCLUSION:** Although there are many studies that show the relation of genetic mutations to clinical findings, there are many studies that can not show the relation between genotype and phenotype. It is thought that there may be mutations and environmental factors in the clinical course of the disease and in the development of amyloidosis, which may play a role. This study show that FMF diagnosis and treatment should be given the necessary attention.



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif kalıtılan, tekrarlayıcı tarzda ateş ve serözal yapıların inflamasyonu sonucunda oluşan karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ataklarıyla karakterize genetik bir hastalıktır (1). Doğu Akdeniz kökenli toplumlarda daha sık olmak üzere özellikle Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Araplarda görülmektedir (2, 3). Yapılan çalışmalara göre ülkemizde AAA hastalığının sıklığı 1/1075, taşıyıcılığı ise her beş kişide bir oranında yüksek bulunmuştur (3, 4).

İlk kez 1997 yılında iki ayrı grup tarafından pozisyonel kopyalama yöntemi kullanılarak MEFV (Mediterranean Familial Fever) geni klonlanmıştır (5). Hastalığın oluşumunda sorumlu olan gen 16.kromozomun p kolundadır. MEFV geni 10 ekson bölgesinden oluşmaktadır ve pyrin adı verilen 781 aminoasitten meydana gelen proteini kodlamaktadır. Bu genin tanımlanması AAA hastalığının anlaşılmasında ve tedavisinde önemli bir adım olmuştur (5-7).

Pyrin proteininin işlevi net olarak aydınlatılamamış olsa da asıl fonksiyonu inflamasyonun kontrolünde rol oynamaktır ve apoptoziste sorumlu bazı moleküller ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (8).

AAA tanısı klinik kriterler değerlendirilerek konmaktadır. Tell-Hashomer ve Livneh tarafından geliştirilmiş tanı kriterleri mevcuttur ve bu kriterler çocuk ve yetişkin hastalarda kullanılmaktadır. Fakat bu kriterlerin çocukluk dönemine özgü olmaması üzerine Yalçınkaya ve arkadaşları tarafından ülkemizde 2009 yılında çocuk hastalarda AAA hastalığının tanısı koymada geçerli kılınabilecek yeni kriterler tanımlamışlardır (9).

Bu çalışmamızda Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğimizde AAA tanısıyla takipli hastalarımızın demografik ve klinik özelliklerinin incelenmesi ve gen mutasyonlarının hastalık ağırlık skorlaması üzerine etkisinin araştırılması ve ayrıca hastanın başvuru şikayetleriyle mevcut olan gen mutasyonları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

#### 2.1.1 TANIM

AAA düzensiz aralıklarla tekrar eden ve kendini sınırlayan ateş, steril peritonit, plörit, artrit gibi poliserözit tutulumu ve/veya cilt döküntüleri ile giden otoinflamatuvar otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Daha seyrek olsa da menenjit, epididimit, orşit, perikardit ve miyozit de hastalığın seyrinde görülebilmektedir. Ataklar genelde 12-96 saat arasında sürer, sıklığı haftada birden yılda bire kadar değişebilmektedir ve spontan iyileşme gösterir. Ataklar arası dönemde hastalar herhangi bir aktif şikayet bildirmez. Atakların özelliği, sıklığı ve süresi kişiden kişiye farklılıklar gösterebilir(1, 10). Klinik bulgular farklı etnik gruplarda değişiklik gösterebildiği gibi, aynı etnik gruptaki hastaların farklı coğrafi bölgelerde yaşayanlarında da değişik klinik bulgular görülebilmektedir (5).

AAA hastalığı özellikle Akdeniz'in doğusunda yer alan Türkler, Askenazi Yahudileri, Sephardik Yahudiler, Ermeniler, Araplar, Dürziler gibi bazı etnik topluluklarda daha sık rastlansa da günümüzde yoğun göçlere bağlı olarak tüm dünyada yaygın görülebilecek bir hastalık haline gelmiştir (11). Bu hastalığın tüm dünya üzerinde yaklaşık olarak 150.000 kişiyi etkilediği düşünülmektedir (12). AAA tüm genetik geçişli tekrarlayan ateş sendromları içerisinde en sık görülenidir ve hastalıkla ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır (13).

#### 2.1.2 TARİHÇE

AAA hastalığı ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki Yahudi bir kız çocuğunda 'Alışılmadık tekrarlayan peritonit' olarak tanımlanmıştır (14). Siegal tarafından 1945 yılında kendisinde ve 10 Askenazi Yahudisi'nde benzer şikayetler olması üzerine 'Benign Paroksizmal Peritonitis' adı altında yeniden tanımlamıştır (15).

İlk kez 1951 yılında Cattan ve Mamou tarafından hastalığın familial geçişine dikkat çekilmiş olup, 1956 yılında ise AAA'lı hastalarda amilodoz gelişebileceğini bildirmişlerdir (16, 17).

İsraili araştırmacılar Heller ve Sohar tarafından 1955-1958 yılları arasında hastalığın klinik özellikleri ve bir çok farklı yönü aydınlatılmıştır ve ilk kez hastalık daha sık olarak Akdeniz coğrafyasındaki toplumlarda görülmesi nedeniyle 'Familial Mediterranean Fever' (Ailevi Akdeniz Ateşi) olarak adlandırılmıştır (18). Aynı çalışmacılar 1961 yılında ise hastalığın otozomal resesif geçişini göstermişlerdir (19).

1972 yılında Goldfinger tarafından kolşisinin AAA hastalığının tedavisinde ve amiloid gelişiminin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. 1997 yılında ise hastalığın patogenezinin sorumlu olan MEFV geni birbirinden farklı iki grup olan Fransız AAA grubu ve Uluslararası AAA grubu tarafından tanımlanmıştır ve bu gelişme hastalığın anlaşılması ve tedavisinde çok önemli bir adım olmuştur (6, 20, 21).

### **2.1.3.EPIDEMİYOLOJİ**

AAA hastalığı özellikle doğu Akdeniz toplumları olan Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türklerde daha sık gözlenen genetik bir hastalıktır. Günümüzde yaygınlaşan özellikle kıtalar arası fazlaca göç olması sebebiyle Japonya, Almanya, Polonya, Avusturya, İtalya, Brezilya, Küba ve Belçika'dan da hastalar bildirilmiştir ve hastalık tüm dünya üzerinde rastlanabilir hale gelmiştir (22). Hastalık ülke genelinde sık olarak görülür ve daha çok Doğu, Kuzey ve İç Anadolu kökenlilerdedir. Hastalık prevalansı yaklaşık olarak 1/1075 taşıyıcılık ise 1/5 gibi yüksek oranda saptanmıştır (3, 23). Türklerle birlikte taşıyıcılık sıklığı Sefardik Yahudilerde 1/5, Ermenilerde 1/3 oranlarında ve yüksektir (23, 24). Özellikle Kuzey Afrika'lı Sefardik Yahudiler ( Endülüs, İspanya ) hastalığın en şiddetli seyrettiği, amiloidozun en sık görüldüğü gruptur (25, 26). Hastalığın Arap toplumundaki mutasyon sıklığı ve çeşitliliği ise ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir (27). Ermeni toplumundaki prevalansın 1/500 olduğu tahmin edilmektedir (28).

#### 2.1.4.GENETİK

AAA hastalığından ilk kez 1992 yılında tanımlanan MEFV (Mediterranean Fever) geni sorumludur. 16.kromozomun p kolunda (16p13.3) yer almaktadır. 1997 yılında Fransız AAA grubu ve Uluslararası AAA grubu tarafından bu gen pozisyonel klonlama tekniği ile dizisi bulunarak yayınlanmıştır.

MEVF geni 10 eksondan oluşmakta ve 781 aminoasitlik bir proteini kodlamaktadır. İki grup tarafından aynı anda bulunan bu gen tarafından meydana gelen protein Fransız grubu tarafından 'Marenostrum: Bizim deniz' olarak, Uluslararası AAA grubu ise 'pyrin: ateş' olarak adlandırmışlardır (6, 7). Tanımlanan bu protein başta monosit ve granülositlerde olmak üzere eozinofillerde, ciltte, fibroblastlarda ve sinoviyada ekspres edilir ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir (29, 30). MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda IL-1  $\beta$  yapımı artar ve apoptozis baskılanır ve sonucunda artmış inflamatuvar yanıt oluşur (31, 32).

1997 yılında AAA geninin (MEFV) lokalizasyonunun belirlenmesinin ardından hastalığa sebep olan mutasyonlar tanımlanmaya başlanmıştır. Fransız AAA konsorsiyumu kendi çalışma grubunda taşıyıcı kromozomların %85 inde 10.ekzonda klonlanan 4 nokta mutasyonu tanımlamışlardır. Bu mutasyonlar Met694Val-(M694V), Met680Ile-(M680I), Met694Ile-(M694I), Val726Ala-(V726A) dir ve MEFV gen mutasyonlarının büyük kısmını oluşturmaktadır (33, 34).

1998 yılında 10. Ekzon da 4 yeni mutasyon daha tanımlanmıştır. Bunlar ise 692'de delesyon, Lys695Arg, Ala744Ser, Arg761His'dir. Ardından ekzon 2, 3, 5, 1 ve 9'da olmak üzere çok sayıda mutasyon daha belirlenmiştir (35).

Son yapılan çalışmalarda MEFV geninin 83 varyantı olduğu ve yaklaşık olarak %50 sinin patolojik olmadığı tespit edilmiştir. AAA hastalığında; ekzon 10 da bulunan M694V, M694I, V726A, M680I ve ekzon 2 de bulunan E148Q mutasyonları en sık görülen 5 mutasyondur (36, 37).



Günümüzde özellikle ekzon 10 bölgesinde, 150'den fazla mutasyon ve polimorfizm tanımlanmıştır. Diğer mutasyonlar ise ekson 1, 2, 3, 5 ve 9'da bulunmuştur (10, 38).

Türk AAA çalışma grubunun 2005 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada 2838 hastadan genetik analizi yapılan 1090 hastada en sık rastlanan mutasyonların allel frekansı açısından değerlendirilmiştir. %51.4 oranında M694V olduğu tespit edilmiştir. Bunu %14.4 oranında M680I mutasyonu takip etmektedir. Üçüncü olarak %8.6 oranında V726A mutasyonu saptanmıştır (3) M694V mutasyonu Ashkenazi olmayan Yahudiler, Türkler, Ermeniler, Araplar gibi farklı etnik gruplardaki FMF hastalarında gösterildiğinden beri Akdeniz mutasyonu olarak bilinir ve bu gen bölgesi üzerinde yapılan haploid analizlerle bu mutasyonun 2000 yılı aşkın süredir bu ırkların kromozomlarında mevcut olduğu gösterilmiştir (39, 40).

Ülkemizde Akar ve arkadaşları tarafından 230 hasta üzerinde 7 MEFV geni (M694V, M680I, V726A, M694I, E148Q, R761H, K695R) mutasyonunun allel frekansını inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Buna göre M694V alleli %43.5, M680I %12, V726A %11, M694I %2.8 olarak saptanmıştır. E148Q, R761H, K695R mutasyonu olan az sayıda hasta saptanmıştır (41).

AAA hastalarında genellikle homozigot veya birleşik heterozigot mutasyon ( 2 allelde 2 farklı mutasyon ) şeklinde görülmektedir (42, 43). FMF'li hastalarda bazen aynı kromozom üzerinde iki farklı mutasyon görülebildiği de bildirilmiştir (34).

AAA hastalarında yapılan genetik incelemeler neticesinde; hastalarda mevcut olan genetik mutasyonların klinik bulguları etkilediği ve fenotipik çeşitlilik oluşturduğu fikri ortaya atılmıştır (6, 44). Çeşitli etnik gruplardaki AAA hastalarında yapılan ilk çalışmalarda M694V homozigot mutasyonunun olması tam penetrans ve yüksek amiloid riski taşıdığı belirtilmiştir. M694V mutasyonunun sık rastlandığı popülasyonlarda amiloidoz insidansının da yüksek olduğu bu sebeple M694V mutasyonunun amiloidozla ilişkili olduğu düşünülmüştür. (19, 45, 46). Bu bulguların

tam tersi olarak Askhenazi Yahudileri, Dürziler, Ermeniler ve Irak Yahudileri gibi bazı etnik gruplarda amiloidoza daha az rastlanmaktadır. Bu etnik kökene ait olan hastalarda V726A mutasyonunun daha ağırlıklı saptanması nedeniyle V726A mutasyonun amiloidozis oluşumunu engelleyici ve koruyucu rolü olduğu fikri ortaya atılmıştır (7, 46). İsrail’ den yapılan son yayınlarda M694V mutasyonunun sık rastlandığı hastalarda amiloidoza daha sık rastlandığını göstermişlerdir ve bu çalışmada bu fikri desteklemektedir (47).

Ülkemizde Tekin ve arkadaşları tarafından (48) progresif sistemik amiloidozun AAA’ nin kronik böbrek yetmezliğine sebep olan en ciddi komplikasyonu olması nedeniyle amiloidozu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığına bağlı amiloidoz gelişen 18 hastanın hiçbirinde M694V mutasyonuna rastlanmamıştır. 11 hastada ise bir allelde V726A mutasyonu tespit edilmiştir. Aynı aileden olup aynı genotipi taşıyan hastalardan birinde amiloidoz gelişirken diğerinde gelişmediği gösterilmiştir.

Bu sonuçlar göstermiştir ki; M694V homozigotluğu olsun ya da olmasın tüm AAA hastalarının amiloidoz gelişimi açısından risk altında olduğu ve genetik analizdeki mutasyon özelliğine bakılmaksızın tüm hastaların tedavi gerektirdiği sonucuna varılmıştır (47, 48). AAA ve amiloidoz arasındaki ilişkiyi açıklamakta genetik mutasyonların yeterli olmadığı, bilinmeyen çevresel faktörlerin ve/veya henüz aydınlatılmamış genetik değişikliklerin rolü olduğu düşünülmektedir (49)

### **2.1.5.PATOGENEZ**

AAA hastalığı otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (46). Bugüne kadar patogenezi aydınlatılabilmek amacıyla Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığıyla ilgili çok sayıda ve detaylı çalışmalar yapılmış olmasına rağmen hastalığın biyokimyasal ve moleküler temeli halen kesin olarak tam anlamıyla aydınlatılmamıştır ve çok sayıda hipotez ortaya atılmıştır. Bu hipotezlerden bir tanesi; inflamatuvar mediyatörlerin biosentezinde rol alan lipokortinin konjenital bozukluklar sonucunda eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalık olduğu fikridir. Bir diğeri ise AAA

hastalığının, inflamatuvar yanıtın inhibitör regülatörlerinde kalıtsal bozukluğa bağlı ortaya çıktığı fikridir. Genel olarak AAA'nın etyopatogenezinde immunolojik hadiselerin rolü olduğu fikri hakimdir (39, 48, 50, 51).

