

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA
KLİNİK-GENETİK ÖZELLİKLERİN VE İKİ FARKLI KLİNİK
TANI KRİTERİNİN GEÇERLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülsün SU ACAR

SAMSUN 2010

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA KLİNİK-
GENETİK ÖZELLİKLERİN VE İKİ FARKLI KLİNİK TANI KRİTERİNİN
GEÇERLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülsün SU ACAR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ozan ÖZKAYA

SAMSUN 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım bölüm başkanımız Prof. Dr. Kemal BAYSAL başta olmak üzere, tüm değerli hocalarıma, Tez çalışmam süresince, her aşamada bana yol gösteren ve her konuda destek olan, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarıma; Prof. Dr. Şükrü ARSLAN'a, Doç. Dr. Ozan ÖZKAYA'ya, Doç. Dr. Kenan BEK'e, yan dal asistanları Dr. Yonca AÇIKGÖZ'e, Dr. Gürkan GENÇ'e ve katkılarından dolayı Dahiliye Anabilim Dalından Prof. Dr. Tekin AKPOLAT'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim süresince birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, departman sekreterimiz Egemen Özmen'e ve tüm sağlık personeline,

Anlayış ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Erol ACAR'a varlıkları ile bana güç veren kızım BENGİSU ve ailemin diğer tüm fertlerine,

En içten teşekkürlerimle...

KISALTMALAR

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
FMF	Familial Mediterranean Fever
ARA	Akut Romatizmal Ateş
SPAT	Spondiloartropati
ESR	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
Hct	Hemotokrit
Hb	Hemoglobin
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
ELE	Erizipel Benzeri Eritem
HSP	Henoch-Schönlein Purpurası
PAN	Poliarteritis Nodosa
MEFV	Ailevi Akdeniz Ateş Geni
mRNA	Messenger RNA
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
IL-1	Interlökin 1
IL-8	Interlökin 8
SLE	Sistemik lupus eritematozus
MCTD	Mikst konnektif doku hastalığı
PFAPA	Periyodik ateş, karın ağrısı, adenopati, faranjit aftöz sendrom
HIDS	Hiperimmünglobulin D sendromu
TRAPS	Tümör nekrozis faktör asosiye periyodik ateş sendromu
FCUS	Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom
MWS	Muckle-Wells sendromu,
CINCA	Kronik infantil kutanöz artropati
TİYE	Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu
IBD	İrritabl barsak sendromu

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
• TEŞEKKÜR	I
• KISALTMALAR	II
• İÇİNDEKİLER	III
• TABLOLA	IV
• ŞEKİLLER	V
• ÖZET	VI
• ABSTRACT	VIII
• GİRİŞ VE AMAÇ	1
• GENEL BİLGİLER	2
2.1.Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Tanımı	2
2.2.Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Tarihçesi	2
2.3.Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Epidemiyolojisi	2
2.4.Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Genetiği	3
2.5.Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Patogenezi	6
2.6.Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Klinik	8
2.6.1.Ateş	9
2.6.2.Karın Ağrısı	10
2.6.3.Göğüs Ağrısı	10
2.6.4.Eklemler Ağrısı	10
2.6.5.Myalji	11
2.6.6.Cilt Bulguları	11
2.6.7.Vaskülit	12
2.6.8.Skrotal Tutulum	13
2.6.9.Nörolojik Tutulum	13
2.6.10.Pelvik Tutulum	13
2.6.11.Hepato-Splenomegali	13
2.6.12.Amiloidoz	13
2.7.Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Laboratuvar Bulguları	14
2.8.Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Tanı	15
2.9.Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Ayırıcı Tanı	19
2.10.Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Tedavi	23
MATERYAL VE METOD	26
• BULGULAR	32
• TARTIŞMA	38
• SONUÇLAR	45
• KAYNAKLAR	47

TABLO LİSTESİ

	SAYFA NO
Tablo 1.	MEFV mutasyonları 4
Tablo 2.	Etnik kökenlere göre MEFV mutasyonlarının dağılımı 5
Tablo 3.	FMF’de belirti ve bulgulara göre ayırıcı tanı 20
Tablo 4	Hereditör periyodik ateş sendromları: Klinik ve genetik 21
Tablo 5.	Çocuklarda akut karın ağrısı sebepleri 22
Tablo 6.	Yalçınkaya ve ark. geliştirdiği AA tanı kriterleri 28
Tablo 7.	Olguların yaş, başlangıç ve tanı yaşları 32
Tablo 8	Olguların geldiği illere göre dağılımı 32
Tablo 9	Olguların AAA açısından aile özellikleri 33
Tablo 10.	Olguların klinik özellikleri 33
Tablo 11.	Olguların genetik analiz sonuçları 34
Tablo 12.	Amiloidli olguların mutasyon analiz dağılımı 34
Tablo 13:	Olguların AAA açısından aile özelliklerinin karşılaştırılması 35
Tablo 14: :	Olguların klinik özelliklerinin karşılaştırılması 36
Tablo 15	Olguların Livneh kriterlerine göre dağılımı 36
Tablo 16.	Olguların önerilen iki kritere göre dağılımı 36
Tablo17	Yalçınkaya ve ark. göre olguların FMF olma olasılığı 37

ŞEKİL LİSTESİ

	SIRA NO
Şekil 1: AAA patofizyolojisi	7
Şekil 2: Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular. Akut skrotum dışındaki tüm belirti ve bulguların görülme sıklığı cinsiyet ayrımı yapılmadan hesaplanmıştır	9

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçişli bir hastalık olup tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, steril peritonit, plörit, sinovit ve/veya erizipel benzeri deri döküntüleriyle karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık sıklıkla non askenazi Yahudileri, Türkler, Ermeniler ve Araplarda sık görülür. Hastalığın sebebi olan MEFV geni 16.123.3 numaralı kromozomda yerleşmiş ve 1997 yılında tanımlanmıştır. Günümüze kadar exon 2,3,5 ve 10 da 100'ün üzerinde mutasyon saptanmıştır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Kliniğinde takip ve tedavi edilmekte olan AAA hastalarında klinik-genetik özelliklerin ve Livneh ve yeni önerilen tanı kriterlerini karşılaştırarak yeni tanı kriterlerinin geçerliliğini ve kullanılabilirliğini incelemek.

Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji kliniğinde 2002-2009 yılları arasında AAA tanısıyla takip ve tedavi edilmekte olan 835 hasta dosyası incelendi. AAA tanısı klinik bulgular ve genetik analiz sonucu ile konulmuş, iki alelde mutasyonu olan (birleşik heterozigot veya homozigot) 297 hastadan 279 hasta çalışmaya alındı. Belirlenen çalışma kriterlerine uymayan 18 hasta dışındaki hastalar rutin poliklinik kontrollerinde ve takipsiz hastalar telefon ile aranıp çağrılarak aynı klinisyen tarafından birebir görüşme ile kolşisin kullanmadan önceki 35 bulgunun varlığı hakkında sorgulandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 279 AAA hastasından 139'u kız (%49.8), 140'ı erkek (%50.2) idi. Hastalarımızın yaş ortalaması $12,3 \pm 4.3$ yıl (2-23) idi. Hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş 4.6 ± 3.3 yıl (0.5-15), ortalama tanı alma yaşı ise 8.3 ± 3.9 yıl (1- 17) idi Hastalarımızın aile öyküsü sorgulandığında anne-baba akrabalığı %36.9, ailede AAA öyküsü %56.6, ailede böbrek yetmezliği öyküsü %12.5, ailede amiloidoz öyküsü %5.7 idi.

Klinik özelliklerine göre 279 hasta değerlendirildiğinde hastalarımızda en sık görülen klinik bulgu karın ağrısı idi. Ağrı bölgesel lokalizasyon göstermekte (%55.2 hastada) ve genellikle (%34.8 hastada) 12-48 saat arasında sürmekte idi. 32 hastada (%11.5) apendektomi öyküsü mevcuttu.

Hastalarımızın %75.6'sında (211 hasta) eklem tutulumu mevcuttu. Artriti olan hastalarda en sık tutulan eklem ayak bileği ve en sık tutulum ayak bileği-diz birlikteliği idi (%27.2). Nefrotik düzeyde proteinürisi olan 3 hastaya böbrek biyopsisi yapıldı ve amiloidoz ile uyumlu bulundu.

Çalışma grubumuzdaki 279 hastanın genetik analiz sonuçları incelendiğinde; en sık 141 hasta (%50) ile M694V/M694V genotipi görülürken, ikinci sıklıkla M680I/M694V genotipi görülmekteydi. Homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarla diğer mutasyonları taşıyan hastalar klinik bulgular açısından karşılaştırıldığında; artrit, artralji, erizipel benzeri eritem, miyalji, hareket kısıtlılığı, topuk ağrısı ve splenomegali homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarda diğer mutasyonları taşıyan hastalara göre daha fazla görülme oranına sahipti ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.008$, sırasıyla).

279 hasta Livneh ve ark.nın (99) önerdiği tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde 276 hasta bu kriterlere uyuyordu. 3 hasta ise Livneh ve ark.nın önerdiği tanı kriterlerine uymuyordu. 279 hastadan 272 hasta Yalçınkaya ve ark.(5) önerdiği kriterlere uymaktaydı. 7 hasta Yalçınkaya ve ark. önerdiği kriterlere uymazken; bu hastalardan 4 tanesi Livneh ve ark.nın önerdiği kriterlere uyuyordu. 3 hasta her iki kriterde uymuyordu.

Sonuç: Çalışmamızda en sık görülen genotip M694V homozigotluğu olarak bulunmuştur ve bu gruptaki hastalarda artrit, artralji, erizipel benzeri eritem, miyalji, hareket kısıtlılığı, topuk ağrısı ve splenomegali diğer gruptaki hastalara göre daha sık saptanmıştır. Çalışmamızda sınırlı sayıdaki hastada Livneh tanı kriterlerine göre tanı konup Yalçınkaya tanı kriterlerine tanı konmaması Livneh tanı kriterlerinin daha sensitif olduğunu göstermektedir ama bu zaten beklenen bir durumdur çünkü Livneh tanı kriterlerinde daha fazla parametre sorgulanmaktadır. Ailevi Akdeniz ateşi ile ilgili tanı kriterlerinde asıl sorun sensitiviteden ziyade spesifitedir. Bizim çalışma düzenimiz spesifiteyi değerlendirmeye uygun değildir. Yalçınkaya kriterlerinin çocuklarda tanımlanması ve daha az soru içermesi nedeni ile daha pratik olması önemini arttırmaktadır. Yalçınkaya kriterlerinin çocuklarda yaygın olarak kullanılması beklenilmelidir. Bu çalışmada iki mutasyonu olan hastalar incelenmiştir. Yalçınkaya yönteminin önemi tek mutasyonu olan veya sıfır mutasyonu olan hastalarda yapılacak çalışmalar ile daha iyi anlaşılacaktır. Bu konularda yapılacak yeni çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, AAA, klinik - genetik özellikler, tanı kriterleri.

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disorder characterized by recurrent and self-limited attacks of fever and serosal accompanied by peritonitis, pleuritis, synovitis, or eysipelas-like erythema. The disease most commonly occurs in non –Ashkenazi Jews, Turks, Armenians, and Arabs. The gene responsible for the disease, MEFV, which is localized on chromosome 16.123.3, was identified in 1997. To date, over 100 mutations in exons 2, 3, 5, and 10 have been identified.

Objective: The aim of this study was to evaluate the clinical features and genotype relations of the FMF patients who were treated and followed up in our Pediatrics Department, Pediatric Nephrology Clinic and to examine the validity and availability of the new suggested diagnosis criteria (5) by comparing Livneh criteria (99).

Method: The files of 835 patients who were followed up and treated by FMF diagnosis in 19 Mayıs University Medicine Faculty Pediatric Nephrology Clinic between 2002 and 2009 were examined. 279 patients were included in the study among 297 patients, whose FMF diagnosis was get by clinical signs and genetic analysis and have mutation in two alleles (compound heterozygote or homozygote). All patients -except 18 patients who didn't meet the determined study criteria- were questioned one to one in the polyclinic controls by the same clinician about presence of 35 signs before use of colchicine. The unfollowed patients were called by telephone.

Results: Among 279 FMF patients that were included in the study, 139 patients (% 49.8) were female and 140 (%50.2) were male. The mean age of our patients was $12,3\pm 4.3$ years (2-23 years). The mean age that the clinical signs of disease began was 4.6 ± 3.3 years (0.5-15 years) and mean diagnose age was 8.3 ± 3.9 years (1-17 years). When the family history was questioned, the parent consanguinity rate was %36.9, FMF history in the family was %56.6, renal failure history in the family was %12.5, amyloidosis history in the family was %5.7.

When 279 patients were assessed according to clinical features, the most commonly seen clinical sign in our patients was abdominal pain. The pain had showed regional localization (% 55.2 of patients) and usually (%34.8 of patients) lasted 12-48 hours. There was appendectomy history in 32 patients (% 11.5). Joint involvement was present in %75.6 of our patients (211 patients). In the patients with arthritis, the most common involved joint was

ankle and the most common involvement was association of ankle and knee (%27.2). Kidney biopsy was performed in three patients who had proteinuria at nephrotic level and it was found concordant with amyloidosis.

When the genetic analysis outcomes of 279 patients in our study were examined, M694V/M694V genotype was the most common genotype (% 50) followed by M680I/M694V genotype (%14.7) When we compared the patients that have homozygote M694V mutation with the other patients who have other mutations in terms of clinical signs; arthritis, arthralgia, erysipelas, myalgia, limitation of movement, heel pain and splenomegaly were more commonly seen in the patients who were homozygote for M694V mutation than the patients with other mutations ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.008$, respectively).

When 279 patients were assessed according to diagnosis criteria that Livneh at al. (99) suggested; 276 patients complied with these criteria. 3 patients did not comply with the diagnosis criteria that Livneh at. al suggested. 272/279 patients had complied with the criteria that Yalçinkaya at al.(5) suggested. Whereas 7 patients didn't comply with Yalçinkaya at al.'s criteria, 4 of these 7 patients were complying with Livneh at al.'s criteria. 3 patients did not comply with both of the criteria.

Conclusion: In our study, the most common seen genotype was M694V homozygosis. Arthritis, arthralgia, erysipelas-like erythema, myalgia, limitation of movement, heel pain and splenomegaly were more common in patients with M694V/M694V genotype when compared the patients with other genotypes respectively. To get the diagnose according to Livneh diagnosis criteria not according to Yalçinkaya dagnosis criteria shows that Livneh criteria are more sensitive but this is already an unexpected condition, because more parameters are being questioned in Livneh diagnosis criteria. The main problem in FMF diagnosis criteria is specificity rather than sensitivity. The method of our study is not appropriate to evaluate the specificity. Since Yalçinkaya criteria are defined in children and is more practical as it includes fewer questiones, its importance increases. More commonly use of Yalçinkaya criteria in children should be expected. In this study, the patients who had two mutations were examined. The importance of Yalçinkaya's criteria will be understood better by the studies that will be performed on patients with single mutation or zero mutation. There is necessity further studies in these subjects.

Keywords: Childhood, FMF, clinical features, diagnosis criteria,genetics.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, steril peritonit, plörit, monoartriküler yada oligoartriküler artrit ve/veya erizipel benzeri deri döküntüleriyle seyreden otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır.

