



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİMDALI

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINDA
ELEKTROENSEFALOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Dr. Yunus Murat AKCABELEN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Halil İbrahim ATASOY

BOLU 2018



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİMDALİ

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINDA
ELEKTROENSEFALOGRAFİK DEĞERLENDİRME**

Dr. Yunus Murat AKCABELEN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Halil İbrahim ATASOY

Jüri Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ

Jüri Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Kenan KOCABAY

BOLU 2018

TEŞEKKÜR

Çocuk sağlığına gönül verdiğim ilk andan itibaren, sıcak ve samimi bir ortam sağlayan, mütevaziliği, pratikliği ve babacan tavırları ile yol gösteren, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nimet Kabakuş'a, akademik duruşu, sabırlılığı, hastalara olan saygısı ve sevgisi, özverili çalışmasıyla bize örnek olan ve eğitimimiz için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili tez hocam Doç Dr. Halil İbrahim ATASOY'a, dünyanın en temiz varlıklarının sağlığı için çalıştığımız bu kutsal mesleğe layık olmam için emek sarfeden, beni hekimliğe ve uzmanlığa hazırlayan birbirinden değerli hocalarıma, tez çalışmamda ve tüm uzmanlık eğitimimde yardımını esirgemeyen Uzm Dr. Sevim TÜRAY'a, kendileri ile aile ortamında sevgi ve saygı içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, herşeyden önce vatanıma ve bayrağıma hayırlı bir birey olmamı öğütleyen, şartlar ne olursa olsun sabırlı ve azimli olmayı bana öğreten sevgili babama, ne zaman yorulsam bir sözünün tüm duygu durumumu düzelttiği, dualarını hiç esirgemeyen sevgili anneme, bugünlere gelmemde katkı sağladığına inandığım diğer aile büyüklerime, tüm hayatım boyunca bana destek olacağına inandığım, iyi günde ve kötü günde varlığının bana ilham verdiği sevgili eşime ve oğluma yürekten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Yunus Murat AKCABELEN

2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
SUMMARY	v
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Genetik	3
2.1.5. Patogenez	5
2.1.6. Klinik Bulgular	8
2.1.7. Laboratuvar Bulgular	16
2.1.8. Tanı	17
2.1.9. Hastalık Ağırlık Değerlendirmesi	20
2.1.10. Ayırıcı Tanı	21
2.1.11. Amiloidoz.....	24
2.1.12. Tedavi.....	26
2.2. Elektroensefalografi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKLAR	72
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ	82
SİMGE VE KISALTMALAR	84

ÖZET

Dr. Yunus Murat AKCABELEN, Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında elektroensefalografik değerlendirme, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2018

Giriş: Bu çalışma, ailesel Akdeniz ateşi (AAA) hastalığının kranial tutulumuna bağlı elektroensefalografik bulgularının ve ateşli/ateşsiz nöbetlerle ilişkisinin araştırılması için yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran 45 tane AAA hastalığı olan ve 45 tane sağlıklı kontrol grubu çocuk dahil edildi. Çocuklara ve ailelerine anket yöntemi ile isim, soyisim, yaş, cinsiyet, AAA hastalığı mevcudiyeti, tutulum yeri, kranial tutulum mevcudiyeti, kolşisin kullanım durumu ve süresi, genetik analizindeki mutasyon durumu, sigara maruziyeti, nöbet öyküsü, ebeveynler arası akrabalığı, ailesinde AAA hastalığı, kolşisin kullanan birey varlığı, nörolojik hastalık, nöbet öyküsü olan birey mevcudiyeti sorgulandı. Boy, kilo, baş çevresi, kan basıncı ölçümü yapıldı. Bunların z skorları ve persentilleri hesaplandı. Tüm çocuklara atak dışı dönemde uyku aktivasyonlu elektroensefalografi çekildi.

Bulgular: Ataklara eşlik eden baş ağrısı şeklinde kranial tutulum hastaların % 51.1'inde vardı. Baş ağrısı dışında kranial tutulum bulgusu yoktu. AAA olan çocukların % 53.3'ünün elektroensefalografileri anormaldi, kontrol grubunda ise bu oran % 28.9'du. Hasta grubunda elektroensefalografileri anlamlı düzeyde anormaldi ($p<0.05$). AAA hastalarında anormal elektroensefalografik dalgaların % 58.3'ü belirli bir hemisferde lokalizeyken, kontrol grubunda % 30.7'si belirli bir hemisfere lokalizeydi. AAA hastalarının lokalize hemisferik tutulumu kontrol grubuna göre belirgin miktarda fazlaydı ($p<0.05$). Kranial tutulumu olan ve olmayan AAA hastalar ve kontrol grubu, üç grup şeklinde karşılaştırıldığında elektroensefalografik anormallikler açısından anlamlı fark yoktu. AAA grubunda ateşli nöbet ve epilepsi sıklığı kontrol grubuna göre benzerdi ($p>0.05$). Ayrıca hasta grubunda, fosfor düzeyleri ($p<0.001$), aspartat aminotransferaz ($p<0.01$) ve alanin aminotransferaz

($p<0.05$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti. Hasta grubunda sigara dumanı maruziyeti kontrol grubuna göre fazlaydı ($p<0.01$).

Sonuç: Bu vaka kontrol çalışması, ailesel Akdeniz ateşi hastalığının çocuklarda elektroensefalografik anormalliklere neden olabilecek nörolojik tutulum bulguları olduğunu vurgulamaktadır. Bu çalışma, bu konuda literatürdeki ilk çalışmadır. AAA olan çocuklarda hastalığın ve elektroensefalografik anormallikleri arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymak için, geniş ölçekli daha ileri prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz ateşi, nörolojik tutulum, elektroensefalografi, nöbet



SUMMARY

Dr. Yunus Murat AKCABELEN, Electroencephalographical evaluation in children with familial Mediterranean fever, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu, 2018

Introduction: This study was conducted to investigate the cranial involvement of familial Mediterranean fever (FMF) focused particularly on electroencephalographic findings and seizures.

Material and Method: Forty five children with FMF and 45 healthy children were enrolled from patients attending to Pediatrics outpatient clinic in İzzet Baysal University Faculty of Medicine. Children and their families were surveyed for the variables as the presence of FMF disease, age, sex, presence of cranial involvement, presence and duration of colchicine use, mutation status in genetic analysis, cigarette exposure, seizure trait, consanguineous marriage, familial FMF history, presence of an individual using colchicine, presence of an individual with neurological disease, seizure history. A preformed questionnaire implicated by a single physician was used to obtain the responses. Anthropometric and physiometric variables such as height, weight, head circumference, blood pressure measurements were gathered. Activation electroencephalography by sleep-deprivation was performed in all FMF children during attack free period. Electroencephalography was also performed for control group children.

Results: Cranial involvement accompanying attacks was found in 51.1% of the patients. Electroencephalographic recordings were evaluated as abnormal in 53.3% versus 28.9% of the children with FMF and control groups, respectively. The ratio of children with abnormal electroencephalographic findings were significantly higher in FMF group than control group ($p < 0.05$). Abnormal electroencephalographic abnormal findings were mostly located to the right hemisphere (58.3%) in children with FMF whereas abnormal findings were located to the right hemisphere only in a minority of control children (30.7%). This hemispheric selection were statistically higher in FMF children than control children ($p < 0.05$). There was no significant difference in terms of electroencephalographic abnormalities when three groups were formed as FMF patients with cranial

involvement, FMF patients without cranial involvement and control groups. Seizure frequency in two groups were found to be similar ($p > 0.05$). Passive smoking were higher in FMF children than control group ($p < 0.01$). In addition, phosphorus levels ($p < 0.001$), aspartate aminotransferase ($p < 0.01$) and aminotransferase ($p < 0.05$) levels in the patient group were significantly higher than control group.

Conclusion: This controlled study highlighted the presence of neurological involvement as regards to electroencephalographic abnormalities in familial Mediterranean fever children for the first time in English literature. Further prospective and large scale studies should be conducted in order to clearly delineate the association between FMF and EEG abnormalities in children with FMF.

Key Words: Familial Mediterranean fever, neurological involvement, electroencephalography, seizures

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Otoinflamatuvar hastalıkların en iyi bilineni, Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler gibi Akdeniz kökenli toplumlarda en sık görüleni olan Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığı tekrarlayan ateş epizotlarına eşlik eden poliserözit atakları ile karakterizedir. Bunun sonucunda hastada karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı gibi klinik semptomlar meydana gelmektedir (1, 2).

1997 yılında AAA hastalığına; otozomal resesif kodlanan MEFV genindeki mutasyon nedeniyle pyrin/marenostrin isimli anti-inflamatuvar proteinin üretilmesindeki defektin neden olabileceği ortaya koyulmuştur (3, 4).

Böbrekler başta olmak üzere çeşitli dokulardaki amiloid birikimi, AAA hastalığının en korkulan komplikasyonu olmakla birlikte, yapılan araştırmalarda hastaların % 10 'unda etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen kranial/nörolojik tutulum bulguları tespit edilmiştir (5).

AAA hastalığında baş ağrısı sıklığının yaklaşık % 12 olduğu ifade edilmekte olup, daha nadir görülen serebral tutulum bulguları da mevcuttur. Aseptik menenjit, iskemik stroke, kranial sinir lezyonları, demiyelizan lezyonlar, pseudotümör serebri ve posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) bunlardandır (6-8). Ayrıca AAA hastalığında febril konvülsiyon ve epilepsi sıklığının da arttığı düşünülmektedir. AAA hastalığında febril konvülsiyon sıklığı % 13.4 olarak bildirilmiştir (9). Febril konvülsiyonlu hastalarda en sık görülen MEFV gen mutasyonunun M694V olduğu tespit edilmiştir (10).

AAA'da tekrar eden kronik inflamatuvar süreçler, hastaların günlük aktivitelerini kısıtlayabilmektedir. Kolşisin tedavisinin uzun süreli ve düzenli kullanılması sonucunda poliserözit atakları azalmakta, amiloid birikimine bağlı mortalite ve morbidite büyük ölçüde düşmektedir (11). Ancak yapılan çalışmalarda önemli bir morbidite nedeni olan nörolojik tutulum etyolojisi tam olarak anlaşılammış ve takiplerde halihazırda uygun bir algoritma tespit edilememiştir.

Bu çalışmada AAA hastalığının geniş bir perspektife yayılan kranial komplikasyonlarının irdelenmesi ve bunların elektroensefalografideki bulgularının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım

AAA hastalığı, 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olan MEFV genindeki mutasyon sonucu oluşan ve otozomal resesif geçiş gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır (3,4). Tekrarlayan ateş epizotları ile birlikte; periton, sinovium, perikard gibi seröz zarlarda inflamasyon meydana gelmektedir (12). Bu hastalığın; Rekürren Herediter Poliserözit, Periyodik Peritonit veya Familial Paroksizmal Poliserözit şeklinde isimlendirilmesi de mevcuttur (13-15).

2.1.2. Tarihçe

1908 yılında, 16 yaşında Yahudi bir kız çocuğunda, tekrarlayan ateş epizotlarına eşlik eden karın ağrısı atakları şeklinde paroksizmal bir hastalık olarak ilk defa Janeway ve Rosental isimli iki araştırmacı tarafından tanımlanmıştır. 1945 yılında Siegal ise kendisi ile birlikte New York'ta ikamet eden 10 tane Yahudi hastada benzer klinik bulgular olduğunu ifade etmiş ve hastalık, "Benign Paroksizmal Peritonit" olarak literatüre girmiştir (16). 1946 yılında ise ülkemizde Abrevaya Marmaralı, Siegal'in bu yayınına atıf yaparak "Garip Bir Karın ağrısı Sendromu" başlığı ile takip ettiği ailesel Akdeniz ateşi hastasını Tıp Cemiyeti Mecmuası'nda yayınlamıştır (17).

Hastalığın ailesel olduğu ve amiloid birikimin eşlik ettiği ilk kez 1952 yılında Mamou ve Cattan isimli araştırmacılar tarafından bildirilmiş olup, günümüzdeki ismi ile "Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalığı" ifadesi ise ilk olarak 1958 yılında Heller tarafından kullanılmıştır (18, 19).

AAA hastalığında kolşisin kullanımının; ateşe eşlik eden karın ağrısı ataklarını azalttığı ve kolşisin tedavisine yanıtın hastanın tanısında kullanılabileceği; ilk olarak 1972 yılında Goldfinger ve Özkan tarafından tespit edilmiştir (20, 21).

1997 yılında ise iki farklı araştırma grubu tarafından ve birbirinden bağımsız olarak, 16. kromozomun kısa kolundaki MEFV genindeki mutasyonun; AAA hastalığına yol açtığı tespit edilmiş ve bu gen tarafından kodlanan pyrin/marenostin isimli protein tanımlanmıştır (3, 4, 22).

2.1.3. Epidemiyoloji

Türk, Yahudi, Ermeni, Arap gibi Akdeniz toplumlarında AAA hastalığı sık görülmektedir. Yapılan çeşitli araştırmalarda bu toplumlarda 1/5-1/3 gibi yüksek oranda genetik yük tespit edilmiştir (23, 24). Bununla birlikte Almanya, Polonya, Avustralya, Brezilya ve İspanya gibi ülkelerden de vakalar bildirilmiştir (1, 25). İspanyol kökenli Yahudiler olan Sefarad Yahudileri'nde diğer ırklara göre amiloidoz sıklığının arttığı tespit edilmiştir (26).

Ülkemizde AAA hastalığı sıklığı klinik tanı kriterleri açısından sorgulandığında 1/1000 oranında görülmektedir. Ancak yapılan çeşitli araştırmalarda genetik mutasyon yükünün 1/5-1/3 olduğu bildirilmiştir (27).

AAA hastalığı Ermenilerde 1/500, Askenazi Yahudilerinde 1/500-1/250, Askenazi dışındaki Yahudilerde 1/73000 olarak bildirilmiş olup, taşıyıcı sıklığı ise, Ermenilerde 1/3, Askenazi Yahudilerinde 1/5, Askenazi dışındaki Yahudilerde 1/10-1/5 olarak bildirilmiştir (26-29).

Bazı araştırmalarda, erkeklerde kadınların 1.5-2 katı fazla miktarda görüldüğü iddia edilse de; genel olarak çocuk yaş grubunda AAA hastalığının, her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir (15, 26, 29).

2.1.4. Genetik

MEFV (MIM608107) geni, Uluslararası AAA Komisyonu ve Fransız AAA Komisyonu tarafından birbirlerinden bağımsız olarak, 1997 yılında açıklanmıştır. Buna göre 16 kromozomunun kısa kolunda (16p13.3) bulunduğu, 3505 nükleotidden oluştuğu, 10 tane ekzon bulundurduğu, ve nötrofillerde 781 aminoasitlik bir anti-inflamatuvar proteinin üretimini sağladığı tespit edilmiştir. Pirin Yunanca'da ateş, marenostriin ise Latince'de Akdeniz anlamına gelmesi nedeniyle bu protein pirin/marenostriin olarak adlandırılmıştır (3, 4, 30).

MEFV geni ekzon bölgesi, mutasyonu ve nükleotid değişimi ve etnik kökenlere göre dağılımı Tablo 2.1.1'de belirtilmektedir.

Türkiyede AAA hastalığının mutasyon dağılımını tespit etmek için farklı çalışmalar yapılmıştır. 2000 yılında yapılan bir çalışmada M694V % 43.5, M680I % 12, V726A % 11.1, olarak bulunmuştur (31). 2001 yılında yapılan başka bir çalışmada ise M694V % 51.5 M680I % 9.2, E148Q % 3.5, V726A % 2.8 ve M694I % 0.44 olarak tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise 167 hastada, M694V % 41, M694I % 17, M680I % 16 ve V726A % 14 olarak saptanmıştır (32).

Ancak özellikle 2000'li yıllardan sonra yapılan genetik çalışmalarda, R202Q mutasyonunun ve M694V/R202Q gen değişiminin Türk toplumundaki AAA hastalarında artmış olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde sıklıkla kullanılan “strip-assay” metodunda daha önce bakılmayan R202Q mutasyonunun da girmesini uygun gören çalışmalar devam etmektedir (33, 34). Bu nedenle Türk toplumunda en sık görülen mutasyonları ifade edilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

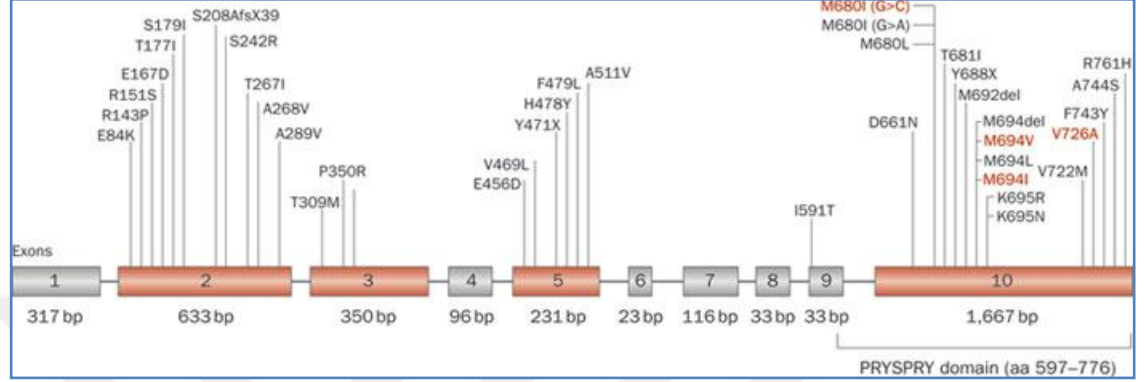
Tablo 2.1.1. MEFV geni ekzon bölgesi, mutasyonu ve nükleotid değişimi ve etnik kökenlere göre dağılımı (35)

EKSON	MUTASYON	NÜKLEOTİD	NÜKLEOTİD DEĞİŞİMİ	ETNİK GRUP
2	148E-Q	442	G-C	Arap, Ermeni
2	167E-D	543	G-C	Dürzi, Türk, Fransız
2	267T-I	801	C-T	Ermeni
2	R202Q	605	G-A	Polonya, Alman olmayan Musevi
3	369P-S	1105	C-T	
3	408A-G	1223	G-A	
5	479F-L	1413	C-G	Ermeni
10	680M-I	2040	G-C	Ermeni, Türk
10	680M-I	2040	G-A	
10	681T-I	2042	C-T	
10	692I del	2074-2076	AAT del	Dürzi (Suriye kökenli)
10	694M-V	2080	A-G	Yahudi, Ermeni, Türk, Arap
10	694M-I	2082	G-A	Arap, Türk
10	694M del	2080-2082	ATG del	
10	695K-R	2084	A-G	Yahudi, Türk
10	726V-A	2177	T-C	Dürzi (Suriye), Yahudi, Türk
10	744A-S	2276	G-T	Arap, Türk
10	761R-H	2283	G-A	İtalyan, Ermeni, Türk

Bugün AAA hastalığı veri tabanında 180 den fazla gen mutasyonu tespit edilmiştir (36). AAA hastalığının genetik temelleri hala net olarak bilinmemektedir. Sessiz mutasyonların mevcudiyeti, tek heterozigot ve bileşik heterozigot mutasyonları bulunan hastalarda klinik tanı kriterlerine göre AAA tanısı

konulabilmesi ve tedavi edilebilmesi nedeniyle farklı gen bölgelerinin ve hatta farklı proinflatuar genlerin de AAA hastalığına sebep olabileceğine yönelik çalışmalar devam etmektedir. (Resim 2.1.1.)