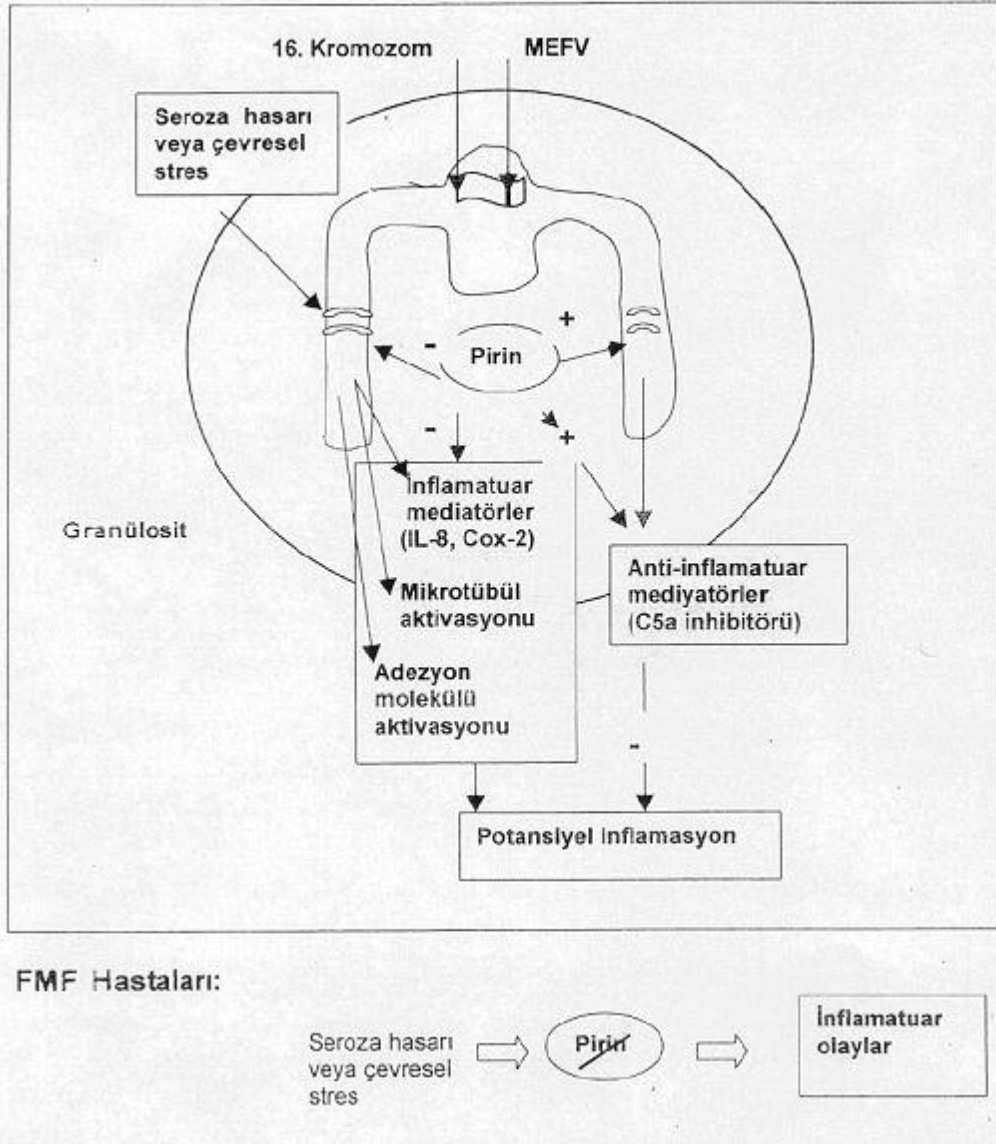
AAA hastalığının seyrindeki en önemli özelliği sinoviyum, plevral ve periton gibi serozal dokularda inflamatuvar reaksiyon oluşumudur. Ataklar esnasında polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivitesi oldukça artmıştır ve dokulara masif bir şekilde granülosit akışı olmaktadır (51)

AAA hastalığına neden olan MEFV geni normal koşullarda sağlıklı bireylerde inflamasyonun kontrolünü sağlayan, araştırmacılar tarafından pyrin yada marenostrum olarak adlandırılan bir proteini kodlamaktadır. Bu gende oluşan mutasyonlar sonucunda pyrin proteini görevini tam olarak yapamaz ve inflamasyonun kontrolünü sağlayamaz (52, 53). Pyrin proteini inflamasyonda rolü olan sitokinler (IL-1  $\beta$ ) ve apoptozisten sorumlu bazı sinyal molekülleri (NF-K $\beta$ ) ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Eklemlere olan minör travmalar ve çeşitli sitokinlere bağlı stresin neden olduğu inflamatuvar yanıt normal pirin varlığında inhibe edilebilirken AAA'lı hastalardaki mutant pirinin varlığında bu cevabın kontrol edilemediği düşünülmektedir. Gendeki mutasyon AAA'da küçük uyarımlarla artan inflamatuvar yanıtın dolayısıyla ataklardan sorumludur (1, 20).

Ailesel Akdeniz Ateşi gen ürünü olan pyrin proteininin sitoplazmada apoptoz ve inflamasyon kontrolünden sorumlu inflamazom kompleksinde görev aldığı gösterilmiştir (54). Pyrin proteininin 92 aminoasit içeren ve 'pyrin parçası' (pyD) olarak adlandırılan bir bölümü bulunmaktadır. Pyrin parçası 'apoptosis nokta benzeri protein' (ASC) ile etkileşim halindedir (55, 56). Pyrin proteini, amino ucundaki pirin bölümü ile, bir adaptör protein olan ASC proteininin pirin bölgesine bağlanır. Bu sayede, ASC proteininin kriyopirin ve diğer proteinlerle etkileşerek kaspaz-1 (CASP1) enzimini aktive etmesini engeller (57). Kaspaz-1 interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) sitokininin proteolitik aktivasyonunda görev alırken, apoptoz yolunun uyarılmasında da rolü vardır (58). Pyrin proteinin fonksiyonunda bozulma neticesinde IL-1 $\beta$  üzerinden işleyen inflamasyon kaskadında ve kaspaz-1 üzerinden

işleyen apoptoz yolunda düzensizliklere sebep olur ve bu durum AAA patogenezinde suçlanmaktadır (32, 59).

AAA patogenezinin açıklanmasında öne atılan ve en çok kabul gören hipotez peritoneal ve eklem sıvılarında kompleman fragmanı C5a'nın kemotaktik aktivitesini antagonize eden proteinin yokluğuna bağlı olarak ortaya çıkan anormal inflamatuvar yanıt olduğu fikridir. Matzner ve Brzezinski tarafından yapılan çalışmada göstermişlerdir ki; Sağlıklı bireylerin sinoviyal ve peritoneal sıvıları C5a'nın kemotaktik aktivitesini engelleyen bir inhibitör protein taşırlar. Bu protein normal koşullar altında çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı inhibe ederek inflamasyonu kontrol etmektedir. Pirin salınımıyla ilgili defekt olduğunda ise C5a inhibitör protein aktivitesi azalmakta, kontrolsüz nötrofil aktivasyonuna yol açarak inflamasyon kontrolünü azaltmakta ve seröz alanlara fazla miktarda lökosit göçü gerçekleşmektedir sonucunda ise seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Çalışmanın neticesinde hastaların eklem ve sıvı örneklerinde C5a inhibitör aktivitesi saptanmamıştır (6, 60, 61).



**Şekil 1 :** AAA Patofizyolojisi

Şekil 1 de görüldüğü üzere Samuels ve arkadaşları tarafından pyrinin inflamasyona neden olan mediyatörlerin (IL8-Cox-2) salınımını, mikrotübül aktivasyonunu ve adhezyon molekül ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiş olup, antiinflamatuvar mediyatör olarak C5a inhibitör sekresyonunun da MEFV ile düzenlendiği bildirilmiştir.

## 2.2 KLİNİK BULGULAR

Ailevi Akdeniz Ateşi ; 38,5-40 C° arasında seyreden yüksek ateş, periton plevra ya da sinoviyum gibi serozal yapılardaki inflamasyonla seyreden, buna bağlı olarak ciddi karın, göğüs veya eklem ağrısının eşlik ettiği ağrılı ve ateşli ataklarla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). Otozomal resesif geçişlidir ve en sık görülen herediter tekrarlayan ateş nedenlerindedir (62).Ataklar aniden başlar, kısa bir süre devam eder (12-96 saat) ve kendiliğinden düzeler. İlk 12 saatte semptomlar en yüksek seviyeye çıkar. İyileşme spontan ve hızlıdır. Hastalar ataklar arası dönemlerde genelde asemptomatiktir. Atak sıklıkları çok değişkendir. Haftada 1 ataktan yılda 1 atağa kadar çok değişik sayıda olabilir (1, 63-65).

Hastalar genellikle atakları başlatan bir etken tarif etmezler ancak AAA ataklarının bazı hastalarda menstrüasyon, duygusal stres, ağır fiziksel aktivite, soğuğa maruziyet, yağdan zengin öğünler alımı sonrasında rastladığı görülür. Bazı hastalarda ise titreme, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, kabızlık gibi şikayetlerin olduğu, ataktan önce olan ve yaklaşık 15-17 saat süren bir prodrom dönemi görülmektedir (1, 66).

AAA 'li hastaların %90'ında ilk klinik bulgular 20 yaşından önce çoğunlukla çocukluk çağında ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar, hastaların %75'inde ilk tanı alma yaşı 10 yaş altı iken ortalama başlangıç yaşı 5 yaş civarındadır (4, 67). Yapılan bazı çalışmalarda kız ve erkek cinsiyette hastalık eşit olarak saptansa da bazı çalışmalarda erkek hastalarda daha sık görüldüğü yönündedir. Bu çalışmalarda saptanan erkek: kadın oranı 1,2:1'dir. Bu duruma sebep olarak hastalık fenotipinin kadınlardaki penetransın tam olmamasından ve/veya MEFV'nin iki allelinde de mutasyon taşıyan kız zigotlardaki artmış embriyonik dönemdeki ölümden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (45, 68).

### 2.2.1 ATEŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının önemli ve en sık görülen klinik bulgusudur. Ateş 38-40 C° ye kadar çıkabilir. Hızla yükselir, plato çizer ardından düşme eğilimine girer. Ataklar 1-3 gün süreyle devam edebilir fakat genellikle ateş ilk 24 saatte düşer. 40C°'ye varan, ağrı ya da başka lokalize inflamasyon bulgularının eşlik etmediği kısa süreli izole ateş yükselmeleri özellikle çocuk hastalarda görülebilir. AAA'nin bu fenomeni nedeniyle çoğu zaman yanlışlıkla viral faranjit veya tonsillit tanısı konabilmektedir. (1, 69, 70). Nadiren de olsa bazı ataklarda subfebril ateş olabilir veya ateşsiz ataklar da görülebilir. Bazı hastalar ise ateşlerinin hiç yükselmediğini söylemektedir. Kolşisin kullanan hastalarda da ateşsiz ataklar gözlenebilmektedir. Yine nadir olarak tek bulgunun ateş olduğu vakalar da mevcuttur (51, 71, 72).

### 2.2.2.KARIN AĞRISI

Karın ağrısı AAA hastalarında ateşten sonra en sık görülen klinik bulgudur ve görülme sıklığı yaklaşık %95 civarındadır. Karın ağrısı atağı yaklaşık olarak 1-3 gün devam eder ve kendiliğinden geriler. Aseptik peritonite bağlı olarak ortaya çıkan karın ağrısı bir kadrana lokalize olabilir veya tüm batın kadrانlarına yayılabilir. Ağrının şiddeti hafif şişkinlik hissinden ağır peritonit tablosuna kadar değişkenlik gösterebilir. Fizik muayenede ise rebound, defans, hassasiyet, tahta karın rijiditesi ve batın distansiyonu sık rastlanılan bulgulardır (1, 61, 63, 73).

Akut inflamasyon sırasında peritonda oluşan nötrofilden zengin eksudanın organize olması fibroz adezyonlara bu da nadiren mekanik ileus oluşumuna neden olabilir. AAA'li bazı kadın hastalardaki sterilite bu durumla açıklanabilir. Barsak peristaltizminin azalması sonucunda konstipasyon gelişebilir. Ayakta direkt karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Atak sonrasında ise bazı hastalarda ishal gözlenebilir ve bu durum da tanıyı destekler (1, 61, 63, 73). Atak esnasındaki klinik ve laboratuvar bulguların akut batın bulgularıyla karışabilmesi nedeniyle apendisit,

kolesistit gibi tanılar alabilmektedirler ve klinik görüntü nedeniyle hastalar apendektomi ve laparotomiye maruz kalabilmektedir (6, 27, 61, 63, 72, 74).

### **2.2.3.EKLEM BULGULARI**

Ateş ve karın ağrısından sonra 3.en sık görülen bulgudur. Hastalarda görülme sıklığı ve şiddeti etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Kuzey Afrika kökenli Yahudilerde artrit ve artralji sıklığı yaklaşık %75 civarındadır (1, 75). Diğer etnik gruplara göre Kuzey Afrika kökenli Yahudiler’de en sık olup, Irak kökenli Yahudiler, Ermeni ve Türkler’de daha düşük sıklıkta görülür (75).

Klinik bulgular arasında en uzun sürenidir, genellikle 1 haftada iyileşir. Hastalığın seyri artrit klinik prezentasyonu ve seyri oldukça değişkendir. En sık görülen şekli kısa süreli, eklemden destrüksiyon oluşturmayan kendiliğinden iyileşen şeklidir. Sıklıkla alt ekstremitelerin büyük eklemleri monoartrit şeklinde tutulur fakat daha az sıklıkta üst ekstremitelerin büyük eklemleri de tutulabilir (1, 19, 76).

AAA artriti ani başlangıçlıdır ve 3 tane karakteristik özelliği vardır;

1. İlk 24 saatte artrite çok yüksek ateş eşlik edebilir.
  2. Genellikle alt ekstremitenin büyük eklemleri olan ayak bileği, diz ve kalça eklemlerinden birini etkiler.
  3. Bulgular ve şikayetler sıklıkla 24- 48 saat içinde zirveye ulaşır sonra hızla düzelir ve sekel bırakmadan iyileşir
- Sık görülen eklemlerin yanısıra omuz, temporomandibular ve sternoklavikular eklemler de etkilenebilir (1, 68).

Hastalardan alınan sinovyal sıvı örneği bulanık, viskozitesi azalmış ve nötrofillerce zengindir. Sterildir, gram boyama ve kültür sonuçları negatiftir. Mikroorganizma görülmez. Akut atak sırasında direk grafilerde kemik yapılarında herhangi bir değişiklik bulunmaz (77).



Nadiren oligo-poliartiküler eklem tutulumu veya uzamış artrit görülebilir. Bir aydan daha uzun süren artrit tablosuna uzamış artrit denir. Hastaların yaklaşık %5'inde bir aydan daha uzun sürebilen uzamış artrit atakları görülebilir. Eklemdeki şişlik ve ağrı birkaç gün içinde iyileşmeyip kronik bir monoartrit tablosuna dönüşebilir. Haftalar veya aylar sonra ağrı ve inflamasyon kendiliğinden azalır. Uzamış artritli hastalarda geriye dönüşümsüz değişiklikler ortaya çıkabilir (27, 63, 68). Bu hastalarda genellikle ikinci bir eklemde de sinovit vardır ve eklem çevresi kaslarda belirgin atrofi, radyolojik olarak da osteoporoz, litik erozyonlar veya osteonekroz görülebilir. Uzamış artritlerin bazılarında özellikle kalçada görülenlerde eklem hasarı ciddi boyutlara ulaşip belirgin deformiteye neden olabilir. Kronik diz efüzyonu olan hastalara da kimyasal veya cerrahi olarak sinovektomi uygulanması gerekebilir. Bazı hastalarda eklem replasmanı ihtiyacı ortaya çıkabilir (78, 79).

#### **2.2.4.GÖĞÜS AĞRISI**

Göğüs ağrısı hastaların %25-50'sinde görülmekle birlikte sıklığı etnik gruplara göre farklılık gösterir. Ataklar sırasında plevra tutulumu Yahudi ve Araplarda %40, Ermenilerde ise bu oran %50'yi aşmıştır (51). Ülkemizde 2005 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmaya göre Türklere bu oran %31 olarak saptanmıştır (3).

Plörite bağlı göğüs ağrısı genellikle tek taraflıdır fakat bilateral olarak da gözlenebilir. Semptomlar 24-72 saat sürer (80). Çoğunlukla ateşle birlikte. Hızlı ve yüzeysel solunuma neden olan şiddetli bir ağrı vardır. Enfeksiyöz plöritten ani başlaması ve hızlı rezolüsyonlu olması ile ayırtedilebilir (80). Nefes alıp verirken ağrı olur ve etkilenen tarafta solunum sesleri azalır. Kostofrenik sinüsteki az miktardaki eksuda radyolojik olarak gösterilebilir. Bu eksuda çok sayıda nötrofil içerip 48 saat içinde geriler (81). Yapılan bir çalışmada M694V homozigotluğu ile plörit arasında ilişki saptanmıştır (82).

Perikardit ise AAA'nın nadir bir özelliği olup tamponatla komplike olmadıkça tanısı zordur. Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardial efüzyon ve göğüs radyogramında kalp gölgesinde

geçici genişleme görülebilir. AAA hastalarında görülme sıklığı % 0.5 olarak bildirilmiştir (80, 83).

### **2.2.5.MİYALJİ**

Miyalji, AAA'nın sık görülen bulgularındandır ve hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar. Ağrı sıklıkla ciddi olmayıp fizik egzersiz ve uzun süre ayakta kalma sonrası ortaya çıkar, birkaç saatten bir güne kadar sürebilir. İstirahat veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla düzelir (84).