AAA Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar'da sık görülen bir hastalıktır. Kuzey Afrika'lı Sefardik Yahudiler (Endülüs,İspanya) hastalığın en şiddetli seyrettiği, amiloidozun en sık görüldüğü gruptur (1,2). Taşıyıcı sıklığı Türk, Ermeni ve Yahudi popülasyonlarında 1/3-1/5 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır (3,4).

AAA Geni (MEFV) 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda tanımlanmış ve MEFV geni olarak kısaltılmıştır. MEFV geninde 10 ekson bulunmakta olup bunun 781 aminoasitlik bir proteini kodladığı ve sadece olgun granülositlerde sentezlendiği gösterilmiştir. MEFV geni ürünü ateş (pyrexia) regülasyonunda rol oynadığından *pyrin* yada Akdenizin Latince adı *Mare Nostrum'dan* esinlenerek *marenostirin* olarak adlandırılmıştır.

Çocuk hastalarda AAA tanısı koymak için bu döneme özgü tanı kriterleri bulunmamaktadır. Bu amaçla erişkinler için önerilmiş olan Tell-Hashomer ve Livneh kriterleri kullanılmaktadır. Ancak bu tanı kriterlerinin çocuklardaki geçerliliği yeterince araştırılmamıştır. Ülkemizden de bu amaçla yapılan bir çalışmada çocukluk çağı AAA hastalarında kullanılabilecek yeni kriterler önerilmiştir. (5).

Bu çalışmanın amacı; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniğinde takip ve tedavi edilmekte olan AAA hastalarının klinik-genetik özelliklerini ve iki farklı klinik tanı kriterinin geçerliliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Tanımı

Ailevi Akdeniz Ateşi tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, karın ağrısı, genellikle steril peritonit, plörit, monoartiküler ya da oligoartiküler artrit ve/veya erizipel benzeri eritem atakları ile seyreden otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Akdeniz kökenli topluluklar olan Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında sık görülmektedir (6-13).

2.2.Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Tarihçesi

İlk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki Yahudi kız çocuğunda paroksizmal atak olarak tarif edilmiştir (14).

Siegal tarafından (15) kendisinde ve 10 Ashkenazi Yahudisi'nde benzer şikayetlerin olması üzerine 1945 yılında, " Benign Paroksizmal Peritonit " adı ile ayrı bir klinik tablo tanımlamıştır.

İsrail'li araştırmacı Heller ve ark. (12) 1955-1958 yıllarında hastalığa Familial Mediterranean Fever ismini vermişler, amiloidoz ile ilişkisini ve genetik olarak otozomal resesif geçişli olduğunu göstermişlerdir.

Goldfinger tarafında (16) 1972 yılında AAA tedavisinde kolşisinin faydaları ortaya konulmuştur.

İki farklı grup bu hastalıktan sorumlu olan MEFV genini 1997 yılında tanımlamıştır (17,18).

2.3.Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Epidemiyolojisi

AAA Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar'da sık görülen ailesel bir hastalıktır. Japonya Almanya, Polonya, Avustralya ve Brezilya'dan da hastalar bildirilmiştir (19). Özellikle Kuzey Afrika'lı Sefardik Yahudiler (Endülüs,İspanya) hastalığın en şiddetli seyrettiği, amiloidozun en sık görüldüğü topluluktur (1,2).

Taşıyıcı sıklığı Türk, Ermeni ve Yahudi popülasyonlarında 1/3-1/5 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır (3-4). Türkiye'de hastalığın prevalansı yaklaşık 1/1075'tir (4). Hastalık ülkemizde daha çok Karadeniz'in iç kısımları (Kastamonu,

Sinop, Ordu, Samsun, Gümüşhane), İç Anadolu (Sivas, Tokat, Ankara), Doğu Anadolu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu'dan köken alan kimselerde görülmektedir (16).

2.4.Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Genetiği

Hastalık otozomal resesif geçişlidir. %18-41 pozitif aile hikayesi bulunmuştur. Shohat ve ark.nın (21) ikizler üzerinde yaptıkları araştırmaya göre klinik görünümlerinin çeşitliliği ve ağırlık derecesinin hem monozigot ikizlerde hem de dizigotik ikizlerde aynı olması, tek genle otozomal resesif geçişli hastalık modeli olduğunu düşündürmüştür. Hastalığın moleküler temeli için yapılan çalışmalar sonucunda birbirinden bağımsız olarak 1997 yılında uluslararası AAA Konsorsiyumu ve Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından 16.kromozomun subtelomerik bölgesinde yer aldığı (16p13.3-p13.1) bildirilmiş ve AAA taşıyan kromozomlarda 4 nokta mutasyonu belirlenmiştir (18,20-27). AAA geni MEFV geni olarak kısaltılmıştır.

Fransız AAA Konsorsiyumu kendi çalışma gruplarında, taşıyıcı kromozomların %85'inde M694V, M680I, M694I, V726A mutasyonu saptamıştır.1998'de bu mutasyonlara ek olarak ekson 10'da dört tane daha nadir görülen yeni mutasyon tanımlanmıştır.

MEFV geninde 10 ekson bulunmakta olup bunun 781 aminoasitlik bir proteini kodladığı ve sadece olgun granülositlerde sentezlendiği gösterilmiştir (28,29).

Tablo 1: MEFV mutasyonları

Ekzon 1	Ekzon 2	Ekzon 3	Ekzon 5	Ekzon 9	Ekzon 10
R42W	A138G	P369S	E474K	R501G	R653H
S108R	E148V	R408Q	H478Y	I591T	E656A
L110P	E148Q		F479L		S675N
	E163A				G678E
	E167D				M680L
	E167K				M680I (G/C)
	R202Q				M680I (G/A)
	E230K				T681I
	A230G				Y688X
	T267I				I692del
					M694del
					M694V
					M694I
					K695R
					V704I
					V704R
					V726A
					A744S
					R761H
					V787M

Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık saptanan genetik mutasyon M694V olarak bildirilmiştir (3,30-33). Türk AAA Çalışma Grubunun 2005 yılında yayınladığı 2838 hastayı kapsayan bir çalışmada 1090 hasta alel frekansları açısından değerlendirilmiş, M694V %51.4, M680I %14.4, V726A %8.6 bulunmuştur (34). Akdeniz mutasyonu olarak da bilinen M694V üzerinde yapılan haplotip analizleri ile bu mutasyonun 2000 yılı aşkın bir zamandır belirli irksal özelliği olan bir alanda var olduğu sanılmaktadır (35).

Sağlıklı Türk toplumunda %20 gibi yüksek bir taşıyıcılık oranı tespit edilmiştir (3).

Amiloidozlu hastalarda en sık M694V homozigotluğunun olması bu mutasyonun amiloidoza yatkınlık oluşturduğu sonucunu ortaya koymuştur (36,37). Bunun aksine V726A mutasyonun tanımlandığı Askhenazi Yahudileri, Dürziler, Ermeniler ve Irak Yahudileri gibi bazı etnik gruplarda amiloidoz sıklığının düşük olduğu bulunup, bu mutasyonun amiloidoza karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (18).

Tablo 2: Etnik kökenlere göre MEFV mutasyonlarının dağılımı

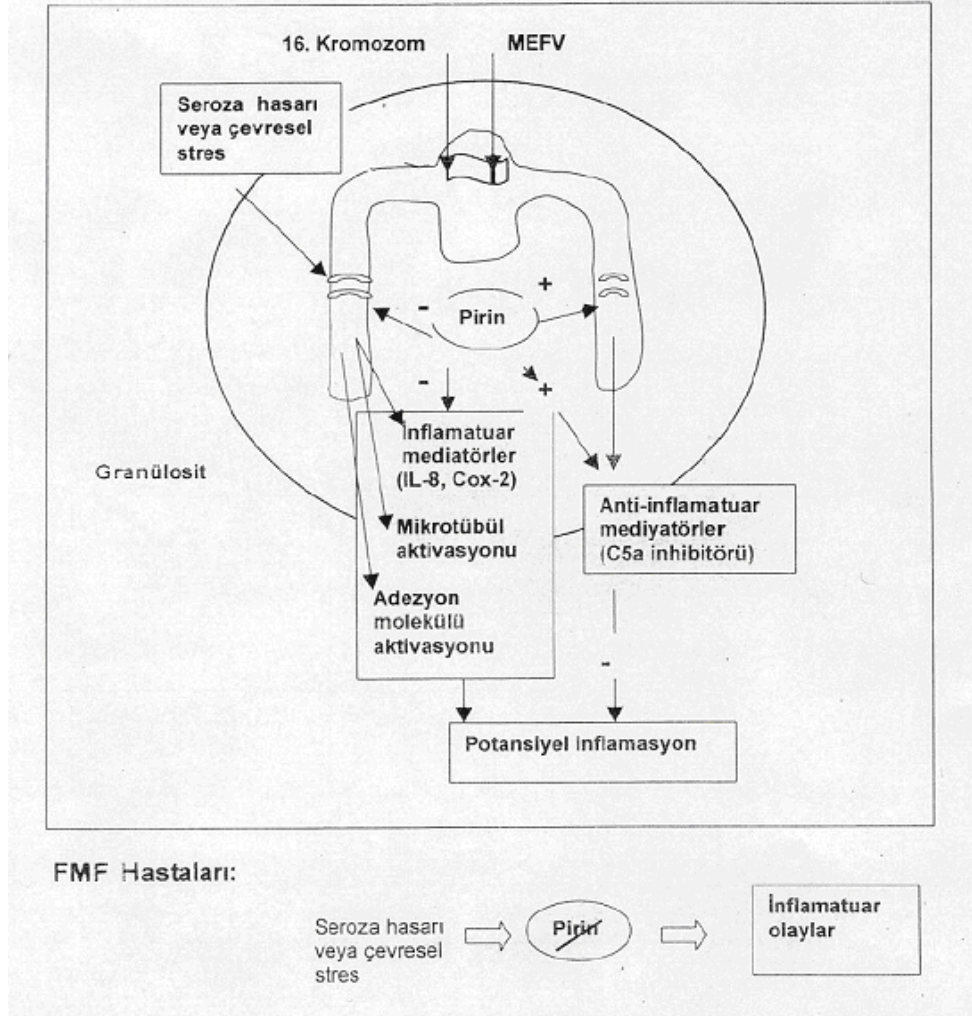
MUTASYON	EKSON	NÜKEOTİD	NÜKLEOTİD DEĞİŞİMİ	ETNİK GRUP
148E-Q	2	442	G-C	Arap, Ermeni Dürzi, Türk, Fransız
167E-D	2	543	G-C	Ermeni
267T-I	2	801	C-T	Polonya, Alman olmayan Musevi
369P-S	3	1105	C-T	
408A-G	3	1223	G-A	
479F-L	5	1413	C-G	Ermeni
680M-I	10	2040	G-C	Ermeni, Türk
680M-I	10	2040	G-A	
681T-I	10	2042	C-T	
692I del	10	2074-2076	AAT del	Dürzi (Suriye kökenli)
694M-V	10	2080	A-G	Yahudi, Ermeni, Türk, Arap
694M-I	10	2082	G-A	Arap, Türk
694M del	10	2080-2082	ATG del	
695K-R	10	2084	A-G	Yahudi, Türk
726V-A	10	2177	T-C	Dürzi (Suriye), Yahudi, Türk
744A-S	10	2276	G-T	Arap, Türk
761R-H	10	2283	G-A	İtalyan, Ermeni, Türk

2.5. Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Patogenezi

AAA hastalığına neden olan gen sağlıklı bireylerde de bulunan araştırmacıların pyrin ya da marenostrin adını verdikleri ve normal koşullarda inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan bir proteini kodlamaktadır.

MEFV messengerRNA ve wild-tip pyrin periferal granüositlerin stoplazmasında ekspresse olur ve inflamatuvar kaskatda önemli rol oynar (18,38,39). Uyarılmamış nötrofillerde pyrin çok az bulunur veya yoktur. Çeşitli tetikleyici faktörlerle wild tip pyrin inflamasyona neden olan inflamatuvar mediatörlerin (IL-8, Cox-2) salınımını, mikrotubul aktivasyonunu ve adhezyon molekül ekspresyonunu inhibe ederken, bazı inflamatuvar mediatörlerin (C5a inhibitör, lipokortin-1) salınımını artırarak lökosit migrasyonunu kontrol eder ve inflamasyonun subklinik kalmasını sağlar. AAA'de ise mutasyona uğramış pyrin yapısal değişikliğe uğrar ve inflamasyonu inhibe etmek için gerekli olan serin proteaz zincirini içermediğinden serozal alanlara fazla miktarda lökosit migrasyonu olur ve inflamasyon gelişir. Heterozigotlarda ise atağı oluşturan tetikleyici moleküle normalden fazla, fakat kontrollü bir inflamatuvar cevap oluşur. Wild-tip pyrin C5a inhibitörün transkripsiyonel aktivatörüdür, mutasyona uğrayınca C5a inhibitörü kodlanamaz, sürekli C5a aktivasyonu, granüosit kemotaksisi ve tekrar C5a aktivasyonu ile önlenemeyen bir inflamasyon döngüsü oluşur (38-39).

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) inflamasyonda anahtar rol oynar ve Interlökin 1 (IL-1) üretimini uyararak ateş oluşmasına (piretik reaksiyon) yol açar. IL-6 akut faz reaktanlarını harekete geçirir ve IL-8 kemoatraktan olarak rol oynar. Klinik remisyondaki AAA'li ve sağlıklı kişilerin TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin mRNA seviyeleri karşılaştırmıştır. AAA'li hastalarda kontrollere göre TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-8 mRNA düzeyleri belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin seviyesi atak esnasında artar, ataksız dönemde de sağlıklı insanlar gibi normal düzeyde ya da çok hafif yüksek olabilir. AAA hastalarında ataklar arasındaki dönemde sitokin transkripsiyon yolunun hatalı regüle edilmesi hastalarda ataklar arasında subklinik inflamasyonun devam ettiği hipotezini destekler (40).



Şekil 1: AAA patofizyolojisi

Kiraz ve ark. (41). AAA'li hastalarda II-6, IL-8, TNF- α ve soluble P-Selektin, E-Selektin ve L-Selektin gibi serum sitokinlerinin kolşisin tedavisiyle azaldığını bildirmiştir

AAA gibi kendi kendini sınırlayıcı hastalıklarda apoptozis kronikleşmeyi engellemek için önemli bir down-regülasyon mekanizmasıdır. Apoptozis programlanmış hücre ölümüdür ve fizyolojik bir durumdur. Nötrofil apoptozisi ile ilgili bilgiler az olmakla beraber çeşitli romatolojik hastalıklarda mononükleer hücrelerin apoptozisi çalışılmıştır. Sistemik lupus eritematozus (SLE), Mikst konnektif doku hastalığı (MCTD) ve çeşitli vaskülitlerde periferik kan mononükleer hücrelerinin apoptozisinin artmış olduğu gösterilmiştir (42,43).

Özen ve ark.nın (44) yaptığı çalışmada nötrofil ve monosit apoptozisinin AAA ataklarında önemli derecede artmış olduğu gösterilmiştir. Böylece apoptozis artışının istenmeyen inflamatuvar hücrelerin temizlenmesine cevap olabileceği ve AAA'nin kendi kendini sınırlamasını açıklayabileceği öne sürülmüştür.