Resim 2.1.1.MEFV geni ekzon bölgeleri ve sık görülen mutasyonları (37)



2.1.5. Patogenez

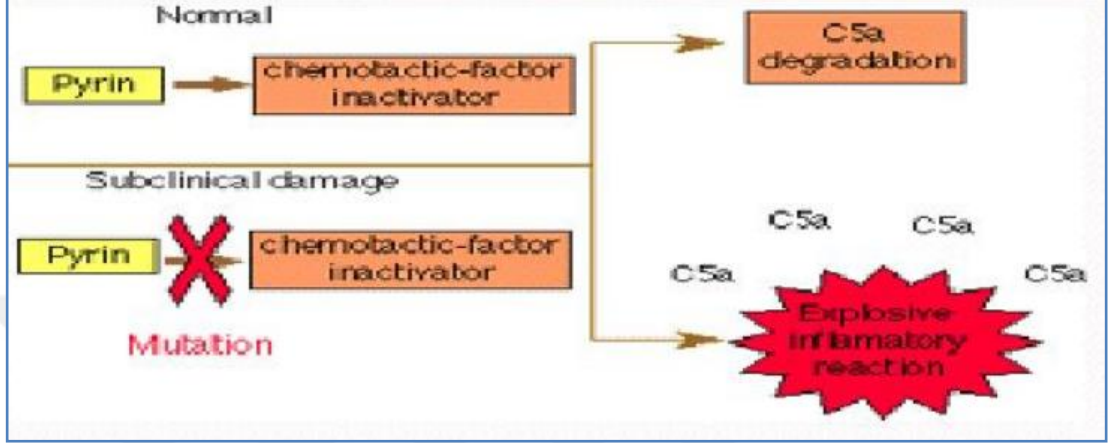
Patogenezini tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte AAA hastalığının anti-inflatuar mekanizmalardaki eksiklikler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Noradrenalin, dopamin ve serotonin depolanmasını, presinaptik veziküller amin pompasında irreversibl blokaj yaparak engelleyen bir ajan olan reserpin tarafından, periyodik peritonit ataklarının azaltıldığı ve nöradrenalin infüzyonu ile bu atakların uyarıldığı, ilk olarak 1976 yılında Hayashi ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Yine 1984 yılında yapılan bir çalışmada metraminol infüzyonu ile AAA ataklarının uyarıldığı ve reserpin ile baskılandığı ifade edilmiştir (26, 38). 1990 ve 1995 yıllarında yapılan iki araştırmada dopaminden nöradrenalin dönüşümünde görev alan ve bakır içeren bir enzim olan dopamin-β hidroksilaz aktivitesinin AAA hastalığının akut ataklarında arttığı ve bunun tanısal amaçlı olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (39, 40). Bütün bu çalışmalar yetersiz olmakla birlikte AAA hastalığının patogenezinde ketakolamin metabolizmasındaki bozuklukların suçlanmasına neden olmuşlardır.

Ayrıca, 1984 yılında yapılan bir çalışmada sinovial ve peritoneal sıvılarda kompleman 5 aktivitesini baskılayan ve böylece C5a'nın güçlü kemotaktik aktivitesini inhibe eden C5a inhibitör isimli bir protein gösterilmiştir. Bu proteinin aktivitesinin pirin proteini tarafından artırıldığı tespit edilmiştir. AAA hastalığında

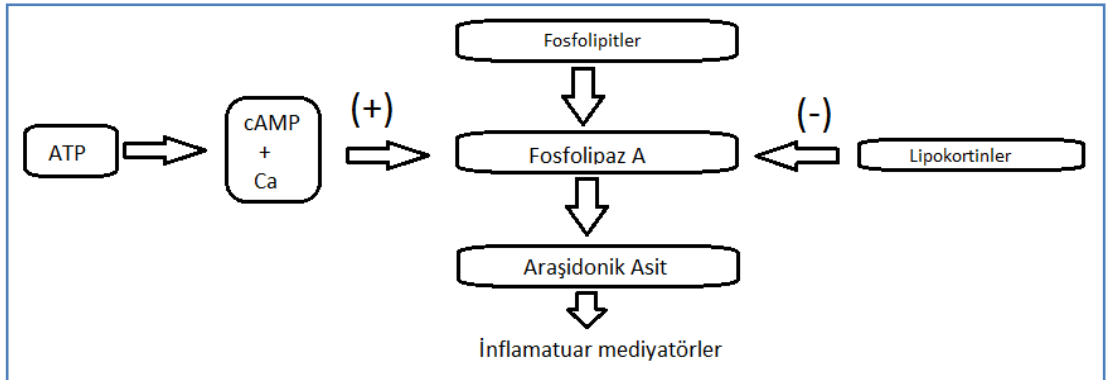
genetik mutasyon sonucu oluşan defektif pirin yapısı nedeniyle C5a inhibitör protein aktivitesi azalmakta ve kompleman sistemi aracılı inflamasyon meydana gelerek seröz tablosu oluştuğu düşünülmektedir (26, 41).

Resim 2.1.2. Pirin proteini ile C5a inhibitör proteini ilişkisi (42)



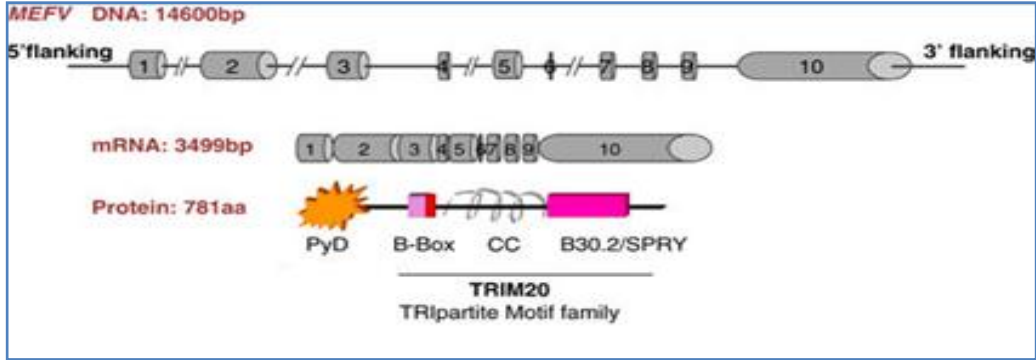
1989 yılında, AAA hastalığında lipokortin eksikliği sonucu fosfolipaz A2 enziminin baskılanmasının azaldığı ve böylece artmış araşidonik asit metabolitlerinin oluştuğu gösterilmiştir (26, 38).

Resim 2.1.3. Lipokortin ve inflamasyon ilişkisi (38)



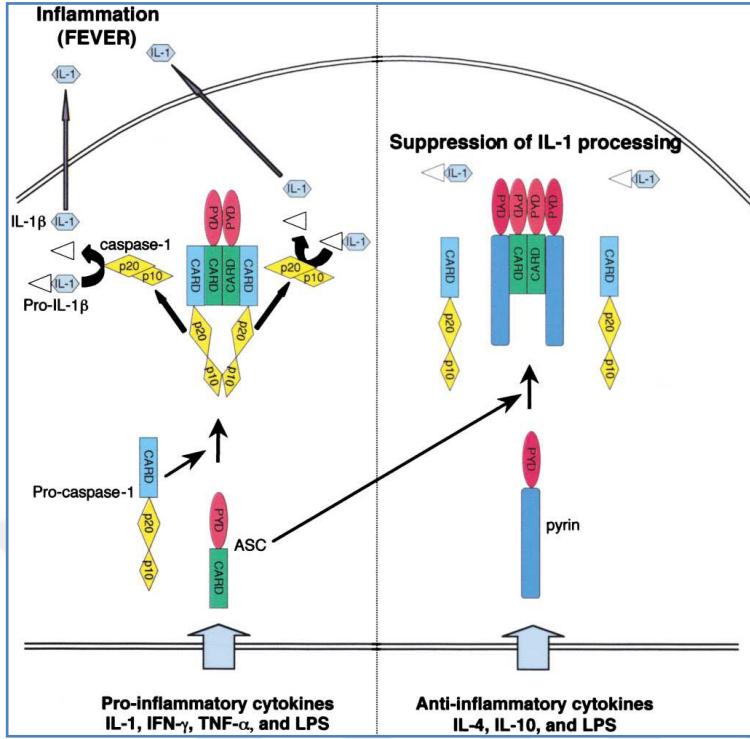
1997 yılında AAA hastalığında; 16. kromozomda bulunan MEFV genindeki mutasyon sonucu pirin/marenostrin isimli proteinin disfonksiyonu gösterilmiştir (3, 4). PyD, B-Box, CC ve B30.2/ SPRY isimli dört adet fonksiyonel bölge içeren pirin proteini; başlıca granüositler olmak üzere, derideki ve seröz zarlardaki fibroblastlar, monositler ve dentritik hücreler tarafında exprese edilmektedir (29, 43-45).

Resim 2.1.4. MEFV geni ekzonları ve pirin proteini yapısı (46)



Pyrin proteininin antiinflamatuvar mekanizmasının anlaşılması, ASC proteinin tanımlanması ile gerçekleşmiştir. ASC (Apoptosis-associated speck like protein) adı verilen bir protein, kaspaz-1'e bağlanarak onu katalize etmekte, böylece pro-interlökin-1 β dan interlökin-1 β oluşmakta ve inflamatuvar süreçler başlamaktadır. İşte pyrin proteini N terminal ucunda bulunan pyrin domaini (PYD) kısmı ile ASC proteinine bağlanmakta ve onun kaspaz aktivitesini azaltmaktadır. AAA hastalığındaki temel inflamatuvar mekanizmanın bu olduğu, günümüzde kabul gören en önemli görüştür. Böylece AAA hastalığında IL1 β , TNF- α ve birçok inflamatuvar sitokin arttığı ifade edilmektedir (43-45, 47).

Resim 2.1.5. Pyrin ve ASC arasındaki ilişkinin şematik görünümü (37)



2.1.6. Klinik Bulgular

Klinik bulgular genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar. Çocukluk çağında ortalama başlangıç yaşı 5 olarak bildirilmiş olup, vakaların % 70'i 10 yaşından önce % 90'ı ise 20 yaşından önce semptomatik hale gelmiştir (48, 49). Sadece % 5'inde 30 yaşından sonra semptomların ortaya çıktığı tespit edilmiştir. AAA hastalığı klinik bulgularının erken yaşta görülmesi sonucunda, hastalığın daha progressif ilerlediği tespit edilmiştir (50-52).

AAA hastalığında ağırlı poliserözit ataklarına eşlik eden yüksek ateş mevcuttur. Yapılan bazı araştırmalar ile pirin disfonksiyonu sonucu yetersiz anti-inflamatuar mekanizmalar tespit edilmiş, ancak inflamatuvar yolların nasıl tetiklendiğini net olarak ortaya koyulamamıştır. Duygusal stres, soğuk, menstruasyon, ezgersiz ve yüksek yağlı diyetin AAA hastalığını tetikleyebileceği düşünülmektedir (26, 29).

Ateş ve poliserözit atakları genellikle ani başlangıçlıdır. Vakaların çok azında titreme gibi prodromal dönem belirtileri gözlenmiştir. Genellikle 6-96 saat arasında sürdüğü ancak artrit ve artralji şeklinde presipite olan AAA hastalığı ataklarının daha uzun seyirli olabileceği ifade edilmiştir. Atak süresi, vücut

sıcaklığının derecesi, tutulan vücut bölgesi kişiden kişiye veya aynı kişide farklı ataklarda değişiklik gösterebilmektedir. Ancak çoğunlukla aynı kişide aynı tip atak olmaktadır. Ataklar arasında hasta sağlıklıdır ve günlük aktivitelerini yerine getirebilir (2). Atak sıklığı yaşla birlikte azalmaktadır. Atakların haftada birden, yılda bire kadar farklı sıklıklar ile ortaya çıktığı bilinmektedir. Diğer periyodik ateş formlarının aksine, genellikle atak sıklığının düzensiz seyirli olduğuna dair veriler bulunmaktadır (2, 53).

Yapılan araştırmalar sonucu AAA hastalığının iki tane fenotipi olduğu tespit edilmiştir. Fenotip 1 olarak adlandırılan formu tipik klinik bulgular ile tanı konulan ve genotip ile desteklenen formudur. Fenotip 2 olarak adlandırılan formu ise, tipik ataklar olmamasına rağmen amiloidozun geliştiği formudur (28, 54, 55). Bazı kaynaklar ise MEFV tüm gen analizinde mutasyonu olmamasına rağmen klinik bulguları olduğu formu ise Fenotip 3 olarak adlandırmaktadırlar (56).

2.1.6.1. Ateş

Vücut sıcaklığının termoregulator ayar noktasının üzerine çıkması ateş olarak tanımlanır. Bu genellikle aksiller ölçümde 38 C° üzeri olarak kabul edilir (57-59).

AAA hastalığının yaklaşık % 96'sında görülen 38.5 °C üzerine çıkan ateş, AAA hastalığında en sık bulgusudur. Genellikle ani başlangıçlıdır ancak vakaların % 20-30'unda bir kaç saatlik üşüme titreme gibi prodromal dönem bildirilmiştir. Kolşisin tedavisi ile ateş piklerinin baskılanması sonucu ateşsiz ataklar görülebilir (26, 28, 56).

2.1.6.2. Karın Ağrısı

Ateşten sonra en sık görülen ikinci bulgudur (% 95). Peritondaki aseptik serozal inflamasyon sonucu oluşan, ortalama 24-48 saat süren, batında hafif distansiyon hissinden kıvrandırıcı şiddetli ağrıya kadar geniş bir yelpazede görülebilen bir semptomdur. Genellikle periumbilikal bölgede olmak üzere batında yaygın veya lokalize olabilen ağrıya; hassasiyet, defans, rebound gibi peritoneal inflamasyon bulguları da eşlik edebilir (26, 60).

Peritondaki yaygın iflamasyon sonucu bağırsak hareketlerinin azalmasına bağlı olarak görülen kabızlık da AAA hastalığında sık görülen bir yakınmadır.

Peritondaki nötrofilden zengin eksuda organize olarak fibröz adezyonlara ve böylece mekanik ileusa neden olabilmektedir. Barsak seslerinin azalması flatulans ve defekasyonun olmaması, batın distansiyonun ve kusmaların görülmesi, direk grafilerde hava-sıvı seviyelerinin görülmesi klinisyenlerin AAA ataklarına eşlik eden ileus açısından dikkatli olmalarını gerektirmektedir (61, 62).

Şiddetli karın ağrısı atakları akut batın ile karışabilir ve hastaların yaklaşık % 30-40'ında yanlış apendektomi yapıldığı bildirilmiştir. Bu nedenle, Livneh tanı kriterlerinde geçirilmiş apendektomi öyküsü tanıyı destekleyici kriter olarak belirtilmektedir (63-65). AAA hastalarında gelişebilecek olan gerçek apandisit tablosunun AAA hastalığı atağı olarak değerlendirilmemesi ve atlanmaması için bazı yazarlar elektif apendektomi yapılması gerektiğini savunmaktadırlar (50, 66, 67).

2.1.6.3. Eklem Ağrısı

AAA hastalığında en sık görülen 3. semptom eklem ağrısıdır. (% 25-75). Türklerde % 45-50 civarında bildirilmiştir (62, 68). Artrit; Araplarda, Ermenilerde ve Türklerde, Yahudilerden daha sık görülmektedir.

Sinoviumda aseptik bir inflamasyonla birlikte, baskın inflamatuvar hücrelerin nötrofiller olduğu tespit edilmiştir. Eklemde şişlik kızarıklık ve sıcaklık artışı her zaman bulunmayabilir. Egzersizle veya minör bir travmayla tetiklenen eklem ağrısı, vakaların % 70'inde artrit şeklinde % 30'unda artralji şeklinde kendini gösterir.

Asimetrik, mono/oligoartiküler şekildedir. En sık ayak bilekleri ve dizleri tutmakla birlikte el bilekleri, kalçalar ve diğer eklemler de tutabilir. Genellikle 48-72 saat sürer, eklemde destrüksiyon yapmadan kendiliğinden geçer (50, 69, 70). Buna rağmen, hastaların % 5'inde bir aydan uzun süren, uzamış artrit bulguları bildirilmektedir. Nadiren eklemlerde hasar bıraktığı ve fonksiyonel bozulmaya yol açtığı ifade edilmiştir (69). Eklemdeki uzun süren steril sinoviti takiben, eklem çevresinde kaslarda atrofi, radyolojik olarak tespit edilebilen litik erozyonlar yer yer osteoporotik alanlar ve osteonekroz görülebilir. Bu şekilde kronik diz efüzyonu olan vakalarda cerrahi girişimler yapılabilir (63, 69, 71).

% 0.4 hastada ise sakroiliak eklem tutularak serönegatif spondiloartropati yapmakta olup, bu tutulum şekli kolşisinden fayda görmez, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir (72, 73).

Resim 2.1.6. Ailesel Akdeniz ateşi olan bir hastada diz artriti (50)



2.1.6.4. Göğüs Ağrısı ve Kalp ağrısı

Plevrada steril seröz inflamasyon gözlenen AAA hastalığının en sık dördüncü bulgusu göğüs ağrısıdır. Vakaların yaklaşık % 25-80'inde görülmektedir. (62). Ülkemizde FMF Çalışma Grubu verilerine göre % 31 görülme sıklığı bildirilmiştir (22). 24-72 saat süren göğüs ağrısına solunumla ağrı ve nefes darlığı eşlik edebilir. Radyolojik olarak efüzyon saptanabilir ve oskültasyon ile solunum seslerinde azalma tespit edilebilir (43, 50, 74).

Göğüs ağrısı tek taraflı olduğunda perikardın aseptik seröz inflamasyonu sonucu gelişen AAA perikarditi düşülebilir. Vakaların % 0.5'inde bu şekilde kalp-perikard ağrısı bildirilmiştir. Göğüs arkasında yanma ve ağrı, elektrokardiyografik değişiklik görülebilmekte, nadiren de tamponat ile komplike olabilmektedir (60, 75).

2.1.6.5. Cilt Tutulum Bulguları

Yapılan çalışmalarda hastaların % 7-40 civarında cilt tutulum bulguları görülmekte olup, ülkemizde AAA hastalarının % 21'inde cilt tutulumu saptanmıştır. (22). Genellikle ön tibial bölgede, ayak sırtında veya ayak bileklerinde görülen, düzgün sınırlı, kırmızı renkli, şiş, kaşıntılı ve ağrılı, lezyonlardır. Görüntüsü tipiktir ve erizipel benzeri eritem olarak tanımlanmaktadır (26, 42, 43).

Resim 2.1.7. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında erizipel benzeri eritem ve döküntü (50)



2.1.6.6. Vaskülit

Bazı sık görülen vaskülitlerin AAA hastalığının sunuş şekillerinde olduğu düşünülmektedir. Henoch Schönlein Purpurası (HSP) ve Poliarteritis Nodosa (PAN)'nin sıklığı AAA hastalarında hasta olmayan popülasyona göre artmış durumdadır. AAA hastalığındaki artmış inflamasyon yatkınlığının immun kompleks oluşumunu artırarak vaskülitik lezyonlara yol açabilecekleri düşünülmektedir (29).

HSP, AAA hastalarının % 5-7'sinde görülmektedir. AAA hastalığında; palpable purpuraya ek olarak eklem tutulumu, karın ağrısı, ve glomerülonefritin bir veya birkaçının görüldüğü tipik HSP kliniği şeklinde görülebilmektedir. Bununla birlikte genellikle ağır seyrederek steroid kullanımı gerektirir (63, 76).

PAN, AAA hastalarının % 1'inde görülmektedir. Genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan bir vaskülit olan PAN, AAA sunuş şekli olarak daha küçük yaşlarda ve AAA'nın klinik seyri esnasında ortaya çıkar. Bu nedenle çocukluk çağında PAN tespit edildiğinde altta yatan hastalık olarak AAA hastalığı sorgulanmalıdır. M694V ve M680I mutasyonları AAA ve PAN birlikteliğinde en sık görülen mutasyonlardır (64, 77).

2.1.6.7. Nörolojik Tutulum

En sık görülen nörolojik tutulum baş ağrısıdır (50). Yetişkinlerde AAA hastalığında baş ağrısı sıklığının % 15 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (78). Çocuklarda yapılan bir araştırmada AAA hastalığı olan 101 vakanın 13 ünde baş ağrısı (% 12) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca daha nadir görülmekle birlikte aseptik menenjit, iskemik stroke, kranial sinir lezyonları, demiyelizan lezyonlar, pseudotümör serebri ve posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) gibi nörolojik tutulum bulguları da bildirilmiştir. Bunların içinde demiyelizan lezyonların ve serebrovasküler hastalıkların AAA hastalığında baş ağrısından sonra en sık görülen kranial tutulum şekilleri oldukları ifade edilmiştir (6-8).