Langevitz ve arkadaşları 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada kas ağrıları olan 12 AAA hastasında febril miyalji sendromunu tanımlamışlardır. Bu sendrom periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı, 38 °C geçen yüksek ateş, ağır miyalji, yüksek sedimentasyon oranı, lökositoz ve hiperglobülinemi ile kendini gösterir. Klinik bulgular 6-8 haftaya kadar devam edebilir. Kas enzimleri, elektromiyografi ve kas biyopsisi normaldir. Tedavide antiinflamatuvar ilaçlar ve kolşisinin etkin olmadığı bilinmektedir. Prednizon kullanılarak semptomlar baskılanır ve bulgular hızla düzelmektedir (84, 85).

Uzamış febril miyalji ile kolşisin tedavisine bağlı olarak ortaya çıkabilen myopati ve nöropati bildirildiğinden bu iki klinik tablonun ayrımını yapmak önemlidir (1).

### **2.2.6.CİLT TUTULUMU**

AAA hastalığında erizipel benzeri eritem, cilt ödemi, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum gibi mukokütanöz lezyonlar görülebilmektedir (86). Hastalarda cilt lezyonlarının görülme sıklığı %7-40 arasında değişmektedir. Türkiye de ise bu oran %21 olarak bildirilmiştir (3, 87). Bu cilt bulguları içerisinde en sık görüleni erizipel benzeri eritem olup AAA'li çocukların %11'inde görülür (88). Lezyonları keskin sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntüyle seyreder, sıcak, ağrılı,

şiş ve hassastır. Genellikle dizin alt kısmında ayak sırtında veya ayak bileğinde yer alır, sıklıkla tek taraflıdır. Ateş ve artralji eşlik edebilir. 24-48 saat içerisinde kendiliğinden geriler ve kaybolur (1, 86). Erizipel benzeri eritem tek başına görülebilirse de sıklıkla ayak bileği artriti ile birlikte (82).

### 2.2.7 VASKÜLİT

AAA hastalarında Henoch Schönlein Purpurası (HSP), Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin sıklığının genel popülasyona göre belirgin olarak arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. AAA'nın seyirinde artmış vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immun kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır (89). Bu hastaların % 50'sinde dolaşan immun kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immunglobulin düzeyleri gösterilmiştir (90). Cilt ve böbrek biyopsi örneklerinde immunglobulinler ve C3'ün gösterilmesi bu hipotezi destekler. Bazı enfeksiyöz ajanların tetikleyici rol oynayabileceği de düşünülmektedir (91, 92).

AAA'lı hastalarda en sık görülen vaskülit Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) dir. Henoch-Schönlein Purpurası normal popülasyonda %0,05- 0,8 oranında görülürken, AAA hastalarında bu oran %2.6-7 e kadar çıkmaktadır (93). Vücutta tipik dağılımı ile palpe edilebilen purpura, gastrointestinal kanama ve glomerülonefrit AAA hastalarında her zaman akılda tutulmalıdır. Tanı cilt biyopsisinde IgA immün depozitleri ile izlenen lökositoklastik vaskülitin gösterilmesi ile konur (63).

Sıklığı fazla olan bir diğer vaskülit ise hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan ve perirenal hematoma sıklıkla eşlik etmesi nedeniyle ciddi bir tablo olan Poliarteritis Nodosa'dır. Görülme sıklığı ise %1'dir (93). AAA 'lı hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ortaya çıkmaya ve perirenal hematoma komplike olmaya meyillidir, miyalji ve deri altı nodüller eklem ve cilt bulguları daha sık görülür (94, 95).

Hastaların çoğunda AAA tanısı vaskülit geliştikten sonra konulur. Çocuk veya adölesan dönemlerinde ortaya çıkan PAN ve HSP vakalarında AAA mutlaka sorgulanmalıdır (96, 97).

### **2.2.8 SKROTAL TUTULUM**

AAA'li hastaların %5'inden daha az olmak üzere nadir bir tutulum olarak özellikle çocuk ve genç erişkinlerde skrotal tutulum görülebilir. Tunica vajinalisin inflamasyonuna bağlı olarak gelişen genellikle tek taraflı ağrı ve kızarıklıkla seyreden akut skrotum tablosu ortaya çıkar. Ağrı, ateş, skrotal şişme ve ödem ilk 12 saatte giderek artar. Hatta testis torsiyonu gelişebilir. Nadiren tekrarlayan akut skrotal ataklar ile hidrosel, adezyon ve kan damarlarında strangülasyon ile nekroz gelişip orşiektomiye giden olgular bildirilmiştir (98-100).

### **2.2.9. NÖROLOJİK TUTULUM**

AAA hastalarında nadiren nörolojik tutulum görülmektedir. En sık görülen nörolojik tutulum şekli baş ağrısı olmakla birlikte hastalar elektroensefelografi (EEG) anormallikleri saptanabilir. Nadiren aseptik menenjit, psödötümör serebri, iskemik inme, optik nörit ve febril konvülzyon ile de başvurabilir (96, 98, 101).

### **2.2.10. PELVİK TUTULUM**

AAA'lı kadın hastalarda pelvik inflamatuvar hastalık atakları gözlenebilir. Defektif ovulasyon ve peritonal inflamasyon sonucunda tubal yapışılıklar ve bunun sonucunda infertilite gözlenebilir. Tedavi edilmeyen kadın hastalarda ikincil gelişen pelvik adhezyonlar ve abdominal ataklara bağlı olarak abortuslar gözlenebilmektedir (102, 103).

### 2.2.11. SPLENOMEGALİ VE HEPATOMEGALİ

Çocuk hasta grubuyla ilgili bir çalışmada splenomegali %34, hepatomegali %3 bulunmuş olup, değişik yayınlarda değişik oranlar verilmektedir (82). Splenomegali bir çok olguda inflamasyona bağlı gelişmekte iken bazı olgularda ise amiloid birikimine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (104).

### 2.2.12 AMİLOİDOZ

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin en önemli ve klinik gidişi belirleyen komplikasyonu sistemik progresif amiloidozdur. Öncelikli olarak böbrekleri etkiler. Farklı etnik gruplarda amiloidoz prevalansı farklılık gösterir. Türk toplumunda sıklığı %12.9 olarak oldukça yüksek bildirilmiştir (3, 63). Tedavi edilmeyen hastaların %90 'ında 40 yaşına kadar amiloidoz gelişir (105).

Ailevi Akdeniz Ateşinde AA tipinde (Amiloid Associated) amiloidoz gelişir ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen progresif nefropati ile karakterizedir. Amiloidozun böbrek tutulumuna ait belirtileri başlangıçta aralıklı, daha sonra devamlı proteinüri şeklindedir. Nefropatinin prelinik, proteinürik, nefrotik, azotemik ve üremik olmak üzere 5 evresi mevcuttur (7).

AAA hastalığında amiloidoz gelişmesi en sık nefrotik sendrom şeklinde kliniğe yansır. Hastalarda genellikle hematüri gözlenmez ve normotansiftir (106). Bunun dışında kalp, böbrek üstü bezleri, karaciğer, tiroid ve ince bağırsaklarda da amiloidoza rastlanabilir (1).

Akut faz reaktanı olan ve karaciğerde üretilen serum Amiloid A'nın parçalanması sonucunda oluşan ürünün AA tipi amiloidin öncü proteini olduğu düşünülmektedir. Serum amiloid A proteini akut faz reaktanı olması sebebiyle atak esnasında artabilirken hamilelik ve travma gibi doku hasarı durumlarında da yüksek olarak tespit edilebilir (107, 108). Amiloid A serumda uzun süre yüksek kaldığında dokularda birikebilir, ancak bu durum amiloidozu açıklamak için yeterli değildir.

Yapılan alışmalar etyolojide AA genindeki polimorfizmin sorumlu olduğunu dūřündürmektedir (40). Yapılan birçok genotip-fenotip ilişkisi çalışması homozigot M694V mutasyonunun amiloidoz gelişim riskini artırdığını ortaya koymuştur. Fakat ũlkemizde yapılan bir çalışmada ise amiloidozis olan hiçbir hastada M694V gen mutasyonu saptanmamış olup, V726A gen mutasyonunun amiloidozisle ilişkili olduğu gōsterilmiřtir. Amiloidozis gelişiminde genetiğe ek olarak etnik farklılık ve çevresel faktōrlerin de rol oynadığı dūřünülmektedir. Ayrıca ailesinde amiloidoz ũyküsü olan hastalarda amiloidoz riskinin artmış olduğu gōsterilmiřtir (47, 48, 65, 109, 110).

AAA'lı hastaların bōbrek amiloidozu açısından rutin kontrolleri sırasında tam idrar tetkikinin yapılması ve idrarda protein varlığı açısından dikkatli olunması gerekmektedir. AAA hastasında hematūri olmaksızın sũrekli proteinūri varlığında amiloidoz dūřünülmeli, renal veya rektal biyopsi ile amiloidoz varlığı kesin olarak gōsterilmelidir (111, 112).

Amiloidozisin kesin tanısı biyopsi ile konur. Tanıda bōbrek biyopsisi altın standarttır. Renal biyopside sensitivite oranı %88 olarak bildirilmiştir. Tanı amaçlı rektal submukozal biyopsi (sensitivite oranı %75) ve gingival (sensitivite oranı %19) biyopsi ũrnekleme de yapılabilir (113).

Kolēisinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra AAA'lı hastalarda komplikasyon olarak gōrũlen amiloidozun sıklığında azalma gōrũlmũřtũr (70).

### 2.3.TANI

Ailevi Akdeniz ateşi için tanı koydurucu fizik muayene bulgusu ve özgün bir laboratuvar testi yoktur. Hastalığın tanısı karakteristik klinik özelliklere göre konur. Aile öyküsü, genetik değerlendirme, kolşisin tedavisine yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması tanıda yardımcıdır. Ayrıca atak esnasında yapılan laboratuvar değerlendirmesinde artmış inflamatuvar yanıtın (CRP, ESH, C3, C4, fibrinojen, haptoglobülin artışı ve lökositoz) gösterilmesi de tanıyı destekleyen bulgulardandır (63).

Atakların kendiliğinden ve tamamen, kısa sürede düzelmesinin tanısal önemi vardır. MEFV gen mutasyonları tanıyı destekler, ancak tanı koydurucu bir kriter değildir. Genetik tanı, özellikle klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda destekleyicidir ve şüpheli klinik bulguların varlığında genetik incelemede her iki allelde mutasyon (+/+) saptanırsa tanı kesinleşir ve tedaviye başlanır.

Klinik tanı kesinse genetik tanı ne olursa olsun tanı değişmemekte ve tedaviye devam edilmektedir. Çünkü günümüzde MEVF genine ait 100 ün üzerinde mutasyon tanımlanmasına rağmen pek çok merkezde bunlardan yalnızca sık görülenler bakılmaktadır. Dolayısı ile klinik olarak kuvvetle AAA düşünülen hastada bakılabilen bu mutasyonlar bir yada iki allelde negatif bile olsa tanı kesin kabul edilir ve tedaviye başlanır (75, 114).

**Tablo.1** AAA Hastalığında Klinik, Genetik, Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

| <b>KLİNİK TANI<br/>KARARI</b> | <b>GENETİK TANI</b> | <b>SON TANI</b>                            | <b>TEDAVİ<br/>KARARI</b>               |
|-------------------------------|---------------------|--|--|
| <b>Kesin AAA</b>              | +/+                 | <b>Kesin AAA</b>                           | Kolşisin                               |
|                               | +/-                 |  |  |
|                               | -/-                 |  |  |
| <b>Şüpheli AAA</b>            | +/+                 | <b>Kesin AAA</b>                           | Kolşisin                               |
|                               | +/-                 | <b>Şüpheli AAA</b>                         | Takip ve Terapötik<br>çalışma          |
|                               | -/-                 |  |  |
| <b>AAA(-)</b>                 | +/+                 | <b>Preklinik veya<br/>düşük Penetrans.</b> | <b>Klinik ve proteinüri<br/>takibi</b> |
|                               | +/-                 | <b>Taşıyıcı</b>                            | Takip ve tedavi (-)                    |
|                               | -/-                 | <b>AAA(-)</b>                              |  |



AAA tanısı için farklı tanı kriterleri geliştirilmiştir ilk tanı kriterleri 1967 yılında Sohar ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Ardından 1995 yılında Tel-Hashomer kriterleri ve 1997 yılında ise Livneh ve arkadaşları tarafından yeni tanı kriterleri geliştirilmiştir (114, 115). Geliştirilen bu kriterler arasında en sık kullanılan Tel-Hashomer kriterleridir (114).

**Tablo.2** Tel-Hashomer AAA tanı kriterleri

**Tel Hashomer Kriterleri:**

***Majör Kriterler:***

1. Peritonit, sinovit veya plevritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. Predispozan hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması,
3. Sürekli kolşisin tedavisine anlamlı yanıt

***Minör Kriterler:***

1. Tekrarlayan ateşli ataklar
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabalarda AAA olması

Tel-Hashomer tarafından belirlenen bu kriterler değerlendirildiğinde;

**Kesin tanı** : 2 majör kriter veya

1 majör ve 2 minör kriter varlığında AAA tanısı konur.

**Olası tanı** : 1 majör ve 1 minör kriter varlığında konur.

**Şüpheli tanı** : 1 majör kriter varlığında konur.

Livneh ve arkadaşları hastaların yaklaşık %5 inin kolşisin yanıtının az olması veya yanıtsız olması ve ayrıca Behçet ve Gut gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların da kolşisin tedavisinden fayda görmeleri nedeniyle kolşisin tedavisine cevabın minör kriter sayıldığı daha geniş kapsamlı tanı kriterleri oluşturmuşlardır (115).

**Tablo.3** Livneh ve Arkadaşları Tarafından Önerilen AAA Tanı Kriterleri

**Majör Kriterler**

- 1- Yaygın peritonit
- 2- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
- 3- Yalnız ateş
- 4- Plörit (tek taraflı) veya perikardit
- 5- İnkomplet abdominal ataklar

**Minör Kriterler:**

1. İnkomplet göğüs atakları
2. İnkomplet artrit atakları
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi yanıt

**Tipik Ataklar(1-2-3-4. maddeler)**

Tekrarlayan  $\geq 3$  aynı karakterde , atak süresinin 12-72 saat olması ve eşlik eden ateş ( ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )

**İnkomplet ataklar :**

1. Vücut ısısının  $< 38^{\circ}\text{C}$
2. Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta)
3. Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması
4. Lokalize abdominal ataklar
5. Spesifik eklemlerden başka eklem tutulumu

***Destekleyici Kriterler:***

- 1.Ailesinde AAA bulunması
- 2.Etnik köken
- 3.Atakların 20 yaşından önce başlaması
- 4.Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
- 5.Atakların kendiliğinden geçmesi
- 6.Ataklar arası semptom olmaması
- 7.Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı)
- 8.Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
- 9.Gereksiz laparotomi veya apendektomi hikayesi
- 10.Akraba evliliği

**Kesin tanı :** Bir veya daha fazla majör kriter veya  
İki veya daha fazla minör kriter veya  
Bir minör ve 5 destekleyici kriter veya  
Bir minör kritere ek destekleyici ilk 5 kriterden en az dört kriterin  
varlığı gerekmektedir (115).

Erişkinler için geliştirilen bu kriterlerin oldukça geniş ve kapsamlı olduğu, çocuklarda uygulanmasının zor olduğu bilinmektedir. 2009 yılında ülkemizde Yalçınkaya ve arkadaşları tarafından yeni pediatrik tanı kriterleri oluşturulmuştur (9). Ve bu yeni kriterlerin geçerliliği ve güvenilirliği yurtiçinde ve yurtdışında kabul edilmiştir (116).