Barakat ve ark.(45) AAA ataklarının stres ile ortaya çıkmasına dayanarak katekolamin metabolizmasında muhtemel bir bozukluğu ortaya koymak amacıyla semptomimetik etkili bir ajan olan metaraminol infüzyonunu kullanmışlar ve metaraminole bağlı endojen katekolamin deşarjı ile AAA benzeri semptomlar oluşturulmaya çalışmışlardır. İnfüzyon sonrası ortaya çıkan şikayetler AAA ataklarına benzemekte ve kolşisin tedavisinden fayda görmektedir.

2.6.Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Klinik Bulguları

AAA semptomları tipik olarak ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısı gibi serozit ataklarıyla karakterlidir. Bunun yanısıra çok değişik atipik semptomlar da bildirilmiştir. Ataklar genellikle kısa sürelidir. Ancak atağa eşlik edebilen artrit veya artralji daha uzun sürebilmektedir. Atak süresi 6 saat ile 96 saat arasında değişir. İlk 12 saatte semptomlar en yüksek seviyeye çıkar. İyileşme spontan ve hızlıdır. Ataklar arasında hasta kendini iyi hisseder ve bir sonraki atağa kadar normal fonksiyonlarını yerine getirebilir. Atak sıklıkları çok değişkendir. Haftada 1 ataktan yılda 1 atağa kadar çok değişik sayıda olabilir (46-49). Atakların ağırlığı ve sıklığı hasta yaşlandıkça azalır (47-50). Aile bireylerinde atakların özellikleri farklı olabildiği gibi aynı kişide de ataklar arasında süre, şiddet ve semptomlar açısından fark olabilir (46). Atakları başlatan faktör bilinmemekle birlikte, menstrasyon, emosyonel stres, yoğun fiziksel aktivite ve ağır egzersizler atakları tetikleyebilir (51).

AAA semptomları hastaların %70'inde hayatın ilk on yılında, %90'ında yaşamın ilk yirmi yılında ortaya çıkmaktadır (51,52).

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

BELİRTİ VE BULGULAR

SIK GÖRÜLENLER

MEFV Mutasyonu olan hastalarda
belirti ve bulgular (% Olarak)

%96 Ateş

%57 Plörezi

%2 Amiloidoz

%91 Steril
Peritonit

%45 Artrit -
Artralji

%13 Erizipel /
Erizipel benzeri
eritem

DİĞERLERİ

Baş ağrısı

Aseptik
menenjit

Perikardit

Splenomegali

Poliarteritis Nodoza
Glomerülonefrit

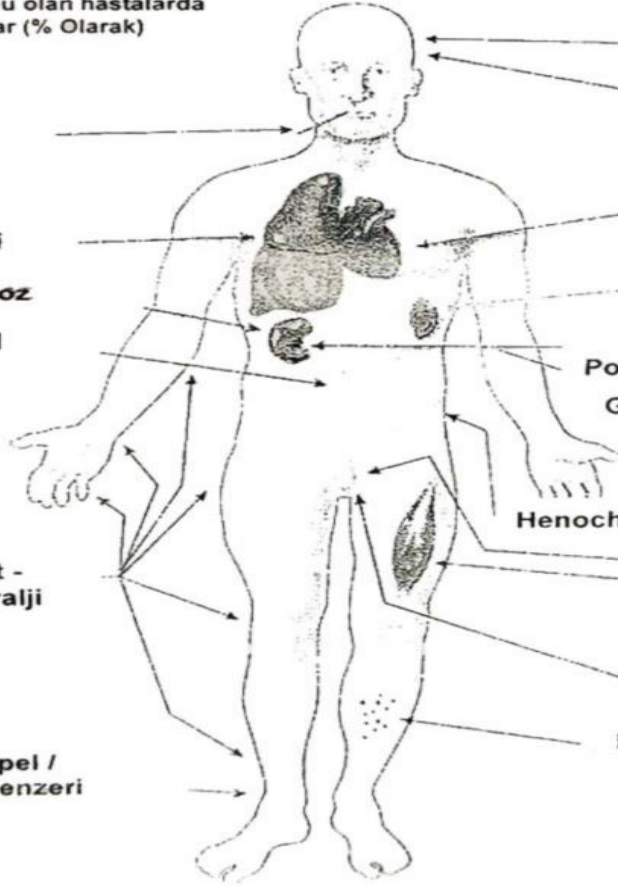
Henoch Schönlein purpura

Akut skrotum

Febril miyalji

Proteinüri

Purpura



Şekil 2: Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular. Akut skrotum dışındaki tüm belirti ve bulguların görülme sıklığı cinsiyet ayrımı yapılmadan hesaplanmıştır.

2.6.1 Ateş

AAA'nin önemli bir bulgusu olup 38,5-40 C° arası yüksek ateş 1-3 gün sürebilir. 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 çoğu zaman yanlışlıkla viral faranjite veya tonsillite bağlanır (47). Bazı ataklarda ateş tek bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Ateşle birlikte konstitüsyonel semptom ve bulgular (generalize kas, eklem ve kemik ağrısı, baş ağrısı, migren, geçici servikal veya generalize lenfadenopati) olabilir (1,9,46-49).

2.6.2 Karın Ağrısı

AAA'nin en sık bulgusu hastaların %90'ında görülen karın ağrısıdır. Karın ağrısı atakları genellikle ani başlanğıçlı ve ateş ile birlikte karının herhangi bir bölgelerinden başlayıp tüm karna yayılan ağrı olarak ortaya çıkar. Ağrının şiddeti hafif gaz sancısından akut karın tablosuna kadar değişebilir. Atak sırasında karında distansiyon, karın kaslarında rijidite (tahta karın), rebound ve peristaltizmde yavaşlama olabilir. Barsak peristaltizminin azalması sonucunda konstipasyon gelişebilir. Ayakta direkt karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Hastaların %10-20'sinde ishal görülebilir. Atak başladıktan 6-20 saat sonra semptomlar azalmaya başlar ve 24-48 saat içinde atak öncesine geri döner (1,9,46,47). 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. Hastaların geçmişinde genellikle steril inflame peritonit dışında negatif olarak sonuçlanmış apendektomi, eksploratis laporotomi ve laporoskopi öyküsü bulunur.

2.6.3 Göğüs Ağrısı

Göğüs ağrısı hastaların %25-50'sinde görülür. Sıklıkla tek taraflıdır (53). Bu tek taraflı febril plörit de tıpkı peritoneal ataklar gibi ani başlanğıçlıdır ve uzun süren infeksiyöz plöritten hızlı bir şekilde düzelmesi ile ayırtedilebilir. 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 (47). Yapılan bir çalışmada M694V homozigotluğu ile plörit arasında ilişki saptanmıştır (36). 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 (53).

2.6.4. Eklem Ağrısı

AAA'inde eklem bulguları 2. en sık karşılaşılan atak şekli olup hastaların %75'inde saptanır. Diğer etnik gruplara göre Kuzey Afrika kökenli Yahudiler'de en sık olup, Irak kökenli Yahudiler, Ermeni ve Türkler'de daha düşük sıklıkta görülür

(54). En sık tutulan eklemler alt ekstremitte eklemleri olmasına karşın özellikle büyük eklemlerin bulunduğu ekstremitelerde de monoartrit görülebilir (55,56).

AAA artritini ani başlangıçlıdır ve 3 tane karakteristik özelliği vardır.

1. İlk 24 saatte artrite yüksek ateş eşlik edebilir.
2. Genellikle ayak bileği, diz ve kalça eklemlerinden birini etkiler.
3. Bulgular ve şikayetler sıklıkla 24-48 saat içinde zirveye ulaşır sonra hızla düzeler ve iz bırakmaz.

Omuz, temporomandibular ve sternoklavikular eklemler de nadiren etkilenebilir (55,57). Artrite yoğun nötrofil içerikli steril sinovyal sıvı artışı eşlik edebilir ve eklemde şişme veya ısı artışı olmayabilir. Akut atak sırasında direk grafilerde kemik yapılarında herhangi bir değişiklik bulunmaz (58). Bazı hastalar artraljiden yakınabilir. Hastaların yaklaşık %5'inde bir aydan daha uzun sürebilen uzamış artrit atakları görülebilir. Bu şekilde en çok tutulan eklemler kalça ve diz eklemleridir ancak ayak bileği, omuz, temporomandibular eklemler de tutulabilir. Eklemdeki şişlik ve ağrı birkaç gün içinde iyileşmeyip kronik bir monoartrit tablosunu düşündürebilir. Haftalar veya aylar sonra ağrı ve inflamasyon kendiliğinden azalır (57). Bu hastalarda genellikle ikinci bir eklemde de sinovit vardır ve eklem çevresi kaslarda belirgin atrofi, radyolojik olarak da osteoporoz, litik erozyonlar veya osteonekroz görülebilir (59). Uzamış artritlerin bazılarında özellikle kalçada görülenlerde eklem hasarı ciddi boyutlara ulaşır belirgin deformiteye neden olabilir. Kronik diz efüzyonu olan hastalara da kimyasal veya cerrahi olarak sinovektomi uygulanması gerekebilir. Bazı hastalarda eklem replasmanı ihtiyacı ortaya çıkabilir (59,60).

2.6.5.Miyalji

AAA'li hastaların %20-30'unda miyalji görülür. Genellikle ağrı alt ekstremitelerde uzun süre ayakta durduktan ya da fizik egzersizden sonra ortaya çıkar.

Akşam vaktinde ortaya çıkan miyalji bir kaç saat kadar kısa sürebileceği gibi maksimum 2 gün devam edebilir. Ağır miyalji de atak sırasında artrit de gelişebilir. Genellikle dinlenmekle veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAID) düzeler (12,46,61,62).

Schvabe ve Peters tarafından (63). 1974 yılında iki Ermeni hastada uzamış febril miyalji sendromu tanımlanmıştır. 1994 yılında Langevitz ve ark. (61) 12 hastada uzamış febril miyalji sendromunun klinik özelliklerini bildirdiler. Ağır miyalji, 38,5

°C'den yüksek ateş, periton irritasyonu olmadan karın ağrısı, ishal, purpuraya benzer kızarıklık olması, sedimentasyon hızının 100 mm/saat, lökositoz ve hiperglobulinemi bulunması ile karakterlidir. Kas enzimleri ve elektromyografi ve kas biyopsisi normaldir. Miyalji atağı 3 haftadan fazla sürebilir. Kolşisin ve NSAİD'a cevap yoktur. Prednizon 1 mg/kg/gün, 6 hafta kullanılarak semptomları baskılar. Beraberinde hiperglobulinemi olması, vaskülitik döküntü, nefrit olması ve prednizona cevap vermesi nedeniyle patogeneizde otoimmünite suçlanmaktadır (46,64). Kolşisine bağlı nöropati gelişebileceği gibi bazı vakalarda nadiren miyopati gelişebilir.

2.6.6.Cilt Bulguları

AAA'li hastaların %12 ile %43'ünde cilt bulguları saptanmıştır (42,65). Bunlar içinde en sık görüleni erizipel benzeri eritem olup AAA'li çocukların %11'inde görülür. Bu lezyonlar düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntü ile karakterizedir. Sıcak, ağrılı ve şiş olup 10 ile 35cm'lik bir alanı kaplar. Çoğunlukla alt ekstremitelerde ayak bileği ile diz arasında ayak sırtında bulunurlar. Beraberinde 1-2 gün süren ateş yüksekliği ve artralji bulunabilir (47). Erizipel benzeri eritemin ayak bileğinde artriti olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır. Ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum da AAA'da görülebilen mukokütanöz lezyonlardır (66). Ayrıca yüz, gövde ve ekstremitelerde multipl eritemler görülebilir. Kendini sınırlayan anjionörotik ödeme benzeyen şişlik kutanöz bulguların %16'sını oluşturur. M694V homozigotluğunun erizipel benzeri eritem dışındaki diğer cilt bulguları ile ilişkisi olmadığı ortaya konulmuştur (66).

2.6.7.Vaskülit

Henoch Schönlein Purpurası Poliarteritis Nodosa gibi vaskülitlerin AAA'li hastalarda ortaya çıkma oranının genel populasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır. Buradaki vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immun kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır (67).

Bu hastaların %50'sinde dolaşan immun kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immun globulin düzeyleri gösterilmiştir (68-70). Cilt ve böbrek biyopsi örneklerinde immunoglobulinler ve C3'ün gösterilmesi bu hipotezi destekler. Bazı enfeksiyöz ajanların tetikleyici rol oynayabileceğide düşünülmektedir (71).

2.6.8.Skrotal Tutulum

AAA'li hastalarda nadiren akut skrotal inflamasyon görülebilir. Prepubertal erkek hastalarda ilk şikayet olarak ortaya çıkabilir. Tunika vaginalis inflamasyonu ile genellikle tek taraflı ağrı ve kızarıklıkla seyreden akut skrotum tablosu ortaya çıkar. Bu vakalarda yaklaşık 12 saatte giderek artan ağrı, ateş, skrotal şişme, ödem ve testis torsiyonu gelişebilir. Ancak hastaların çoğunda yalnızca tunika vaginalis tutulduğundan testis sintigrafisi yapılır ve hipoperfüzyon gösterilemeyince torsiyon tanısından uzaklaşılır. Nadiren tekrarlayan akut skrotal ataklar sonucu orşiektomiye giden olgular bildirilmiştir (72-74).

2.6.9.Nörolojik Tutulum

AAA hastalarında sıklıkla baş ağrısı, nadiren aseptik menenjit, febril konvülsiyon, psödötümör serebri, iskemik strok, optik nörit ve amiloid oftalmopleji görülebilir (75-78).

2.6.10.Pelvik Tutulum

AAA'li kadın hastalarda pelvik inflamatuvar hastalık atakları yapabilir. Tedavi edilmeyen kadınlarda abortus (%20-30) ve infertilite (%30) görülebilir. İnfertilitenin sebepleri defektif ovulasyon ve peritoneal inflamasyon sonucunda gelişen tubal adhezyonlardır. Erkeklerde fertilitate etkilenmez (46,79,80,81).

2.6.11.Splenomegali, hepatomegali

AAA'li çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada splenomegali %34, hepatomegali %3 bulunmuş olup, değişik yayınlarda değişik oranlar verilmektedir (19).

2.6.12.Amiloidoz

AAA'nin en önemli ve ölümcül komplikasyonu amiloidozdur. Tedavi edilmeyen hastaların % 90'ında 40 yaşına kadar amiloidoz gelişir (82).

AAA prevelansı fazla olan bazı Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde tedavi edilmeyen AAA hastalarının % 100'ünde amiloidoz gelişir. Hastalığın süresi ve klinik tablosunun ağırlığıyla amiloidoz sıklığı arasında korelasyon vardır (11,75).

Amiloid A amiloidozu dünyada en sık görülen sistemik amiloidoz şeklidir.

Tuğlular ve ark. (81) tarafından 11 merkezden, toplam 287 sekonder amiloidoz vakasını değerlendirmiş ve etiyolojik dağılım olarak hastaların %64'ünde AAA,

%10'unda tüberküloz, %6'sında bronşiektazi veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %4'ünde romatoid artrit, %3'ünde spondilartropati, %2'sinde kronik osteomyelit, %4'ünde diğer hastalıklar tespit edilmiş ve %7'sinde de sebep bulunamamıştır. Hastaların %38'i son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemiştir.