Erken çocukluk çağından itibaren tekrarlayan yüksek ateşli dönemleri olması ve serebral tutulum gözlenebilmesi nedeniyle ailesel Akdeniz ateşi hastalığında febril konvülsiyon ve epilepsi sıklığının da arttığı düşünülmektedir. Yapılan bir araştırmada AAA hastalığında febril konvülsiyon sıklığı % 13.4 olarak bildirilmiş olup, normal toplum ortalamasına göre daha yüksektir (9). Yapılan başka bir çalışmada ise febril konvülsiyonlu hastalarda MEFV gen mutasyonlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha sık görüldüğü ifade edilmiştir. Febril konvülsiyonlu hastalarda en sık görülen MEFV gen mutasyonunun M694V olduğu tespit edilmiştir (10).

Hastalığın nadir sunuş şekillerinden olduğu düşünülen poliarteritnodoza (PAN), Henoch Schönlein Purpurası (HSP) veya otoimmünite ile ilişkili diğer vaskülitik hastalıklarda da serebral tutulum olabileceği gösterilmiştir. Bu, elektroensefalografi bulguları ile desteklenmiştir (79-81).

Yapılan bir araştırmada, HSP'de nörolojik tutulum gösteren 26 çocuktan % 31'inde davranış değişikliklerine eşlik eden ve günlük aktivitelerini kısıtlayan baş ağrısı tespit edilmiştir. HSP'nin akut alevlenmesi esnasında vakaların % 46'sında yavaş dalga ve keskin dalga paroksizmleri gibi anormal EEG bulguları belirlenmiştir. Hastaların çoğunda bu EEG değişiklikleri normale dönmüş ancak 4 hastada (% 15) EEG değişiklikleri sebat etmiştir (81).

AAA hastalığının bir diğer sunuş şekil olan PAN ise küçük ve orta boylu atar damarların kronik segmental nekrotizan inflamasyonudur. Yapılan çeşitli araştırmalarda PAN ' da nörolojik tutulum, hastaların % 14-72'sinde görülmektedir.

En sık mononöritis multipleks veya periferik nöropati şeklinde olduğu ifade edilmiştir (82).

Epilepsi patogeneğinde inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle inflamatuvar mediatörlerden olan IL-1 β 'nın deneysel febril statusu tetiklediği, TNF- α 'nın beyindeki eksitatuvar glutamat kanalları üzerinden etki etmesi, TGF- β 'nin hasarlı beyin dokularında inflamasyon meydana getirmesi ve epileptik nöbetlere yol açması nedeniyle; epilepsi ile otoinflamatuvar mekanizmalar arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (83-86). AAA hastalığının da bu otoinflamatuvar mekanizmaları tetiklemek suretiyle epileptik nöbetlere yol açabileceği sanılmakta olup, AAA hastalığında elektroensefalografik (EEG) anormallikler de bildirilmiştir (87). MEFV gen mutasyonu sonucu oluşan pirin proteini disfonksiyonu sonucu antiinflamatuvar mekanizmalarda bozukluk meydana gelmekte ve böylece artmış inflamatuvar aktivite ile birlikte epilepsi ve ilişkili klinik durumların arttığı düşünülmektedir. Ancak bununla ilgili literatürde yeterince veri yoktur.

Tekrarlayan poliserözit ataklarının abdominal epilepsiden ayırt edilmesi takip ve tedavi açısından önem taşır. Abdominal epilepside ateş ve akut faz yükseklikleri olmaması ve epileptiform elektroensefalografi (EEG) değişiklikleri olması, AAA hastalığında ise EEG'de genellikle epileptiform olmayan anormalliklerin görülmesi, abdominal epilepsinin antiepileptik ilaçlara yanıt vermesi, ancak AAA hastalığı ataklarının kendiliğinden ve kolşisin tedavisi ile gerilemesi nedeniyle bu iki hastalığın farklı klinik antiteler oldukları düşünülmektedir (87-89).

2.1.6.9. Kas ağrısı

Genellikle egzersiz sonlarında olan, yaygın halsizlik şeklinde olabileceği gibi, alt ekstremitede lokalize kas ağrıları şeklinde de görülebilir. 24-48 saat içinde kendiliğinde veya steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımı ile geçer. Genellikle ateş eşlik etmez (50).

AAA hastalığının sunuş şekillerinden biri olarak gösterilen ve ilk olarak 1994 yılında Langevitz tarafından "Uzamış Febril Miyalji Sendromu" olarak tanımlanan; 6-8 haftaya kadar sürebilen, özellikle alt ekstremitede bilateral tutulum gösteren, ciddi kas hassasiyeti ve ağrısının görüldüğü bir klinik antite mevcuttur. Ataklara genellikle hafif ateş ve karın ağrısı eşlik eder. Eklem ağrısı, ishal ve vaskülitik cilt döküntüleri de nadiren görülebilmektedir. Uzamış febril miyaljide

özellikle ESH yüksekliği ile birlikte lökositoz, hipergamaglobinemi, normal kas enzimleri, normal elektromyografik çalışmalar ve normal kas biyopsisi mevcuttur (63, 90, 91). Tedavide steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve kolşisin etkin değildir. Özellikle hematolojik maligniteler ve kolşisine bağlı miyopati dışlandıktan sonra prednizolon (1mg/kg/gün) kullanımı ile şikayetler gerilemektedir (62, 90).

2.1.6.10. Skrotal Tutulum

Tunika vaginalisin serözal steril inflamasyonu sonucu özellikle prepubertal dönemde erkeklerde ilk bulgu olarak da görülebilen, skrotumda ağrı, kızarıklık, şişlik şeklinde kendini gösterebilen, 12-24 saat sonra hasar bırakmadan kendiliğinden geçen nadir bir tutuluş şeklidir. AAA hastalarının % 5'ten daha azında bildirilmiş olup, 20 yaşından sonra hemen hiç görülmemektedir. Genellikle selim seyirlidir. Nadiren testiküler damarlarda strongülasyona neden olarak orşiektomiye giden vakalar bildirilmiştir (60, 92).

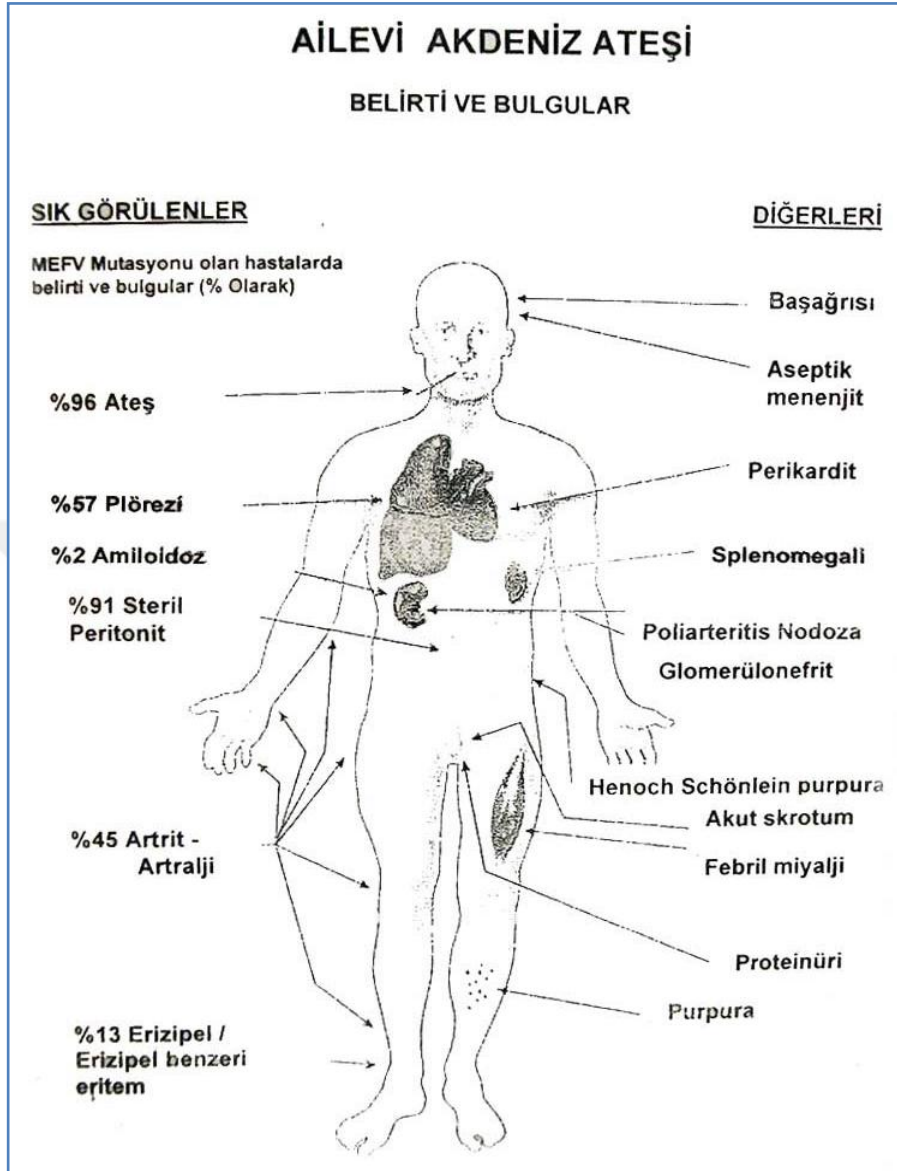
2.1.6.11. Splenomegali ve Hepatomegali

Splenomegali genellikle AAA hastalığındaki inflamasyona sekonder bir dalak büyümesi görülüp vakaların % 10-60'ında bildirilmiştir. Nadiren amiloid birikimine bağlı progressif splenomegali de görülebilmektedir (14, 63).

Vakaların % 3'ünde ise hepatomegali bildirilmiş olup etyopatogenezi net olarak bilinmemektedir (62). AAA hastalarında alkolik olmayan karaciğer hastalığı sıklığının arttığını gösterir çalışmalar da mevcut olmakla birlikte, amiloidoz ve steatohepatit açısından rutin karaciğer biyopsisi önerilmemekte, çünkü hayatı tehdit eden hemorajilere yol açabilmektedir (93, 94).

AAA hastalığında karaciğerde amiloid birikimi de izole vakalarda gösterilmiş olup, amiloidoza sekonder inrahepatik kolestaz olguları bildirilmiştir(95).

Resim 2.1.8. Ailesel Akdeniz ateşi belirti ve bulguları (96)



2.1.7. Laboratuvar Bulgular

Hastalığın kesin tanısı laboratuvar verileri ile değil klinik olarak konulmaktadır, çünkü AAA hastalığına kesin tanı koyduracak bir laboratuvar testi yoktur (92). Ateş ve eşlik eden poliserözit atakları esnasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A proteini (SAA), fibrinojen, ve β -2 mikroglobulin yükseklikleri görülebilmekle beraber, hastalık remisyona girdiğinde tüm bu tetkikler normal sınırlara dönmektedir. Bazı yazarlar nötrofil hakimiyetinde olan lökositoz da görülebildiğini ifade etmişlerse de genellikle ataklara lökositozun eşlik etmediği düşünülmektedir (60-62, 68).

Ayrıca klinik olarak yol gösterici olmasa da yapılan bazı çalışmalarda atak esnasında TNF- α , IL-2R, IL-1, IL-6, IL-8 düzeylerinin de artmış oldukları tespit edilmiştir (68, 97). Bu laboratuvar parametreleri arasında klinik tanı koymada en iyi testin CRP yüksekliği olduğu düşünülmektedir (98). AAA hastalığında atak aralarındaki kronik subklinik enfeksiyon vakaların % 30'unda görülmekte ve bunun en iyi göstergesinin SAA ve CRP düzeyleri olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada özellikle SAA düzeylerinin AAA hastalarında ataksız dönemde kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir (28, 45, 68, 99).

AAA hastalığında atak sırasında geçici proteinüri ve hematüri görülebilmektedir. Ancak özellikle sebat eden dirençli proteinüri, renal amiloid birikimi açısından dikkatli olunmasını gerektirir (29).

2.1.8. Tanı

AAA hastalığı klinik ile tanı konulan bir hastalıktır. Genetik veriler ile tanının yaklaşık% 60'ı desteklenmektedir. Hastaların % 41-76'sında MEFV geni homozigot veya birleşik heterozigot saptanabilirken, kalan büyük bir hasta popülasyonunda tek heterozigot saptanmakta veya mutasyon bulunamamaktadır. Bunun sebebi, rutinde bakılan mutasyonların sadece en sık mutasyonlar olması, genotip-fenotip ilişkisinde halihazırda açıklanamamış noktaların mevcudiyeti ve başka proinflamatuvar genlerle ilgili çalışmaların devam etmesidir (29, 100, 101). Bu nedenle genetik mutasyon durumu tanıyı sadece desteklemekte, hastalığın tanısı halihazırda klinik olarak konulmaktadır (63, 66). Genetik tanının AAA hastalığındaki yeri tablo 2.1.5'te verilmiştir.

Hastalığın kişiden kişiye ve aynı kişide ataklar arasındaki değişen prezentasyonları nedeniyle bazı vakalarda tanı koymak güçleşmektedir. Hastaların sistematik şekilde değerlendirilmemesi nedeniyle FMF Çalışma Grubu verilerine göre ülkemizde AAA hastalığını tanısının konulması ortalama 7 yıl sürmektedir (22).

AAA hastalığı tanısı; tüm dünyada kabul gören klinik tanı kriterleriar acılığıyla konulmaktadır. Bu kriterlerden en sık kullanılanı tekrarlayan ateş, poliserözit atakları, aile öyküsü, amiloid birikiminin tespit edilmesi ve kolşisin tedavisine yanıtın sorgulanmasına dayanan ve 1997 yılında tanımlanan Tel Hashomer Kriterleridir (53, 101-104).

Tablo 2.1.2. Tel Hashomer Tanı Kriterleri (1, 65)

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1. Serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları	1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Yatıklaştırıcı bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz varlığı	2. Erizipel benzeri eritem varlığı
3. Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt alınması	3. Birinci derece akrabalarında AAA varlığı
Kesin tanı: 2 major kriter veya 1 major ve 2 minör kriter	
Olası tanı: 1 majorve 1 minör kriter	

Tipik poliserözit ataklarının yanında; etnik kökeninin ve laboratuvar bulgularının AAA hastalığı ile uyumlu olması, kolşisin tedavisi ile şikayetlerin azalması veya geçmesi, başka bir nedenle açıklanamayan AA tipi amiloidozun tespit edilmesi Tel Hashomer Kriterleri için önemlidir. (Tablo 2.1.2)

Başka bir tanı kriteri de 1998 yılında Avi Livneh tarafından tanımlanmıştır (65). Tablo 2.1.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1.3. Livneh Tanı Kriterleri (65)

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1-4'teki tipik ataklar 1. Peritonit (generalize) 2. Plevrit (tek taraflı) veya perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4. Tek başına ateş	1. İnkomplet göğüs atakları 2. İnkomplet artrit atakları 3. Egzersizle bacak ağrısı 4. Kolşisine iyi yanıt 5. İnkomplet abdominal ataklar
DESTEKLEYİCİ ÖLÇÜTLER	
1. Ailede AAA öyküsü 2. Uygun etnik köken 3. Yirmi yaş öncesi başangıç 4. Ağır ve yatak istirahati gerektiren ataklar. 5. Kendiliğinden geçmesi 6. Ataklar arası bulgusuz dönem 7. Lökosit, ESH, serum amiloid A, fibrinojen düzeylerinden bir veya daha fazlasında anormal sonuç 8. Aralıklı proteinüri veya hematüri 9. Appendektomi veya tanısal laparotomi 10. Ailede akraba evliliği olması öyküsü	
TİPİK ATAKLAR	İNKOMPLET ATAKLAR
1. Tekrarlayıcı (aynı yerde 3'ten çok), 2. Ateşli (rektal, 38 derece veya daha yüksek) 3. Kısa süreli (12 saat-3 gün) nöbetlerdir.	Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı, ağrılı ve tekrarlayıcı ataklardır 1. Normal veya 38 °Cdüşük ateş 2. Klasik nöbetlerden daha uzun veya daha kısa nöbetler 3. Abdominal ataklar esnasında peritonit bulgularının olmaması 4. Lokalize abdominal ataklar 5. Spesifik yerlerden başka yerleri tutan artri
Kesin tanı; 1 veya daha fazla majör ölçüt veya 2 veya daha fazla minör ölçüt veya 1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici ölçüt veya 1 minör ölçüt ile birlikte destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesinin varlığı gerekmektedir	

Bu tanı kriterleri dışında 2009 yılında Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından çocukluk çağı için yeni tanı kriterleri belirlenmiş ve yapılan araştırmalarda Yalçinkaya Kriterlerinin de Tel Hashomer Kriterleri kadar güvenilir olduğu tespit edilmiştir (96, 66). (Tablo 2.1.4)

Tablo 2.1.4. Çocuklarda AAA hastalığı tanısı için Yalçinkaya Kriterleri (32)

Kriterler	Tanım
Ateş	≥3 kez,6-72 saat süren aksiller>38°C ölçülen ateş atağı
Karın ağrısı	≥3 kez,6-72 saat süren atak
Göğüs ağrısı	≥3 kez,6-72 saat süren atak
Artrit	≥3 kez,6-72 saat süren atak, oligoartrit
AAA için aile hikayesi	
Tanı için en 2 kriter gerekmektedir.	

Yalçinkaya ve arkadaşlarının tanımladığı tanı kriterlerinde 2 veya daha fazla kriterin mevcudiyetinde duyarlılık % 86,5 özgüllük % 99,3 olarak tespit edilmiştir (66).

Tablo 2.1.5. AAA hastalığında genetik tanının yeri (105)

Klinik	Genetik geçiş	Final teşhis	Tedavi kararı
Klinik var	+/+ , +/- , -/-	Kesin AAA	Kolşisin
Şüpheli klinik	+/+	Kesin AAA	Kolşisin
	+/- , -/-	Şüpheli AAA	Takip veya terapötik çalışma
Klinik yok	+/+	Preklinik veya düşük penetrans	Klinik ve proteinünün takibi
	+/- , -/-	Taşıyıcı veya AAA değil	Tedavi ve takip yok
+/+ : homozigot			
+/- : heterozigot			
-/- : mutasyon yok			

2.1.9. Hastalık Ağırlık Değerlendirmesi

AAA hastalığı ağırlığının değerlendirilmesi için 1984 yılında Pras tarafından geliştirilen klinik skorlama sistemi kullanılır. Bu skorlamada başlangıç yaşı, bir ayda geçirilen atak sayısı, artrit süresi, erizipel benzeri eritem varlığı,

amiloidoz gelişme durumu ve kullanılan kolşisinin dozu dikkate alınır. Buna göre 3-5 puan hafif, 6-8 puan orta, 9 ve üzeri puan ciddi olarak sınıflanmıştır (53, 67, 106).

Tablo 2.1.6. Pras Ailesel Akdeniz Ateşi ağırlık skorlaması

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

3-5 puan hafif,
6-8 puan orta,
9 ve üzeri puan ciddi

2.1.10. Ayırıcı Tanı

AAA hastalığı ayırıcı tanısında, şiddetli karın ağrısı yapan cerrahi patolojiler, pankreatit, inflamatuvar barsak hastalıkları, akut intermittant porfiri, abdominal epilepsi, vaskülitler ve diğer periyodik ateş sendromları yer almaktadır (107).

Periyodik ateş sendromları (PAS) tekrarlayan ateş atakları ile birlikte seyreden vücudun çeşitli dokularında otoinflamatuvar reaksiyonların olduğu çoğu genetik kökenli hastalıklardır (68). Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) hastalığı başta olmak üzere; Hiperimmünglobulin D sendromu (HIGD), tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik ateş sendromu (TRAPS), Kriyopirinopatiler, Muckle-Wells sendromu (MWS), ailesel soğuk ürtikeri (FCU), kronik infantil nörolojik

kutanöz artropati sendromu (CINCA), periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu (PFAPA) bu periyodik ateş sendromlarıdır (108).