**Tablo.4** Yalçinkaya ve Arkadaşlarının AAA Pediatrik Tanı Kriterleri

| <b>KRİTERLER</b>  | <b>ÖZELLİKLER</b>  |
|-------------------|--|
| Ateş              | Aksiller ölçüm ile $>38^{\circ}\text{C}$<br>6-72 saat süren, $\geq 3$ atak |
| Karın ağrısı      | 6-72 saat süren, $\geq 3$ atak   |
| Göğüs ağrısı      | 6-72 saat süren, $\geq 3$ atak   |
| Artrit            | 6-72 saat süren, $\geq 3$ atak, oligoartrit                                |
| Ailede AAA öyküsü |  |

**Kesin tanı :** Tanımlanan 5 kriterden 2' sinin varlığı hastalara AAA tanısını koydurmaktadır.

## **2.4.LABORATUVAR BULGULARI**

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında kesin tanı koydurucu laboratuvar testi yoktur. Ataklar sırasında artmış akut faz yanıtı mevcuttur. Eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A(SAA), C reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobulin, C3 ve C4 değerlerinde artış olur. Lökositöz ve sola kayma gözlenebilir (72). Bu değerler ataklar esnasında yükselmektedir fakat ataklar arasındaki subklinik inflamasyonu saptamakta en iyi göstergenin serum amiloid A seviyesi olduğu sonucuna varılmıştır ve kullanılmaya başlanmıştır (106, 117).

Akut atak sırasında interlökin 1, tümör nekrozis faktör ve interlökin 6 seviyeleri yüksektir. Yapılan çalışmalarda IL-6'nın ataklar arasındaki dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (118).

Ataklar sırasında geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir (119). Persistan proteinüride amiloidoz, hematüride IgA nefropatisi akla gelmelidir (1, 51, 72).

## 2.5.HASTALIK AĞIRLIK SKORLAMASI

AAA hastalığın şiddetini belirleyebilmek amacıyla Mor ve Pras tarafından geliştirilen hastalık ağırlık skorum sistemi kullanılmaktadır. Sonrasında çocuklar için uyarlanmıştır.

**Tablo.5** Mor'un AAA Hastalık Ağırlık Skorum (120)

| Parametre   | Skor |
|---|------|
| Atakta >1 bölgenin etkilenmesi*                     | 1    |
| Hastalık sürecinde >2 bölgenin etkilenmesi          | 1    |
| Remisyon için >1mg/m <sup>2</sup> kolşisin ihtiyacı | 1    |
| Hastalık sürecinde ≥2 plevrit atağı                 | 1    |
| Hastalık sürecinde ≥2 Erişipel Benzeri Eritem       | 1    |
| Hastalık başlangıç yaşı ≤10 yaş                     | 1    |

\*Atakların en az %25' inde

≤1: Hafif, 2: Orta, ≥3: Ağır

**Tablo .6** Pras' ın AAA Hastalık Ağırlık Skorum (75)

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

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

## 2.6.AYIRICI TANI

Ailevi Akdeniz Ateşi birçok sistemle ilişkili olarak semptom ve klinik bulgularının olması nedeniyle hastalıkta gözlenen semptomlara göre ayırıcı tanıya gidilmesi gerekmektedir. Özellikle atak esnasında saptanabilen en sık görülen ve karakteristik semptomlar olan tekrarlayıcı ateş, karın ağrısı, artralji/artrit etyolojileri açısından değerlendirilmelidir.

AAA'da özellikle ateşin ön planda olması nedeniyle hastalara mutlaka ateşli ataklar, akut faz reaktanlarının yükselmesi ve kendiliğinden düzelmeye karakterize hastalıklar olan herediter periyodik ateş sendromları açısından ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi dışında bir çok periyodik ateş sendromu tanımlanmıştır. PFAPA sendromu, Hiperimmünglobulin D sendromu, Febril nötropeni, Tümör nekrozis faktör asosiye periyodik ateş sendromu, Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendromu, Muckle-Wells sendromu, Kronik infantil kutanöz artropati, Yenidoğan başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık sendromu örnek olarak verilebilir. (tablo 7)

AAA' lı hastalarda karın ağrısı açısından akut batın nedenleri, akut apendisit, idrar yolu enfeksiyonu, inflamatuvar barsak hastalıkları, nefrolitiazis, kolelitiazis öncelikli olarak ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken hastalıklardır.

AAA' lı hastalarda eklem bulguları açısından başta ARA olmak üzere septik artrit, juvenil idiopatik artrit, vaskülitik sendromlar açısından ayırıcı tanıya gidilmesi gerekmektedir.

AAA lı hastalarda diğer sistem tutulumları açısından erizipel benzeri eritemi selülit, göğüs ağrısında; pnömoni, plevrit, perikarditin, skrotal tutulumda; epididit, orşit , testis torsiyonu gibi diğer klinik durumların ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir

**Tablo.7** Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Ayrıcı Tanı

**FEBRİL ATAKLAR**

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati (PFAPA)

Hiperimmunglobulin D sendromu

Ailesel hibernian ateşi (TNF reseptör 1 ile ilişkili periyodik ateş)

Behçet hastalığı

Muckle Wells sendromu

Kronik infantil, nörolojik, kutanöz ve artiküler sendrom

Diğerleri (FCU, TRAPS, CINCA, febril nötropeni)

**ABDOMİNAL ATAKLAR**

Apendisit/ Divertikülit

Nefrolitiazis(renal kolik)

Tekrarlayan pyelonefrit

Pelvik inflamatuvar hastalık

Ülseratif kolit

Behçet Hastalığı

Porfiri

Abdominal epilepsi

Peptik hastalık

Pelvik inflamatuvar hastalık, menstürasyon

**EKLEM ATAKLARI**

Septik artrit

Juvenil romatoid artrit

Akut eklem romatizması

Behçet hastalığı

Reiter hastalığı

Spondilartropatiler

Gut , psödogut

## **GÖĞÜS ATAKLARI**

Pnömoni

Enfeksiyöz /otoimmün/ idiopatik plevrit-perikardit

Pulmoner emboli

## **SKROTAL ATAKLAR**

Testis torsiyonu

Epididimit, orşit

Behçet hastalığı

## **2.7.TEDAVİ**

AAA' nin tedavisinde önceleri psikoterapi, antibiyotik tedavisi, düşük yağlı diyet, analjezik, klorokin, fenilbutazon birçok tedavi yöntemi denenmiş olup hiçbirinden fayda görülmemiştir. 1972 yılında önce Emir Özkan ve ardından Goldinfinger tarafından ayrı ayrı kolşisinin tedavi edici özelliği gösterilmiştir (121). Colchium, çayır safranının latince adı olup, Karadeniz'in doğu kıyısında eski adı Colchis olan yerde yetişen bitkiden elde edilir. İlk kez 6. yüzyılda gut hastalığı için kullanıldığı sanılmaktadır (122, 123).

1974 yılında Zemer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise kolşisinin AAA ataklarını ve amiloid gelişimini önlediğini göstermişlerdir ve bu çalışmayla kolşisin günümüze kadar en yaygın kullanılan tedavi şekli olmuştur (124). Ayrıca amiloidoz gelişen hastalardaki mevcut proteinürünün kolşisin kullanımıyla düzelebileceği gösterilmiştir (125).

Kolşisinin hangi mekanizma ile AAA amiloidozunda etki gösterdiği net olmamakla beraber, antiinflamatuvar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkileri olduğu bilinmektedir (111, 123).



Kolşisin mikrotübül oluşumunu bozarak, mikrotübül ile bağlantılı fonksiyonları etkiler. Mikrotubuller fonksiyon üzerine olan etkisinin anlaşılması, kolşisin'in hastalıkların tedavisinde değil, inflamatuvar atakların profilaksisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Mikrotubuller sistem, inflamasyonun çok erken fazında, proinflamatuvar dönemde görev yapmaktadır. Atağın ilerlediği ve geliştiği evrelerde önemi azalmaktadır (112, 126).

AAA'li hastaların periton ve diğer serozal sıvıları incelendiğinde C5a inhibitörünün azaldığı saptanmıştır. C5a nötrofillerin o bölgeye kemotaksisini sağlar. AAA'daki kontrolsüz olarak artmış olan inflamasyondan C5a inhibitör eksikliğinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kolşisinin ise bu inflamasyon sürecinin başlangıcında C5a salınımını önlediği ve bu şekilde etki ettiği sanılmaktadır (118).

Kolşisin polimorf nüveli lökositlerde sitokin üretimini modüle eder. İnflamasyon bölgesine ekstrasvazyon ve migrasyonu sağlayan adezyon moleküllerinin (e-selektin, L-selektin ekspresyonunu azaltır. İnflamasyonun başlangıcındaki C5a salınımını azaltarak lökosit kemotaksisini önler. Hücre içinde mitoz ve motilite için gerekli olan fibriler yapıların oluşumunu önleyerek hücre bölünmesini metafazda durdurur. Hücre dışı amiloid alt birimlerinin amiloid fibrillerine dönüşümünü engeller (72, 112, 126-128). Bir akut faz proteini olan Serum Amiloid A düzeyini de baskılamaktadır (112).

Ailevi Akdeniz ateşinin tek etkin tedavisi kolşisindir ve tüm dünyada kabul edilmiştir. İlacın etki sürecinin uzun olması nedeniyle sadece atak esnasında kullanmanın ya da sadece ataklar sırasında doz artırımının etkisi yoktur, esas etki ancak kolşisinin sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Tedaviye düzenli olarak, doz atlamadan ve yeterli dozda olacak şekilde ve hayat boyunca devam etmek gerekmektedir. Kolşisinin sadece bir gün alınmaması bile atakla sonuçlanabilir, bu nedenle hastaların tedavi şemasına sıkı sıkıya uymaları gereklidir. Tedaviye ara verildiği takdirde ataklar yeniden başlamaktadır (96, 112, 125, 129).

Kolşisin tedavisinin çocuklarda başlangıç dozu 0,5-1 mg/gün'dür. Remisyon sağlanana kadar yaş ve kiloya göre 1,5 – 2 mg'a kadar çıkılabilir. Tam remisyon

hastaların yaklaşık %65'inde, kısmi remisyon ise %30'unda sağlanmaktadır. Hastaların yaklaşık %5'i tedaviye yanıtızsız kalmaktadır (106). Beş yaş üzerindeki çocuklarda amiloid gelişimini önleyen en düşük doz 1mg/g olarak bildirilmiştir. Standart doz uygulaması ile cevap alınamayan hastalarda, 0,25 mg/gün dozunda artışlarla en fazla 2 mg/gün kolşisin tedavisi verilebilmektedir (112, 130).

5 yaş altı tanı konulan hasta sayısının fazla olması ve özellikle küçük yaşlarda da amiloidoz ortaya çıkabilmesi nedeniyle özellikle küçük yaş grubunda kolşisin dozu ayarlanması dikkat edilmesi gerekmektedir. 2003 yılında Özkaya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aynı yaş grubundaki hastalarda bile vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanının büyük farklılıklar gösterdiği bu sebeple dozun mg/kg/gün ya da mg/m<sup>2</sup>/gün olarak hesaplanması gerektiği ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada 5 yaş altı hasta grubunda doz belirleme gerekliliğinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanına göre tüm gruplarda ortalama kolşisin dozu  $0.03 \pm 0.02$  mg/kg/gün ve  $1.16 \pm 0.45$  mg/m<sup>2</sup>/gün olarak belirlenmiştir. Beş yaş altındaki çocuklarda ise günlük kolşisin dozu 0.07mg/kg/gün veya 1.9 mg/m<sup>2</sup>/gün olarak belirlenmiş olup diğer yaş gruplarına göre ihtiyacının 2.5-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (126).

Kolşisin tedavisi genellikle iyi tolere edilebilirken tedavi dozlarında bulantı, kusma, ishal, kramplar gibi gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler gözlenebilir. Kolşisin yüksek dozda kullanıldığında nadiren dehidratasyon, şok ve akut böbrek yetmezliğiyle giden kolera benzeri sendrom, laktoz intoleransı, alopesi, kemik iliği yetmezliği, hepatosellüler yetmezlik, yaygın damar içi koagülasyon (DIC), epileptik konvülziyon, koma ve ölüme neden olabilir (112, 130, 131). Laktoz intoleransı normal popülasyona göre 3 kat daha sık gözlenmektedir; laktozsuz diyet ve simetikon ile düzelir (132).

Kolşisinin uzun dönem kullanımı ile erkek infertilitesi arasındaki ilişkiyi gösteren geniş çalışmalar olmamakla birlikte ilacın sperm sayısını azalttığı ve ilacın kesilmesi ile sperm sayısının arttığı bilinmektedir (133). Kadın infertilitesi ile ilgili yapılan bir çalışmada ise hamilelik öncesi ve sırasında kolşisin kullanan 225 gebe izlenmiş, çocuklarında fetal anomalilerde artış olmadığı gözlenmiştir. Şu an için

önerilen kadınların laktasyon sırasında süte geçen miktar çok düşük olduğundan emzirme döneminde ilacın kesilmesine gerek yoktur, gebelikte de ilaca devam etmesi, ilaç dozunun 0.5-1mg/güne düşürülmesi ve eğer mümkünse amniyosentez yapılması yönündedir (102, 134).

Kolşisine alternatif tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır fakat yapılan çalışmalarda kolşisin dirençli hastalarda interferon, talidomid, infliximab ve etanercept tedavileri denenmiş olup gelecek için umut verici sonuçlar alınmıştır (33, 135).

### **3.MATERYEL VE METOD**

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Polikliniğine 01.01.2016-01.06.2017 tarihleri arasında başvuran Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ile izlenen ve takibe gelen, kolşisin kullanan ve genetik analizi yapılmış olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Tanısı kesinleşmemiş, poliklinik takibinde alınan klinik ve demografik bilgilerinde eksiklikler olan ve/veya gen analizi çalışması yapılmamış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara AAA tanısı pediatrik tanı kriterlerine göre konmuştur (Tablo 4 ). Hastalardan geçmiş dönemlerde yaptıkları poliklinik başvurularında alınan bilgiler ışığında yazılmış olan poliklinik anamnezleri ve hastaları standardize etmek adına poliklinik muayenelerinde doldurulmuş olan hasta takip formlarındaki bilgiler değerlendirmeye alınmıştır. Bu formlarda hastaların isim, soyisim, dosya numarası, hastanın yaşı, semptomların başlama yaşı, tanı yaşı, akraba evliliği, ailede AAA tanısı, ateş, karın ağrısı, artrit, artralji, myalji, apendektomi vb. bilgiler kayıt altına alındı.

Ayrıca hastalığın şiddetini belirlemek amacıyla Pras tarafından geliştirilen hastalık ağırlık skora sistemi kullanılarak her hasta için hastalık ağırlık skoru hesaplanmıştır (Tablo 6).

Hastalar homozigot mutasyon, heterozigot mutasyon, birleşik heterozigot mutasyon taşıyanlar ve mutasyon saptanmayanlar olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Hastaların mevcut olan gen mutasyonları ile klinik bulgular, demografik özellikler ve hastalık ağırlık skorları ve gruplar bu özellikler açısından karşılaştırıldı.

Hastaların MEFV gen mutasyon analizleri Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi genetik laboratuvarında DNA sekans analiz yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunca 13.07.2017 tarih ve 2017/124 protokol numarasıyla onaylanmıştır.

#### **4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Araştırma sonunda elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 21.0 istatistik paket programına girildi. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için frekans (%), ortalama değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov Testleri kullanıldı. Veriler, normal dağılıma uymadığı için analizlerde non-parametrik testler kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ( $\chi^2$ ); niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grupta Mann-Whitney U ve ikiden fazla gruplarda Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05'den daha küçük değerler önemli olarak kabul edildi.

## 5.BULGULAR

Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde takipli olan, genetik mutasyon incelemesi yapılmış verileri eksiksiz olan 126 hasta dahil edildi.

Hastalarımızın 62 si kız (%49.2) 64 ü erkek (%50.8) idi. Erkek/Kız oranı 1.03/1 olarak tespit edildi.

**Tablo.8** Hastaların Cinsiyet Dağılımı

| Cinsiyet | Sayı | %    |
|----------|------|------|
| Kız      | 62   | 49.2 |
| Erkek    | 64   | 50.8 |
| Toplam   | 126  | 100  |

. Hastaların yaş ortalaması 107,12±46,85 (Min:23-Max:204) ay olarak bulundu. Kızların yaş ortalaması 121,11±47,33 (Min:36-Max:204) ay, erkeklerin ki 93,56±42,52 (Min:23-Max:204) ay olup aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulundu (p=0,001) (Tablo 9).