AAA'ne bağlı amiloidozda renal tutulum çok önemlidir. Amiloidoz nefropatik olup 5 evresi mevcuttur: prelinik, proteinürik, nefrotik, azotemik ve üremik evre (18). Tübülointerstisyel ve vasküler hasar böbrek yetmezliği gelişmesi için kötü prognostik faktördür. Hematüri, izole tübüler defektler, nefrojenik diabetes insipidus ve diffüz renal kalsifikasyonlar nadiren görülür. Böbrek boyutları genellikle normal olmakla birlikte büyümüş olabilir ya da ileri dönemde küçülebilir (83,84). Diğer sebeplere bağlı amiloidoz geç yaşlarda ortaya çıkmasına rağmen AAA'ne bağlı amiloidoz erken başlangıçlı olabilir (46,30).

Semptomları olan amiloidozlu vakalar Fenotip I, ateşli serozal atakları olmadan renal komplikasyonların ortaya çıkması Fenotip II olarak adlandırılır. Fenotip II insidansı %7-25 olarak bildirilmiştir. Fenotip II vakalar, amiloid gelişim prevelansının atak sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsızdır (9,31,85).

Amiloidozda cilt, rektum ve böbrek biyopsilerinde Kongo kırmızısı ve Amiloid A'ya karşı antikorla immün boyalar yapılarak kesin tanı konulur (86-89). Amiloid gelişimini etkileyen faktörler: Heredite, etnik farklılık ve çevresel faktörlerdir. Anne-baba akrabalığı ve ailede amiloidoz hikayesi olan hastalarda amiloidoz gelişme riski 6 kat fazla bulunmuştur. Amiloidoz gelişme riski tedavi edilmeyen kuzey Afrika Yahudilerinde %90, Türklerde %60 bildirilmiştir. Ermenistan'da yaşayan Ermeniler'de amiloidoz gelişme riski Amerika'da yaşayanlara göre daha fazla saptanmıştır.

2.7.Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Laboratuvar Bulguları

AAA hastalığı için kesin tanı koydurucu laboratuvar testi yoktur. Ataklar sırasında sık rastlanılan bulgular sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızındaki artış ve akut faz yanıtındaki artıştır (CRP, Serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, C3,C4). Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğu bildirilmesine karşın son zamanlarda serum amiloid A'nın (SAA) subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (90,91). İdrar tetkiki normaldir. Atak sırasında transiyent proteinüri ve mikroskopik hematüri olabilir. Persistan proteinüride amiloidoz, hematüride IgA nefropatisi akla gelmelidir (46,47,1,9).

IL1, IL6 ve TNF α atak sırasında hastalarda yüksek bulunurken, IL6'nın ataklar arasındaki dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (92). Özellikle periton veya sinovya gibi serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir (52).

AAA'ya bağlı gelişen sinovitte sinovyal sıvı oldukça bulanık olup inflamatuvar sıvı özelliğinde görülür ancak viskozitesi korunmuştur ve sterilidir (93). Uzamış artritde osteoporoz, skleroz, eklem mesafesinde daralma, kayma, erozyon ve kalça ekleminde aseptik nekroz gelişebilir. Abdominal bilgisayarlı tomografide nefrotik safhada büyük hipodens böbrekler, üremik safhada küçük hiperdens böbrekler saptanır. Kardiyak amiloidozda ekokardiyografide myokartta artmış dansiteler, sol ventrikül duvar kalınlığında artış, EKG'de düşük voltaj, sintigrafide Tc-pirofosfat uptake'inde artış saptanır (46,57,60,94-97). Proteinüri varlığında amiloidoz göz önüne alınarak renal veya rektal submukozal biyopsi yapılmalıdır.

2.8 Ailevi Akdeniz'nde Tanı

AAA tanısı için spesifik laboratuvar testi yoktur. AAA geni 1997 yılında klonlanana kadar hastalığın moleküler düzeyde tanısı yapılamamaktaydı. Şüphelenilen olgularda tanı ancak klinik temele dayandırılarak ve benzer semptomlar gösteren diğer hastalıkların ayırıcı tanısı yapılarak konulmakta idi ve bir çeşit terapötik test olan kolşisin verilmesiyle düzelme olması AAA tanısı için yeterli oluyordu (98,99).

Tipik klinik özellikleri taşıyan ve etnik kökeni uygun olan hastalarda tanı genetik doğrulama olmadan da konulabilir ancak atipik klinik bulgularla ortaya çıkıp aile öyküsü bulunmayan ya da etnik kökeni uygun olmayan hastalarda genetik tetkik tanıyı doğrulamak için gerekebilir (91). Kesin tanı için MEFV geninde her iki alelde mutasyonun olması gerekmektedir. Ancak günümüzde 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 alelde negatif bile olsa tanı kesin kabul edilir ve tedaviye başlanır. Şüpheli kliniği olanlarda her iki alelde mutasyon varlığı ile tedaviye karar verilir. Hastalığın tanısında klinik bulgular, aile öyküsü ve moleküler tarama birlikte kullanılmaktadır. Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olup bunlar içinde en sık

kullanılan Tell-Hashhomer kriterlerdir (100). Tell- Hashomer kriterlerinin yanısıra kullanılan bir başka kriter de Livneh ve ark. tarafından önerilen yeni kriterlerdir (99).

Hastanın etnik kökeni,aile hikayesi, eritrosit sedimantasyon hızındaki yükselme, akut reaktif proteinler tanı kriteri olmamakla beraber tanıyı destekler (101).

Tell-Hashomer Kriterleri:

Major kriterler:

Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları

1. Predispozan hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
2. Sürekli kolşisin tedavisine anlamlı yanıt

Minör kriterler:

1. Tekrarlayan ateşli ataklar
 2. Erizipel benzeri eritem
 3. Birinci derece akrabalarda AAA varlığı
- 2 major veya 1 majorle birlikte 2 minör kriter varlığında **kesin tanı**,
1 major ve 1 minör kriter varlığında **olası tanı** konulabilir.

Livneh ve arkadaşlarının önerdiği kriterler:**Majör Kriterler:**

Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması

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

Minör Kriterler:

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

İnkomplet ataklar

Vücut ısısının <38°C olması

Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta)

Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması

Lokalize abdominal ataklar

Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin 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, ESR, fibrinojen, SAA artışı)
8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü
10. Akraba evliliği

Kesin tanı

1 major kriter veya;

En az 2 minör kriter veya;

1 minör 5 destekleyici kriter veya;

1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

Yalcinkaya ve arkadaşlarının önerdiği kriterler:

Ateş	koltuk altı ısı >38 C
Karın ağrısı	6-72 saat süren 3 den fazla atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat süren 3 den fazla atak
Artrit	
FMF aile hikayesi	

2.9.Ailevi Akdeniz’nde Ayırıcı Tanı

Ataklar halinde pek çok sistemi ilgilendiren belirti ve bulguların olması nedeniyle AAA ayırıcı tanısında semptomlara göre çeşitli hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 2.6).

Ateşli ataklar, akut faz reaktanlarının yükselmesi ve kendiliğinden düzelmeyeyle karakterize hastalıklar herediter periyodik ateş sendromları olarak adlandırılır.

Ataklar halinde ateşli otoinflamatuvar hastalıklar: Periyodik ateş, karın ağrısı, adenopati, faranjit aftöz sendrom (PFAPA), Hiperimmünglobulin D sendromu (HIDS), Febril nötropeni, Tümör nekrozis faktör asosiye periyodik ateş sendromu (TRAPS), Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom (FCUS), Muckle-VVells sendromu (MWS), Kronik infantil kutanöz artropati (CINCA), Yenidoğan başlangıçlı multi-sistem inflamatuvar hastalık sendromdur.

Ayırıcı tanı için belirtilen hastalıkların klinik ve genetik özellikleri Tablo 2.7'de gösterilmiştir (102,103).

Çocukluk döneminde karın ağrısı yapan hastalıklar Tablo 2.8'de belirtilmiştir (106).

Tablo 3: FMF'de belirti ve bulgulara göre ayırıcı tanı

Febril ataklar:

- Periyodik ateş, karın ağrısı, adenopati, faranjit aftöz sendrom
- Hiperimmünglobulin D sendromu
- Febril nötropeni
- Tümör nekrozis faktör asosiye periyodik ateş sendromu
- Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom
- Muckle-VVells sendromu
- Kronik infantil kutanöz arthropati
- Yenidoğan başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık sendromu

Abdominal ataklar:

- Nefrolitiazis (Renal kolik)
- Tekrarlayan pyelonefritler
- Pelvik inflamatuvar hastalık
- HIDS
- Ülseratif kolik
- Behçet hastalığı
- Porfria
- Abdominal epilepsi
- Peptik hastalık
- Ülseratif kolit

Eklem atakları:

- Septik artrit
- Juvenil romatoid artrit
- Akut eklem romatizması
- Behçet hastalığı
- Reiter hastalığı
- Spondilartropatiler

Göğüs atakları:

- Pnömoni
- Enfeksiyöz pleuroperikardit
- Otoimmün pleuroperikardit

Skrotal ataklar:

- Testis torsiyonu
- Epididimit
- Orşit
- Behçet hastalığı

Tablo 4: Hereditör periyodik ateş sendromları: Klinik ve genetik

	FMF	TRAPS	HIDS	MWS	FCU
Kalıtım şekli	Otozomal resesif	Otozomal dominant	Otozomal resesif	Otozomal dominant	Otozomal dominant
Kromozom lokalizasyonu	16p13	12p13	12q24	1q44	1q44
Gen	MEFV	TNFRSF1A	Mevalonat kinaz	?	?
Atak süresi	1-3 gün	Günler-Haftalar	3-7 gün	Günler-Haftalar	Günler-Haftalar
Ayırıcı görünüm	Etnik yapı	Periorbital ödem, konjunktivit, miyaljiler	Servikal LAP kasma, ishal	Ürtiker, sağırlık, amiloidoz	Soğuk intoleransı
Cilt tutulumu	Bacağın alt kısmında erizipel benzeri kızarıklık	Ağrılı eritematöz plaklar	Makulo-papuler, polimorfik kızarıklık	Ürtiker	Ürtiker
Amiloidoz	Sık	Görülebilir, değışkendir	Düşük risk	Çok sık	Riski bilinmiyor

Tablo 5: Çocuklarda akut karın ağrısı sebepleri

<u>Gastrointestinal sebepler</u>	<u>Genitoüriner sebepler</u>	<u>Hematolojik hastalıklar</u>
Gastroenterit	İdrar yolu enfeksiyonu	Orak hücreli anemi
Appendisit	Ürolitiazis	Henoch-Schönlein
Mezenterik lenfadenit	Dismenore	purpurası Hemolitik
Konstipasyon	Mittelschmerz	üremik sendrom
Karın travması	Pelvik inflamatuvar hastalık	
İntestinal obstruksiyon	Abortus	<u>İlaç ve toksinler</u>
Peritonit	Ektopik gebelik	Eritromisin
Besin zehirlenmesi	Endometriozis	Salisilat
Peptik ülser	Hematokolpos	Civa zehirlenmesi
Meckel divertiküliti		Venomlar
inflamatuvar barsak hastalığı		<u>Pulmoner sebepler</u>
Laktoz intoleransı		Pnomoni
		Diyafragmatik plörezi
<u>Karaciğer, dalak ve safra hastalıkları</u>	<u>Metabolik hastalıklar</u>	<u>Diğer sebepler</u>
Hepatit Kolesistit	Diyabetik ketoasidoz	İnfantil kolik
Kolelitiazis Dalak	Hipoglisemi	Fonksiyonel ağrı
infarktüsü Dalak	Porfiriya	Faranjit Anjiyonötik
rüptürü Pankreatit	Akut adrenal yetmezlik	ödem

2.9.Ailevi Akdeniz'nde Tedavi

AAA ataklarının kontrolü için kolşisin kullanılır. Kolşisin yüzyıllardır akut gut artritinde kullanılan bir alkaloiddir. Günlük kolşisin tedavisi 1972 yılında ilk kez Goldfinger ve Emin Özkan tarafından (16,105). ayrı ayrı önerilip kullanılmaya başlanmıştır Colchium, çayır safranının latince adı olup, kolşisin, Karadeniz'in doğu kıyısında eski adı Colchis olan yerde yetişen bu bitkiden elde edilir. İlk kez 6. yüzyılda gut hastalığı için kullanıldığı sanılmaktadır (106).

Kimyasal formül N-(5,6,7,9, tetrahydro-1,2,3,10, tetramethoxy-9 oxobenzo[a] hep-tain-7-yl) acetamid'dir (107). Kolşisin 0,5 mg'lık tabletlerle oral yoldan uygulanır. Oral alımdan sonra ilaç tamamen barsaktan özellikle ileumdan emilir. Kolşisin nötral solubl bir alkaloiddir. Kolşisin ağızdan alındıktan sonra maksimum plazma konsantrasyonuna (T_{max}) 1-3 saat içinde ulaşır. Karaciğerde sitokrom P450 sisteminde demetilasyon olur ve safrayla atılır (107-109). Kolşisin anne sütüne geçer protein komponentlerine ve yağ asitlerine bağlanır (110).

Kolşisinin hangi mekanizma ile AAA amiloidozunda etki gösterdiği net olmamakla beraber, antiinflamatuvar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkileri olduğu bilinmektedir (111,44). Polimorf nüveli lökositler tarafından sitokin yapımını modüle ettiği ve nötrofillerde alfa selektin ve damar endotelinde e-selektin salınımını değiştirdiğine inanılmaktadır (44). Lökosit kemotaksisini, ekstraselüler boşluğa kollajen transportunu, mitoz için gerekli olan intraselüler fibriler yapıların yerleşimini ve motilitesini engeller (91). 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.

Çocuklarda doz vücut ağırlığına göre ayarlanır (0.07mg/kg/gün). Ataklar kontrol edilmezse doz 2.0 mg/gün'e kadar çıkılır. Doz 2 mg/günden fazla olursa çok kısa sürede kullanılmalıdır. AAA'li hastaların kolşisine cevabı %60-75'inde tam remisyona, %15-30'unda kısmi remisyona (atakların süresi ve ağırlığı azalır) ve %5-10'unda cevapsızdır, ilaç kesilmesi sonucunda relaps çok kısa süre içinde gelişebilir. Tek bir dozun atlanması ile atak oluşabilir.

Amiloidoz oluşumunu engellemek için kolşisine devam edilmelidir. İnflamatuvar atağı önlemenin yanı sıra kolşisin tedavisiyle normal büyüme, gelişme ve fertilitite sağlanır, abortus sıklığı azalır(112).

Kolşisin ekstrasellüler boşluğa kollajen transportunu engellediği için amiloid üretimini ve depolanmasını önlemek amacıyla kullanılır. Hepatositlerden SAA sentezini engeller. Uzun süreli kolşisin tedavisinde hastalar uyumlu olursa amiloidoz sıklığı azalmaktadır. Amiloidozlu hastalarda kolşisin progresyonu durdurmakta ve geriye çevirmektedir. Tedavi süresinde nefrotik düzeyde proteinüri düzelmekte ve renal biyopside amiloid depolanması azalmaktadır (113,114,32).

Öner ve ark. (115). 38 AAA'ne bağlı renal amiloidozlu hastada kolşisinin etkinliğini çalışmışlar ve düzenli günlük olarak kullanılan kolşisinin amiloidoz gelişimini engellediğini ve amiloid depolanmasını azalttığını göstermişlerdir. Amiloidoz gelişen hastalarda > 1,5 mg/gün doz önerilir.

Tedavi edici oral dozda kolşisin kramp, karın ağrısı, ishal ve kusmaya neden olabilir. Kolşisin yüksek dozda kullanıldığında dehidratasyon, şok ve akut böbrek yetmezliğiyle giden kolera benzeri sendrom, laktoz intoleransı, alopesi, kemik iliği yetmezliği, hepatosellüler yetmezlik, yaygın damar içi koagülasyon (DIC), epileptik konvülsiyon, koma ve ölüme neden olabilir (107,113,114).