2.1.10.1. Hiperimmünglobulin D Sendromu(HIGD)

Tekrarlayan ateş ataklarına eşlik eden yüksek immünglobulin D düzeyleri ile karakterizedir (IgD \geq 100 IU/ml). Mevalonatkinaz geninde meydana gelen otozomal resesif bir mutasyon sonucu oluşur. Genellikle 3-7 gün süren ataklarla karakterizedir. Ataklar AAA hastalığına göre daha uzun sürelidir. Tekrarlayan ateşlerle birlikte; kusma, bulantı, karın ağrısı, ishal şeklindeki klinik bulgular mevcuttur. Bunlara; oligoartiküler ve simetrik artrit, makülopapüler döküntü, ve servikal lenfadenopati de eşlik edebilir. Karın ağrısı şiddetli değildir, genellikle peritonit eşlik etmez. Erken çocukluk döneminde bazen normal IgD seviyeleri görülebilmekte olup, kesin tanısı mevalonatkinaz enzim aktivitesindeki azalma ile konulmaktadır.

HIDS selim seyirlidir ve ataklar yaşla birlikte azalmaktadır. Kolşisin tedavisinden fayda görmez. Semptomatik tedavi edilir. Ayrıca; antipiretik, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), steroid ve statinler de tedavide kullanılmaktadır. Takiplerinde amiloidoz görülmemektedir (109, 110).

2.1.10.2 Tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik ateş sendromu (TRAPS)

Özellikle İrlanda ve İskoçya kökenlilerde görülen, 12 kromozomdaki Tip 1 Tümör Nekrosis Faktör (TNF) reseptöründeki otozomal dominant bir mutasyon sonucu; periyodik ateşlere ek olarak karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji ve lenfadenopatilerin görüldüğü bir hastalıktır. Kolşisin tedavisine yanıt vermez ve takiplerinde amiloidoz gelişmez. Atak esnasında yaygın miyaljiye ek olarak periorbital ödem ve ağrılı konjonktivit görülebilmesi AAA hastalığı ayırıcı tanısında yol gösterebilir. Tedavisinde atak sırasında steroid kullanılır. Ancak ağır olgularda TNF reseptör antagonisti olan etanerceptin yarar sağladığı da bildirilmiştir (68, 111).

2.1.10.3 Kriyopirinopatiler

AAA hastalığında görülen pirin genindeki mutasyon ile benzer özellikte olan ancak soğukla aktive olan 1. kromozomda bulunan kriyopirin genindeki

mutasyon sonucu ortaya çıkar. R206W mutasyonu en sık görülen mutasyondur. Muckle-Wells sendromu (MWS), ailesel soğuk ürtikeri (FCU), kronik infantil nörolojik kutanöz artropati sendromu (CINCA) bu gruptaki üç hastalıktır (44):

Muckle-Wells sendromu (MWS): Otozomal dominant kalıtmı, ürtiker benzeri döküntüler, sinirsel tip işitme kaybı görülebilen, özellikle büyük eklemlerde destrüktif artropatlere yol açabilen bir periyodik ateş sendromudur. Ateş ataklarına ek olarak konjonktivit, episklerit ve üveit görülebilir. Takiplerinde genellikle amiloidoz gelişimi bildirilmiştir. Tedavisinde IL-1 antagonisti olan anakinra ve steroid kullanılabilir (50, 112).

Kronik İnfantil Nöro-Kutanöz Artropati Sendromu (CINCA): Yenidoğan başlangıçlı multiinflamatuvar sendrom olarak da adlandırılmaktadır. Santral sinir sistemi, cilt ve eklem tutulumu söz konusudur. Mental retardasyon, konvülziyon ve spastisite görülebilir. Başlangıçta ürtikeryal olan döküntü zamanla kalıcı maküler, kaşıntısız bir döküntü halini alır. Özellikle uzun kemik uçlarında destrüksiyonlara yol açan artropatiler söz konusudur. Hastalık genellikle kötü prognozludur (50, 68, 113).

2.1.10.4 Periyodik ateş, aftözstomatit, farenjit ve adenopati sendromu (PFAPA)

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, çocukluk çağında selim seyirli bir periyodik ateş sendromudur. Genellikle ayda bir 3-4 gün süren yüksek ateş ataklarına ek olarak ortaya çıkan; aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopatiler mevcuttur. Bu dönemde akut faz reaktanları yüksektir. Nadiren hafif hepatosplenomegali ve artralji de eşlik edebilir.

Çocuğun büyümesi normaldir. Ateş atakları arasında çocuğun tamamen sağlıklı ve günlük aktivitelerine devam ettiği bildirilmiştir. Tanısı Tablo 2.1.7 'de verilen klinik tanı kriterleri kullanılarak konulur (50, 68, 114).

Tedavisinde antipiretik ve ağız bakımı gibi semptomatik yaklaşım genellikle yeterlidir. Ateşler dirençli olduğunda tek doz 2 mg/kg prednizolon ile ateşler kontrol altına alınır. Gereksiz kullanılan antibiyotiklerin floraya zarar vererek ateş ataklarını sıklaştırdıkları düşünülmektedir (50, 68).

Tablo 2.1.7. PFAPA sendromu tanı kriterleri (50)

1. Erken yaş başlangıçlı olarak yineleyen ateş atakları
2. Üst solunum yolu enfeksiyonu olmasızın oluşan bulgular: (aşağıdakilerden herhangi birisi)
a. Aftöz stomatit
b. Servikal adenit
c. Farenjit
3. Siklik nötropeni ve diğer kalıtsal periyodik ateşlerin dışlanması
4. Atak arasında tamamı ile sağlıklı çocuklar
5. Normal sınırlarda büyüme ve gelişme

2.1.11. Amiloidoz

Dokularda fibriller yapıda amiloid isimli proteinlerin depolanması anlamına gelen amiloidoz, AAA hastalığının en korkulan komplikasyonudur (115).

AAA hastalığı ve amiloidoz ilişkisi ilk defa 1955 yılında gösterilmiştir (115, 116). Türkiyede AAA hastalığında amiloidoz sıklığı 1969 yılında yapılan bir araştırmada % 60 olarak bildirilirken kolşisin kullanımı ve artmış bilinç düzeyi ile 2005 yılında % 12.9 'a gerilemiştir (22, 117).

11. kromozomda bulunan 3 farklı genle kodlandığı bilinen, 104 aminoasitten oluşan, hepatosit, monosit ve fibroblastlarda üretilen bir protein olan serum amiloid-A proteini (SAA), aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır. AAA hastalığında tekrarlayan inflamatuvar ataklar esnasında (fenotip 1) veya hastalığın subklinik seyri sırasında (fenotip 2) dokularda progressif şekilde birikerek, AA (Amyloid associate chain) tipi amiloidoza yol açtığı gösterilmiştir (118-120). Uzun süreli inflamasyon görülen diğer durumlarda da SAA seviyelerinin arttığı bilinmektedir. Amiloidin proteolizi tip 1,2 ve 3 matriks metalloproteinaz enzimleri tarafından yapılmaktadır. Dokularda amiloid birikiminde bu enzim aktivitelerinin de rol oynadıkları düşünülmektedir (121, 122).

Amiloid gelişimi AAA ataklarının sıklığı ve şiddeti ile doğrudan ilişkili değildir (123). Serum amiloid proteini çeşitli inflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile üretilmekte olup, özellikle IL-1 ve IL-6 üretimi SAA ekspresyonunu arttırarak amiloidoza neden olur (118). Serumda yüksek miktarlara ulaşan SAA parçalanarak

76 aminoasit uzunluğunda bir protein olan amiloid proteini dokularda birikmeye başlar (119, 120).

AAA hastalığındaki amiloidoz gelişimi için risk faktörleri; etnisite, genetik özellikler, çevresel faktörler, erkek cinsiyet, aile öyküsünde amiloidoz varlığı, artrit, persistan mikroalbuminüri ve β 2 mikroglobulinüri görülmesidir (61). Ashkenazi dışındaki Yahudilerde ve Türklerde amiloidoz daha fazla görülmekle birlikte, Ashkenazi Yahudileri ve Araplarda amiloidoz daha nadir görülmektedir. Bu sıklık sıralaması kolşisin kullanımının yaygınlaşmasından sonra değişmiş olabilir (28).

AAA hastalığında MEFV gen mutasyon tiplerinin, özellikle M694V mutasyonun amiloidoz gelişimini arttırıcı etkisi olduğu bilinmektedir (124). Ancak MEFV mutasyonları dışında başka genetik faktörlerin de amiloid birikimini etkiledikleri gösterilmiştir. SAA1 α/α genotipine sahip hastalarda amiloidoz sıklığının arttığı tespit edilmiştir (1, 53, 125).

Başlıca klinik bulgular renal amiloidozla ilişkilidir. Ancak bunun dışında; karaciğerde, dalakta, adrenal bezlerde, tiroit bezinde, kalp, akciğer ve gastrointestinal sistemde amiloid birikimleri gösterilmiştir (62, 126). Bunun dışında beyinde de amiloid birikiminin tespit edildiği yayınlar mevcuttur. Özellikle β -amiloid proteininin biyopsi materyellerinde beyinde gösterilmesi ile karakterize Alzheimer hastalığının geç başlangıçlı ailevi ve sporadik formları, AAA hastalığında da benzer serebral amiloidoz olabileceğini düşündürmektedir. Bunun için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır (127).

Tedavi edilmeyen AAA hastalarının yaklaşık 1/2-1/3 'ünde renal amiloidoz gelişmektedir (128). Renalamiloid birikimi prelinik, proteinürik, nefrotik ve üremik evrelerin sonucunda son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Başlangıçta görülen intermittan proteinüri, sonraları sürekli proteinüri şeklinde devam eder. Başlangıçtaki proteinürik dönemden itibaren; 2-13 yıl içinde terminal dönem böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (62, 126).

Kesin amiloidoz tanısı, tutulan dokulardaki amiloid birikiminin biyopsi ile gösterilmesi sonucu konulur. En güvenilir biyopsi, renal biyopsidir. Sonrasında sırası ile karaciğer, submukozayı içeren rektal, kemik iliği, karın yağı ve gingiva biyopsileridir. Rektal submukozal biyopsisi ise şüphelenilen vakalarda en sık kullanılan tanı yöntemidir. Subkutan yağ dokusu biyopsisi ise düşük doğruluk oranı nedeniyle önerilmemektedir (29, 69, 129).

Renal amiloidozun ilk bulgusu proteinüri olması nedeniyle hastalarda düzenli olarak tam idrar tahlili ve spot idrarda proteinüri tetkikleri yapılmalıdır. Sebat eden proteinüri varlığında amiloidoz tanısı biyopsi ile değerlendirilmelidir.

2.1.12. Tedavi

Doğu Karadeniz kıyısında eski adı Colchis olan bölgede yetişen bir çiğdem türünün (*Colchium autumnale*) tohumlarından elde edilen, fenantren türevi bir alkaloid olan kolşisin, ilk olarak 1972 yılında Özkan ve Goldfinger tarafından AAA hastalığında kullanılmış ve o tarihten beri en etkili tedavi olarak yerini almıştır (20, 21). Kolşisin öncesinde düşük yağ içerikli diyet, steroid, antipiretikler, antibiyotik tedavileri ile tekrarlayan poliserözit ataklarının azaltılması için yapılan çalışmalar mevcuttur (2).

Kolşisin büyük oranda ileumdan emilir ve 30 dk ile 2 saat içinde plazmada tepe noktasına ulaşır. Ancak devam eden enterohepatik sirkülasyonu nedeniyle 6. saatte ikinci bir plazma pik değeri oluşur. Yaklaşık % 30 'u idrarla, kalan kısmı ise safra ile vücuttan atılır (130).

Kolşisin mikrotübüllerle etkileşim sonucunda onların aktivitesini azaltarak, inflamatuvar mediyatörlerin hücre içi transportunu bozar. Böylece inflamatuvar sitokinlerin sekresyonları azalır. İnflamatuvar bölgeye ekstravazasyon ve adezyonu sağlayan α -selektin, e-selektin gibi moleküllerin üretimlerini azaltarak lökositlerin kemotaksisini engellemiş olur. Fibroblastların sentezlediği kollagenin, ekstraselüler boşluğa transportunu bozarak intraselüler fibriler yapıların hareketlerini kısıtlar, mitoz bölünmeyi bozar ve amiloidin fibriller yapılar halinde depolanmasını engeller. Bütün bu etkilerin sonucunda AAA hastalığındaki poliserözit atakları proinflamatuvar safhadayken engellenmiş olur (2, 28, 131-133).

Düzenli kolşisin tedavisi ile AAA ataklarının sayısının şiddetinin ve sıklığının azalmasının yanı sıra, hastalığın en korkulan komplikasyonu olan amiloidozun da engellendiği tespit edilmiştir (49). Renal amiloid birikiminin ilk bulgusu olan proteinürinin kolşisin tedavisi ile düzeldiğini bildiren yayınlar mevcuttur (72, 126, 131).

AAA hastalığında 0.02-0.03 mg/kg/gün (en fazla 2 mg/gün) kolşisin kullanımı ile AAA atakları hastaların % 90'ında engellenmektedir (11). % 65 tam remisyon, % 30 kısmi remisyon sağlanmakta ve sadece % 5 hastada kolşisin

tedavisine yanıt alınamamaktadır (26, 28, 63). Pratik olarak 5 yaş altında ≤ 0.5 mg/gün, 5-10 yaş arasında 1 mg/gün, 10 yaş üstü çocuklarda ise 1.5 mg/gün 2 veya 3 e bölünmüş dozlarla verilmesi önerilmektedir. Doz arttırılması gerektiğinde günde 0.25 mg arttırılarak en fazla günde 2 mg'a çıkılmalıdır. Böbrek nakli öyküsü olan veya biyopsi ile amiloid birikimleri gösterilen çocuk hastalarda bu şekilde yüksek doz kolşisin kullanımı gerekmektedir. Tedaviye tam uyum sağlanarak aralıksız devam etmek gerekir. Sadece ataklar sırasında kolşisin kullanımı uygun değildir. AAA hastalarının kolşisin tedavisini tüm hayatları boyunca kullanmaları gerekmektedir. Tedaviye verilen aralar sonucunda ataklar tekrar görülecek ve amiloid birikimi devam edecektir. Amiloid gelişiminin engellenmesi için gerekli minimum kolşisin dozu 1 mg'dır (12, 131). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve GFR'nin 10 ml/dk'nın altına düştüğü ağır böbrek yetmezliği durumlarında doz % 50 azaltılabilir (49, 62, 131).

Kolşisin yan etkileri genellikle iyi tolere edilir. İshal, bulantı ve kusma en sık görülen yan etkileridir. Laktoz intolerasına bağlı dispeptik yakınmalar, miyopatik ve nöropatik şikayetler, sperm hareket kabiliyetinde azalma, kemik iliği yan etkilerine bağlı pansitopeni ve nadiren cilt döküntüsü görülebilmektedir. Bu yan etkiler geri dönüşümlüdür, doz azaltılınca veya ilaç kesilince normale dönmektedir. İshal ortaya çıktığında günlük doz azaltılır, ishal geçtiğinde doz tekrar aynı seviyeye çıkarılır (50). Kolşisin kullanımı ile kalıcı fertilizasyon yeteneğinde azalma olmadığı, düşük ve ölü doğum oranlarında artış olmadığı gösterilmiştir. Gebelikte de kullanımını destekleyici çalışmalar mevcuttur. Çocukların büyümesi ile arasında olumsuz bir ilişki saptanmamıştır (45, 61, 62, 72).

Kolşisin kullanımına bağlı miyopati kas enzimlerinin yükselmesi, elektromiyografide (EMG) miyopatik patern, ve anormal spontan aktivite görülmektedir. Kas biyopsisinde otofajik vakuoller ve lizozomal agregasyonlar görülmektedir. Kolşisin tedavisi kesildikten sonra 4-6 saat içinde bulgular düzelir (51).

AAA hastalığında kadınlarda menstruel sikluslarla ilgili hormonal değişikliklerin inflamatuvar süreçleri tetiklemek suretiyle AAA hastalığı ataklarını tetiklediği düşünülmektedir. Özellikle östrojenin de hücrelerde tubulin sentezini inhibe ederek ve adezyon moleküllerini azaltarak etki ettiği, menstrüel döngü sırasında östrojen miktarının azalması sonucunda AAA ataklarının tetiklendiğini

gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca, kolşisin ve estrogenin, karaciğerde aynı sitokromal enzimler (sitokrom 3A4) tarafından metabolize olması da menstrüel sıklıslarda azalan östrojen miktarı sonucunda kolşisinin metabolizmasının hızlanması ve koruyucu etkisinin azalması da bu düşünceyi desteklemektedir. Bütün bu veriler ışığında AAA hastalarında perimenstüel periyotta oral kontraseptif ilaç kullanımı ile östrojen seviyelerinin korunması veya menstrüasyon sırasında kolşisin dozunun artırılması gerekebilmektedir. Bu şekilde ataklarının daha kolay kontrol altına alınmaları sağlanmaktadır (134, 135).

Gebelerde tüm gebelik boyunca 0,5-1 mg/gün dozunda kolşisin tedavisinin devam etmesi AAA hastalığı ataklarının engellenmesinde elimizdeki en önemli silahtır. Önceden gebelikte kolşisin kullanımının olumsuz etkilerinin amniyosentez ile takip edilmesi tavsiye edilse de; geniş vaka serilerinde yapılan çalışmalar sonucunda antenatal takiplerde kromozomal anomali riskinin artmadığı tespit edilmiştir. Bu yüzden şüpheli olgular dışında rutin amniyosentez önerilmemektedir. AAA hastalığındaki atakların kontrol edilmesi, abortusların engellenmesi ve amiloidozun önlenmesi açısından konsepsiyondan itibaren tüm gebelik boyunca düzenli kolşisin kullanılması tavsiye edilmektedir (131, 136-138).

Kolşisinin 7 mg/gün üzerinde kullanımı ve kolşisinin serum düzeyinin 5 ng/ml üzerine çıkarılması durumunda kolşisin toksikasyonu görülür. Kemik iliği yetmezliği, kalp yetmezliği, akut respiratuar distres sendromu, akut oligürik böbrek yetmezliği ve çeşitli metabolik anormallikler görülebilir. İntravenöz kolşisin tedavisi de yüksek toksisite riskine sahiptir, bu yüzden önerilmez. Kolşisinin yaklaşık % 50'si plazma proteinlerine bağlanmakta olup, dağılım hacmi geniştir. Bu nedenle Tedavisinde hemodializ, periton diyalizi ve exchange transfüzyon etkili değildir. Spesifik bir antidotu yoktur. İlk 1 saat içinde gastrik lavaj ve destek tedavisi önerilmektedir (131, 139, 140, 141).

AAA hastalığı atakları esnasında antipiretik, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, hidrasyon ve klinik takip önerilmektedir. Ataklar sırasında kolşisin tedavisinin artırılması da yaygın bir klinik uygulama olmasına rağmen, şikayetleri azaltıcı etkisi izlenmemiştir (131, 142).

Kolşisin tedavisine dirençli durumlarda (% 5), talidomid, interferon alfa, anti-TNF (etanercept, infliximab), anti-IL-1 (anakinra) ve selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) gibi ilaçların yarar sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

İnterferon alfa ile atak şiddetinin ve süresinin azaldığına dair veriler bulunmaktadır. SSRI, depresyona ve stres gibi AAA hastalığı ataklarını ve tetikleyici faktörleri azaltarak atak sayısını azaltabilir (53, 142-144).

Kolşisin tedavisi AAA hastalığında halihazırda en etkili ve güvenilir tedavi seçeneğidir ve hastalıkla ilgili komplikasyonları önemli derecede azaltmaktadır (131).

2.2. Elektroensefalografi

Serebral biyoelektriksel aktivitenin saçlı deriye yapıştırılan elektrotlar tarafından kaydedilmesine elektroensefalografi (EEG) denilmektedir. İlk olarak 1887 yılında, hayvan deneyleriyle beyindeki elektriksel aktivite Caton tarafından gösterilmiştir. İnsan beyindeki elektriksel aktivite kaydı ise ilk kez Berger tarafından 1924 yılında yapılmıştır. Bu tarihlerden itibaren yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda pek çok nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklarda, emosyonel durumlarda ve sistemik hastalıkların nörolojik tutulumlarında, çeşitli EEG bulguları elde edilmiştir (145, 146).

Uygun ilaçlarla veya spontan uyku sırasında yapılan EEG tetkiki ise uyku aktivasyonlu EEG olarak adlandırılmaktadır. Uyanıklık döneminde ve hızlı göz hareketlerinin görüldüğü uykunun REM döneminde biyoelektrik patoloji baskılanmaktadır. Ancak, uykunun non-remdönemi patolojik biyoelektriksel aktiviteleri ortaya çıkartma açısından oldukça anlamlı olabilir (147).