**Tablo.9** Hastaların Yaş Bilgileri, Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları

| Yaş(ay)      | Ortalama | Standart Sapma | Minimum | Maksimum | p*           |
|--------------|----------|----------------|---------|----------|--------------|
| Kız          | 121,11   | 47,33          | 36      | 204      | <b>0,001</b> |
| Erkek        | 93,56    | 42,52          | 23      | 204      |              |
| Tüm Hastalar | 107,12   | 46,85          | 23      | 204      |              |

\*Mann-Whitney U Testi

Hastalığın başlangıç yaşı  $64,58 \pm 35,22$  ay, tanı yaşı  $84,0 \pm 39,92$  ay, tanıdaki gecikme süresi ise  $18,94 \pm 21,15$  ay idi (Tablo 10).

**Tablo.10** Hastalığın Başlangıç-Tanı Yaşı Ve Tanıdaki Gecikme Süresi

| Değişken (ay)    | Ortalama | Standart Sapma |
|------------------|----------|----------------|
| Başlama yaşı     | 64,58    | 35,22          |
| Tanı yaşı        | 84,00    | 39,92          |
| Tanıdaki gecikme | 18,94    | 21,15          |

Kız hastalardaki başlama yaşı ortalaması  $72,87 \pm 35,72$  ay iken, erkeklerdeki başlama yaşı  $56,55 \pm 33,06$  ay olup aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulundu ( $p=0,009$ )(Tablo 11). Kızlardaki tanı yaşı ortalaması  $96,08 \pm 40,97$  ya iken, erkeklerdeki tanı yaşı  $72,30 \pm 35,40$  olup aradaki fark istatistiksel açıdan önemli idi ( $p=0,001$ ). Kızlarda tanıdaki gecikme süresi ortalama  $22,71 \pm 26,32$  ay iken, erkeklerde  $15,28 \pm 13,76$  ay idi ( $p=0,40$ ).

**Tablo.11** Cinsiyete Göre Hastalığın Başlangıç Tanı Yaşı ve Tanıdaki Gecikme Süresi

| Değişken (ay)    | Kız      |            | Erkek    |            | p*           |
|------------------|----------|------------|----------|------------|--------------|
|                  | Ortalama | Std. Sapma | Ortalama | Std. Sapma |              |
| Başlama yaşı     | 72,87    | 35,72      | 56,55    | 33,06      | <b>0,009</b> |
| Tanı yaşı        | 96,08    | 40,97      | 72,30    | 35,40      | <b>0,001</b> |
| Tanıdaki gecikme | 22,71    | 26,32      | 15,28    | 13,76      | 0,40         |

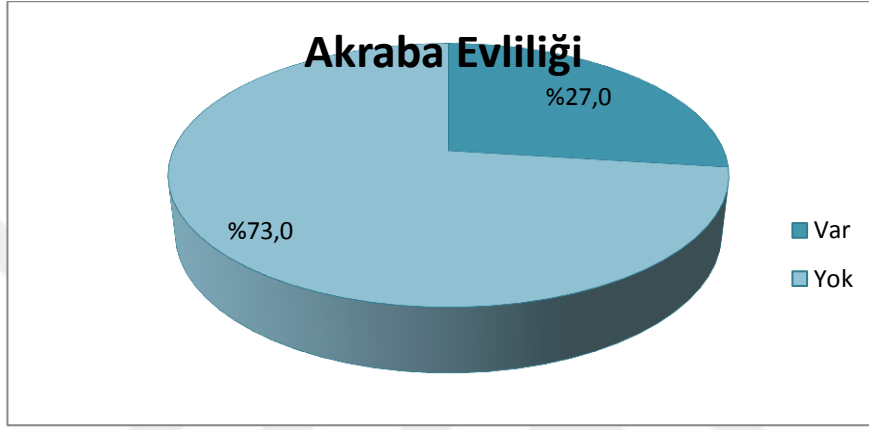
\*Mann-Whitney U Testi

**Tablo.12** Yaş Gruplarına Göre Hastalık Başlangıç Yaşı Dağılımı

|             | Sayı | Yüzde |
|-------------|------|-------|
| < 2yaş      | 17   | 13,5  |
| 3-5 yaş     | 53   | 42,1  |
| 6-10 yaş ay | 48   | 38,1  |
| >10 yaş     | 8    | 6,3   |

Hastalarımızın %37,3'ünün (47 kişi) 1.ve 2.derece akrabalarında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı var iken, %62,7'sinin (79 kişi) 1. Ve 2.derece akrabalarında AAA bulunmamakta idi.

Hastalarımızın %27,0'ında (34 kişi) 1.ve 2.derece akraba evliliği var iken %73,0'ında (92 kişi) yok idi (Şekil 2).



**Şekil.2** Hastaların Akraba Evliliği Durumu

Hastaların %96,0'ında karın ağrısı, %87,3'ünde ateş, %60,3'ünde artralji ve miyalji bulunmakta idi. Diğer klinik bulgular Tablo 13'de sırasıyla özetlenmiştir.

**Tablo.13** Hastaların Klinik Bulguları

| <b>Klinik Bulgu</b>            | <b>Sayı</b> | <b>Yüzde</b> |
|--------------------------------|-------------|--------------|
| <b>Karın Ağrısı</b>            | 121         | 96,0         |
| <b>Ateş</b>                    | 110         | 87,3         |
| <b>Artralji</b>                | 76          | 60,3         |
| <b>Miyalji</b>                 | 76          | 60,3         |
| <b>Baş Ağrısı</b>              | 40          | 31,7         |
| <b>Artrit</b>                  | 30          | 23,8         |
| <b>Erizipel Benzeri Eritem</b> | 20          | 15,9         |
| <b>Göğüs Ağrısı</b>            | 19          | 15,1         |
| <b>Proteinüri</b>              | 9           | 7,1          |
| <b>Apendektomi</b>             | 7           | 5,6          |
| <b>Vaskülit</b>                | 7           | 5,6          |
| <b>Skrotal Ağrı</b>            | 2           | 1,6          |



Klinik bulguları cinsiyete göre karşılaştırdığımızda, cinsiyet ile hiçbir klinik bulgu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo.14** Cinsiyete Göre Klinik Bulguların Karşılaştırılması

| Klinik Bulgu            | Kız  |       | Erkek |       | p*   |
|-------------------------|------|-------|-------|-------|------|
|                         | Sayı | Yüzde | Sayı  | Yüzde |      |
| Karın Ağrısı            | 60   | 96,8  | 61    | 95,3  | 0,67 |
| Ateş                    | 54   | 87,1  | 56    | 87,5  | 0,95 |
| Artralji                | 34   | 54,8  | 42    | 65,6  | 0,21 |
| Miyalji                 | 36   | 58,1  | 40    | 62,5  | 0,61 |
| Baş Ağrısı              | 18   | 29,0  | 22    | 34,4  | 0,52 |
| Artrit                  | 12   | 19,4  | 18    | 28,1  | 0,24 |
| Erizipel Benzeri Eritem | 6    | 9,7   | 14    | 21,9  | 0,06 |
| Göğüs Ağrısı            | 7    | 11,3  | 12    | 18,8  | 0,24 |
| Proteinüri              | 2    | 3,2   | 7     | 10,9  | 0,09 |
| Apendektomi             | 2    | 3,2   | 5     | 7,8   | 0,26 |
| Vaskülit                | 4    | 6,5   | 3     | 4,7   | 0,66 |

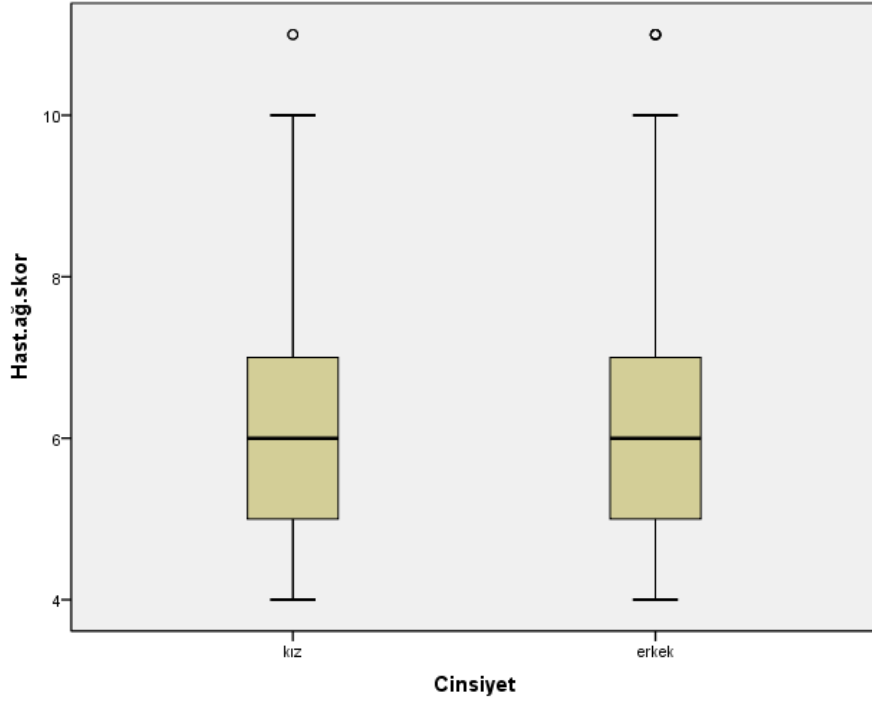
\*Ki Kare Testi

Tüm hastaların, hastalık ağırlık skoru ortalaması  $6,34\pm 1,89$  (Min:4-Max:11) idi. Kızların hastalık ağırlık skoru ortalaması  $6,27\pm 1,78$  iken, erkeklerinki  $6,41\pm 2,01$  olup aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ( $p=0,98$ ) (Tablo 15,şekil 3).

**Tablo.15** Cinsiyete Göre ağırlık Skoru Ortalamaları

| Ağırlık Skoru | Ortalama | Standart Sapma | Minimum | Maksimum | p*   |
|---------------|----------|----------------|---------|----------|------|
| Kız           | 6,27     | 1,78           | 4       | 11       | 0,98 |
| Erkek         | 6,41     | 2,01           | 4       | 11       |      |
| Tüm Hastalar  | 6,34     | 1,89           | 4       | 11       |      |

\*Mann-Whitney U Testi



**Şekil.3** Cinsiyete Göre Hastalık Ağırlık Skorları

Hastaların %40,5'i (51 kişi) hafif, %43,7'si (55 kişi) orta, %15,9'u (20 kişi) ağır hastalık skoru grubunda idi (Tablo 16).

**Tablo.16** Hastalık Ağırlık Skoru Grupları

| Hastalık Ağırlık Skoru | Sayı | Yüzde |
|------------------------|------|-------|
| <b>Hafif</b>           | 51   | 40,5  |
| <b>Orta</b>            | 55   | 43,7  |
| <b>Ağır</b>            | 20   | 15,9  |
| <b>Toplam</b>          | 126  | 100,0 |

Cinsiyete göre hastalık ağırlık skoru gruplarını karşılaştırdığımızda, kız ya da erkek olmanın ağırlık skoru grubu ile istatistiksel açıdan önemli ilişkisinin bulunmadığı tespit edildi (tablo 17).

**Tablo 17.** Cinsiyete Göre Hastalık Ağırlık Skor Gruplarının Karşılaştırılması

| Hastalık Ağırlık Skoru | Kız  |       | Erkek |       | p*   |
|------------------------|------|-------|-------|-------|------|
|                        | Sayı | Yüzde | Sayı  | Yüzde |      |
| <b>Hafif</b>           | 24   | 38,7  | 27    | 42,2  |      |
| <b>Orta</b>            | 29   | 46,8  | 26    | 40,6  | 0,77 |
| <b>Ağır</b>            | 9    | 14,5  | 11    | 17,2  |      |

\*Ki Kare Testi

Hastaların %50'sinde (63 kişi) birleşik heterozigot, %30,2'sinde (38 kişi) homozigot, %13,5'unda (17 kişi) heterozigot mutasyon var iken, %6,3 'ünde (8 kişi) mutasyon tespit edilmedi (Tablo 18).

**Tablo.18** Hastaların Mutasyon Grupları

| Mutasyon                    | Sayı | Yüzde |
|-----------------------------|------|-------|
| <b>Homozigot</b>            | 38   | 30,2  |
| <b>Heterozigot</b>          | 17   | 13,5  |
| <b>Birleşik Heterozigot</b> | 63   | 50    |
| <b>Yok</b>                  | 8    | 6,3   |
| <b>Toplam</b>               | 126  | 100,0 |

Mutasyon gruplarına göre hastaların yaş, başlama yaşı, tanı yaşı ve tanıdaki gecikme süreleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunamadı ( $p>0,05$ )(Tablo 19)

**Tablo.19** Mutasyon Grubuna Göre Yaş, Başlangıç-Tanı Yaşı ve Tanıdaki Gecikme Süresi

|                       | Ortalama  |             |                      |              | p*   |
|-----------------------|-----------|-------------|----------------------|--------------|------|
|                       | Homozigot | Heterozigot | Birleşik Heterozigot | Mutasyon Yok |      |
| <b>Yaş</b>            | 110,37    | 91,76       | 111,44               | 90,25        | 0,30 |
| <b>Başlama yaşı</b>   | 66,87     | 52,44       | 67,87                | 55,50        | 0,51 |
| <b>Tanı yaşı</b>      | 84,95     | 69,06       | 88,15                | 81,00        | 0,54 |
| <b>Tanıda gecikme</b> | 17,55     | 15,50       | 19,94                | 25,50        | 0,55 |

\*Kruskal Wallis Test

Cinsiyete göre mutasyon gruplarını karşılaştırdığımızda; erkek veya kız olmanın mutasyon grubuyla istatistiksel açıdan önemli bir ilişkisi yok idi ( $p=0,10$ )(Tablo 20)

**Tablo.20** Cinsiyete Göre Mutasyon Gruplarının Dağılımı

|               | Homozigot |       | Heterozigot |       | Birleşik Heterozigot |       | Mutasyon Yok |       | p*   |
|---------------|-----------|-------|-------------|-------|----------------------|-------|--------------|-------|------|
|               | Sayı      | Yüzde | Sayı        | Yüzde | Sayı                 | Yüzde | Sayı         | Yüzde |      |
| <b>Kız</b>    | 15        | 24,2  | 8           | 12,9  | 32                   | 51,6  | 7            | 11,3  | 0,10 |
| <b>Erkek</b>  | 23        | 35,9  | 9           | 14,1  | 31                   | 48,4  | 1            | 1,6   |      |
| <b>Toplam</b> | 38        | 30,2  | 17          | 13,5  | 63                   | 50,0  | 8            | 6,3   |      |

\*Ki Kare Testi

Akraba evliliğiyle mutasyon grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki tespit edilmedi ( $p=0,07$ ) (Tablo 21).