Kolşisin oligospermi ve azospermiye yol açarak erkekte fertilitiyi etkileyebilir. Etkisi reversibldir. Kadında teorik olarak gonadlarda hücre bölünmesini inhibe ettiği bilinmesine rağmen gebelikte güvenilir şekilde kullanılır. Kolşisin plasentaya çok az geçer ve teratojenik olmadığından gebelikte devam edilmelidir. Trizomi 21 genel popülasyona göre daha fazla görüldüğünden gebeliğin 4.-5. ayında amniyosentez yapılarak kromozom anomalileri araştırılabilir. Kolşisin anne sütüne çok az geçtiği için emzirmeye devam edilmelidir (43,107,108).

Kolşisin toksisitesinin 3 evresi vardır, ilk evre ilaç alındıktan sonraki ilk 24 saatte ortaya çıkar ve gastrointestinal semptomatoloji hakimdir. Belirgin sıvı kaybı ve lökositoz vardır. İkinci evrede 24-72 saatlik dönemde multiorgan yetmezlik gelişir. Kemik iliği yetmezliği, böbrek yetmezliği, adult respiratuvar distres sendromu, aritmiler, DIC, nöromüsküler bozukluklar görülebilir. Üçüncü evre iyileşme dönemidir. Kemik iliğinin iyileşmesiyle rebound lökositoz olur, diğer organlar iyileşmeye başlar ve alopesi ortaya çıkar (107,44,112).

Kolşisin zehirlenmesinin tedavisi pek çok hayati organ tutulumu yapması nedeniyle zordur. Tedavi temel olarak destekleyicidir. Kolşisin diyalizle temizlenemez (107,116-119).

AAA tedavisinde kolşisine alternatif tedavi bulunmamaktadır. Tunca ve ark. (120). kolşisine cevap vermeyen 7 rezistan AAA vakasında 21 atağın 18'inin 3 saatte düzeldiğini göstermişlerdir Interferonun kullanım zorluğu ve maliyetinin pahalı olması dezavantajdır.

Kolşisine cevapsız 45 yaşında AAA'li Türk hastada talidomid kullanılmış ve ataklar kontrol altına alınmıştır. Talidomid kemotaksisi engeller ve sitotoksite göstermeden monosit fagositozunu önler. TNF üretimini inhibe ederken interferon gama üretimini artırır (121). Son yıllarda kolşisine dirençli vakalarda İnfliximab ve Etanercept kullanılmış. Gelecek için umut verici sonuçlar elde edilmiştir (120).

MATERYAL VE METOD

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları -Çocuk Nefroloji kliniğinde 2002-2009 yılları arasında AAA tanısıyla takip ve tedavi edilmekte olan 835 hasta dosyası incelendi. AAA tanısı klinik bulgular ve genetik analiz sonucu ile konulmuş, iki alelde mutasyonu olan (birleşik heterozigot veya homozigot) 297 hastadan 279 hasta çalışmaya alındı. Belirlenen çalışma kriterlerine uymayan 18 hasta dışındaki hastalar rutin poliklinik kontrollerinde ve takipsiz hastalar telefon ile aranıp çağrılarak aynı klinisyen tarafından birebir görüşme ile kolşisin kullanmadan önceki 35 bulgunun varlığı hakkında sorgulandı.

Çalışmaya alınma kriterleri:1)0-18 yaş arası hastalar,2)MEFV gen mutasyonu homozigot / birleşik heterozigot olan hastalar, 3)Nefroloji takip formunda bilgileri eksiksiz olan hastalar, 4)Birebir görüşme ile tekrar değerlendirilen hastalar.

Çalışmaya alınmama kriterleri:1)18 yaşından büyük olan hastalar, 2)Genetik analiz sonucu tek alelde mutasyonu olanlar (heterozigot) hastalar, 3)Nefroloji takip formunda bilgileri eksik olan ve birebir görüşme ile değerlendirilemeyen hastalar.

538 hasta tek alelde mutasyonu olması nedeniyle, 15 hasta rutin kontrollere uymamış, dosyasında bilgileri yetersiz ve kayıtlı telefon numaralarından ulaşılamaması nedeniyle ve 3 hastada amiloidoz nedeniyle kaybedilmiş olmasından dolayı çalışma dışı bırakıldı.

Her hastaya bilgileri standardize etmek amacıyla bu çalışma için hazırlanan bir form dolduruldu (Tablo:6). Bu formlara hastaların yaş, cinsiyet, AAA ile ilgili yakınmalarının başlangıç yaşı, AAA tanı yaşı, genetik analiz sonucu, karın ağrısı (süresi, yeri, şiddeti, atak sayısı), ateş (süresi, şiddeti, atak sayısı), göğüs ağrısı (süresi, yeri, atak sayısı), eklem tutulumu (tutulmuş eklem tipi, süresi, sayısı, atak sayısı, tutulan eklem), ısı artışı, kızarıklık, hareket kısıtlılığı, ELE, skrotal atak, myalji, bacak ağrısı, topuk ağrısı, kusma, ishal, kabızlık, amiloid, vaskülit (geçirdi ise hangisi), kolşisin yanıtı, AAA tanısı kolşisin yanıtı ilemi konuldu (diğer klinik bulgular ile tanı şüpheli, kolşisin yanıtı ile tanı kesinleşti), hepatomegali, splenomegali, ailede AAA varlığı, ailede amiloidoz ve böbrek yetmezliği varlığı, anne-baba arası akrabalık, atak sırasında ESH, CRP, fibrinojen, beyaz küre sayısı,episodik hematurî/proteinürî varlığı, apendektomi öyküsü, iki atak arası süre, atakları kontrol altına alan kolşisin dozu kaydedildi.

Hastaların MEFV mutasyonları Ondokuz Mayıs Üniversitesi tıbbi biyoloji anabilimdalında FMF strip assay yöntemi kullanılarak çalışılmıştı.

Tablo 6: Yalcınkaya ve ark.gelistirdiği AAA tanı kriterleri:

Adı-Soyadı:

İzlendiği merkez:

Doğum tarihi:

AAA yakınmalarının başlangıç yaşı (Tarih):

AAA tanı yaşı (Tarih):

Genetik analiz sonucu:

1) Karın ağrısı:	Var	Yok				
a. Süresi	<6 saat	6-12 saat	12-48 saat	48-96 saat	>96 saat	
b. Yeri	Yaygın	Bölgesel				
c. Şiddeti	Hafif	Ağır				
d. Atak sayısı	<3	>3				
2) Ateş:	Var	Yok				
a. Süresi	<6 saat	6-12 saat	12-48 saat	48-96 saat	>96 saat	
b. Şiddeti	Subfebril	38°C-39°C	40°C			
c. Atak sayısı	<3	>3				
3) Göğüs ağrısı:	Var	Yok				
a. Süresi	<6 saat	6-12 saat	12-48 saat	48-96 saat	>96 saat	
b. Yeri	Tek taraflı	İki taraflı				
c. Atak sayısı	<3	>3				
4) Eklem tutulumu:	Var	Yok				
a. Tutulum tipi	Artrit	Artralji				
b. Süresi	<6 saat	6-12 saat	12-48 saat	48-96 saat	>96 saat	
c. Sayısı	Monoartrit	<5	>5			
d. Atak sayısı	<3	>3				
e. Tutulan eklem	Diz	Kalça	Ayak bileği	Diğer (belirtiniz).....		
f. Isı artışı	Var	Yok				
g. Kızarıklık	Var	Yok				
h. Hareket kısıtlılığı	Var	Yok				

5) ELE	Var	Yok		
6) Skrotal atak	Var	Yok		
7) Myalji	Var	Yok		
8) Bacak ağrısı	Var	Yok		
9) Topuk ağrısı	Var	Yok		
10) Kusma	Var	Yok		
11) İshal	Var	Yok		
12) Kabızlık	Var	Yok		
13) Amiloid	Var	Yok		
14) Vaskülit	Var	Yok	(Geçirdi ise hangisi?)
15) Kolşisin yanıtı	Tam	Kısmi	Yok	
16) AAA tanısı kolşisin yanıtı ile konuldu		Evet	Hayır	
(Diğer klinik bulgular ile tanı şüpheli, kolşisin yanıtı ile tanı kesinleşti)				
17)Hepatomegali	Var	Yok		
18) Splenomegali	Var	Yok		
19) Lenfadenopati	Var	Yok		
20) Döküntü	Var	Yok		
21) Rash	Var	Yok		
22) Purpura	Var	Yok		
23) Oral aft	Var	Yok		
23) Konjonktivit	Var	Yok		
24) Tonsilit	Var	Yok		
25) Ailede AAA	Var	Yok		
26) Ailede amiloidoz	Var	Yok		
27) Ailede böbrek yetmezliği	Var	Yok		
28) Anne-baba akrabalık	Var	Yok		
29) Atakta ESH	>20	<20		
30) Atakta CRP		Normal	Yüksek	
31) Atakta fibrinojen		Normal	Yüksek	
32) Atakta SAA		Normal	Yüksek	
33) Atakta beyaz küre sayısı		Normal	Yüksek	
34) Episodik hematüri/proteinüri		Var	Yok	

Hastalar Livneh ve Yalçınkaya ve ark.'nın oluşturduğu kriterlere göre yeniden değerlendirildi.

Yalçınkaya ve ark.'nın geliştirdiği lojistik model ile FMF olmanın olasılığını gösteren denklem ($A = \exp(-2.55 + 1.99x \text{ ateş} + 2.09x \text{ karın ağrısı} + 1.49x \text{ göğüs ağrısı} + 1.35x \text{ artrit} + 3.36x \text{ aile hikayesi pozitifliği})$) $P(\text{FMF/Kriter}) = A / (1 + A)$ kullanılarak FMF olma olasılığı tüm hastalarda hesaplandı (1-57).

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Statistical Package for Social Science (SPSS for Windows 15.0) bilgisayar programı kullanılarak veri tabanı oluşturuldu ve istatistik değerlendirme yapıldı. İki grup arasında grup ortalamalarının karşılaştırılmasında t testi ve Ki-kare testi, kullanıldı. Veriler parametrik testlerde ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubumuz Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniğinde takip ve tedavi edilmekte olan AAA tanısı klinik bulgular ve genetik analiz sonucu ile konulmuş, iki alelde mutasyonu olan (birleşik heterozigot veya homozigot), 18 yaş altı 279 hastadan oluşturuldu. Hastalardan 139'u kız (%49.8), 140'ı erkek (%50.2) idi.

Hastalarımızın yaş ortalaması $12,3\pm 4,3$ yıl (2-23) idi. Hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş $4,6\pm 3,3$ yıl (0.5-15), ortalama tanı alma yaşı ise $8,3\pm 3,9$ yıl (1- 17) idi (Tablo-7).

ÖZELLİK	YAŞ ORTALAMASI(yıl)	YAŞ ARALIĞI (yıl)
Çalışma anındaki yaş	$12,3\pm 4,3$	2-23
Bulguların başlangıç yaşı	$4,6\pm 3,3$	0.5-15
Tanı alma yaşı	$8,3\pm 3,9$	1-17

Tablo 7: Hastalarımızın yaş, başlangıç ve tanı yaşları

Hastalarımızın geldiği illere göre dağılımı incelendiğinde; en fazla başvuru Samsun, takibinde Ordu'dan yapılmıştı (Tablo-8).

İL	Sayı(n)	Yüzde(%)
SAMSUN	153	54.8
ORDU	48	17.2
AMASYA	39	13.9
SİNOP	19	6.8
TOKAT	10	3.5
ÇORUM	5	1.7
GİRESUN	3	1
BURSA	1	0.3
ARTVİN	1	0.3

Tablo 8: Hastalarımızın geldiği illere göre dağılımı

Hastalarımızın aile öyküsü sorgulandığında sonuçlar aşağıdaki gibi bulunmuştur. (Tablo-9).

ÖZELLİK	n	.%
Anne-baba akrabalığı	103	36.9
Ailede AAA öyküsü	158	56.6
Ailede böbrek yetmezliği öyküsü	35	12.5
Ailede amiloidoz öyküsü	16	5.7

Tablo 9: Hastalarımızın AAA açısından aile özellikleri

Klinik özelliklerine göre 279 hasta değerlendirildiğinde sonuçlarımız aşağıdaki gibi idi.

ÖZELLİKLER	n	%
Karın ağrısı	259	92.8
Ateş	244	87.5
Göğüs ağrısı	115	41.2
Artrit	104	37.3
Artralji	111	30.8
Erizipel benzeri eritem	62	22.2
Myalji	113	40.5
Hareket kısıtlılığı	136	48.7
Topuk ağrısı	99	35.5
Apendektomi	32	11.5
Kusma	113	40.5
Splenomegali	33	11.8
Hepatomegali	6	2.2
Skrotal ağrı	16	5.7
Amiloidoz	3	1.1
Epizodikhematüri/proteinüri	66	23.7

Tablo 10: Hastalarımızın klinik özellikleri

Hastalarımızda en sık görülen klinik bulgu karın ağrısı idi. Ağrı bölgesel lokalizasyon göstermekte (%55.2 hastada) ve genellikle (%34.8 hastada) 12-48 saat arasında sürmekte idi. 32 hastada (%11.5) apendektomi öyküsü mevcuttu. Hastalarımızın %75.6'sında (211 hasta) eklem tutulumu mevcuttu. Eklem tutulumu olan hastaların %37.3'de artrit ve %30.8'de artralji mevcuttu. Artriti olan hastalarda en sık tutulan eklem ayak bileği ve en sık tutulum ayak bileği-diz birlikteliği idi (%27.2).

Çalışma grubumuzdaki 279 hastanın genetik analiz sonuçları incelendiğinde, en sık 141 hasta (%50) ile M694V/M694V genotipi görülürken, ikinci sıklıkla M680I/M694V genotipi görülmektedir. Hastalarımızın genetik analiz sonuçları incelendiğinde aşağıdaki gibi dağılım göstermektedir (Tablo-11).

Genetik Analiz Sonucu	n	%
M694V/M694V	141	50.5
M680I/M694V	41	14.7
M680I/ M680I	28	10.0
E148Q/M694V	14	5.0
M680I/V726A	15	5.4
M694V/V726A	8	2.9
M694V/R761H	2	0.7
M680I/M694V/M694V	7	2.5
E148Q/V726A	1	0.4
P369S/M694V	1	0.4
E148Q/M680A	9	3.2
E148Q/E148Q/P369R	2	0.7
726A/726A	1	0.4
E148Q/E148Q/M694V	1	0.4
I692/I692	1	0.4
R202Q/R202Q	2	0.7
E148Q/E148Q/ M680I/M680I	1	0.4
E148Q/M680I/ M694V/M694V	1	0.4
F479L/M694V	1	0.4
E148Q/K965R	1	0.4
Total	279	100.0

Tablo 11: Hastalarımızın genetik analiz sonuçları

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan 3 hastaya böbrek biyopsisi yapıldı ve amiloidoz ile uyumlu bulundu. Amiloidli hastalarda mutasyon analizi tablo 12'deki gibi saptandı.