EEG değerlendirilmesi sırasında elektriksel dalgaların sıklıkları ve boyutları görsel olarak yorumlanır ve kategorize edilir. Elektriksel aktivitelerdeki patolojiler epileptiform aktiviteler ve epileptiform olmayan anormal aktiviteler olarak iki ana başlık altında incelenir (148, 149).

2.2.1.Epileptiform aktiviteler

Diken, keskin, çoklu diken, hızlı diken, diken ve beraberinde yavaş dalga kompleksleri, yavaş diken ve dalga kompleksleri olarak sınıflandırılmaktadır.

2.2.2. Epileptiform olmayan anormal aktiviteler

Fokal asimetri, fokal yavaş dalgalar, jeneralize yavaş dalgalar, anormal teta ritimleri, asimetrik zemin ritmi, disorganize zemin ritmi şeklinde ifade edilir (148,149).

Yapılan bazı araştırmalarda epilepsi dışında, serebrovasküler hastalıklar, serebral vaskülitler ve anksiyete bozuklukları gibi hastalıklarda da EEG bozuklukları tespit edilmiştiri. Ayrıca kronik karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve astımda, çeşitli EEG anormalliklerinin bulunduğunu gösterilmiştir (81, 87, 107, 150-152).

Bazı alışmalarda AAA hastalığında epileptiform olmayan EEG anormallikleri bildirilmiştir. AAA hastalığını bir sunuş şekli olduğu dūřünölen HSP'dede yavaş dalga ve keskin dalga paroksizmleri gibi anormal EEG bulguları tespit edilmiştir (87, 81).

Yapılan alışmalar febril konvulsiyon (FK) ve idiyopatik epilepsinin genetik temelleri olduğunu desteklemektedir. Özellikle FK öyküsü olan hastaların birinci derece akrabalarında FK sıklığı % 34, tüm akrabaları göz önünde bulundurulduğunda bu oranın % 25- 40 şeklinde olduğu ifade edilmektedir. Yapılan başka bir araştırmada FK öyküsü olan bir çocukların sadece % 44'ünde aile öyküsünün olmadığı bildirilmiştir (153, 154, 155).

Epilepsinin etyolojisine % 40 oranında genetik katkının mevcudiyeti tespit edilmiştir (156). Özellikle ailevi epileptik sendromlarda nesilden nesile aktarılan genetik serebral yapısal bozukluklar ve ilgili gen bölgeleri tespit edilmiştir (157) . Epilepsi ve febril konvulsiyonda aile öyküsü ve genetik analizler, üzerinde sıkça durulan konulardır. AAA hastalığının tetiklediği serebral amiloidoz ve sistemik otoinflamatuvar süreçler bu hastalıkların sıklığı arttırabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.3. Onamlar

Bu çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (05.01.2017 tarih ve 03 sayılı etik kurul onayı) onay alınmıştır. Çalışmamız ayrıca Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında Bilimsel Araştırma Fonu tarafından (2017.08.23.1176 numaralı Bilimsel Araştırma Projesi) desteklenmiştir.

Tüm çocukların anne veya babalarına çalışmanın amacına dair bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş onam formu ile yazılı imzaları alınmıştır. Veriler gizlilik ve evrensel etik ilkeler göz önünde bulundurularak saklanmıştır.

3.1. Olgu Seçimi

3.1.1. Vaka Grubu Seçimi

Çalışmamız, Ocak 2017 ile Aralık 2017 tarihleri arasında yapılmıştır. Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine gelen çocuklar seçilmiştir. Tel Hashomer Kriterleri'ne göre ailesel Akdeniz ateşi tanısı olan ve tedavi başlanan 6-18 yaş arası, gen mutasyonları saptanmış 45 çocuk, vaka grubu olarak alınmıştır. Çocukların ek kronik hastalıklarının olmamasına özen gösterilmiş, febril veya afebril konvülsiyon öyküleri bilinmeyen çocuklar alınmıştır.

3.1.2. Kontrol Grubu Seçimi

Ocak 2017 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği ile Çocuk Nörolojisi Polikliniğine gelen tekrarlayan karın ağrısı, eklem ağrısı ve ateşlenmeleri olmayan, kronik hastalıkları olmayan ve febril veya afebril konvülsiyon öyküleri bilinmeyen 45 çocuk, sağlıklı kontrol grubu olarak alınmışlardır. Kontrol grubu seçiminde uluslararası kabul görmüş kriterlere göre ailesel Akdeniz ateşi tanısı konmamış, sağlıklı olduğu düşünülen çocukların olmasına özen gösterilmiştir. Tip 1 ve tip 2 istatistiksel hata oranları azaltmak için özellikle bu şekilde hasta seçimi yapılmıştır.

3.1.3.Dışlama Kriterleri

1. Altı yaşın altıçocuklar ve onsekiz yaşın üstü hastalar
2. Kontrol grubunu seçerken ailesel Akdeniz ateşi hastalığı klinik tanısı olan, ailesel Akdeniz ateşi için genetik analiz yapılmış olup mutasyon tespit edilmiş, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı atakları olan, konvülsiyon öyküsü bilinen ek nörolojik hastalığı ve kronik hastalığı olan çocuklar,
3. Diğer kronik hastalıkları olan çocuklar çalışmaya alınmamıştır.

3.2.Değişkenlerin Tanımlanması

3.2.1. Öykü

Tüm çocukların demografik özellikleri önceden oluşturulmuş formlar ile sorgulanmıştır.

Kişisel öyküleri, ailesel Akdeniz ateşi ve konvülsiyon açısından sorgulanmıştır. Vaka grubunda, AAA hastalığına yönelik tanı düzeyi, tutulum yeri, tanı süresi, kolşisin kullanım durumu, kolşisine ne zaman başlandığı ve ne kadar süredir kolşisin kullandığı, kullandığı kolşisinin yaşına göre uygun dozda olup olmadığı, kolşisin tedavisine yanıtı sorgulanmıştır. Buna göre 5 yaş altında ≤ 0.5 mg/gün, 5-10 yaş arasında 1 mg/gün, 10 yaş üstü çocuklarda ise 1.5 mg/gün kolşisin kullanması gerekmekte olup, hastaların kullandıkları ilaç miktarı yaşına göre düşük, normal veya yüksek olarak kategorize edilmiştir (12, 131).

MEFV gen mutasyon durumu, kaç mutasyon çalışıldığı, mutasyon tipi, polimorfizm mevcudiyeti araştırılmıştır. Kontrol grubunda da çocuklar ailesel Akdeniz ateşi klinik kriterleri için sorgulanmıştır.

Her iki grup için konvülsiyon öykülerinde, nöbet geçirip geçirmediği, ilk nöbetini kaç yaşında geçirdiği, toplam kaç nöbet geçirdiği, nöbete ateşin eşlik edip etmediği, nöbetin süresi ve özelliği, basit veya komplike ateşli nöbet mevcudiyeti, nöbet sonrası uyku hali ve halsizlik varlığı ve süresi, antiepileptik ilaç kullanımı sorgulanmıştır.

Ateşli nöbet; nöbet anında veya nöbete eşlik eden 24 saat içinde vücut sıcaklığının 38°C'nin üzerine çıktığı ve eşlik eden santral sinir sistemi enfeksiyonu, metabolik hastalık, akut sistematik bir bozukluğun olmadığı nöbetler.

Basit ateşli nöbet; fokal özelliği olmayan, nöbet sonrasında halsizlik ve uyku hali ve nörolojik bulgusu olmayan, 15 dakikadan kısa süren, aynı hastalık sırasında ve 24 saat içinde tekrar etmeyen nöbetler olarak tanımlanmıştır (158).

Komplike ateşli nöbet; fokal nöbet özelliği olan, 15 dakikadan daha uzun süreli, aynı hastalık sırasında veya 24 saat içinde tekrarlayıcı olan, 6 aydan küçük ve 5 yaşından büyük çocuklarda görülen nöbetlerdir (158).

Sigara kullanımının sağlıklı bireylerde elektroensefalografik değişiklikler yaptığı, örneğin teta ve alfa dalgalarını voltajlarını azalttığı, sigara bağımlılarının yoksunluk durumunda ise alfa dalga frekanslarının arttığı tespit edilmiştir. Sigara duman maruziyetinin EEG'değişikliklerine etkisinin ortaya konulması açısından, çalışmamızda sigara maruziyeti her iki grupta da sorgulanmıştır (159-161).

Aile öyküsünde ebeveyn akrabalığı, AAA hastalığı varlığı, kolşisin kullanan akrabalarının varlığı, AAA olan akrabasının varlığı, varsa derecesi, kolşisin kullanan akrabasının varlığı ve varsa derecesi, böbrek hastalığı, nörolojik hastalık, epilepsi ve febril konvülsiyon öyküsü olan akrabalarının varlığı, varsa dereceleri sorgulanmıştır. Aile öyküsünde nörolojik hastalık, "Ailenizde veya akrabalarınızda beyin damar tıkanıklığı, felç, nöbet, ateşli nöbet, migren veya baş ağrısı, olan var mı?" şeklinde ayrıntılı olarak sorugulanmıştır. Tüm olgularda akrabalık dereceleri birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarında olup olmadıkları ayrı ayrı sorgulanmıştır.

3.2.1. Ölçümler ve Fiziksel İnceleme

Çocukların vücut ağırlığı (kg) ve boy (cm) ve baş çevresi (cm), kan basıncı (mmHg) eğitimli araştırmacı tarafından ölçüldü. Vücut ağırlığı ve boy ölçümünde elektronik ağırlık ölçer (SECA® model 767, Almanya) ve boy ölçer (SECA® model 220, Almanya) kullanıldı. Ağırlık ölçüleri çocukları hafif giysili ve çıplak ayaklı iken yapıldı. Boy ölçümleri çocuklar çıplak ayaklı, ayakları birleştirilerek, başın arkası, sırt ve kalça aynı hizada tutulmasına özen gösterilerek yapıldı. Büyüyorum® adlı bilgisayar programı kullanılarak vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi standart sapma (z) skorları hesaplandı. Kan basıncı değerleri standardizasyonu için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerinin kullanıldığı Microsoft Office® tabanlı Excell işlemcisi ile persentil değerleri hesaplandı (162-165).

3.2.2. Laboratuvar İncelemeleri

Otomasyon sisteminde mevcut olan tetkikleri kullanılmıştır. Çocuklardan çalışma amacıyla ek test veya testler istenmemiştir. Buna göre; tam kan sayımı (çalışma esnasındaki atak döneminde olmayan, en yakın beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve hemogloblin değeri), C-reaktif protein (CRP, en yüksek değeri), fibrinojen (en yüksek değeri), sedimentasyon (en yüksek değeri), serum amiloid-A (SAA, en yüksek değeri), açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin (çalışmaya en yakın atak dışındaki değeri), alanin aminotransferaz (ALT, en yüksek değeri), aspartat aminotransferaz (AST, en yüksek değeri), kalsiyum (kış değeri), fosfor (kış değeri), parathormon (PTH, kış değeri), yirmibeş hidrosi vitamin-D (25-OH D, kış değeri), idrar dansitesi (ortalama değeri), idrarda glukoz, protein ve kırmızı küre sayısı, spot idrar protein/kreatinin oranı tetkikleri değerlendirilmiştir. Tüm vakalarda sabah ilk idrarda protein/kreatinin oranları temin edilemediği için, anlık spot idrarda protein/kreatinin düzeylerine bakılmıştır.

3.2.2. Elektroensefalografi İncelemeleri

Çalışmamızda tüm çocuklara uyku aktivasyonlu elektroensefalografik (EEG) değerlendirme yapılmıştır. Çocukların elektroensefalografik değişiklikleri ortaya çıkarmak için çekim esnasında uyumaları sağlanmıştır. Uyumaları için çocuklar bir gece önceden uykusuz bırakılmışlardır. Herhangi bir ilaç verilmemiştir. EEG çekimi sırasında günlük kullanılan kolşisin dozu kaydedilmiştir. Atağı ortaya çıkarabileceği için çekim esnasında kolşisin kesilmemiştir. EEG çekimi; ailesel Akdeniz ateşi hastalarında atak harici bir dönemde yapılmış olup, ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı gibi yakınmaların doğrudan EEG bozukluklarına yol açmaları önlenmiştir.

EEG çekimi hastanemizin Çocuk Nörolojisi Elektroensefalografi Laboratuvarında, digital elektroensefalografi cihazı ile (Nihon Kohden® Neurofax model EEG-1200, Japonya) deneyimli sağlık personelleri ve doktor gözetiminde yapılmıştır.

Anormal aktivite bölgesinin hangi hemisferde lokalize olduğu kaydedildi. Sağ ve sol hemisfer olarak sınıflandı. Anormal aktivitelerin hemisfer içerisindeki bölgeleri de kaydedildi. Buna göre anormalliğin saptandığı bölgeler; sentrotemporal,

frontosantral, frontotemporal, posterior, jeneralize, bilateral sentrotemporal, bilateral frontosantral, bilateral posterior, olarak sınıflandı.

EEG değeriendirilmesi sırasında elektriksel dalgaların özellikleri göz önünde bulunduruldu. Dalga sıklıkları ve boyutları görsel olarak yorumlanıp, sınıflandırıldı. Bulgular normal, epileptiform olmayan anormal ve epileptiform anormal şeklinde ifade edildi.

Epileptiform aktiviteler; diken (spike), keskin (sharp), çoklu diken, hızlı diken, diken ve beraberinde yavaş dalga (SW, slow wave) kompleksleri, yavaş diken ve dalga kompleksleri olarak değeriendirildi (148, 149). Epileptiform olmayan anormal paternler ise fokal asimetri, fokal yavaş dalgalar, jeneralize yavaş dalgalar, anormal alfa ve teta ritimleri, asimetrik zemin ritmi, disorganize zemin ritmi ise olarak ifade edildi (148, 149).

3.5.İstatistiksel Değeriendirme

Güç Analizi G Power 3.1.2 programı ile yapılmıştır. Buna göre orta etki büyüklüğü 0.5, güç %80 ve alfa hata olasılığı % 5 olarak iki grup ortalamalarının karşılaştırılması için grup başına yaklaşık 45 vaka alınması gerekmektedir.

Tanımlayıcı istatistiksel değeriendirmede sınıfsal veriler sayı ve yüzde değeriileri ile, sayısal veriler minimum ve maksimum, ortalama ve standart sapma değeriileri ile ifade edildi.

Çıkarımsal istatistik değeriendirmede sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı basıklık ve çarpıklık değeriilerinin -2 ve +2 standart sapma aralığında olmasıyla anlaşıldı (166). Sayısal verilerin dağılımı Gaussian dağılıma uyuyor ise grup ortalama değeriilerinin karşılaştırılması için Student t testi, normal dağılıma uymuyor ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Sınıfsal veriler için grup karşılaştırmalarında ki kare veya z testi kullanıldı. Sayıların 5 veya az olması durumunda Fisher Freeman exact testi ile belirlenmiş anlamlılık değeri, diğeri durumlarda Pearson ki-kare testi ile belirlenmiş anlamlılık değeri kullanıldı. Üç grup arasındaki parametrik değeriilerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyuyor ise One-Way ANOVA, uymuyor ise veya veri sayısı 30'un altında ise Kruskal-Wallis testi yapıldı.

Vaka ve kontrol grubundan elde edilen veriler IBM ® Statistical Package for Social Sciences® for Windows®, (SPSS 20.0 sürümü, ABD) programı ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.



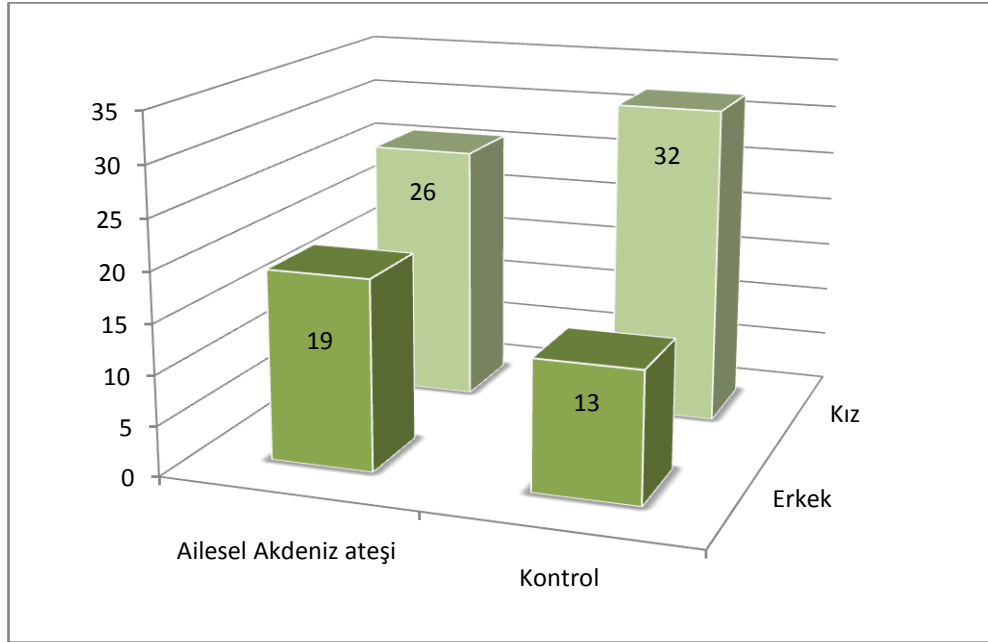
4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan toplam 90 çocuğun 45 tanesi hasta grubu ve diğer 45 tanesi ise kontrol grubuydu. Bu hastalar ait demografik veriler şekil 4.1.1 ve tablo 4.1.8'de verilmiştir. Buna göre AAA hastalığı olan 45 çocuğun 19 tanesi (% 42.2) erkek, 26 tanesi (% 58.8) kızdı. Kontrol grubundaki 45 çocuğun 13 tanesi (% 28.9) erkek, 32 tanesi (% 71.1) kızdı. Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.271$).

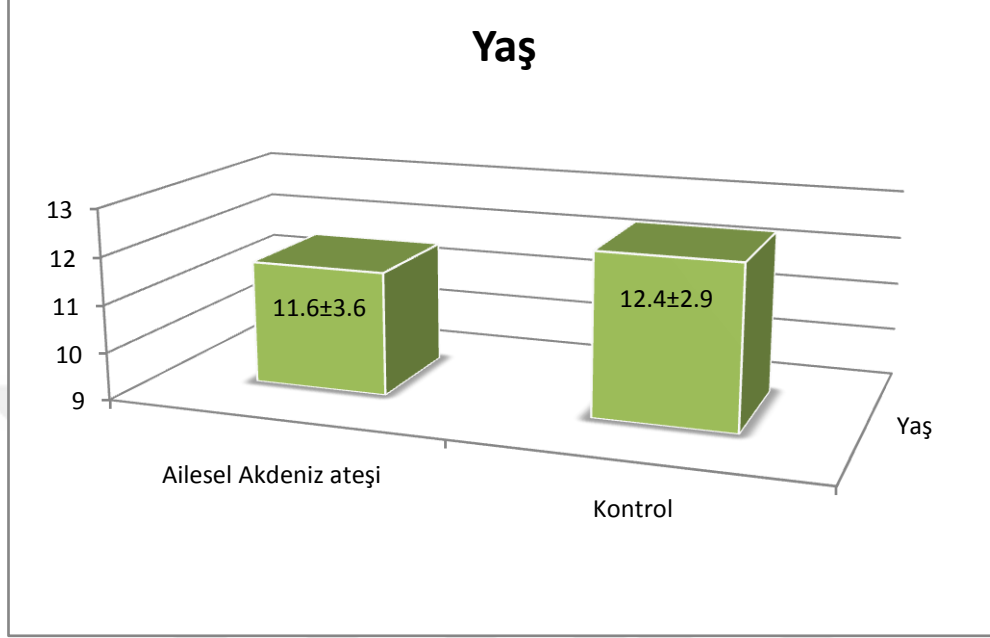
Tablo 4.1.8. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş özellikleri

	Ailesel Akdeniz ateşi (n=45)	Kontrol grubu (n=45)	P değeri
Cinsiyet (Kız / Erkek)			
N (%)	26 / 19 (58.8 / 42.2)	32 / 13 (% 71.1 / 28.9)	0.271
Yaş (yıl) ortalama \pm standart sapma	11.6 \pm 3.6	12.4 \pm 2.9	0.02



Şekil 4.1.1. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları ($p=0.271$)

Vaka grubundaki 45 hastanın yaş ortalaması 11.6 ± 3.6 yıl, kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 12.4 ± 2.9 yıldır. Buna göre AAA hastalığı olan çocukların yaş ortalamaları kontrol grubuna anlamlı olarak düşüktü ($p=0.02$).