**Tablo.21** Akraba Evliliğine Göre Mutasyon Gruplarının Dağılımı

|                 |        | Homozigot |       | Heterozigot |       | Birleşik Heterozigot |       | Mutasyon Yok |       | p*   |
|-----------------|--------|-----------|-------|-------------|-------|----------------------|-------|--------------|-------|------|
|                 |        | Sayı      | Yüzde | Sayı        | Yüzde | Sayı                 | Yüzde | Sayı         | Yüzde |      |
| Akraba Evliliği | Var    | 14        | 41,2  | 1           | 2,9   | 15                   | 44,1  | 4            | 11,8  |      |
|                 | Yok    | 24        | 26,1  | 16          | 17,4  | 48                   | 52,2  | 4            | 4,3   | 0,07 |
|                 | Toplam | 38        | 30,2  | 17          | 13,5  | 63                   | 50,0  | 8            | 6,3   |      |

\*Ki Kare Testi

Mutasyon gruplarıyla klinik bulgular arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki bulunamamış olup veriler Tablo 22’de özetlenmiştir. ( $p>0,05$ )

**Tablo.22** Mutasyon Grubuna Göre Klinik Bulguların Karşılaştırılması

| Klinik Bulgu            | Homozigot |       | Heterozigot |       | Birleşik Heterozigot |       | Mutasyon Yok |       | p*   |
|-------------------------|-----------|-------|-------------|-------|----------------------|-------|--------------|-------|------|
|                         | Sayı      | Yüzde | Sayı        | Yüzde | Sayı                 | Yüzde | Sayı         | Yüzde |      |
| Karın Ağrısı            | 36        | 94,7  | 16          | 88,9  | 61                   | 98,4  | 8            | 100,0 | 0,28 |
| Ateş                    | 31        | 81,6  | 17          | 94,4  | 55                   | 88,7  | 7            | 87,5  | 0,56 |
| Artralji                | 22        | 57,9  | 10          | 55,6  | 39                   | 62,9  | 5            | 62,5  | 0,92 |
| Miyalji                 | 27        | 71,1  | 8           | 44,4  | 37                   | 59,7  | 4            | 50,0  | 0,25 |
| Baş Ağrısı              | 14        | 36,8  | 5           | 27,8  | 19                   | 30,6  | 2            | 25,0  | 0,85 |
| Artrit                  | 11        | 28,9  | 4           | 22,2  | 15                   | 24,2  | 0            | 0,0   | 0,18 |
| Erizipel Benzeri Eritem | 9         | 23,7  | 2           | 11,1  | 9                    | 14,5  | 0            | 0,0   | 0,19 |
| Göğüs Ağrısı            | 5         | 13,2  | 2           | 11,1  | 11                   | 17,7  | 1            | 12,5  | 0,87 |
| Proteinüri              | 4         | 10,5  | 1           | 5,6   | 4                    | 6,5   | 0            | 0,0   | 0,59 |
| Apendektomi             | 3         | 7,9   | 0           | 0,0   | 3                    | 4,8   | 1            | 12,5  | 0,52 |
| Vaskülit                | 3         | 7,9   | 2           | 11,1  | 2                    | 3,2   | 0            | 0,0   | 0,41 |

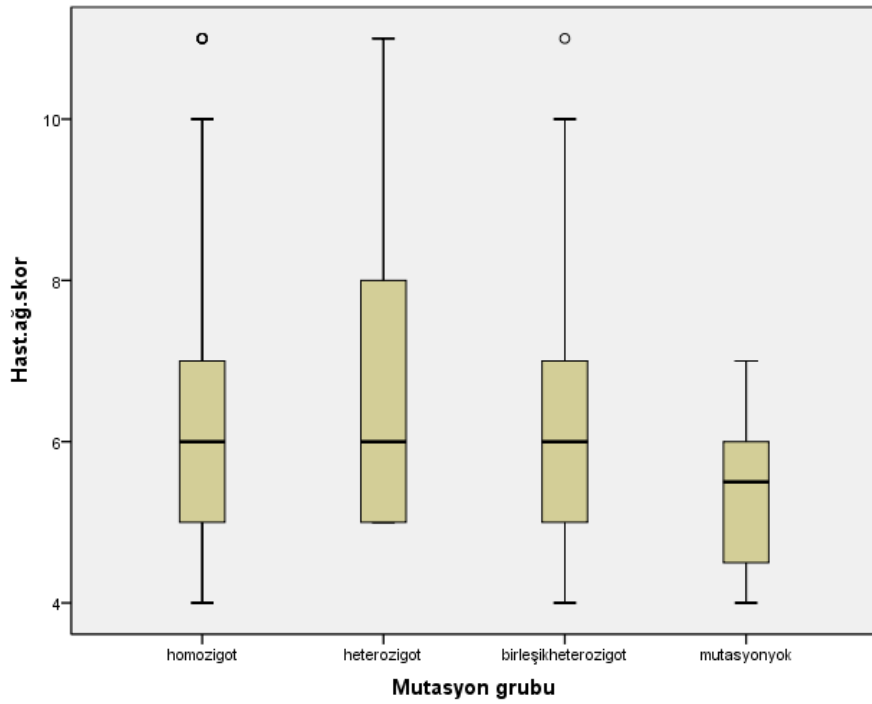
\*Ki Kare Testi

Mutasyon gruplarıyla hastalık ağırlık skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunamadı (Tablo 23,Şekil 4).

**Tablo 23.** Mutasyon Gruplarına Göre Hastalık Ağırlık Skorları

|  | Homozigot | Heterozigot | Birleşik Heterozigot | Mutasyon Yok | p*   |
|--|-----------|-------------|----------------------|--------------|------|
| Hastalık Ağırlık Skoru<br>(Ortalama±Std.Sapma) | 6,66±2,15 | 6,39±1,75   | 6,26±1,84            | 5,38±1,06    | 0,44 |

\*Kruskal Wallis Testi



**Şekil.4** Mutasyon Grubuna Göre Hastalık Ağırlık Skorları

Çalışma grubundaki her bir hasta için hastalık ağırlık skorlaması yapıldı. Hastalık şiddeti hafif :3-5 puan, orta: 6-8 puan, ağır: >9 puan olarak değerlendirme yapıldı. Hastalarımız arasında en düşük skor 4,en yüksek skor 11 idi. Buna göre hastalarımızın %40.47 i hafif, %43,66'sı orta ve % 15.87'i ise ağır hastalık grubunda yer almaktaydı. Mutasyon gruplarıyla hastalık ağırlık skoru grupları arasında önemli bir ilişki belirlenemedi. (p=0,53),(tablo 24 ).

**Tablo.24** Mutasyon Grubuna Göre Hastalık Ağırlık Skor Grupları

| Hastalık Ağırlık Skoru | Homozigot |       | Heterozigot |       | Birleşik Heterozigot |       | Mutasyon Yok |       | p*   |
|------------------------|-----------|-------|-------------|-------|----------------------|-------|--------------|-------|------|
|                        | Sayı      | Yüzde | Sayı        | Yüzde | Sayı                 | Yüzde | Sayı         | Yüzde |      |
| <b>Hafif</b>           | 12        | 31,6  | 8           | 47,1  | 27                   | 42,9  | 4            | 50,0  | 0,73 |
| <b>Orta</b>            | 19        | 50,0  | 7           | 41,2  | 25                   | 39,7  | 4            | 50,0  |      |
| <b>Ağır</b>            | 7         | 18,4  | 2           | 11,8  | 11                   | 17,5  | 0            | 0,0   |      |
| <b>Toplam</b>          | 38        | 100,0 | 17          | 100,0 | 63                   | 100,0 | 8            | 100,0 |      |

\*Ki Kare Test

Hastalarımızda mevcut olan saptadığımız mutasyonlar Tablo 25’te tanımlanmıştır. Buna göre hastalarımızda en sık rastladığımız homozigot mutasyon 11 hastamızda G138G/G138G-A165A/A165A-R202Q/R202Q olup birleşik heterozigot grupta ise 32 hastada G138G-A165A-R202Q olarak saptanmıştır.

**Tablo.25** Çalışmamızdaki MEVF Gen Mutasyon Dağılımı

| HOMOZİGOT MUTASYON                               | Sayı      |
|--|-----------|
| E148Q/E148Q                                      | 3         |
| G138G/G138G-A165A/A165A-R202Q                    | 4         |
| G138G/G138G-A165A/A165A- R202Q- M694V            | 1         |
| G138G/G138G-A165A/A165A-R202Q/R202Q              | 11        |
| G138G/G138G-A165A-R202Q                          | 1         |
| G138G/G138G-A165A/A165A-R202-M694V/M694V         | 1         |
| A744S/A744S                                      | 1         |
| G138G/G138G- A165A/A165A- M694V/M694V            | 1         |
| G138G/G138G-A165A/A165A                          | 6         |
| G138G/G138G-A165A/A165A-R202Q-R314R/R314R        | 1         |
| A165A/A165A-A744S                                | 1         |
| G138G-A165A-R314R/R314R-M680I                    | 1         |
| G138G/G138G –A165A/A165A-R314R/R314R-M680I/M680I | 1         |
| G138G/G138G-A165A/A165A-R202Q/R202Q-M694V/M694V  | 3         |
| G138G/G138G-A165A/A165A-R202Q-M680I-M694V        | 1         |
| G196W/G196W                                      | 1         |
| <b>TOPLAM</b>                                    | <b>38</b> |

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
|                                      |           |
| <b>BİRLEŞİK HETEROZİGOT MUTASYON</b> |           |
| G138G-A165A-R202Q                    | 32        |
| G138G-A165A                          | 5         |
| A165A-E148Q                          | 1         |
| E148Q -A165A-R202Q-M694V             | 1         |
| G138G -A165A-A744S                   | 1         |
| M680I-V726A                          | 2         |
| M694V-V726A                          | 2         |
| G138G-A165A-R202Q-R761H              | 1         |
| E148Q-G138G                          | 2         |
| G138G-A165A-R202Q-R314R              | 1         |
| G138G-R202Q                          | 1         |
| G138G-A165A-R202Q-G632A              | 1         |
| G138G-A165A-R314R-R761H              | 1         |
| E148Q-R202Q                          | 1         |
| G138G-A165A-D661N                    | 1         |
| G138G-A165A-R202Q-M680I              | 1         |
| G138G-A165A-R202Q-A744S              | 2         |
| G138G-A165A-R202Q-P706P              | 1         |
| G138G-A165A-R202Q-M694V              | 1         |
| A165A-R202Q-M694V                    | 2         |
| G138G-A165A-M680I-V726A              | 1         |
| G138G-A165A-R202Q-E148Q              | 1         |
| A165A-V659F                          | 1         |
| <b>TOPLAM</b>                        | <b>63</b> |
| <b>HETEROZİGOT MUTASYON</b>          |           |
| E148Q/-                              | 7         |
| D661N/-                              | 1         |
| V726A/-                              | 2         |
| A744S/-                              | 1         |
| M680L/-                              | 1         |
| G138G/-                              | 2         |
| R761R/-                              | 1         |
| A165A                                | 2         |
| <b>TOPLAM</b>                        | <b>17</b> |



**Tablo 26.**Mutasyonlardaki Allel Sıklığı ve Yüzdesi

| MUTASYON | SAYI | YÜZDE |
|----------|------|-------|
| A165A    | 121  | 30,2  |
| G138G    | 118  | 29,5  |
| R202Q    | 83   | 20,7  |
| E148Q    | 19   | 4,7   |
| M694V    | 18   | 4,5   |
| M680I    | 8    | 2     |
| R314R    | 8    | 2     |
| V726A    | 7    | 1,75  |
| A744S    | 7    | 1,75  |
| R761H    | 3    | 0,75  |
| G196W    | 2    | 0,50  |
| D661N    | 2    | 0,50  |
| M680L    | 1    | 0,25  |
| G632A    | 1    | 0,25  |
| P706P    | 1    | 0,25  |
| V659F    | 1    | 0,25  |
| TOPLAM   | 400  | 100   |

## 6.TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı tekrarlayıcı tarzda seyreden ateşe ek olarak karın, göğüs, baş, eklem ağrısı gibi semptomların eşlik ettiği serozit ataklarıyla karakterize otozomal resesif geçiş gösteren inflamatuvar bir hastalıktır (125). Hastalıkta etnik köken önemli olup özellikle Türk, Ermeni, Arap ve Yahudiler gibi toplumları etkiler. Ülkemizde hastalığın sıklığı 1/1075 taşıyıcılık ise her beş kişide bir olarak saptanmıştır (136). Günümüzde tanıda klinik bulguların varlığı, ailede AAA olması, kolşisin tedavisine yanıt ve ait olduğu etnik köken gibi tamamıyla klinik verilere dayanarak konur. 1997 yılında Fransız AAA ve uluslararası AAA konsorsiyumu' nun ayrı ayrı olarak MEFV genini ve mutasyonlarını tanımlamaları sonrasında genetik analizde klinik tanıyı desteklemek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (6, 7, 70). Klinik olarak şüphe yüksekse gen analiz sonucu negatif bile olsa tedaviye başlanmalıdır (75). Klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda genetik mutasyon analizinden faydalanılır ve sonucunda homozigot mutasyon tespit edilmesi durumunda tedaviye başlanır.

AAA hastalığından sorumlu MEVF geni 16. Kromozomun kısa kolunda yer alır. MEVF geni 10 eksondan oluşur ve sıklıkla hastalıktan sorumlu olan ve en sık rastlanan M694V, V726A, M680I, M694I gibi mutasyonlar 10. eksonda yer almaktadır. 10. eksondaki mutasyonlar hastalığın tipik klinik bulgularını taşıyan vakaların %80'den fazlasında saptanmıştır. Bu mutasyonlardan daha az sıklıkta olmak üzere ekson 2, 3 ve 5 'te de mutasyonlar tespit edilebilmektedir (7, 43, 45).

Bu çalışmamızda Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk polikliniğinde takipli olan, takiplerine düzenli olarak gelen, tanısı kesinleşmiş, kolşisin tedavisi alan ve genetik analiz değerlendirilmesi yapılmış 126 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalarımızın 64 ü erkek, 62 si kız idi ve erkek/kız oranı 1.03/1 olarak bulundu. Türk AAA çalışma grubu tarafından 2005 yılında ülkemizde yapılan ulusal çalışmada erkek/kız oranı 1.2/1 olarak bildirilmiş olup çalışmamızda bulduğumuz oran bu değere yakın olarak saptanmıştır (3).

AAA hastalığında bulgular tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte genellikle çocukluk döneminde semptom vermektedir. Hastaların %90' ı 20 yaş altında %65' i ise 10 yaş altında tanı almaktadır (1). AAA' da sıklıkla çocukluk yaş grubunda özellikle yaşamın ilk dekatında klinik bulguların saptanmaya başladığı ve hastalığın tanısı konulduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın %93.7' sinde hastalığın 10 yaş altında başladığını, yalnızca %6.3' lük bir kesimde 10 yaşından sonra başladığını tespit ettik. Çalışmamızdaki bu sonuçların klasik literatür bilgisiyle uyumlu olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda hastalarımızda başlangıç yaşı  $5,38 \pm 2,93$  yaş, tanı yaşı  $7 \pm 3,32$  yaş, tanıdaki gecikme süresi ise  $1,57 \pm 1,76$  yıl idi. Ülkemizde 2000 yılında Yalçınkaya ve arkadaşları (49) tarafından yapılan bir çalışmada tanı yaşı  $11,9 \pm 9,61$  yıl, tanıdaki gecikme süresi  $5,67 \pm 2,7$  yıl olarak bildirilmiştir. 2008 yılında Düşünsel ve arkadaşları (137) tarafından yapılan bir çalışmada ise tanı yaşı  $9,7 \pm 3,7$  yıl tanıdaki gecikme süresi ise 2 yıl olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak hastalarımızın tanı konma yaşı ortalamasının daha erken olduğu ve tanıdaki gecikme süresinin daha az olduğu görüldü. Bu farkın hastalığın bölgemizde

sık rastlanmasından dolayı daha çabuk akla gelmesine ve günümüzde genetik analiz yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olduğu düşünöldü.

Çalışmamızda kız ve erkek hastalarımız hastalığın başlama yaşı ve tanı koyma yaşı açısından değerlendirildiğinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hastalarımızda anne baba arasında akraba evliliği olanların oranı %27 olarak saptandı. Bu değerin ölkemizdeki akraba evliliği sıklığı olan %22' lik oranın üzerinde olduğu göröldü (138). Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının genetik geçişi göz önünde bulundurulduğunda hastalığın bölgemizde sık gözlenmesinin yüksek akraba evliliği oranıyla ilişkili olabileceği düşünölmüştür. Ayrıca hastalarımızın %37,3' ünün akrabalarında AAA tespit edilmiştir. Literatürde familyal insidans %40 olarak bildirilmiştir ve çalışmamızda bu değeri literatüre benzer olarak saptanmıştır (139). Bu oranların benzerliği bize bölgemizde AAA hastalığının farkındalığının yüksek olduğunu düşöndürmektedir. Ayrıca akrabalarda mevcut olan AAA hastalığının tanı kriteri olarak kullanımının önemini göstermektedir ve hastalarımızı özellikle aile öyküsü açısından detaylı bir şekilde sorgulamak tanı koymada yardımcı olacaktır. Toplumumuzda özellikle akraba evliliği durumu ve hastalığın genetik geçişi düşünöldüğünde bireylere genetik danışmanlık hizmeti verilmesi ve bu konuda detaylı bilgilendirme yapılması hastalığın sıklığının azalması ve özellikle amiloidoz gibi ciddi bir komplikasyonu olan AAA hastalığına sahip hastaların sayısını azaltmak konusunda faydalı olabileceği düşünölmüştür.