Mutasyonlar	n
M694V++	2
M680I+/ M694V+	1

Tablo 12: Amiloidli hastaların mutasyon analiz dağılımı

Hastalarımız homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalar, iki alelden birinde M694V mutasyonu taşıyan hastalar ve her iki alelde M694V mutasyonu taşımayan hastalar olarak 3 gruba ayrılıp; gruplar ailesel özellikler açısından karşılaştırıldığında M694V homozigot mutasyona sahip hastaların ailesinde AAA öyküsü diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (tablo-13)

ÖZELLİK	M694V++		M694V/Diğer		Diğer/Diğer		Pdeğeri
	n	%	n	%	n	%	
Anne-baba akrabalığı	60	58.3	18	17.4	25	24.3	p>0.05
Ailede AAA öyküsü	82	51.9	37	23.4	39	24.7	p=0.02
A. böbrek yetmezliği öyküsü	16	45.7	8	22.9	11	31.4	p>0.05
Ailede amiloidoz öyküsü	10	62.5	2	12.5	4	25.0	P>0.05

Tablo 13: Hastalarımızın AAA açısından aile özellikleri

Gruplar klinik bulgular açısından karşılaştırıldığında M694V homozigot mutasyona sahip hastalarda artrit, artralji, erizipel benzeri eritem, myalji, hareket kısıtlılığı, topuk ağrısı ve splenomegali diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (tablo-14)

ÖZELLİKLER	M694V++		M694V/Diğer		Diğer/Diğer		P değeri
	n	%	n	%	n	%	
Karın ağrısı	130	50.2	69	26.6	60	23.2	p>0.05
Ateş	125	51.2	65	26.6	54	22.1	p>0.05
Göğüs ağrısı	54	47.0	35	30.4	26	22.6	p>0.05
Artrit	77	74.0	17	16.3	10	9.6	p<0.001
Artralji	47	42.7	37	33.3	27	24.3	p<0.001
Erizipel benzeri eritem	52	83.9	7	11.7	3	4.8	p<0.001
Myalji	74	65.5	24	21.2	15	13.3	p<0.001
Hareket kısıtlılığı	94	69.1	27	19.9	15	11.0	p<0.001
Topuk ağrısı	72	72.7	15	19.6	12	12.1	p<0.001
Apendektomi	14	43.8	8	15.2	10	31.3	p>0.05
Kusma	57	50.4	27	23.9	29	25.7	p>0.05
Splenomegali	25	75.8	4	12.1	4	12.1	p=0.008
Hepatomegali	3	50.0	2	33.3	1	16.7	p>0.05
Skrotal ağrı	62	46.3	40	29.9	32	23.9	p>0.05
Amiloidoz	2	66.7	1	33.3	0	0	-
E. hematüri/proteinüri	39	59.1	14	21.2	13	19.7	p>0.05

Tablo 14: Hastalarımızın klinik ve genetik özelliklerinin karşılaştırılması

279 hasta Livneh ve ark.nın (99) önerdiği tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde 276 hasta bu kriterlere uyuyordu. 247 hasta kesin tanı için gerekli olan 1majör kritere, 27 hasta en az 2 minör kritere, 2 hastada 1minör-5 destekleyici kritere uyuyordu. 3 hasta ise Livneh ve ark.nın önerdiği tanı kriterlerine uymuyordu (Tablo- 15).

Livneh ve ark.nın tanı kriterleri	n
1majör kritere uyan	247
En az 2 minör kriter uyan	27
1minör-5 destekleyici kritere uyan	2
Kriterlere uymayan	3

Tablo 15 : Hastalarımızın Livneh kriterlerine göre dağılımı

276 hastadan 272 hasta Yalçinkaya ve ark (5) önerdiği kriterlere uymaktaydı. 7 hasta Yalçinkaya ve ark. önerdiği kriterlere uymazken; bu hastalardan 4 tanesi Livneh ve ark.nın (99) önerdiği kriterlere uyuyordu. 3 hasta her iki kriterede uymuyordu.

	Uyan hasta sayısı		Uymayan hasta sayısı	
	n	%	n	%
Livneh ve ark.	276	%98.9	3	%1.1
Yalçinkaya ve ark.	272	%97.4	7	%2.6

Tablo 16: Hastalarımızın önerilen iki kritere göre dağılımı

Livneh kriterlerine uyup, Yalçinkaya kriterlerine uymayan 4 hastamızdan 2 tanesi M694V homozigot, 1 tanesi E148Q+/M694V ve 1 tanesinde M694V+/V726A+ genotipine sahipti. 1 hastada anne-baba akrabalığı ve 1 hastada ailede AAA öyküsü vardı. Diğer hastalarda anne-baba akrabalığı, ailede AAA öyküsü ve böbrek yetmezliği öyküsü olan yoktu. Hastalarımızın hepsinde tek klinik bulgu eklem tutulumu olup akut fazları normal idi.

Livneh ve Yalçınkaya kriterlerine uymayan hastaların semptomları yoktu.1 hasta dışındaki hastaların akut faz reaktanları normal idi. Ailede AAA olması nedeniyle isteğe bağlı genetik analiz yapılmıştı.Hastalar E148Q homozigot E148Q+/M680I, M680I+/V726A genotipine sahipti (fenotip 3).

Yalçınkaya ve ark'nın geliştirdiği lojistik model ile FMF olasılığı bütün hastalarda hesaplandı (5).

	n	%
1	46	16.5
0.998	62	22.2
0.997	3	1.1
0.996	4	1.4
0.993	22	7.9
0.986	9	3.2
0.984	4	1.4
0.975	2	0.7
0.947	46	16.5
0.916	3	1.1
0.909	1	0.4
0.822	23	8.2
0.737	2	0.7
0.710	5	1.8
0.691	2	0.7
0.237	2	0.7
0.231	3	1.1
Total	279	100,0

Tablo 17: Hastalarımızın lojistik modele göre FMF olma olasılığı

Yalçınkaya ve ark'nın (5)geliştirdiği lojistik model ile FMF olasılığı hesaplandığında hastalarımızın %90.3'ünde (252), %90'ın üzerinde AAA tanısını desteklemektedir.

TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, steril peritonit, plörit, monoartriküler yada oligoartriküler artrit ve/veya erizipel benzeri deri döküntüleriyle seyreden otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır.

Etnik kökene dayalı bir hastalık olup, Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar'da sık görülmektedir. Taşıyıcı sıklığı Türk, Ermeni ve Yahudi popülasyonlarında 1/3-1/5 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır. Türkiye'de hastalığın prevalansı yaklaşık 1/1075'tir (4). Hastalık ülkemizde daha çok Karadeniz'in iç kısımları (Kastamonu, Sinop, Ordu, Samsun, Gümüşhane), İç Anadolu (Sivas, Tokat, Ankara), Doğu Anadolu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu'dan köken alan kimselerde görülmektedir (18).

Ailevi Akdeniz Ateşi geni 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda tanımlanmış ve MEFV geni olarak kısaltılmıştır. MEFV geninde 10 ekson bulunmakta olup bunun 781 aminoasitlik bir proteini kodladığı gösterilmiştir. MEFV mutasyonlarının %85'i M694V (ekzon 10), V726A (ekzon 10), M680I (ekzon 10), M694I (ekzon 10) ve E148Q (ekzon 2) mutasyonlarından oluşmaktadır. Klinik olarak kesin AAA olan hastaların sadece %41-76'sında homozigot, heterozigot veya birleşik heterozigot MEFV mutasyonu saptanabilmektedir (9).

AAA'de hastalar erken dönemde semptom vermekte olup vakaların %90'ı 20 yaş altında, %60'ı 10 yaş altında tanı almaktadır (9,1, 46, 47, 58). Hasta grubumuzda ortalama AAA başlangıç yaşı $4,6 \pm 3,3$ yaş, tanı yaşı $8,3 \pm 3,9$ yaş idi. 2003 yılında Ankara'da Delibaş tarafından (122) yapılan çalışmada da AAA başlangıç yaşı $6,24 \pm 3,42$ yaş, tanı yaşı $9,5 \pm 3,5$ yaş bulunmuştur. Bizim çalışmamızla uyumlu idi.

Cinsiyetler açısından dağılım değerlendirildiğinde hastalarımızın %49,8'i kız, %50,2'si erkek idi (erkek:kız oranı1.1:1). Bu oran Türk AAA çalışma grubunun 1,2:1 oranı ile karşılaştırıldığında uyumlu idi. 2007 yılında Demir'in İstanbul'da yaptığı çalışmada (123) hastaların %52,5'i kız, %47,5'i erkek (erkek:kız oranı1:1,1) ve Majeed ve ark.'nın (65) 476 Arap kökenli AAA hastasında yaptığı çalışmada hastaların %54 kız, %46 erkek idi..

AAA'nın klinik bulguları sıklıkla karın ağrısı ve ateştir. Hastalığın diğer bulguları artrit, plörezi, perikardit, erizipele benzer eritem ve orşittir. Genellikle karın ağrısı en sık klinik bulgu olarak tespit edilirken (3,77,116) , bazı çalışmalarda ise en sık klinik bulgunun ateş olduğu tespit edilmiştir (116,121).

Türk FMF çalışma grubunun (34) çalışmasında en sık görülen klinik bulgunun karın ağrısı olduğu (%93.7), 2. sıklıkla ateş (%92.5) ve 3. sıklıkla eklem bulgularının (%47.4) görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalarda en sık rastlanan klinik bulgu karın ağrısı (%92.8), ikinci sırada ise ateş (%87.5) idi. Diğer klinik bulgular artrit %37.3, artralji 30.8 oranında tespit edildi. Hastanemiz Dahiliye bölümünde Atay tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada (124) ise hastalarda en sık klinik bulgu karın ağrısı (%91.5), ikinci sırada ateş (%81.5) bulundu. Diğer klinik bulgular artrit %58, plörezi %27, perikardit %11, erizipele benzer eritem %12 oranında tespit edildi. Delibaş'ın çalışmasında (122) ateş %96, karın ağrısı %94, artralji %56, artrit %54, miyalji %44, erizipel %30, plörezi %22 ve ishal %18 oranında tespit edilmiştir. AAA'lı hastalarda peritonit atağı, akut apandisit ile karışabilmekte ve hastalar acile akut karın benzeri klinikle başvurabilmektedir. Normal toplumda apandisit insidansı %0,1'dir (125,126). Türkiye'den yapılan AAA ile ilişkili bir araştırmada apendektomi ameliyatı olan hasta oranı %19 olarak bildirilmiştir (127). Biz çalışmamızda apendektomi oranını % 11.5 olarak bulduk. Delibaş tarafından (122) yapılan çalışmada vakaların %10'unda apendektomi öyküsünün olduğu saptandı. Bu yüksek oran bize hastalığın tanınmaması nedeniyle hastaların gereksiz cerrahiye maruz kaldığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda splenomegali %11.8, hepatomegali %2.2 olarak bulundu. 192 çocuk hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise splenomegali %12, hepatomegali %4 olup bizim bulgularımızla uyumlu idi (131).

Hasta grubumuzda erkek hastalarda ataklar sırasında skrotal ağrının %5.7 oranda olduğu görüldü ve anamnez alınırken bu semptomunda mutlaka sorgulanması gerektiği sonucuna varıldı.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık saptanan genetik mutasyon M694V olarak bildirilmiştir (3,30-33).Türk FMF çalışma grubunun (34) 2005 yılında yaptığı çalışmada en sık M694V (%51.4), ikinci sıklıkla M680I (%14.4) ve üçüncü sıklıkla V726A (%8.6) mutasyonu saptanmıştır. Yalçınkaya ve ark çalışmasında (5) M694V/M694V mutasyonu %58.2 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastalarda en sık karşılaşılan genotip M694V/M694V (%50.5) mutasyonuydu. İkinci

sırada M680I/M694V mutasyonu bulundu. Atay'ın çalışmasında hastaların %32.7 M694V homozigot, %9.1'inde M694V heterozigot mutasyonuna rastlandı.

AAA hastalığına neden olan genetik mutasyonların tanımlanmasından sonra hastalık bulguları ve gelişen komplikasyonların genetik mutasyonlarla ilişkisi araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda (129-131) M694V homozigot mutasyonu bulunanlarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği, E148Q ve M680I homozigot mutasyonları bulunanlarda ise daha hafif klinik seyir izlendiği belirtilmiştir (60,52). Ancak genotip ile fenotip ilişkisinin olmadığını bildiren çalışmalarda vardır (32)

Shinar ve ark. (132) tarafından M694V/M694V genotipli hastalarda diğer mutasyonları taşıyan hastalara oranla hastalığın semptomlarının daha erken yaşta ortaya çıktığı, eklem tutulum sıklığının daha fazla olduğu, erizipel benzeri döküntünün sık görüldüğü ve hastalığı kontrol altına almak için kullanılan kolşisin dozunun yüksek olduğu bulunmuş ve klinik olarak daha ağır hastalık oluşturduğu belirtilmiştir. Türk FMF çalışma grubu da (34) M694V/M694V genotipli hastalarda semptomların daha erken yaşta başladığını ve artrit ve artraljinin diğer gruplara göre daha sık görüldüğünü belirtmişler fakat ateş, karın ağrısı, erizipel benzeri döküntü ve amiloid gelişimi açısından M694V/M694V genotipli hastalarla diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Ayrıca genotip-fenotip ilişkilerinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda Ermeniler'de daha sık görülen M680I mutasyonunun hastalığın daha hafif formu ve daha düşük amiloidoz sıklığı ile ilişkisi gösterilmiştir (133,16). Yalçınkaya ve ark. (134) tarafından homozigot M680I mutasyonu taşıyan hastalarda artrit daha az görüldüğü bildirilmiştir. Yalçınkaya ve ark. (134) 167 Türk AAA hastasını 12 klinik parametre ve sık görülen mutasyonlar açısından incelemişler, M694V homozigotluğu ile hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişki dışında diğer parametreler açısından fark saptamamışlardır. Aynı çalışmada M680I mutasyonunu çift alelde taşıyan, tek alelde taşıyan ve hiçbir alelde taşımayan 3 grup oluşturulmuş, homozigot grupta artrit sıklığının diğer 2 gruba göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüş, diğer parametreler açısından fark saptanmamıştır Biz çalışmamızda M694V/M694V genotipli hastalarda artrit, artralji, erizipel benzeri eritem, myalji, hareket kısıtlılığı, topuk ağrısı, splenomegali, ve anne-baba akrabalığını diğer mutasyonları taşıyan hastalara göre daha yüksek bulduk.