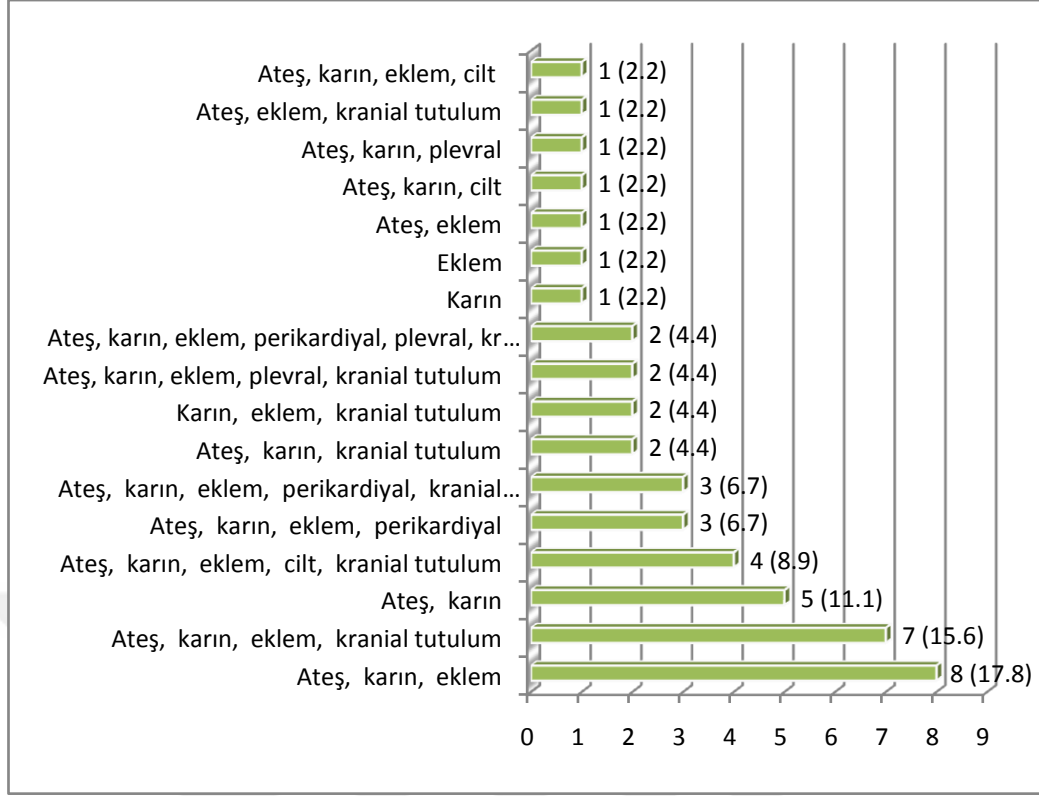
Şekil 4.1.2. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun yaş ortalaması ve standart sapmaları ($p=0.02$)

4.2.Öykü

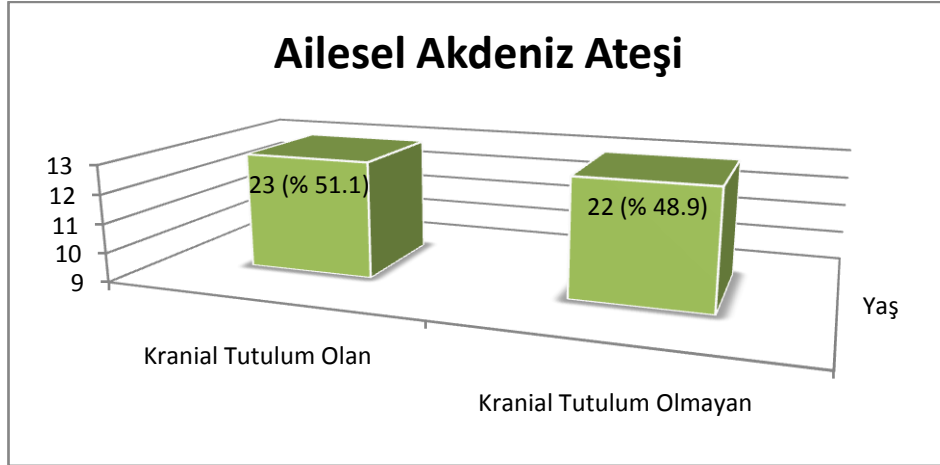
4.2.1.Tutulum Yeri

AAA hastalığı olan hastaların tutulum yerleri şekil 4.1.3'te verilmiştir. Buna göre toplam 23 hastada (% 51.1) kranial tutulum tespit edilmiş ve bunun tamamının baş ağrısı şeklinde gelişen AAA hastalığı atakları olduğu ifade edilmiştir. Ailesel Akdeniz ateşi olan bir hastada çalışma nedeniyle çekilen elektroensefalografinin belirgin bozuk olması sonucunda kranial manyetik rezonans görüntülemesi yapılmış, sol serebellar agenezi tespit edilmiştir.

Kranial tutulum ve mutasyon sayısı ile elektroensefalografik değişiklikler arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p=1.0$). Mutasyon sayısı ile elektroensefalografik bozukluklar arasında da anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p=0.452$).



Şekil 4.1.3. Ailesel Akdeniz ateşi hastalık tutulum yeri sıklığı ve yüzdesi

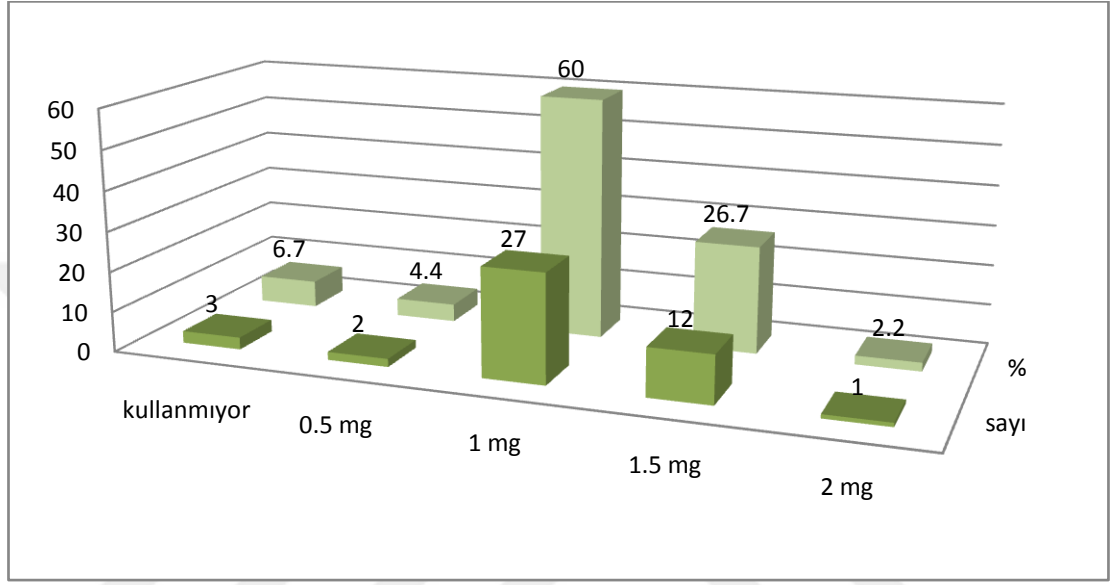


Şekil 4.1.4. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında kranial tutulum

Ailesel Akdeniz ateşi olan grupta hastaların 23 tanesinin (% 51.1) semptomlarına kranial tutulum yakınmaları eşlik etmekteydi. AAA hastalığında kranial tutulum Şekil 4.1.4 ifade edilmiştir.

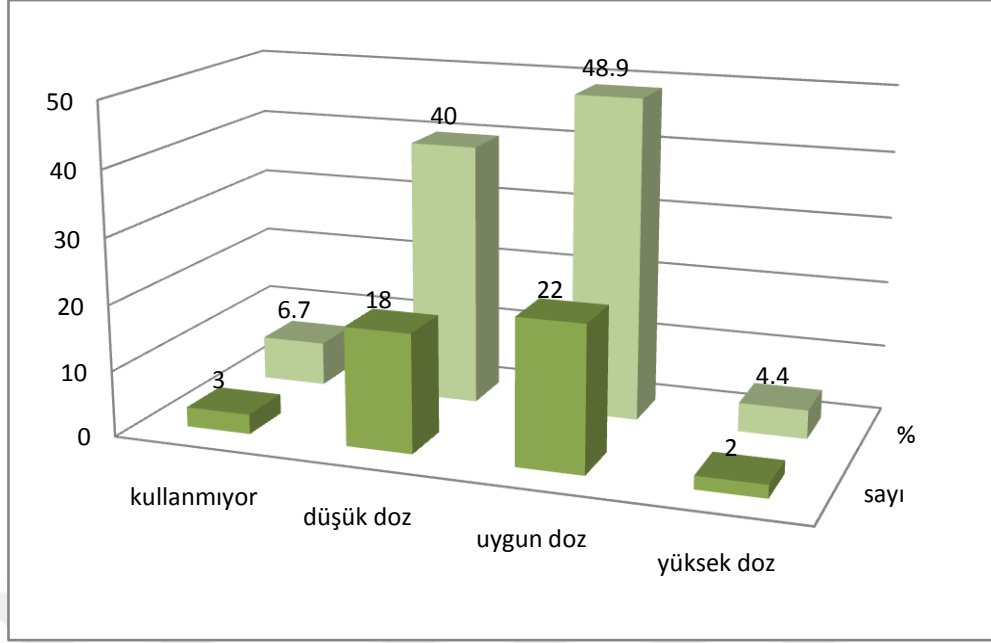
4.2.3.Kolşisin Kullanma Öyküsü

Vaka grubundaki 45 hastanın çalışma esnasında 2 tanesi (% 4.4) günde 1 tablet (0.5 mg), 27 tanesi (% 60) günde 2 adet (1 mg), 12 tanesi (% 26.7) günde 3 adet (1.5 mg), 1 tanesi (% 2.2) günde 4 adet (2 mg) şeklinde kolşisin kullanıyordu. Üç hasta ise (% 6.7) kolşisin kullanmıyordu. Kolşisin kullanım durumu Şekil 4.1.5 'te ifade edilmiştir.



Şekil 4.1.5. Ailesel Akdeniz ateşinde kolşisin kullanımı

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında, hastaların 3 tanesi (% 6.7) kolşisin kullanmıyorken, 18 tanesinin (% 40) yaşına göre düşük doz kullandığı, 22 tanesinin (% 48.9) yaşına göre uygun doz kullandığı ve 2 tanesinin (% 4.4) yaşına göre yüksek doz kullandığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.1.6. Ailesel Akdeniz ateşinde yaşa göre kolşisin dozu

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığı olup, kranial tutulum şikayeti olan ve kranial tutulum şikayeti olmayan hastalar kolşisin kullanımı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($p= 0.517$).

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığı olan grupta kolşisin kullanımı ile elektroensefalografik anormallik ilişkisi incelendiğinde, kolşisin kullanımı ile elektroensefalografik anormallikler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0.632$).

4.2.4.AAA Mutasyon Durumu

Çalışmamızda AAA hastalığında mutasyon durumunu gösterir tablo aşağıda verilmiştir (Tablo 4.1.9).

Tablo 4.1.9. Ailesel Akdeniz ateşi mutasyon durumu

Pozitif mutasyon sayısı	Toplam çalışılan mutasyon sayısı	Polimorfizm Sayısı	Mutasyon
2	5 mutasyon	0	E148Q,E148Q
2	23 mutasyon	0	M694V, M694V
2	12 mutasyon	0	M694V, M694V
2	tüm gen dizi analizi	3	R202Q, R202Q
2	8 mutasyon	0	R202Q, R202Q
2	23 mutasyon	0	R202Q, R202Q
2	23 mutasyon	0	R202Q, R202Q
2	13 mutasyon	0	R202Q, R202Q
2	tüm gen dizi analizi	8	R202Q, R202Q
2	tüm gen dizi analizi	4	V726A, V726A
2	tüm gen dizi analizi	7	V726A, V726A
2	23 mutasyon	0	E148Q, M680İ
2	23 mutasyon	0	E148Q, M680İ
2	tüm gen dizi analizi	0	E148Q, V726A
2	23 mutasyon	0	R202Q, A744S
2	23 mutasyon	0	R202Q, E148Q
2	tüm gen dizi analizi	0	R202Q, E148Q
2	tüm gen dizi analizi	7	R202Q, G304R
2	13 mutasyon	0	R202Q, M680İ
2	13 mutasyon	0	R202Q, M694V
2	23 mutasyon	0	R202Q, M694V
2	23 mutasyon	0	R202Q, M694V
2	23 mutasyon	0	R202Q, M694V
2	23 mutasyon	0	R202Q, M694V
2	23 mutasyon	0	R202Q, M694V
2	8 mutasyon	0	R202Q, M694V
2	8 mutasyon	0	R202Q, M694V
2	tüm gen dizi analizi	0	R202Q, M694V
2	tüm gen dizi analizi	3	R202Q, M694V
3	13 mutasyon	0	R202Q, R202Q, M694V
3	23 mutasyon	0	R202Q, R202Q, M694V
3	23 mutasyon	0	R202Q, M694V, M680İ
3	tüm gen dizi analizi	7	R202Q, M694V, M680İ
3	tüm gen dizi analizi	8	R202Q, M694V, M680İ
3	tüm gen dizi analizi	0	R202Q, M694V, M680İ
3	tüm gen dizi analizi	8	R202Q, M694V, V726A
4	tüm gen dizi analizi	7	R202Q, R202Q, M694V, M694V
4	12 mutasyon	0	R202Q, R202Q, M694V, M694V
4	23 mutasyon	0	R202Q, R202Q, M694V, M694V
4	23 mutasyon	0	R202Q, R202Q, M694V, M694V
4	23 mutasyon	0	R202Q, R202Q, M694V, M694V
4	23 mutasyon	0	R202Q, R202Q, M694V, M694V

4	8 mutasyon	0	E148Q, E148Q, R202Q, M694V
4	tüm gen dizi analizi	3	P369S, P369S, R408Q, E148Q,
6	tüm gen dizi analizi	1	P369S, P369S, R408Q, R408Q, E145Q, R202Q

Çalışmamızda AAA hastalığı mutasyon sıklıkları tabloda ifade edilmiştir. Buna göre çalışmamızda en sık görülen mutasyon R202Q ve M694V bileşik heterozigot mutasyonudur. Ayrıca toplamda, 45 kişilik hasta grubunda, 36 hastada (% 80) R202Q ve 26 hastada (% 57.7) M694V mutasyonları tespit edilmiştir. En sık görülen bu iki mutasyonda kranial tutulum sıklıkları Tablo 4.1.10'da ifade edilmiştir. Buna göre mutasyon sıklıkları ile kranial tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi tespit edilmemiştir.

Tablo 4.1.10. En sık görülen mutasyonlarda kranial tutulum sıklığı

	Kranial Tutulum Olan N (%)	Kranial Tutulum Olmayan N (%)	Toplam	P değeri
R202Q	19 (52.7)	17	36 (80)	0.722
M694V	13 (50)	13	26 (57.7)	0.551

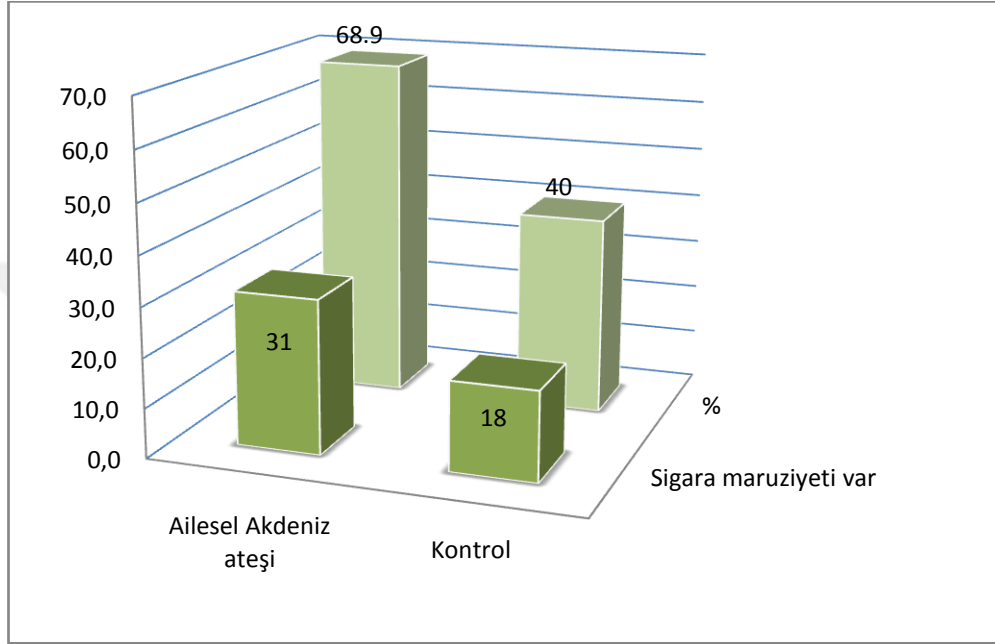
Tablo 4.1.11. Akdeniz ateşi hastalarının mutasyon sıklığı

Mutasyon Tipi	N (%)
R202Q homozigot	6 (13.3)
V726A homozigot	2 (4.4)
E148Q homozigot	1 (2.2)
M694V homozigot	2 (4.4)
R202Q homozigot, M694V homozigot	6 (13.3)
R202Q heterozigot, G304R heterozigot	1 (2.2)
R202Q heterozigot, A744S heterozigot	1 (2.2)
R202Q heterozigot, M680İ heterozigot	1 (2.2)
E148Q heterozigot, V726A heterozigot	1 (2.2)
R202Q heterozigot, M694V heterozigot	10 (22.2)
R202Q heterozigot, E148Q heterozigot	2 (4.4)
R202Q homozigot, M694V heterozigot	2 (4.4)
E148Q heterozigot, M680İ heterozigot	2 (4.4)
R202Q heterozigot, M694V heterozigot, V726A heterozigot	1 (2.2)
R202Q heterozigot, M694V heterozigot, M680İ heterozigot	4 (8.9)
R202Q heterozigot, M694V heterozigot, E148Q homozigot	1 (2.2)
P369S heterozigot, R408Q heterozigot, E148Q heterozigot	1 (2.2)
P369S homozigot, R408Q homozigot, E145Q heterozigot, R202Q heterozigot	1 (2.2)
Toplam	45 (100)

4.2.5.Sigara Maruziyeti

Vaka grubundaki 45 hastanın 31 tanesi (% 68.9) sigara dumanına maruz kalırken, 14 tanesi (% 31.1) sigara dumanına maruz kalmamıştır.

Kontrol grubundaki 18 hastanın (% 40) sigara maruziyeti mevcutken, sigara dumanına maruz kalmayanların sayısı 27 (% 60)'dir.