Çalışmamızda en sık klinik bulgu olarak %96 oranında karın ağrısı saptanmıştır. Türk AAA Çalışma grubunun 2005 yılında yaptığı çalışmada da yine karın ağrısı %93.7' lik oranla saptanan en sık klinik bulgu olmuştur (3). Yine ölkemizden Özlü ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada karın ağrısı %96.87 olarak bildirilmiştir (140). Coşkun ve arkadaşları tarafından yapılan 383 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da yine karın ağrısı %86.2' lik oranla en sık klinik bulgu olarak saptanmıştır (141). Ergüven ve arkadaşlarının yapmış olduğu 120 vakalık bir çalışmada ise karın ağrısı %93.3 oranıyla 2.en sık klinik bulgu olarak saptanmıştır (142). Çalışmamız bu oranlarla uyumludur.

AAA hastalığında karın ağrısı peritoneal inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Peritonit atağı akut batın tablosu bulguları verebilmekte klinik tablo karışabilmektedir ve hastalar akut apendisit düşünülerek opere edilebilmektedir. Hastalarımızda apendektomi oranı %5.6 olarak saptanmıştır. Hastalarımızdan 7 tanesinde apendektomi yapılmış olduğunu tespit ettik. Bu hastalardan 3 ünde homozigot, 3 ünde birleşik heterozigot mutasyon mevcuttu. 1 hastamızda ise mutasyon saptanmadı. Gruplar arasında apendektomi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Türk AAA çalışma grubu apendektomi oranını %19 olarak, İnal ve arkadaşları (143) yaptıkları çalışmada %11.3, Kone Paut ve arkadaşları (45) ise %30 olarak bildirmişlerdir. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalara %29.1 oranında cerrahi girişimde bulunduğu ve bu hastaların %26.6'sına AAA tanısı öncesinde apendektomi yapıldığı belirtilmiştir (144). Çalışmamızdaki apendektomi oranı literatüre göre daha düşük saptanmıştır.

Ateş %87.3 oranıyla çalışmamızda saptadığımız en sık ikinci klinik bulgudur. Türk AAA çalışma grubu da yine ateşi %92.5' lik oranda, Özlü ve arkadaşları ateşi 80.72 % oranında, Coşkun ve arkadaşları %80.7 oranında ve her üç grup da 2.en sık klinik bulgu olarak bildirmişlerdir (3, 140, 141). Ergüven ve arkadaşları ise çalışmalarında ateşi %100 oranında ve en sık klinik bulgu olarak saptamışlardır (142). Ateş AAA'nın seyrinde ataklar esnasında sık olarak rastlanılan bir bulgudur fakat bazı hastalarda ateşsiz ataklar gözlenebileceği gibi, aynı hastada hem ateşli hem ateşsiz ataklar olabileceği akılda tutulmalıdır. Literatürde ateş ve karın ağrısı AAA hastalığının en sık görülen iki klinik bulgusu olarak bildirilmiştir ve çalışmamızda bu veriler literatürle uyumlu olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda karın ağrısı ve ateş sonrasında en sık klinik bulgu olarak artralji ve myalji %60.3 oranında ve eşit olarak saptanmıştır. Eklem bulgularından bir diğeri olan artrit ise sıklığı %23.8 oranında saptanmıştır ve çalışmamızdaki klinik bulgular arasında 6.sırada yer almıştır. Türk AAA çalışma grubu artrit sıklığını %47.4, artraljiyi %49.7 ve miyaljiyi ise % 39.6 oranında saptamışlardır. Kone Paut ve arkadaşları (45) artrit sıklığını %34, artralji %46 ve miyalji % 27 oranında

saptamışlardır. 2014 yılında Salah ve arkadaşlarının (145) yapmış olduğu bir çalışmada ise artrit %50 artralji %77.8 ve miyalji ise %55.0 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda artrit sıklığı literatüre göre daha az saptanmıştır. Aradaki bu fark; artrit bulgusuyla karşımıza gelen AAA hastalarımızın yanlış tanıları almış olabileceği yönünde şüphe uyandırmış, çocukluk çağıının sık görülen ve artrit bulguları ön planda olan juvenil romatoid artrit ve akut romatizmal ateş gibi hastalıklarla ayırıcı tanısında daha özenli olunması gerektiği kanısına varılmıştır.

Erizipel benzeri eritem AAA 'de gözlenebilen karakteristik bir cilt lezyonudur. Çalışmamızda EBE sıklığı % 15,9 olarak saptanmıştır. Türk AAA çalışma grubu (3) bu oranı %20.9 olarak, Yalçinkaya ve arkadaşları (49) %23 oranında bildirmiştir. Çalışmamızdaki oran bu iki çalışmaya göre düşük saptanmış olsa da Özlü ve arkadaşlarının (140) yapmış olduğu çalışmada %15.62 olarak, Bonyadi ve arkadaşları (146) tarafından İran Azeri Türklerinde yapılan bir çalışmada da %14.96 olarak saptanmıştır ve bu iki çalışmayla benzer sonuç alınmıştır.

Göğüs ağrısı sıklığı çalışmamızda %15.1 olarak saptanmıştır. Türk Çalışma Grubu (3) %31.2 oranında, Bonyadi ve Arkadaşları (146) %53.49, Ergüven ve Arkadaşları (142) %22.5 , Majeed ve Barakat (76) %33 oranında, Gedalia ve Arkadaşları (147) ise %23 oranında saptamışlardır.

Klinik bulguların cinsiyetle ilişkisi açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda kız ve erkek cinsiyette bulguların sıklığı açısından anlamlı fark görülmemiştir ve bu durum literatürle uyumlu bulunmuştur.(142)

Mutasyonların tespitinden ve genetik inceleme yapılmaya başlanmasından sonra genetik mutasyonlar ve klinik bulgular arasında ilişki olup olmadığı yönünde birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan bazı çalışmalar 1997 yılında Pras ve arkadaşları İsrail'de , 1998 yılında ise 1998 de ise Dewalle ve arkadaşlarının Fransa'da M694V homozigot mutasyonu taşıyan hastaların taşımayan hastalara kıyasla hastalığın daha ağır seyrettiğini ve amiloidoz gelişme riskinin diğer hastalara göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir (148, 149).

Türk AAA grubu yaptıkları çalışmada homozigot M694V/M694V mutasyonunu taşıyan hastalarda semptomların daha erken başladığını, artrit ve artralji gibi eklem şikayetlerinin daha fazla olduğunu fakat karın ağrısı, ateş, erizipel benzeri eritem ve amiloidoz açısından farklılık görülmediğini bildirmişlerdir (3). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise İnal ve Arkadaşları (143) M694V mutasyonunun homozigot ve birleşik heterozigot olduğu durumlarda kliniğin daha şiddetli seyrettiğini göstermişlerdir.

Gentotip-fenotip ilişkisinin araştırıldığı farklı bir çalışmada ise Ermenilerde sık rastlanan bir başka mutasyon olan M680I mutasyonunun hafif klinik bulgularla seyrettiği ve amiloidoz düzeylerinin düşük olduğunu gösterilmiştir (20).

Brik ve Arkadaşlarının (150) Kuzey Afrika Yahudisi ve Arap kökenli 70 hastada yaptıkları bir çalışmada ise M694V mutasyonu ile hastalığın ağırlığı ilişkili bulunmuştur, daha erken başladığı ve daha ciddi seyrettiği gösterilmiştir fakat amiloidoza rastlanmamıştır.

Yalçınkaya ve Arkadaşları 167 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada M680I mutasyonu taşıyan hastalarda artrit görülme sıklığının daha az olduğunu ayrıca M694V homozigot mutasyonu taşıyan hastalarda ise hastalığın başlangıç yaşını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Ayrıca sık görülen mutasyonların homozigotluk ve birleşik heterozigotluk durumlarında amiloidoz gelişimi, hastalık ağırlık skorları ve klinik bulgular açısından değerlendirilmiş ve aralarında anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir (49). İngiltere’de 1998 yılında Booth ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da yine benzer sonuçlar bildirilmiştir (151).

Tüm bunlara karşın Shohat ve Arkadaşları tarafından Türkler, Ermeniler ve kuzey Afrika Yahudilerinden oluşan 138 vakalık bir çalışmada ise klinik ve genetik ilişkisi incelenmiş olup gruplar arasında klinik bulgular açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (152).

Çalışmamızda hastalarımızı mevcut mutasyonlarına göre homozigot, heterozigot, birleşik heterozit ve mutasyon saptanmayanlar olarak 4 gruba ayırdık. Bu gruplar arasında genotip ve fenotip ilişkisini değerlendirdiğimizde ateş, karın ağrısı, artralji, myalji, artrit, baş ağrısı, göğüs ağrısı, skrotal tutulum, erizipel benzeri eritem, proteinüri, vaskülit, apendektomi, hastalığın başlama yaşı, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi ve hastalık ağırlık skorları açısından karşılaştırdık ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamadık.

Hastalarımıza takiplerinde Pras tarafından geliştirilmiş olan pediatrik hastalık ağırlık skoru açısından değerlendirildi ve her hasta için ağırlık skoru hesaplandı. Tüm hasta grubumuz değerlendirildiğinde hesaplanan skor  $6,34 \pm 1,89$  (Min:4- Max:11) idi. Hastalık ağırlık skoru açısından mutasyon grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Erkek ve kız cinsiyet de yine hastalık ağırlık skoru açısından kıyaslandı ve cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda 8 hastamızda proteinüri tespit ettik. Bu hastalardan 4'ünde homozigot, diğer 4'ünde birleşik heterozigot mutasyon mevcuttu. Sadece 1 hastamızda nefrotik düzeyde proteinüri vardı. Nefrotik düzeyde proteinürinin amiloid gelişimi şüphesi oluşturması nedeniyle hastamızı ileri tetkik ve tedavi ve biyopsi gereksinimi nedeniyle ileri bir merkeze yönlendirdik. Diğer 7 hastamızdaki proteinürinin geçici olduğunu gözlemledik fakat amiloidoz gelişimi açısından yakın takip önerildi. Amiloidozis şüphesi nedeniyle ileri merkeze sevki yapılan 1 hastamız dışında hiçbir hastamızda amiloidozis gözlenmedi. Hastalarımızda amiloidoz saptanmamış olmasını AAA tanısının erken konmasına ve kolşisin tedavisine erken başlanmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Özlü ve arkadaşları (140) proteinüri sıklığını %15.1, amiloidozisi ise %2.6 olarak saptamışlardır. Coşkun ve arkadaşları (141) proteinüriyi %15, amiloidozisi ise %0.3 olarak bildirmişlerdir.

AAA ile HSP ve PAN gibi vaskülitik hastalıklarla ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi inflamasyonla seyreden hastalıklarının klinik birlikteliği olabilmektedir ve normal popülasyona göre daha sık rastlanmaktadır. 7 hastamızın

(%5.6) takiplerinde HSP tespit ettik. Özlü ve Arkadaşlarının (140) yapmış olduğu 192 vakalılık bir çalışmada vaskülit oranı %6.25 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki %5.6 lık oran bu değere yakın olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda mutasyon grupları en sık birleşik heterozigot mutasyon 63 hasta (%50), ardından 2.sırada homozigot mutasyon 38 hasta (% 30.2), üçüncü sırada heterozigot mutasyon 17 hasta (%13.5) ve son grup mutasyon saptanmayan 8 hastadan (%6.3) oluşmakta idi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde G138G-A165A-R202Q birleşik heterozigot mutasyonu %25,39 oranıyla 32 hastada mevcut olan ve çalışmamızda en sık rastlanılan mutasyon idi. Bunu %8.7 oranıyla 11 hastada mevcut olan G138G/G138-A165A/A165A-R202Q/R202Q homozigot mutasyonu takip etmekte idi.

Ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalarda (9, 45) bildirilenin aksine çalışmamızda M694V/M694V homozigot mutasyonu mevcut olan hasta sayısı 5'tir ve %3,9 oranıyla oldukça düşük saptanmıştır.

Allel frekansı açısından hastalarımız değerlendirildiğinde A165A % 30.2 (121 allel ) oranıyla en sık rastladığımız allel idi. Ardından sırasıyla G138G %29.5 (118 allel), R202Q % 20.7 (83 allel), E148Q %4.7 (19 allel) ve M694V ise %4.5 (18 allel) olarak saptanmıştır. (Diğerleri Tabloda 26 da belirtilmiştir.) Allel frekansı açısından Türk AAA grubunun 2005 yılında yaptığı çalışmada 2838 hastada en sık saptanan 3 mutasyon olan M694V, M680I, ve V726A (1090 hasta) allel frekansı açısından değerlendirilmiş ve M694V %51,4, M680I %14,4 ve V726A %8,6 olarak saptanmıştır (3).

Genetik mutasyonların klinik bulgularla ilişkisini ortaya koyan bir çok çalışma olmasına rağmen genotip ve fenotip arasında ilişki gösterilemeyen de birçok çalışma yapılmıştır. Burdan varacağımız sonuçla mutasyon saptanmayan hastalarda da AAA saptanması henüz tanımlanmamış olan mutasyonların veya çevresel faktörlerin de etyolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca karşılaşılabilecek



amiloidoz gibi önemli bir komplikasyonu olması nedeniyle AAA ya karşı farkındalığın artırılması gerekmektedir.

## 7.SONUÇLAR

1. Çalışmamızda Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde takipli 01.01.2016-01.06.2017 tarihleri arasında başvuran Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ile izlenen ve takibe gelen, kolşisin kullanan ve genetik analizi yapılmış olan hastalar incelemeye alınmıştır.
2. Çalışmaya alınan 126 hastanın 62 si kız (%49.2), 64 ü erkek (%50.8) idi.
3. Hastaların yaş ortalaması 107,12±46,85 (Min:23-Max:204) ay olarak bulundu.
4. Kızların yaş ortalaması 121,11±47,33 (Min:36-Max:204) ay, erkeklerin ki 93,56±42,52 (Min:23-Max:204) ay olup aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulundu
5. Hastalığın başlangıç yaşı 64,58±35,22 ay, tanı yaşı 84,0±39,92 ay , tanıdaki gecikme süresi ise 18,94±21,15 ay idi.
6. Hastaların %93.7 sinde hastalığın 10 yaş altında başladığını, en sık %42.1 lik oranla 3-5 yaş yaş arasında başladığını tespit ettik
7. Kız ve erkek hastalarda hastalığın başlangıç yaşı ve tanı yaşı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
8. Çalışmaya katılan hastaların %27 sinin (34 kişi) ebeveynlerinde akraba evliliği mevcuttu.
9. Çalışmaya katılan hastaların %37,3'ünün (47 kişi) akrabalarında AAA olduğu tespit edildi.
10. En sık görülen klinik bulgular sırasıyla karın ağrısı %96 , ateş %87 , artralji ve miyalji %60.3, baş ağrısı %31.1, artrit %23.8, göğüs ağrısı % 15.1 ve skrotal ağrı % 1.6 oranında saptandı.
11. Erizipel benzeri eritem saptanan 20 hastamız vardı ve oranı %15.9 idi.
12. HSP saptanan 7 hastamız mevcuttu ve oranı %5.6 idi.
13. Apendektomi saptanan 7 hasta mevcuttu ve oranı %5.6 idi.
14. Klinik bulgular açısından cinsiyetler arası fark saptanmadı.

15. Hastalarımızda hastalık ağırlık skoru ortalaması  $6,34 \pm 1,89$  (Min:4-Max:11) idi.
16. Hastalık ağırlık skoru açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı.
17. Hastaların %40,5'i (51 kişi) hafif, %43,7'si (55 kişi) orta, %15,9'u (20 kişi) ağır hastalık skoru grubunda idi
18. Hastaların %50,0'ında (63 kişi) birleşik heterozigot, %30,2'sinde (38 kişi) homozigot, %13,5'inde (17 kişi) heterozigot mutasyon var iken, %6,3'ünde (8 kişi) mutasyon tespit edilmedi
19. Mutasyon grupları arasında cinsiyet, klinik bulgular, hastalık ağırlık skoru, hastalığın başlama yaşı, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi ve akraba evliliği açısından fark saptanmadı.
20. Hastalarımızda en sık saptanan mutasyon G138G-A165A-R202Q idi ve 32 hastada saptandı.
21. Hastalarımızda en sık saptanan homozigot mutasyon G138G/G138-A165A/A165A-R202Q/R202Q idi ve 11 hastada saptandı.
22. Çalışmamızda her iki allelde M694V mutasyonu taşıyan hasta sayısı 5 olarak, tek allelde M694V mutasyonu taşıyan hasta sayısı ise 8 olarak tespit edildi.