FMF'de en önemli ve prognozu belirleyen klinik tablo amiloidoz olup tedavi edilmeyen hastaların %90'ında 40 yaşına kadar amiloidoz gelişir (82). Hastalığın klinik tablosunda değişik identik mutasyonların bulunması nedeniyle özellikle amiloidoz gelişmesinde çeşitli çevresel ve/veya genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Saatçi ve ark. (49) tarafından 180'i amiloidozlu 605 FMF hastasında anne-baba akrabalık oranı amiloidoz olan ve olmayan grupta birbirine benzer oranda bildirilmiş ve amiloidozlu grupta ailede amiloidoz hikayesinin bulunmasının daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Buna karşın Yalçinkaya ve ark.(30) 27'si amiloidozlu 47 FMF hastasında ailede amiloidoz hikayesinin ve anne-baba akrabalığının bulunmasını amiloidozlu grupta daha yüksek oranda saptamıştır (amiloidozlu hastaların (n:27/47) %48'inde ailede amiloidoz hikayesi bildirmişlerdir) Melikoğlu ve ark. (135). FMF'de amiloidoz komplikasyonu gelişmesinde en önemli prediktif faktör olarak ailede pozitif amiloidoz hikayesinin bulunmasını belirtmişlerdir. Aynı toplumda bile amiloidoz gelişme oranı değişmektedir. Örneğin Amerikada yaşayan Ermenilerde amiloidoz prevalansı düşük olmasına rağmen Ermenistan'da yaşayanlarda yüksektir (63). Hastalığın süresi ve klinik tablonun ağırlığıyla amiloidoz sıklığı arasında korelasyon vardır (74,75). Gershoni-Baruch ve ark. (136) 47'si amiloidozlu 124 FMF hastasını değerlendirmişlerdir. Hastaların hepsinin M694V homozigot mutasyona sahip olduğu, erkek cinsiyet ve artrit ataklarının amiloidozla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarla M694V dışındaki mutasyonlarda da amiloidoz geliştiği gösterilmiştir. Bir çalışmada V726A mutasyonunun Askenazi Yahudileri, Dürziler ve Ermeniler'de sık görüldüğü, bu etnik gruplardaki amiloidoz sıklığındaki düşüklüğün V726A mutasyonunun amiloidozdan koruyucu etkisine bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır (18).

Yiğit ve ark. üniversitemizden (137) 2007 yılında yaptıkları çalışmada M694V homozigotluğunun amiloidoz için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Atay da bölgemizde yaptığı çalışmada (124) amiloid oranını %15.5 olarak bulmuş ve M694V homozigot mutasyonu ile böbrek tutulumu ve amiloid gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki tesbit etmiştir. Bu ilişki daha önce yayınlanan araştırmalarda da bulunmuştur (3,35,31,32,130,138-140).

Bizim çalışmamızda ise 3 hastada amiloid tesbit ettik. Bunlardan 2 tanesi M694V/M694V mutasyonu,1 tanesinde M694V/M680I mutasyonuna sahipti. Homozigot M694V mutasyonuna sahip olan 2 hastamızda ailede AAA ve amiloidoz öyküsü olup, annae baba akrabalığı yoktu.Diğer hastamızda ise sadece ailede AAA öyküsü mevcuttu.

Yalçinkaya ve ark. (134) ve FMF-TR Çalışma Grubu (141) tarafından MEFV mutasyonları ile amiloidoz gelişimi arasında belirli bir mutasyon lehine korelasyon gösterilememiştir. Bu çalışmalarda ülkemizdeki amiloidoz gelişiminin özel bir mutasyona bağlı olmadığı belirtilmiştir.

AAA tanısında kullanılabilecek belirli bir laboratuvar testi olmaması nedeniyle tanı klinik bulgular, etnik köken, aile hikayesi, kolşisine yanıt gibi klinik veriler ve Tell-Hashomer ve Livneh kriterleri kullanılarak konulmaktadır (71). Son yıllarda mutasyon analizleri de klinik tanıyı desteklemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çocukluk çağında AAA tanısı koymak için bu döneme özgü tanı kriterleri bulunmaması nedeniyle erişkinler için önerilmiş olan Tell-Hashomer ve Livneh kriterleri kullanılmaktadır. Ancak bu tanı kriterlerinin çocuklardaki geçerliliği yeterince araştırılmamıştır.Yalçinkaya ve ark. (5) tarafından çocukluk çağı AAA hastalarında kullanılmak üzere yeni kriterler oluşturmak amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Bizde bu çalışmada kliniğimizde takip ve tedavi etmekte olduğumuz birleşik heterozigot ve homozigot mutasyonları olan AAA hastalarında Livneh ve yeni önerilen tanı kriterlerini karşılaştırdık

Yalçinkaya ve ark. (5) tarafından çocukluk çağı AAA hastalarında kullanılmak üzere yeni kriterler oluşturmak amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Çalışma gurubu 5 ayrı pediatrik nefroloji-romotoloji ünitesinde FMF tanısı klinik bulgular ve 2 genetik mutasyonu olan hastalar (n:170) ile kontrol grubundan (n:141) oluşturulmuştur. Kontrol grubu klinik olarak ataklar halinde ateşleri olan ve FMF’i taklit eden hastalardan oluşturulmuştur. Kontrol grubunun tanıları; fonksiyonel karın ağrısı, TİYE, IBS, HIDS, PFAPA, MWS, ARA, Sistemik JİA, reaktif artrit, ankilozan spondilit, Behcet hastalığı, HSP, muskuloskeletal göğüs ağrısını gibi hastalıkları içermektedir. Her iki grupta da bilgileri standardize etmek amacıyla bizimde çalışmamızda kullandığımız form kullanılmıştır. Multiple regresyon analizi ile 35 aday kriterden 5 tanesinin FMF, den kontrol grubunun ayırımında sensitivite ve spesifiteyi belirlemede önemli olduğu belirtilmiştir.

Bu kriterler ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve ailede FMF öyküsünden oluşmaktadır. Bu kriterlerden en az ikisinin olmasının yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu belirtilmiş ve FMF tanısı için en az 2 kriterin olması gerektiği öngörülmüştür.

Geliştirilen lojistik model ile FMF olmanın koşullu ihtimalini gösteren denklem kullanılarak genetik analiz isteninde yol gösterici olabileceği belirtilmiştir. Bizde hastalarımızda lojistik model ile FMF olma olasılığını hesapladığımızda hastalarımızın %90.3'ünde (252), %90'ın üzerinde AAA tanısını desteklemekteydi. Bu makalede öngörülen kriterler ile 23 FMF ve 9 kontrol grubuna yanlış tanı konulmuştur. Bunun sebebi bazı semptomların atipik izlenmesi, ile açıklanabilir. Fakat bu kriterlerin sorgulanması ve anlaşılmasının kolay, atakların özelliklerini tümüyle içermesi nedeniyle pahalı bir yöntem olan genetik analiz istemeden önceki aşamada kullanılabileceği belirtilmiştir.

Livneh kriterleri erişkin hastalar için önerilmiş kriterler olup çocuklardaki geçerliliği kanıtlanmamıştır. 279 AAA hastası ile yaptığımız çalışmamızda. 276 hasta Livneh ve ark.nın önerdiği kriterlere uyarken, 272 hasta Yalçınkaya ve ark.nın önerdiği kriterlere uymaktaydı. Yalçınkaya ve ark.nın önerdiği kriterlere uymayan hastalardan 4 tanesi Livneh ve ark.nın önerdiği kriterlere uyuyordu. 3 hasta iki kriterde uymuyordu. Livneh ve Yalçınkaya kriterlerine uymayan hastaların semptomları yoktu. Ailede AAA olması nedeniyle isteğe bağlı genetik analiz yapılmıştı. Hastalar E148Q homozigot, E148Q+/M680I, M680I+/V726A genotipine sahipti (fenotip 3). Bu hastalarda semptom olmaması E148Q ve M680I mutasyonları bulunanlarda hastalığın ılımlı klinik seyir izlenmesi ile açıklanabilir (60,52,16,,133, 134).

Sonuç olarak sınırlı sayıdaki hastada Livneh tanı kriterlerine göre tanı konup Yalçınkaya tanı kriterlerine tanı konmaması Livneh tanı kriterlerinin daha sensitif olduğunu göstermektedir ama bu zaten beklenen bir durumdur çünkü Livneh tanı kriterlerinde daha fazla parametre sorgulanmaktadır. Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilgili tanı kriterlerinde asıl sorun sensitiviteden ziyade spesifitedir. Bizim çalışmamızın eksik yanı ise yeni kriterlerin sensitivite ve spesifitesinin karşılaştırılabileceği bir kontrol grubu olmamasıdır. Merkezimizde bu şekilde kontrol grubu oluşturacak yeterli sayıda hasta olmadığı için kontrol grubu oluşturulamamıştır. Bu nedenle tanı kriterlerinin sensitivite ve spesifite değerleri sayısal olarak belirtilememiştir.

Yalçinkaya kriterlerinin çocuklarda tanımlanması ve daha az soru içermesi nedeni ile daha pratik olması önemini arttırmaktadır. Yalçinkaya kriterlerinin çocuklarda yaygın olarak kullanılması beklenilmelidir. Bu çalışmada iki mutasyonu olan hastalar incelenmiştir. Yalçinkaya yönteminin önemi tek mutasyonu olan veya hiç mutasyonu olmayan hastalarda yapılacak çalışmalar ile daha iyi anlaşılacaktır. Bu konularda yapılacak yeni çalışmalara gerek vardır.

SONUÇLAR

Bu çalışma; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniğinde 2002-2009 yılları arasında AAA tanısıyla takip ve tedavi edilmekte olan 835 hastadan çalışma kriterlerine uyan. 279 hasta ile yapıldı.

1. Hastalarımızın yaş ortalaması $12,3 \pm 4.3$ yıl (2-23) idi. Hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş 4.6 ± 3.3 yıl (0.5-15), ortalama tanı alma yaşı ise 8.3 ± 3.9 yıl (1-17) idi.

2. Hastalarımızın geldiği illere göre dağılımı incelendiğinde en fazla başvuru Samsun, takibinde Ordu'dan yapılmıştı.

3. Hastalarımızın aile öyküsü sorgulandığında; anne-baba akrabalığı %36.9, ailede AAA öyküsü %56.6, ailede böbrek yetmezliği öyküsü %12.5, ve ailede amiloidoz öyküsü %12.5 olarak bulunmuştur.

4. Hastalarımızda en sık görülen klinik bulgu karın ağrısı idi. Ağrı bölgesel lokalizasyon göstermekte (%55.2 hastada) ve genellikle (%34.8 hastada) 12-48 saat arasında sürmekte idi. 32 hastada (%11.5) apendektomi öyküsü mevcuttu.

5. Hastalarımızın %75.6'sında (211 hasta) eklem tutulumu mevcuttu. Eklem tutulumu olan hastaların %37.3'de artrit ve %30.8'de artralji mevcuttu. Artriti olan hastalarda en sık tutulan eklem ayak bileği ve en sık tutulum ayak bileği-diz birlikteliğiydi.

6. Hastalarımızın genetik analiz sonuçları incelendiğinde, en sık 141 hasta (%50) ile M694V/M694V genotipi görülürken, ikinci sıklıkla M680I/M694V genotipi görülmekteydi.

7. Hastalarımız homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalar, iki alelden birinde M694V mutasyonu taşıyan hastalar ve her iki alelde M694V mutasyonu taşımayan hastalar olarak 3 gruba ayrılıp; gruplar ailesel özellikler açısından karşılaştırıldığında M694V homozigot mutasyona sahip hastaların ailesinde AAA öyküsü diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

8. Gruplar klinik bulgular açısından karşılaştırıldığında M694V homozigot mutasyona sahip hastalarda artrit, artralji, erizipel benzeri eritem, myalji, hareket kısıtlılığı, topuk ağrısı ve splenomegali ($p = 0.008$) diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

9. 279 hasta Livneh ve ark.nın (99) önerdiği tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde 276 hasta bu kriterlere uyuyordu. 3 hasta ise Livneh ve ark.nın önerdiği tanı kriterlerine uymuyordu..

10. 279 hastadan 7 hasta Yalçınkaya ve ark.(5) önerdiği kriterlere uymazken; bu hastalardan 4 tanesi Livneh ve ark.nın önerdiği kriterlere uyuyordu. 3 hasta her iki kriterde uymuyordu.

11. Yalçınkaya ve ark'nın geliştirdiği lojistik model ile FMF olasılığı hesaplandığında hastalarımızın %90.3'ünde (252), %90'ın üzerinde AAA tanısını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998;351:659- 664.
2. Shinozaki K, Agematsu K, Yasui K, et al. Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. *J Rheumatol* 2002;29:1324-1325.
3. Yılmaz E, Özen S, Balcı B et al. Mutation frequency of familial mediterranean fever and evidence of a high a carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-555.
4. Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean fever in Turkey. Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Proceeding of the I. International Conference on FMF, Tel Aviv: Freund, 1997; 66-71.*
5. Yalçinkaya F, Seza Ö, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009; 1-4.
6. Lightfoot RW. Intermittent and Periodic Arthritic Syndroms. Mc Carty DJ, Koopman WJ, *Arthritis and Allied Conditions, vol 2. Philadelphia: Lea & Fabiger. 1993: 1121-1137.*
7. Kastner D. Familial Mediterranean Fever at the Millenium, *Reviews in Molecular Medicine, Vol.77,No.4,1*
8. Erken E. Ailesel Adeniz Atesi. *Klinik Romatoloji, Ankara, Hekimler Yayin Birliđi, 1996; 263-268.*
9. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. FMF at the Milenium. Clinical spectrum, ancient mutations, and the survey of 100 American referrals to the National Institues of Health. *Medicine* 1998;77:268-97.
10. Ben-Chetrit E, Levy M. Enigmas in FMF. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:1-5.
11. Özen S. Vasculopathy. Behçet disease and familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:393-8.
12. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med* 1958;102:50-71.
13. Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Beşbaş N. Familial Mediteranean and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 81:705-706.

14. Janevay TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys* 1908; 23: 504-18.
15. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1-21.
16. Goldfinger S.E. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. (Letter) *New Eng J Med* 1972;287:1302.
17. The French FMF Consorsium. Candidate gene for familial Mediteranean fever. *Natur Genet* 1997;17:25-31.
18. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely the cause familial Mediteranean fever. *Cell* 1997;90: 797-807.
19. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisims effects. *BMC Med Genet* 2004;5(4):1-6.
20. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely the cause familial Mediteranean fever. *Cell* 1997;90: 797-807.
21. Shohat T, Shohat M, Petersen GM, Tyan DB, Wang S, Sparkes RS, Schwabe AD, Rotter JI. Familial Mediterranean fever-linkage studies with genetic markers on chromosome 6. *Tissue Antigens* 1990;36:103-107.
22. Shohat M, Livneh A, Zemer D, Pras M, Sohar E. Twin studies in familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1992;44:179-182
23. Shohat M, Bu X, Shohat T, Fischel-Ghodsian N, Magal N, Nakamura Y, Schwabe AD, Schlezinger M, Danon Y, Rotter JI. The gene for familial Mediterranean fever in both Armenians and non-Askhenazi Jews is linked to the globin complex on 16p: evidence for locus homogeneity. *Am J Hum Genet* 1992; 51:1349-1354.
24. Shohat T, Shohat M, Petersen GM, Sparkes RS, Langfield D, Bickal J, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JI. Genetic marker family studies in familial Mediterranean fever (FMF) in Armenians. *Clin Genet* 1990; 38:332-339.

25. Gruberg L, Aksentievich I, Balow J, Dean M, Kovo M, Pras M, Kastner DL. Exclusion of candidate genes in familial Mediterranean fever. *Cytogenet Celi Genet* 1991; 58:2113.
26. Shotat M, Shotat T, Rotter JI, Schlensinger M, Petersen GM, Pribyl T, Sack G, Schwabe AD, Korenberg JR. Serum amyloid A and P protein genes in familial Mediterranean fever. *Genomics* 1990; 8:83-89.
27. Pras E, Aksentievich I, Gruberg L, Balow JE, Prosen L, Dean M, Steinberg AD, Pras M, Kastner DL. Mapping of gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-1513.
28. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brot TM, Frucht DM, Askentievich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalises with actin filaments. *Blood* 2001;98:85.
29. Bernot A, da Silva C, Petit J.L., Cruaud C, Caloustian C, Castet V, Ahmed-Arab M, Dross C, Dupont M, Cattan D, Smaoui N, Dode C, Pecheux C, Nedelec B, Medaxian J, Rozenbaum M, Rosner I, Delpech M, Gratenu G, Demaille J, Weissenbach J, Touitou I. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet* 1998;7:1317-1325.
30. Yalçmkaya F, Tekin M, Çakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med* 2000; 93:681-684.
31. Balcı B, Tmaztepe K, Yılmaz E, Güçer Ş, Özen S, Topaloğlu R, Beşbaş N, Özgüç M, Bakkaloğlu A. MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1921-1923
32. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F., et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean Fever . *Human Mutation* :Mutation brief 288 1999 (online)
33. Samli H, Dogru O, Bukulmez A. et al. Relationship of Tel Hashomer criteria and Mediterranean fever gene mutations in cohort of Turkish familial Mediterranean fever patients . *Saudi Med j.* 2006; 27: 1822-1826.