Şekil 4.1.7. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu sigara maruziyeti sıklığı ve yüzdesi

Vaka ve kontrol grubu arasında sigara temas ve maruziyeti açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.006$). AAA hastalığı olanların, kontrol grubuna göre sigara maruziyetinin anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Hasta grubunda sigara maruziyeti olan 31 hastanın 16 tanesinde kranial tutulum yakınması vardı, bunların 8 tanesinin EEG 'sinde anormallikleri vardı. Buna rağmen sigara maruziyeti ile elektroensefalografik anormallikler ($p=0.425$), anormal dalga beyin lokalizasyonu ($p=0.662$), elektroensefalografik zemin ritmi ($p=0.236$) ve konvülsiyon öyküleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 4.1.12. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu sigara maruziyeti sıklığı ve yüzdesi

	Ailesel Akdeniz ateşi (n=45)	Kontrol grubu (n=45)	P değeri
Sigara Maruziyeti (Var / Yok)	31 / 14	18 / 27	
N (%)	(68.9 / 31.1)	(% 40 / 60)	0.005

4.2.6.Konvülsiyon Öyküsü

Çalışmamızda vaka grubundan 2 (% 4.4) hastanın nöbet öyküsü mevcuttu. Bunların 1 tanesi ateşli, 1 tanesi de ateşsiz nöbeti. Kontrol grubunda is nöbet öyküsü olan hasta yoktu. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu arasında konvülsiyon öyküsü açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.494)

4.2.6.Aile Öyküsü

Tablo 4.1.13. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu aile öyküsü

	Ailesel Akdeniz ateşi (n=45)	Kontrol grubu (n=45)	P değeri
Ebeveyn akrabalığı			
N (%)	2 (4.4)	4 (8.9)	0.676
Ailede ailesel Akdeniz ateşi hastalığı			
N (%)	25 (55.6)	1 (2.2)	0.0001
Ailede kolşisin kullanımı öyküsü			
N (%)	21 (46.7)	1 (2.2)	0.0001
Ailede böbrek hastalığı			
N (%)	13 (28.9)	9 (20)	0.462)
Ailede nörolojik hastalık			
N (%)	18 (40)	15 (33.3)	0.512
Ailede çocukluk çağında ateşli nöbet öyküsü			
N (%)	9 (20)	6 (13.3)	0.396
Ailede epilepsi hastalığı öyküsü			
N (%)	7 (15.6)	5 (11.1)	0.535

Çalışmamızda AAA hastalarının 2 tanesinde (% 4.4) ebeveynler arasında akrabalık varken, kontrol grubunda 4 kişide (% 8.9) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. Ebeveyn akrabalığı ile AAA hastalığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p=0.676). Ebeveynleri arasında akrabalık bulunan tüm çocuklarda ebeveynler arasında 3.derece akrabalık mevcuttu.

AAA hastalığı olan 45 hastanın 25 tanesinde (% 55.6) aile öyküsünde AAA olduğu tespit edilirken; kontrol grubunda sadece 1 çocukta (% 2.2) aile öyküsünde AAA hastalığı mevcuttu. AAA hastaları ile kontrol grubu arasında aile öyküsü açısından anlamlı fark tespit edilmiştir. AAA hastalarının ailelerinde AAA hastalığı

görülme oranı istatistiksel olarak fazladır ($p=0.0001$). AAA hastalığı olan çocukların 2 tanesinde (% 8) 1.derece yakınında, 5 tanesinde (% 20) 2.derece yakınında, 14 tanesinde (% 56) 3.derece yakınında, 2 tanesinde (% 8) 1. ve 2. derece yakınında, 2 tanesinde (% 8) ise 1. ve 3. derece yakınında AAA hastalığı aile öyküsü tespit edilmişti. AAA olmayan 1 çocuğun ise 3.derece yakınında AAA hastalığı mevcuttu.

Çalışmamızda vaka grubundaki 45 hastanın 21 (% 46.7) tanesinde ailesinde kolşisin kullanan birey mevcutken, kontrol grubunda sadece 1 (% 2.2) çocukta ailesinden kolşisin kullanımı mevcuttu. Her iki grup arasında ailede kolşisin kullanımı açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.0001$). AAA hastalarının 1 tanesinin (% 4.2) 1. derece yakınında, 5 tanesinin (% 20.8) 2.derece yakınında, 12 tanesinin (% 50) 3. derece yakınında, 2 tanesinin (% 8.3) 1. ve 2. derece yakınında, 3 tanesinin (% 12.5) 1. ve 3. derece yakınında, 1 tanesinin (% 4.2) ise 2. ve 3. derece yakınında ailede kolşisin kullanımı mevcuttu. Kontrol grubunda ise 1 çocuğun 3. derece yakınında kolşisin kullanımı vardı.

Çalışmamızda AAA hastalığı olan grupta 13 (% 28.9) hastada, kontrol grubunda ise 9 (% 20.0) hastada aile öyküsünde böbrek hastalığı mevcuttu. İstatistiksel olarak böbrek hastalığı aile öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. ($p=0.462$)

Çalışmamızda vaka grubundaki 45 hastanın 18 tanesinde (% 40.0) ve kontrol grubundaki 45 hastanın 15 tanesinde (% 33.3) aile öyküsünde nörolojik hastalık mevcuttu. Her iki grup arasında aile öyküsünde nörolojik hastalık açısından anlamlı fark yoktu. ($p=0.512$)

Çalışmamızda AAA olan 45 hastanın 9 tanesinde (% 20) ve kontrol grubunda olan 45 hastanın 6 tanesinde (% 13.3) aile öyküsünde çocukluk çağında ateşli nöbet öyküsü mevcuttu. Her iki grup arasında aile fertlerinde çocukluk çağında ateşli nöbet öyküsü açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.396$).

Çalışmamızda AAA olan 45 hastanın 7 tanesinde (% 15.6) ve kontrol grubunda olan 45 hastanın 5 tanesinde (% 11.1) aile öyküsünde epilepsi hastalığı mevcuttu. Her iki grup arasında aile fertlerinde epilepsi öyküsü açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.535$).

4.2.7.Fiziksel Veriler

Çalışmamızda her iki grup fiziksel değişkenleri için ayrı ayrı normallik testi yapıldı. Basıklık ve çarpıklık değerlerinin -2 ve +2 arasında olması nedeniyle ağırlık, boy, sistolik ve diastolik tansiyon açısından normal dağılıma uyduğu tespit edildi (166). Bağımsız örneklemeler arasında t testi ile fark analizi yapıldı. Sadece kontrol grubunun baş çevresi normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Hasta grubunda ortalama ağırlık 38.4 ± 15.9 kilogram ve kontrol grubunda 48.6 ± 14.4 kilogram olarak saptandı. Buna göre çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında ortalama ağırlıklar açısından anlamlı fark tespit edildi. Vaka grubunun yaş ortalaması da daha düşük olduğu için ağırlık ortalamasının da anlamlı oranda düşük olduğu tespit edildi ($p=0.002$). Ancak yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş ağırlık Z skorlarına bakıldığında; hasta grubunda ortalama ağırlık z skoru -0.39 ± 0.8 ve kontrol grubunda 0.06 ± 1.3 olarak saptandı. Buna göre her iki grup arasında ağırlık Z skoru açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.175$).

Hasta grubunda ortalama boy 142.3 ± 18.2 cm ve kontrol grubunda 153.9 ± 13.5 cm olarak bulundu. Buna göre çalışmamızda vaka grubunun boy ortalaması kontrol grubundan anlamlı oranda kısa bulundu ($p= 0.001$). Ancak yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş boy Z skorlarına bakıldığında; hasta grubunda ortalama boy z skoru -0.31 ± 0.7 ve kontrol grubunda 0.01 ± 1.2 olarak tespit edildi. Her iki gruptaki boy Z skorları arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.142$).

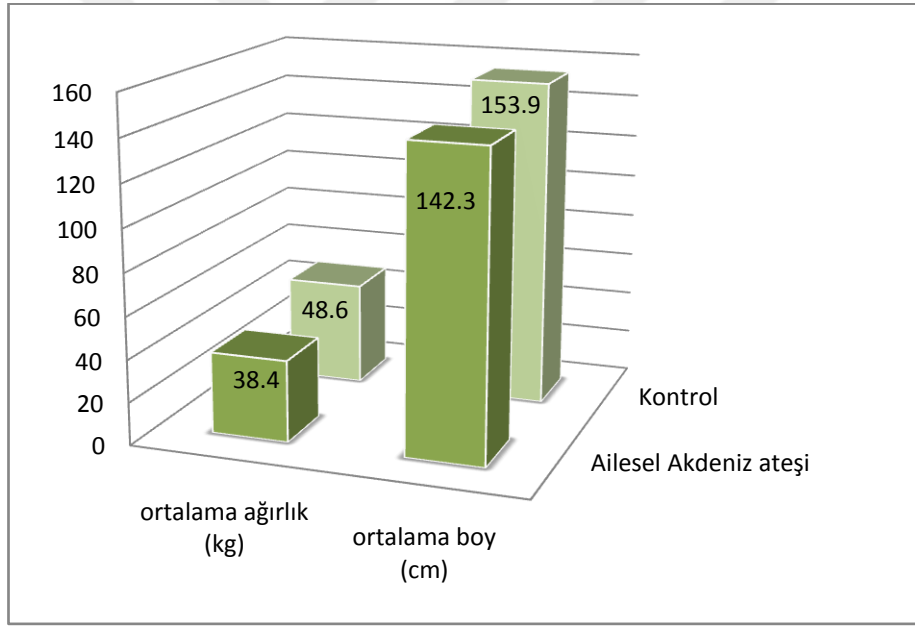
Hasta grubunda ortalama baş çevresi 52.5 ± 2.1 cm ve kontrol grubunda 53.5 ± 2.6 cm olarak bulundu ($p: 0.07$). Bu bulgu hasta grubunda baş çevresi geriliğini gösterse de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş baş çevresi Z skorlarına bakıldığında; hasta grubunda ortalama baş çevresi z skoru -1.23 ± 1.3 ve kontrol grubunda -0.86 ± 1.1 olarak tespit edildi ($p=0.177$). Her iki gruptaki baş çevresi ve baş çevresi Z skorları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda hastaların fiziksel verilerinde ağırlık, boy ve baş çevresi açısından yaşa ve cinsiyete göre hesaplanmış Z skor değerlerinin benzer olduğu sonucuna varıldı.

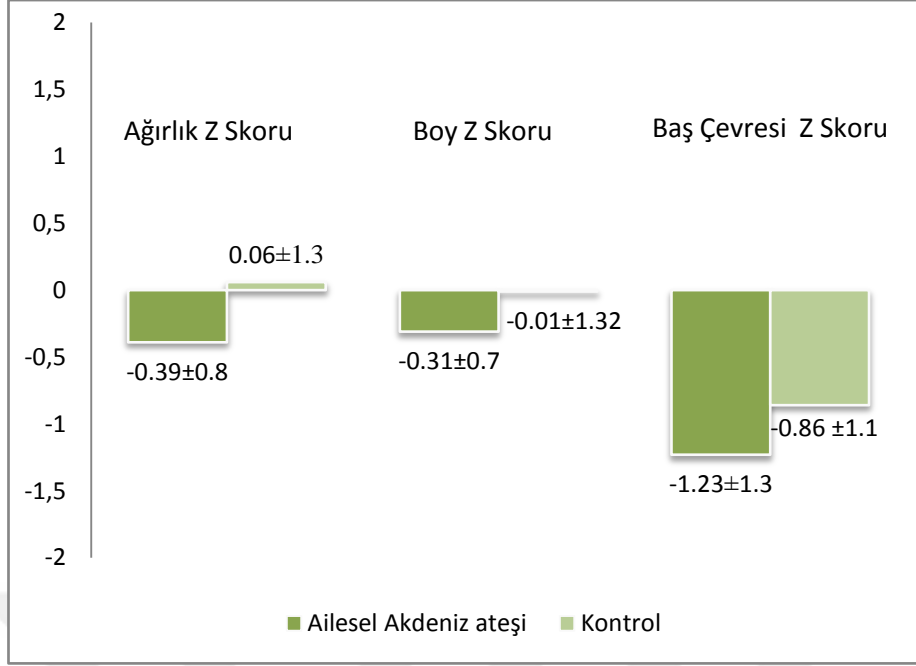
Tablo 4.1.14. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu ağırlık, boy, baş çevresi z skorları ve kan basıncı ölçüm değerleri

	Ailesel Akdeniz ateşi (n=45)	Kontrol grubu (n=45)	P değeri
Ağırlık Z skoru ortalama± standart sapması	-0.39±0.8	0.06±1.3	0.175
Boy Z skoru ortalama± standart sapması	-0.31±0.7	-0.01±1.2	0.142
Baş çevresi Z skoru * ortalama± standart sapması	-1.23±1.3	-0.86±1.1	0.177
Sistolik kan basıncı (mmHg) ortalama± standart sapması	104.7±12.4	104.1±10.4	0.784
Diastolik kan basıncı (mmHg) ortalama± standart sapması	64.6±10.0	67.4±8.5	0.160

* Kontrol grubunun baş çevresi normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi ile değerlendirildi



Şekil 4.1.8. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol gruplarının ortalama ağırlık ve boy ölçüm değerleri

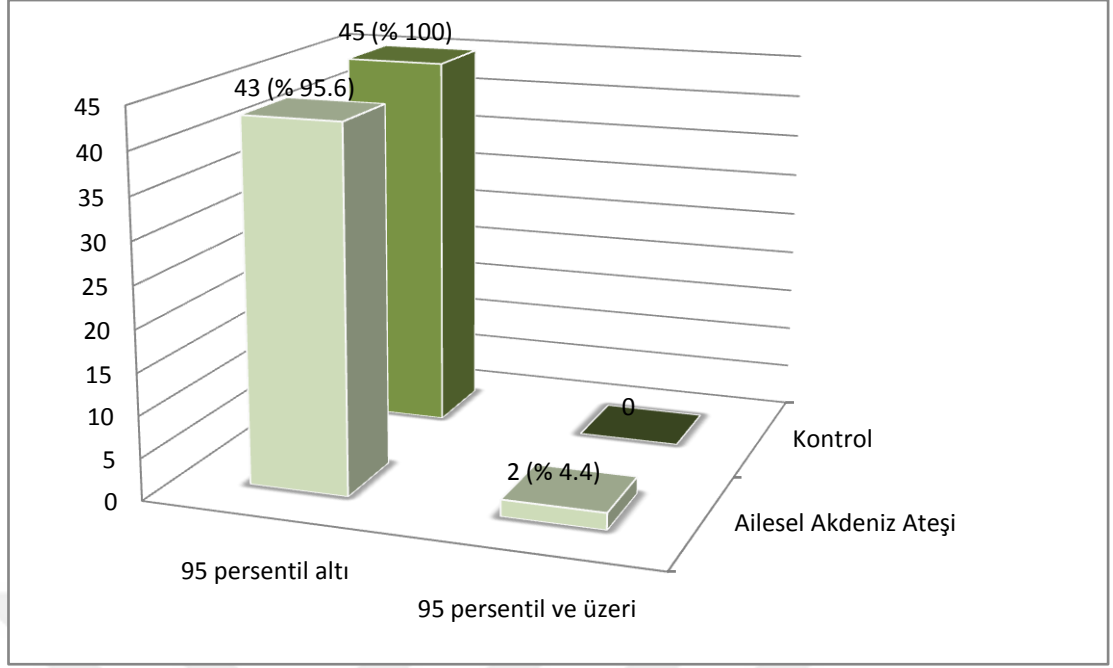


Şekil 4.1.9. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol gruplarının ağırlık ve boy Z skorları

Sistolik ve diastolik kan basınçları ortalamaları arasında vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Her iki grupta boya göre bakılan sistolik ve diastolik kan basıncı persentilleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.1.15). Buna göre ailesel Akdeniz ateşi olan grupta 2 hastanın (% 4.4) kan basıncı persentili 95 pesentil üzerindeyken, kontrol grubunda 95 persentil üzerinde olan vaka yoktu. Buna göre boya göre düzeltilmiş kan basıncı persentillerine bakıldığında her iki grupta anlamlı fark yoktu (p= 0.494)

Tablo 4.1.15. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunda boya göre tansiyon persentilleri sıklık ve yüzdeleri

Kan Basıncı Persentilleri N (%)	Ailesel Akdeniz ateşi N (%)	Kontrol grubu N (%)
95 persentil altı	43 (95.6)	45 (100)
95 persentil ve üzeri	2 (4.4)	0



Şekil 4.1.8. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunda boya göre tansiyon persentilleri sıklık ve yüzdeleri

Kranial tutulumu olan AAA hastaları, kranial tutulumu olmayan AAA hastaları ve kontrol grubu şeklinde üç farklı grupta kan basıncı ortalamaları açısından karşılaştırıldı. Veriler Tablo 4.1.16'da ifade edildi.

Tablo 4.1.16. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında kranial tutulum olan, olmayan ve kontrol grubunun kan basıncı ortalamalarının karşılaştırılması

	Ailesel Akdeniz ateşi ve kranial tutulumu var (N=23)	Ailesel Akdeniz ateşi var ancak kranial tutulum yok (N=22)	Kontrol grubu (N=45)	P değeri
Sistolik Kan Basıncı (mmHg) ortalama± standart sapması	103.48±13.77	106.14±11.12	104.11±10.46	0.687
Diastolik Kan Basıncı (mmHg) ortalama± standart sapması	63.48±8.45	-0.01±1.2	67.44±8.50	0.286

Üç grup arasında kan basıncı persentil değerleri karşılaştırıldı. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında kranial tutulum olan, olmayan ve kontrol grubu arasında tansiyon persentilleri arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi ($p=0.359$).

4.2.8.Biyokimyasal Veriler

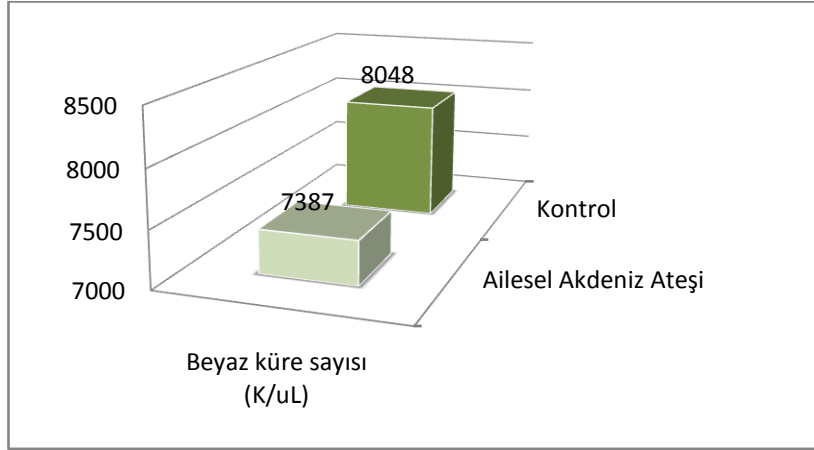
Çalışmamızda ailesel Akdeniz hastalarında beyaz küre sayısı 7387.11 ± 2291.47 K/uL, ve kontrol grubunda 8048.22 ± 2099.42 K/uL olarak tespit edilmiştir. Hemoglobin ailesel Akdeniz hastalarında 13.06 ± 1.08 g/dl ve kontrol grubunda 15.66 ± 17.29 g/dl bulunmuştur. Trombosit sayısı ailesel Akdeniz hastalarında 286126 ± 89686 K/uL ve kontrol grubunda 275955 ± 68067 K/uL bulunmuştur. Buna göre her iki grupta beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri ve trombosit sayıları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tablo 4.1.17. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu tam kan sayımı değerleri

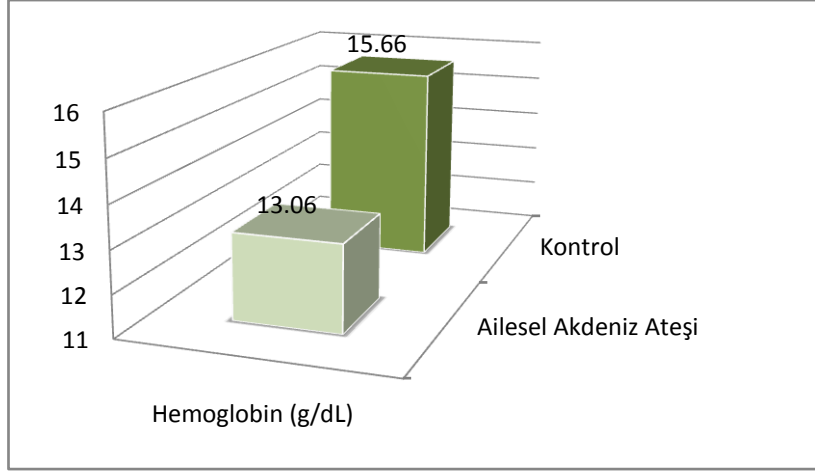
	Ailesel Akdeniz ateşi (n=45)	Kontrol grubu (n=45)	P değeri
Beyaz küre sayısı (K/uL)* ortalama \pm standart sapma (N)	7387.11 ± 2291.47 (45)	8048.22 ± 2099.42 (45)	0.074
Hemoglobin (g/dL)* ortalama \pm standart sapma (N)	13.06 ± 1.08 (45)	15.66 ± 17.29 (45)	0.636
Trombosit sayısı (K/uL)** ortalama \pm standart sapma (N)	286126 ± 89686 (45)	275955 ± 68067 (45)	0.546

*Normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi yapıldı.