## 8. KAYNAKLAR

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine.* 1967;43(2):227-53.
2. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *European journal of human genetics: EJHG.* 2001;9(8):634.
3. Group TFS. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine.* 2005;84(1):1-11.
4. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *The Journal of rheumatology.* 1998;25(12):2445-9.
5. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow Jr JE, Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *New England Journal of Medicine.* 1992;326(23):1509-13.
6. Consortium FF. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics.* 1997;17(1):25-31.
7. Consortium IF. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997;90(4):797-807.
8. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer H-D, et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 $\beta$  processing. *Cell Death & Differentiation.* 2007;14(8).
9. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology.* 2009;48(4):395-8.
10. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European journal of human genetics: EJHG.* 2001;9(7):473-83.
11. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ, et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral

relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;64(4):949-62.

12. Yeşilada E, Savacı S, Yüksel Ş, Gülbay G, Otlu G, Kaygusuzoğlu E. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Düşünülen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2005;12(4):235-8.

13. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology*. 2004;43(4):410-5.

14. Janeway TC, Mosenthal H. AN UNUSUAL PAROXYSMAL SYNDROME, PROBABLY ALLIED TO RECURRENT VOMITING: WITH A STUDY OF THE NITROGEN METABOLISM. *Trans Assoc Am*

*Physicians*. 1908;23:504-18.

15. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med*. 1945:1-21.

16. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chetrit E, Cattan D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *European Journal of human genetics*. 1998;6(1):95-7.

17. Schwabe A, Mamou H., La Maladie Periodique. *L'Expansion Scientifique Française*. Paris. Familial Mediterranean Fever in Armenians. *Analysis of*.100:453-62.

18. HELLER H, SOHAR E, SHERF L. Familial mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*. 1958;102(1):50-71.

19. Örün E, Yalçınkaya F. TÜRK TIBBİNDA AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI VE AMİLOİDOZ.

20. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1972;287(25):1302-.

21. Doğanavşargil E KG. Ailesel Akdeniz Ateşi. *İstanbul Deniz Matbaası; Ege Romatoloji* 1999. 467-74 p.

22. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *European journal of human genetics: EJHG*. 2001;9(8):634-7.

23. Yılmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier

- rate in the Turkish population. *European journal of human genetics: EJHG*. 2001;9(7):553-5.
24. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrology*. 2003;18:853-9.
25. Shinozaki K, Agematsu K, Yasui K, Nagumo H, Naitoh H, Naganuma K, et al. Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(6):1324-5.
26. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *The Lancet*. 1998;351:659-64.
27. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever—a review. *Genetics in Medicine*. 2011;13(6):487-98.
28. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News*. 2008;156:105-11.
29. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *ASH Education Program Book*. 2005;2005(1):74-81.
30. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*. 2000;95(10):3223-31.
31. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(42):39320-9.
32. Stehlik C, Lee SH, Dorfleutner A, Stassinopoulos A, Sagara J, Reed JC. Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain is a regulator of procaspase-1 activation. *The journal of immunology*. 2003;171(11):6154-63.
33. Dode C, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, et al. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2000;92(4):241-6.

34. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian A, Krasnov M, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*. 2000;105(5):1-7.
35. CATTAN D, DELPECH M. Fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique). *Hépatogastro- & Oncologie Digestive*. 1996;3(5):369-76.
36. Turkcapar N, Tuncalı T, Kutlay S, Burhan BY, Kinikli G, Erturk S, et al. The contribution of genotypes at the MICA gene triplet repeat polymorphisms and MEFV mutations to amyloidosis and course of the disease in the patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2007;27(6):545-51.
37. Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clinical Chemistry*; 2003. p. 1781-2.
38. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Human mutation*. 2004;24(3):194-8.
39. Meyerhoff J. Familial Mediterranean fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine*. 1980;59(1):66-77.
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 unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype—genetic and therapeutic implications. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;65(1):88-97.
41. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Human mutation*. 2000;15(1):118.
42. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Human mutation*. 2000;15(1):118-9.
43. Bernot A, Da Silva C, Petit J-L, Cruaud C, Caloustian C, Castet V, et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Human molecular genetics*. 1998;7(8):1317-25.

44. Chen X, Fischel-Ghodsian N, Cercek A, Hamon M, Ogur G, Lotan R, et al. Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever (FMF). *Human mutation*. 1998;11(6):456-60.
45. Kone Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier J, Touitou I. Phenotype–genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology*. 2000;39(11):1275-9.
46. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC medical genetics*. 2004;5(4):1-6.
47. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*. 1999;6(1):1-6.
48. Tekin M, Yalçinkaya F, Çakar N, Akar N, Mısırlıoğlu M, Taştan H, et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clinical genetics*. 2000;57(6):430-4.
49. Yalçinkaya F, Cakar N, Mısırlıoğlu 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. *Rheumatology*. 2000;39(1):67-72.
50. Reimann HA, Coppola ED, Villegas GR. Serum complement defects in periodic diseases. *Annals of internal medicine*. 1970;73(5):737-40.
51. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *The Lancet*. 1998;351(9103):659-64.
52. Pras M. Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pyrin Gene: EDITORIAL REVIEW. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1998;27(2):92-7.
53. Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner DL, Matzner Y. Diagnosis of familial Mediterranean fever by a molecular genetics method. *Annals of internal medicine*. 1998;129(7):539-42.

54. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- $\beta$ . *Molecular cell*. 2002;10(2):417-26.
55. Waite AL, Schaner P, Hu C, Richards N, Balci-Peynircioglu B, Hong A, et al. Pyrin and ASC co-localize to cellular sites that are rich in polymerizing actin. *Experimental Biology and Medicine*. 2009;234(1):40-52.
56. Stjernberg-Salmela S, Pettersson T, Karenko L, Blazevic V, Nevala H, Pitkänen S, et al. A novel tumour necrosis factor receptor mutation in a Finnish family with periodic fever syndrome. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2004;33(3):140-4.
57. Liepinsh E, Barbals R, Dahl E, Sharipo A, Staub E, Otting G. The death-domain fold of the ASC PYRIN domain, presenting a basis for PYRIN/PYRIN recognition. *Journal of molecular biology*. 2003;332(5):1155-63.
58. Masumoto J, Dowds TA, Schaner P, Chen FF, Ogura Y, Li M, et al. ASC is an activating adaptor for NF- $\kappa$ B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;303(1):69-73.
59. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(42):3320-9.
60. Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene—cloned at last. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(21):1548-9.
61. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(5):287-90.
62. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmunity reviews*. 2012;12(1):31-7.
63. Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2006;26(6):489-96.
64. Drenth JP, Van Der Meer JW. Hereditary periodic fever. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(24):1748-57.
65. Saatçi Ü, Ozen S, Özdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of



the risk and prognostic factors of amyloidosis. *European journal of pediatrics*. 1997;156(8):619-23.

66. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(6):1089-92.

67. Akarsu AN, Saatci U, Ozen S, Bakkaloglu A, Besbas N, Sarfarazi M. Genetic linkage study of familial Mediterranean fever (FMF) to 16p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *Journal of medical genetics*. 1997;34(7):573-8.

68. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shahin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatology*. 1977;16(2):102-6.

69. Sood R, Blake T, Aksentijevich I, Wood G, Chen X, Gardner D, et al. Construction of a 1-Mb restriction-mapped cosmid contig containing the candidate region for the familial Mediterranean fever locus (MEFV) on chromosome 16p13.3. *Genomics*. 1997;42(1):83-95.

70. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatric Clinics of North America*. 2005;52(2):577-609.

71. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al., editors. *The changing face of familial Mediterranean fever*. Seminars in arthritis and rheumatism; 1996: Elsevier.

72. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, 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(4):268-97.

73. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(12):2594.

74. Lidar M, Doron A, Kedem R, Yosepovich A, Langevitz P, Livneh A. Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2008;26(4):568-73.

75. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 1998;75(2):216-9.
76. Majeed H, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *European journal of pediatrics*. 1989;148(7):636-41.
77. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1992;35:1-9.
78. Salai M, Zemmer D, Segal E, Corat A, Heyman Z, Davidson B, et al., editors. Chronic massive knee effusion in familialMediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1997: Elsevier.
79. Yalcinkaya F, Tekin M, Tümer N, Ozkaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *British journal of rheumatology*. 1997;36(11):1228-30.
80. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clinical and experimental rheumatology*. 1994;12(1):67-9.
81. Dinc A, Pay S, Turan M, Simsek I. Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(Supl):292.
82. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC medical genetics*. 2004;5(1):4.
83. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Linveh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM: An International Journal of Medicine*. 1997;90(10):643-7.
84. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(9):1708-9.
85. Langevitz P, Livneh A, Padeh S, Zaks N, Shinar Y, Zemer D, et al. Familial Mediterranean fever: new aspects and prospects at the end of the millenium. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 1999;1(1):31-6.

86. Majeed H, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1990;75(3):607-16.
87. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1447-53.
88. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2000;14(3):477-98.
89. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schönlein-henoch syndrome in patients with familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*. 1982;25(1):42-7.
90. Savi M, Asinari G, Gaudio V, Olivetti G, Neri TM. Unusual immunologic findings in familial Mediterranean fever. *Archives of Internal Medicine*. 1978;138(4):644-5.
91. Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, Cakar N, Kocak H. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: a pathogenetic relationship? *Clinical rheumatology*. 1999;18(6):446-9.
92. Tekin M, Yalcinkaya F, Tumer N, Akar N, Misirlioğlu M, Cakar N. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatrica*. 2000;89(2):177-82.
93. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(2):323-7.
94. Henckes M, Roskams T, Vanneste S, Damme BV, Vanrenterghem Y. Polyarteritis nodosa type vasculitis in a patient with familial Mediterranean fever treated with cyclosporin A. *Transplant international*. 1994;7(4):292-6.
95. Yalçinkaya F, Özçakar ZBrn, Kasapçapur Ö, Öztürk A, Akar N, Bakkaloğlu An, et al. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(6):675-8.
96. Kasapçapur Ö, Arisoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi*. 2006;41:9-17.

97. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(5):658-61.
98. Moskovitz B, Bolker M, Nativ O. Acute orchitis in recurrent polyserositis. *Journal of pediatric surgery*. 1995;30(10):1517-8.
99. Livneh A, Madgar I, Langevitz P, Zemer D. Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever. *The Journal of urology*. 1994;151(2):431-2.
100. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *British journal of surgery*. 1994;81(6):894-6.
101. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatric neurology*. 1993;9(4):301-2.
102. RABINOVITCH O, ZEMER D, KUKIA E, SOHAR E, MASHIACH S. Colchicine Treatment in Conception and Pregnancy: Two Hundred Thirty-one Pregnancies in Patients With Familial Mediterranean Fever. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1992;28(3-4):245-6.
103. EHRENFELD M, LEVY M, ELIAKIM M, BRZEZINSKI A. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1987;94(12):1186-91.
104. Majeed H, Rawashdeh M, El-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin H. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *Qjm*. 1999;92(6):309-18.
105. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*. 2004;75(2):92-9.
106. Bakkaloglu A. Familial mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*. 2003;18(9):853-9.
107. Van der Hilst J, Simon A, Drenth J. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clinical and experimental medicine*. 2005;5(3):87-98.
108. Jovanović D. Clinical importance of determination of serum amyloid A. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2003;132(7-8):267-71.

109. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*. 2003;48(4):1149-55.
110. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian A, Krasnov M, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*. 2000;105(5):e70-e.
111. Schattner A. Colchicine--expanding horizons. *Postgraduate medical journal*. 1991;67(785):223-6.
112. Ben-Chetrit E, Levy M, editors. *Colchicine: 1998 update. Seminars in arthritis and rheumatism*; 1998: Elsevier.
113. Blum A, Sohar E. The diagnosis of amyloidosis: Ancillary procedures. *The Lancet*. 1962;279(7232):721-4.
114. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 1995;55(3):311-4.
115. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever *Arthritis Rheum*. N; 1997. p. 1879-85.
116. Kondi A, Hentgen V, Piram M, Letierce A, Guillaume-Czitrom S, Koné-Paut I. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology*. 2010;49(11):2200-3.
117. Shiohara M, Taniguchi S, Masumoto J, Yasui K, Koike K, Komiyama A, et al. ASC, which is composed of a PYD and a CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;293(5):1314-8.
118. Özel A, Demirtürk L, Yazgan Y, Avşar K, Günay A, Gürbüz A, et al. Familial Mediterranean fever A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Digestive and Liver Disease*. 2000;32(6):504-9.

119. Musabak U, Sengul A, Oktenli C, Pay S, Yesilova Z, Kenar L, et al. Does immune activation continue during an attack free period in familial Mediterranean fever? *Clinical & Experimental Immunology*. 2004;138(3):526-33.
120. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, et al., editors. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2005: Elsevier.
121. 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. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(16):1001-5.
122. Kershenovich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Tamayo RP, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(26):1709-13.
123. Ozen S, Uckan D, Baskin E, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A. 1.4 Apoptosis in familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000;59(9):714.
124. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*. 1974;291(18):932-4.
125. Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatrica*. 1993;82(8):705-6.
126. Özkaya N, Yalçınkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2003;22(4):314-7.
127. Famaey JP. Colchicine in therapy. State of the art and new perspectives for an old drug. *Clinical and experimental rheumatology*. 1988;6(3):305-17.
128. Malkinson FD. Colchicine: new uses of an old, old drug. *Archives of dermatology*. 1982;118(7):453-7.
129. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-e83.
130. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*. 1994;37(12):1804-11.

131. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Annals of internal medicine*. 1992;116(5):426-.
132. Hart J, Lewin KJ, Peters RS, Schwabe AD. Effect of long-term colchicine therapy on jejunal mucosa. *Digestive diseases and sciences*. 1993;38(11):2017-21.
133. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth E, Eliakim M. The Effects of Long-term Colchicine Therapy on Male Fertility in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Andrologia*. 1986;18(4):420-6.
134. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M, editors. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1991: Elsevier.
135. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *British journal of rheumatology*. 1997;36(9):1005-8.
136. Tunca M, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(4; SUPP/30):S49-S52.
137. Duşunsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dunder M. Genotype–phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatrics International*. 2008;50(2):208-12.
138. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması 2008,. Available from: <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2008/>.
139. Özer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean fever in Turkey: a report of twenty cases. *The American journal of medicine*. 1971;50(3):336-9.
140. Özlü SG, Ergüven M, Hamzah ÖY. Genotype and Phenotype correlations in children with Familial Mediterranean Fever. *Turkish J Pediatr Dis*. 2015;3:171-5.
141. Coşku S, Kurtgöz S, Keskin E, Sönmez F, Bozkurt G. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype–phenotype correlations in a Turkish population. *Journal of genetics*. 2015;94(4):629-35.
142. 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;49:283-90.

143. Inal A, Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatology international*. 2009;29(11):1279-85.
144. Kasifoglu T, Cansu DÜ, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Internal Medicine*. 2009;48(7):523-6.
145. Salah S, Hegazy R, Ammar R, Sheba H, AbdelRahman L. MEFV gene mutations and cardiac phenotype in children with familial Mediterranean fever: a cohort study. *Pediatric Rheumatology*. 2014;12(1):5.
146. Bonyadi MJ, Somi MH, Khoshknab MMP, Eslami F, Montazam M, Gerami SMN. FMF Genotype-phenotype correlation in Iranian Azeri Turks: Association between M694V/R761H mutation and amyloidosis. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2015;18(7):659.
147. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1992;35:1.
148. Pras E, Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Migdal A, Padeh S, et al. Genotype–phenotype correlation in familial Mediterranean fever (a preliminary report). *Familial Mediterranean Fever Tel Aviv: Freund Publishing House*. 1997:260-4.
149. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chetrit E, Cattan D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *European Journal of human genetics*. 1998;6(1).
150. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics*. 1999;103(5):e70-e.
151. Booth D, Gillmore J, Booth S, Pepys M, Hawkins P. Pylrin/marenostrin mutations in familial Mediterranean fever. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 1998;91(9):603-6.
152. 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. *European Journal of human genetics*. 1999;7(3):287-92.