34. Turkish FMF Study Group Familial Mediterranean Fever in Turkey *Medicine* 2005;84:1-11
35. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, 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. *Am J Hum Genet* 1999;65:88-97.
36. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients:correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5(4):1-6.
37. Tekin M, Yalçınkaya F, Çakar N, et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000;57:430-434.
38. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrel C, Kingma DW, Horvitz ME, Mansfield E, Holland SM, O'Shea JJ, Rosenberg HF, Malech HL, Kastner DL. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95:3223-31.
39. Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, Pantel J, Coppey-Moisan M, Dargemont C, Amselem S. Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial Mediterranean fever regulates translocation of marenostriin/pyrin protein to the nucleus. *Human Mol Genet*2000; 9:3001-3009.
40. Notamicola C, Didelot MN, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Enhanced cytokine mRNA in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Gen Immun* 2002; 3:43-45.
41. Kiraz S, Ertenli I, Arıcı M, Çalgüneri M, Haznedaroğlu I, Çelik I, Pay S, Kirazlı S. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16(6):721-4
42. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six year study. *Q J Med* 1990;75:607-16.
43. 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. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:245-46

44. Özen S, Uçkan D, Baskın E, Okur H, Beşbaş N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A. Apoptosis in familial Mediterranean fever (abstract). *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:277.
45. Barakat M.H., El-Sobki N.I., El-Khawad A.O., Gumma K.A., Fenech F.F. Diagnosing familial Mediterranean fever. (Letter) *Lancet* 1984 ;2 : 41-42.
46. Erdoğan Ö, Öner A. Ailevi Akdeniz Ateşi. *T Klin Pediatri* 2002; 11:160-170.
47. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and reviewed of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-53.
48. Drenth JPH, Van Der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345:1748-1757.
49. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Topaloğlu R, Arslan Ş. Familial Mediterranean fever in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156:619-623.
50. Matzner Y. Biologic and clinical advances in familial Mediterranean fever. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;18:197-205.
51. Reimann HA. Periodic disease. *Medicine* 1951;30:219.
52. Akarsu N, Saatçi U, Ozen S, Bakkaloglu A, Beşbaş N, Sarfarazi M. Genetic linkage study of familial Mediterranean fever (FMF) to 16p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *J. Med. Genet.* 1997;34 :7573-578.
53. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M: Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:67.
54. Pras ER, Livneh A, Balow JE Jr, Pras El, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 1998;75:216-19.
55. Reissmann P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E, Elective laparoscopic appendectomy in patients with Familial Mediterranean fever. *World J Surg* 1994; 18:139-41.
56. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr* 1989;148:636-41.
57. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Sham N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil* 1977;16:102-6.

58. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol (Suppl)* 1992;35:1-9.
59. Salai M, Zemer D, Segal E, Corat A, Heyman Z, Davidson B, Langevitz P, Livneh A, Chronic massive knee effusion in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 169-72
- 60 Yalçinkaya F, Tekin M, Turner N, Ozkaya N, Protracted arthritis of Familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Br J Rheum* 36: 1228-30.
61. Langevitz P, Livneh A, Padeh S, Zaks N, Zemer D, Pras E, Pras M. Familial Mediterranean fever: New aspects and prospects at the end of Millenium. *Isr Med Assoc J* 1999; 1:31-36.
62. Majeed HA, Al-Qudah AK, Oubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with Familia Mediterranea fever. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30:138-143.
63. Schvabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians: analysis of 100 cases. *Medicine* 1974;53:453-462
64. Touitou I, Ben-Chetrit EL, Nortarnicola C et al Familial Mediterranean fever. Clinical and genetic features in Druzes and in Iraqi Jews: A preliminary study. *J Rheumatol* 1998;25:916-9.
65. Majeed HA, Rawashdeh M, El Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos, Shahin M. Familial Mediterranean fever in children: the expanded profile. *Q J Med* 1999;92:309-18.
66. Majeed HA, Ouabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Hasrhani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six year study. *Q J Med* 1990;75:607-616.
67. Flatau E, Kohn D, Schiller D et al. Schönlein-Henoch syndrome in patients with FMF. *Arthritis Rheum* 1982;25:42-47.
68. Savi M, Asinari G, Gaudio V et al Unusual immunologic findings in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1978; 138: 644-645.
69. Reimann HA, Coppola ED, Villegas GR. Serum complement defects in periodic diseases. *Ann Intern Med* 1970; 73: 737-740. 66.

70. Zlotnick A, Levo Y, Fischel R et al Circulating immune complexes in familial Mediterranean fever, systemic lupus erythematosus and HBsAg carriers. *Harefuah* 1979; 99: 55-57 (Abstract)
71. Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, et al. Familial Mediterranean fever
72. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg* 1994;81: 894-96.
73. Lineh A, Madgar I, Langeviz P, Zemer D. Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever. *J Urol* 1994;151:431-32.
74. Moskovitz B, Bolkier M, Nativ O. Acute orchitis in recurrent polyserositis. *J Pediatr Surg* 1995;30:1517-18.
75. Gedelia A, Zamir S Neurologic manifestation of familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993; 9:301-302.
76. Gökalp HZ, Başkaya MK, Aydın V. Pseudotumor cerebri and familial Mediterranean fever. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94:261-263.
77. Lossos A, Eliashiv S, Ben-Chetrit E, Reches A. Optic neuritis associated with familial Mediterranean fever. *J Clin Neuroophthalmol* 1993; 13:141-143.
78. Topçuoğlu MA, Karabudak R. Familial Mediterranean fever and multiple sclerosis. *J Neurol* 1997; 244:510-514.
79. Ehrenfeld M, Brezezinski A, Levy M, Eliakin M. Fertility and obstetric history in patients with Familial Mediterranean fever on long term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94:1186-1191.
80. Keriakos R, Roberts JK, Sidra L. Familial Mediterranean fever in a pregnant woman. *J Obstet Gynecol* 1999; 19:541-542.
81. Tuğlular S, Yalçinkaya F, Paydaş S, Öner A, Utaş C, Bozfakioğlu S, Ataman R, Akpolat T, Ok E, Şen S, Düşünsel R, Evrenkaya R, Akoğlu E. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2003-2005.
82. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *Johns Hopkins Med J* 1982; 150:22-
83. Pepys MB, Hawkins PN. Amyloidosis. In: Austen KF, Frank MM, Atkinson JP,

- Cantor H. Eds. *Samter's Immunologic Diseases*, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 637-657.
84. Sastomi Y, Kiyoshi Y, Uesugi N, Hisano S, Takebayashi S. Prognosis of renal amyloidosis: A clinicopathological study using cluster analysis. *Nephron* 2001; 87:42-49.
85. Kavukçu S, Türkmen M, Eroğlu Y, Canda T, Yörükoğlu K, İğci E, Büyükgebiz A. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 1997; 11 :210-212.
86. Faik RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *New Engl J Med* 1997; 337:898-909.
87. Virchow VR. Ueber einem Gehirn and Ruecckenmark des Menschen auf gefundene Substanz mit chemischen reaction der Cellulose. *Virchow's Arch Pathol Anat* 1854; 6:135-8.
88. Bennhold H. Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot. *Munch Med Wochenschr* 1922; 69:1537-1538.
89. Divry P, Florin M. Sur les propriétés optiques de l'amyloïde. *C R Seances Soc Biol* 1927; 97:1808-1810.
90. Shiora M, Taniguchi S, Masumoto J, Yasui K, Koike K, Komiyama A, Sagara J. ASC, which composed of a PYD and CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* . 2002;293:1314-1318.
91. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever; *Pediatric Nephrol* 2003;18:853-859
92. Celkan T, Çelik M, Kasapçopur Ö, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Ped Hematol Oncol* 2005;22:657-665.
93. Matzner Y, Brezizinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with Familial Mediterranean Fever *N Engl J Med* 1984;311:287-290.
94. Salai M, Langevitz P, Blankstein A, Zemer D, Chechick A, Pras M, Horzsovski H. Total hip replacement in familial Mediterranean fever. *Bull Hosp Jt Dis* 1993; 53:25-28.

95. Garcia-Gonzales A, VVeisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22:39-50.
96. Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint BoneSpine* 2002; 69:560-565.
97. Simons M, Isner JM. Assessment of relative sensitivities of noninvasive tests for cardiac amyloidosis in documented cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1992; 69:425-427.
98. Kone-Paut I, Dubuc M, Sportouch J, et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with Familial Mediterranean Fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatol* 2000;39:1275-1279.
99. Livneh A, Langevitz P, Zemer D. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. Oct; 40(10) : 1879-85, 1997.
100. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat VI. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995;55 :311-314.
101. French FMF Consortium. Localization of the familial Mediterranean fever (FMF) gene to a 250-kb interval in non-Ashkenazi Jewish founder haplotypes : *Am J Hum Genet* 1996;59:603-12.
102. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:563-566.
103. Delpech M, Grateau G. Genetically determined recurrent fevers. *Curr Opin Immunol* 2001; 13:539-542.
104. Leung AKC, Sigalet DL. Acute abdominal pain in children. *Am Fam Physician* 2003;67:2321-2326
105. Özkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972:44-49.
106. Kershenobich D, Varga F, Garcia Tao G, Tamayo RP, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl. J Med* 1988;318:1709-13.
107. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 Update. *Semin Arthritis Rheum* 28:48-59.

108. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Zylber-Katz E, Levy M. Colchicine disposition in patients with familial Mediterranean fever with renal impairment. *J Rheumatol* 1994; 21:710-714.
109. Achttert G, Scherrmann LM, Christen MO. Pharmacokinetic bioavailability of colchicine in healthy male volunteers. *Eur J Drug Metab Pharm* 1989; 14:317-322.
110. Milunsky JM, Milunsky A. Breast feeding during colchicine therapy for familial Mediterranean fever. *J Pediatr* 1991; 119:163.
111. Schattner A Colchicine-expanding horizons. *Postgrad Med J* 1991;67:223-226.
112. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991; 34:933-937
113. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever: An analysis of factors affecting outcome. *N. Engl J Med* 1986; 314:1001-1005.
114. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1992; 112:426.
115. Öner A, Erdoğan Ö, Demircin G, Bülbül M, Memiş L. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:521-526.
116. Mansour I, Delague V, Cazeneuve C., et al. Familial Mediterranean fever in Lebanon : mutation spectrum, evidence for case in Maronites ,Greek Orthodoxes, Catholic Syriacs , Chiites and for association between amyloidoisis M694V and M694I mutations . *Euro J of Human Genetics* . 2001; 9: 55-51
117. Çakar N, Yalçınkaya F., Özkaya N., et al. FMF-associated amyloidosis in childhood. Clinical feature, course and outcome . *Clina Exp Rheuma* 2001;19 :63-67
118. Kunel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Eng J Med* 1987; 316: 1562-1568.
119. Baud FJ, Sabourand A, Vicente E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C. Treatment of severe colchicine overdose with colchicine specific Fab fragments. *N Eng J Med* 1995; 332:642-645.
120. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hızlı N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1997; 36:1005-1008.

121. Dode C , Pecheux C, Cazeneuve C., et al : Mutation in MEFV gene in large series of patient a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever . American J Of Med Genetics 2000; 92: 241-246
122. Delibaş A, AAA olan çocuk hastalarda fenotip-genotip karşılaştırılması ve serum amiloid A genotipi ile klinik ve genetik bulguların karşılaştırılması(Nefroloji Uzmanlık Tezi).Ankara 2003
123. Demir A, Çocukluk çağı AAA hastalarında klinik ve epidemiyolojik özelliklerin belirlenmesi ve bu özelliklerle sık görülen mutasyonlar arasındaki ilişkilerin araştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul 2007
124. Atay H, Ailevi Akdeniz Ateşinde fenotip –genotip ilişkisi (Uzmanlık Tezi). Samsun 2007
125. Korner H, Soreide JA., Pedersen EJ., Bru T., Sondea K., Vatten L. Stability in incidence of acute appendicitis . A population based longitudinal study . Dig Surg . 2001 ;18: 61-66
126. Ohmann C, Franke C, Kraemer M et al: Epidemiologie der akuten Append
127. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore) 2005; 84:1–11
128. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. Eur J Pediatr 1996;155:540-544.
129. Majeed A. H , El-Shanti H., AL-Khateeb M. S., Rabahia Z. A. Genotype/Phenotype Correlations in Arab Patients With Familial Mediterranean Fever.. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2002 ; 31: 371-376
130. Brik R, Shinawi M, Kepten I., Berant M., Gershoni-Baruch Familial Mediterranean Fever: Clinical and Genetic Characterization in a Mixed Pediatric Population of Jewish and Arab Patients . PEDIATRICS 1999 ; 103 : 70-74
131. Padeh S, Sahnar Y, Prash E. et al. Clinical diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial mediterranean fever . Journal of Rheumatology 2003; 30 :185-189
132. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentievich I, Koziol DE. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. J Rheumatol 2000; 60: 146-149.

133. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Genotype-phenotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Eur J Hum Genet* 1998;6:95-7.
134. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M et al. Genotype-phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever:evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatol* 2000;39:67-72.
135. Melikoğlu M, Özdoğan H, Korkmaz C, Kasapçopur ö, Arısoy N, Akkuş S, Fresko I, Yazıcı H. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:910-913.
136. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotype at MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthrit Rheum* 2003; 48:1149-1155.
137. Yiğit S, Bağcı H, Özkaya Ozdamar K, Cengiz K and Akpolat T MEFV Mutations in Patients with Familial Mediterranean Fever in the Black Sea Region of Turkey. *The Journal of Rheumatology* 2008; 35:1
138. Turkcapar N, Tuncalı T, Kutlay S. , Burhan B. Y., Kinikli G., Erturk S., Duman M. et al: The contribution of genotypes at the MICA gene triplet repeat polymorphisms and MEFV mutations to amyloidosis course of the disease in patients with familial Mediterranean fever *Rheumatol Int* 2006; 29: 8
139. Shohat M, Magal N, Shohat T, et al. Phenotype–genotype correlation in familial mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis . *European Journal of Human Genetics* 1999; 7: 287–292
140. Mimouni A, Magal N, Stoffman N et al. Familial mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis : *Pediatrics* 2000;105: 70-77
141. Yalçınkaya F, Topaloğlu R, Yılmaz E, Emre S, Erken E, on behalf of The Turkish FMF Study Group (FMF-TR). Distribution of MEFV mutations and phenotype and genotype correlation in Turkish patients with familial Mediterranean fever: A nationwide data. *Proceeding of the 3rd International Conference of FMF and Hereditary Inflammatory Disorders (Montpellier, 2002), Montpellier, France, 2002; C22.*