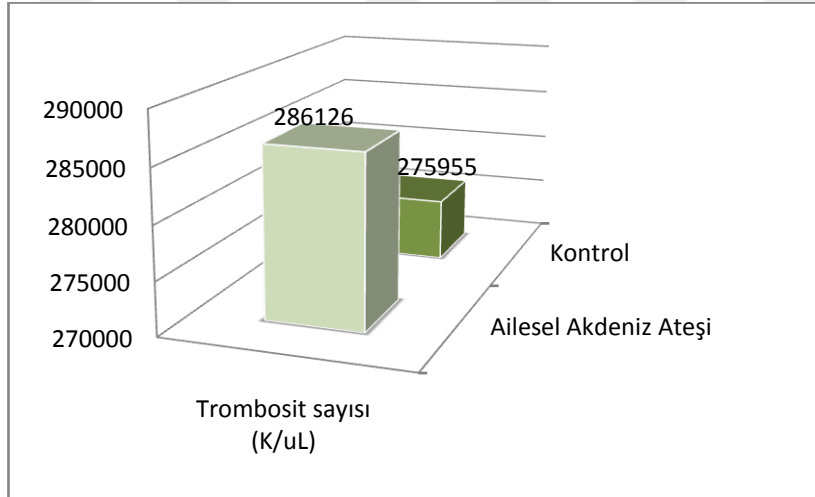
**Student-T testi yapıldı.



Şekil 4.1.9. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun beyaz küre ortalama değerleri



Şekil 4.1.10. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun hemoglobin ortalama değerleri



Şekil 4.1.11. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun trombosit ortalama değerleri

Çalışmamızda Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında C-reaktif protein değeri 72.01 ± 68.87 mg/L ve kontrol grubunda 1.32 ± 2.58 mg/L bulunmuştur. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında sedimentasyon 19.89 ± 14.87 mm/sa ve kontrol grubunda 10.14 ± 4.62 mm/sa bulunmuştur. Buna göre CRP, sedimentasyon değerleri gibi akut faz reaktanları ailesel Akdeniz ateşi olan grupta anlamlı düzeyde yüksektir. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında fibrinojen 352.00 ± 110.57 mg/dl, serum Amiloid-A değeri 8.11 ± 12.53 mg/L olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda fibrinojen ve serum amiloid-A değeri bakılmamıştır.

Tablo 4.1.18. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun akut faz reaktanları karşılaştırılması

	Ailesel Akdeniz ateşi (n=45)	Kontrol grubu (n=45)	P değeri
C-reaktif protein (mg/L)* ortalama ± standart sapma (N)	72.01± 68.87(45)	1.32±2.58(45)	0.00001
Sedimentasyon (mm/sa) * ortalama ± standart sapma (N)	19.89 ± 14.87 (45)	10.14 ± 4.62 (14)	0.008
Fibrinojen (mg/dL) ortalama ± standart sapma (N)	352.00± 110.57 (45)	-	
Serum Amiloid-A (mg/L) ortalama ± standart sapma (N)	8.11±12.53 (45)	-	

*Student-T testi yapıldı.

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığı ile birlikte kranial tutulum yakınmaları olan, olmayan ve kontrol grupları karşılaştırıldı. Üç grubun tam kan sayımı ve akut faz reaktanları ortalamaları Tablo 4.1.19'de verilmiştir. Buna göre AAA ve kranial tutulum olan, olmayan ve kontrol grubu arasında tam kan sayımı değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur. Üç grup arasında akut faz değerlerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdi. Yapılan çoklu karşılaştırma analizlerinde bu farkın kranial tutulumdan kaynaklanmadığını tespit ettik. Buna göre AAA kranial tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında akut faz reaktanları açısından anlamlı farklılık yoktu, bu iki grubun da kontrol grubu ile karşılaştırılmasında belirgin farklılık vardı. Sonuçta kranial tutulumla akut faz reaktanları arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Tablo 4.1.19. Ailesel Akdeniz ateşi kranial tutulumu olan, olmayan ve kontrol grubunun tam kan sayımı ve akut faz reaktanları karşılaştırılması *

	Ailesel Akdeniz ateşi, kranial tutulum var (n=23)	Ailesel Akdeniz ateşi, kranial tutulum yok (n=22)	Kontrol grubu (n=45)	P değeri
Beyaz küre sayısı (K/uL) * ortalama ± standart sapma (N)	7723.48±2901.18 (23)	7035.45±1389.45 (23)	8048.22±2099.42 (45)	0.196
Hemoglobin (g/dL) * ortalama ± standart sapma (N)	13.05±0.96 (23)	13.07±1.21 (23)	15.66±17.29 (45)	0.757
Trombosit sayısı (K/uL) * ortalama ± standart sapma (N)	279117.39±99888.43 (23)	293454.55±79313.55 (23)	275955.56±68067.46 (45)	0.634
C-reaktif protein (mg/L) * ortalama ± standart sapma (N)	70.61±73.81 (23)	73.47±65.01 (23)	1.32±2.58 (45)	0.0001
Sedimentasyon (mm/sa) * ortalama ± standart sapma (N)	27.91±18.31 (23)	29.50±13.41 (23)	10.14±4.62 (14)	0.0001
Fibrinojen (mg/dL) ** ortalama ± standart sapma (N)	344.83±114.462 (23)	359.50±108.532 (23)	-	0.481
Serum Amiloid-A (mg/L) ** ortalama ± standart sapma (N)	4.79±7.75 (23)	11.58±15.53 (23)	-	0.084

*Kruskal Wallis testi yapıldı.

** Mann Whitney-U testi yapıldı.

Çalışmamızda ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması yapılmıştır. Elde edilen veriler aşağıdaki tabloda ifade edilmiştir. Buna göre ALT, AST, TSH, potasyum ve fosfor değerleri ailesel Akdeniz ateşi olan grupta anlamlı düzeyde yüksek, kreatinin değeri anlamlı düzeyde düşüktür.

Tablo 4.1.20. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun biyokimyasal veriler açısından karşılaştırılması

	Ailesel Akdeniz ateşi (n=45)	Kontrol grubu (n=45)	P değeri
Açlık Serum Şekeri (mg/dL) ** ortalama ± standart sapma (N)	91.69±11.31 (45)	92.24±13.15 (42)	0.740
Alanin amino transferaz (U/L) ** ortalama ± standart sapma (N)	22.22±16.63 (45)	16.44±10.54 (43)	0.040
Aspartat aminotransferaz(U/L) ** ortalama ± standart sapma (N)	26.44±11.84 (45)	20.77±6.9 (43)	0.005
Üre (mg/dL) ** ortalama ± standart sapma (N)	26.44±11.84 (45)	20.77±6.90 (43)	0.158
Kreatinin (mg/dL) ** ortalama ± standart sapma (N)	0.60±0.10 (45)	0.66±0.09 (43)	0.001
Tiroid stimulan hormon (uIU/mL)* ortalama ± standart sapma (N)	1.99±1.10 (45)	1.57±0.68 (39)	0.044
Serbest Tiroksin (ng/dL) ** ortalama ± standart sapma (N)	1.07±0.15 (45)	1.05±0.21 (39)	0.147
Kalsiyum (mg/dL)* ortalama ± standart sapma (N)	9.37±0.38 (45)	9.53±0.49 (43)	0.106
Fosfat(mg/dL) ** ortalama ± standart sapma (N)	5.03±0.74 (45)	4.25±0.69 (28)	0.0001
PTH (pg/mL) ** ortalama ± standart sapma (N)	64.1±28.30 (45)	63.02±27.01 (17)	0.9
Yirmibeş hidrosi vitaminD (ng/mL)** ortalama ± standart sapma (N)	15.50±6.43 (45)	14.56±5.89 (26)	0.711

*Student-T testi yapıldı.

**Mann Whitney-U testi yapıldı.

Ailesel Akdeniz ateşi kranial tutulumu olan, olmayan ve kontrol grubu arasında biyokimyasal değerler arasında karşılaştırma yapıldı, AST, kreatinin, fosfor ve 25-hidroksi vitamin D düzeylerinde üç grup arasında anlamlı bulundu. Ancak yapılan çoklu karşılaştırmalarda AST, kreatinin ve fosfor düzeylerinde kranial tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında fark olmadığı, bu iki grubun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı sonuç çıktığı tespit edildi. Sadece 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin kranial tutulumu olan grupta, kranial tutulumu olmayan gruba göre daha yüksek olduğu ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi.

Tablo 4.1.21. . Ailesel Akdeniz ateşi kranial tutulumu olan, olmayan ve kontrol grubunun biyokimyasal değerler açısından karşılaştırılması*

	Ailesel Akdeniz ateşi ve kranial tutulumu var	Ailesel Akdeniz ateşi var, kranial tutulumu yok	Kontrol grubu	P değeri
Açlık Serum Şekeri (mg/dL) ortalama ± standart sapma (N)	93.65±13.41 (23)	89.64±8.42 (22)	92.24±13.15 (42)	0.561
Alanin amino transferaz (U/L) ortalama ± standart sapma (N)	20.43±16.63 (23)	24.09±16.81 (22)	16.44±10.54 (43)	0.285
Aspartat aminotransferaz(U/L) ortalama ± standart sapma (N)	23.52±6.25 (23)	29.50±15.29 (22)	20.77±6.9 (43)	0.012
Üre (mg/dL) ortalama ± standart sapma (N)	20.74±5.86 (23)	22.32±5.89 (22)	20.77±6.90 (43)	0.095
Kreatinin (mg/dL) ortalama ± standart sapma (N)	0.61±0.09 (23)	0.60±0.10 (22)	0.66±0.09 (43)	0.004
Tiroid stimulan hormon (uIU/mL) ortalama ± standart sapma (N)	2.06±6.25 (23)	1.92±1.03 (22)	1.57±0.68 (39)	0.168
Serbest Tiroksin (ng/dL) ortalama ± standart sapma (N)	1.07±0.15 (23)	1.07±0.15 (22)	1.05±0.21 (39)	0.349
Kalsiyum (mg/dL) ortalama ± standart sapma (N)	9.41±0.30 (23)	9.34±0.46 (22)	9.53±0.49 (43)	0.297
Fosfat(mg/dL) ortalama ± standart sapma (N)	4.91±0.82 (23)	5.15±0.65 (22)	4.25±0.69 (28)	0.0001
PTH (pg/mL) ortalama ± standart sapma (N)	58.25±18.33 (23)	70.35±35.32 (22)	63.02±27.01 (17)	0.553
Yirmibeş hidrosi vitaminD (ng/mL) ortalama ± standart sapma (N)	17.87±6.74 (23)	13.02±5.14 (22)	14.56±5.89 (26)	0.035

*Kruskal Wallis testi yapıldı.

Çalışmamızda ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu idrar tetkikleri açısından karşılaştırıldığında mikroskopik hematürinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca spot idrarda protein/kreatinin ortalamasının da hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 4.1.22. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubundaki idrar değerlerinin karşılaştırılması

	Ailesel Akdeniz ateşi (n=45)	Kontrol grubu (n=45)	P değeri
İdrar dansitesi* ortalama ± standart sapma (N)	1016±7.9 (45)	991±162.99 (39)	0.323
Glukozüri** pozitif / negatif (N)	2/43 (45)	1/37 (38)	0.237
Proteinüri** pozitif / negatif (N)	3/45 (45)	0/38 (38)	0.246
Mikroskopik hematüri** pozitif / negatif (N)	6/39 (45)	0/38 (38)	0.029
Spot idrar protein/kreatinin*** ortalama ± standart sapma (N)	0.18±0.08 (45)	0.10±0.06 (5)	0.0147

*Student-T testi yapıldı.

** Ki-kare testi yapıldı.

***Normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney-U testi yapıldı.

Çalışmamızda ailesel Akdeniz ateşi olup kranial tutulumu olan ve olmayan grupların kontrol grubu ile idrar tetkikleri açısından karşılaştırılması yapıldı. İdrar dansitesi, proteinüri, hematüri açısından üç grup arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Spot idrarda protein/kreatinin oranı açısından üç grup karşılaştırıldığında (Tablo 4.1.23) kranial tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında fark yoktur, bu iki grup ile kontrol grubu arasında farklılık vardır. Sonuç olarak kranial tutulum ile idrar bulguları arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 4.1.23. Ailesel Akdeniz ateşi kranial tutulumu olan, olmayan ve kontrol grubunun spot idrar protein/kreatinin oranı açısından karşılaştırılması*

	Ailesel Akdeniz ateşi ve kranial tutulumu var	Ailesel Akdeniz ateşi var kranial tutulumu yok	Kontrol grubu	P değeri
Spot idrar protein/kreatinin ortalama ± standart sapma (N)	0.17±0.06 (23)	0.20±0.09 (22)	0.10±0.06 (5)	0.042

*Kruskal Wallis testi yapıldı

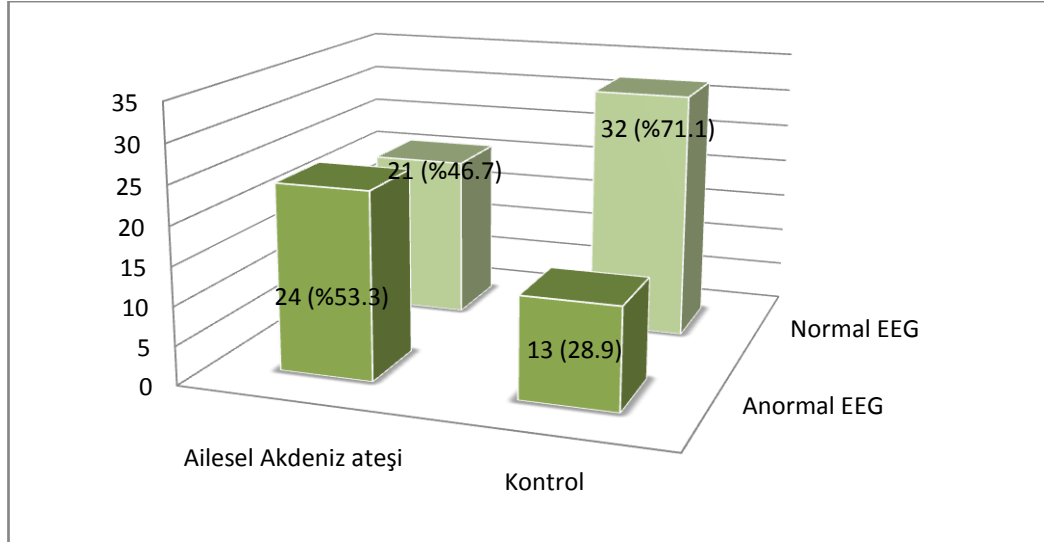
4.2.9. Elektroensefalografi

Çalışmamızda ailesel Akdeniz ateşi olan 45 hastanın 21 tanesinin (% 46.7) EEG'si normal, 24 tanesinin (% 48.9) anormal, bu anormal olanların 2 tanesinin (% 4.4) epileptiform olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise 45 hastanın 32 tanesinin (% 71.1) EEG'si normal, 13 tanesinin (% 26.7) anormal olduğu tespit edildi. Bu grupta epileptiform aktiviteye rastlanmadı. Buna göre ailesel Akdeniz ateşi olan gruptaki EEG anormalliği, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazladır ($p=0.018$).

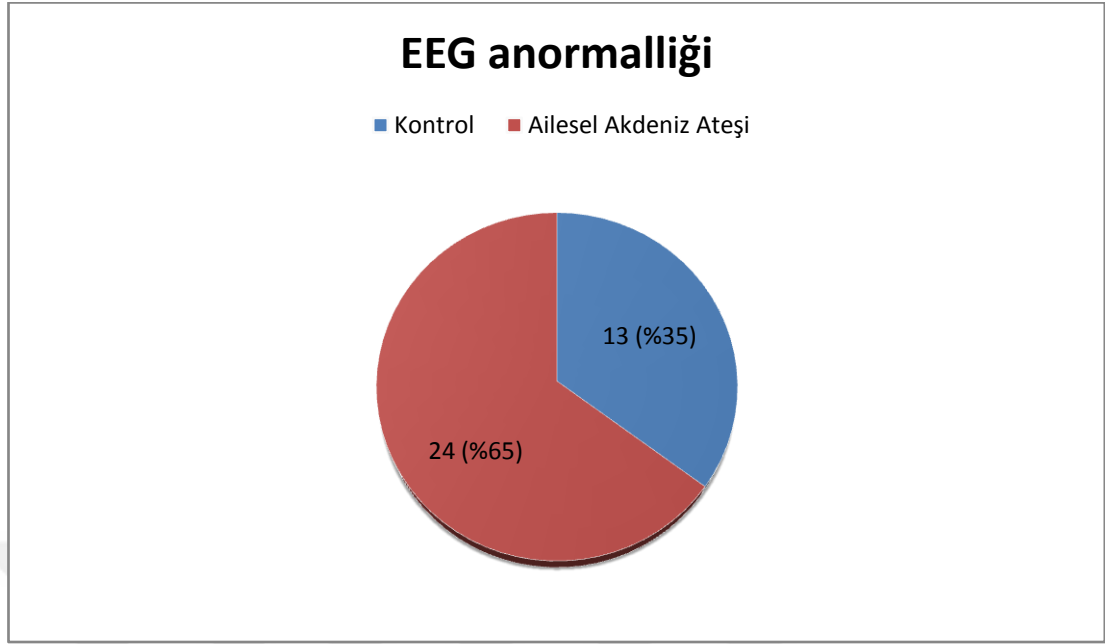
Tablo 4.1.24. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu Elektroensefalografi bulgusu

Elektroensefalografi bulgusu	Ailesel Akdeniz ateşi(n=45)	Kontrol grubu(n=45)	P değeri
Anormal (%)	24 (53.3)	13 (28.9)	0.018
Normal (%)	21 (46.7)	32 (71.1)	

Ailesel Akdeniz ateşi olan ve elektroensefalografisinde anormallik olan çocukların 2 tanesinin (% 4.4) epileptiform uyku EEG'si vardı. Bu hastaların manifest klinik nöbetleri yoktu.



Şekil 4.1.12. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu elektro ensefalografi bulgusu



Şekil 4.1.13. EEG anormalliğinin gruplara göre dağılımı

Çalışmamızda ailesel Akdeniz ateği olan çocukların 24 (% 64) tanesinde EEG anormalliği saptanmıştır. Buna karşın kontrol grubu çocukların ise 13 tanesinde (% 35) anormal EEG bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0.018$).

Çalışmamızda ailesel Akdeniz ateği ve kontrol grubundaki anormal elektroensefalografi lokalizasyonları aşağdaki tabloda ifade edilmiştir (Tablo 4.1.25). Buna göre ailesel Akdeniz ateği hastalarında EEG deki anormal dalgaların en fazla sağ veya sol olmak üzere, tek taraflı santrotemporal ve frontosantral alandan kaynaklandığı ve kontrol grubunda EEG anormalliğinin ise, en sık lokalizasyonun bilateral frontosantral alan olduğu tespit edilmiştir. Ailesel Akdeniz ateğinde, alfa yanılma hatası 0.05 olarak kabul edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağ hemisferde santrotemporal ve frontosantral alanda lokalize elektroensefalografik anormalliklerin görölme eğilimi ortaya çıkmıştır ($p=0.073$).

Tablo 4.1.25. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu anormal elektroensefalografi tutulum bölgeleri (p=0.073)

EEG lokalizasyonu	Ailesel Akdeniz ateşi N (%)	Kontrol grubu N (%)
Ünilateral Sentrotemporal	6 (25.0)	1 (7.7)
Ünilateral Frontosantral	6 (25.0)	1 (7.7)
Ünilateral Frontotemporal	0	2 (15.4)
Ünilateral Posterior	1 (4.2)	0
Jeneralize	3 (12.5)	3 (23.1)
Bilateral Frontosantral	2 (8.3)	5 (38.5)
Bilateral Posterior	1 (4.2)	0
Bilateral Santrotemporal	4 (16.7)	1 (7.7)

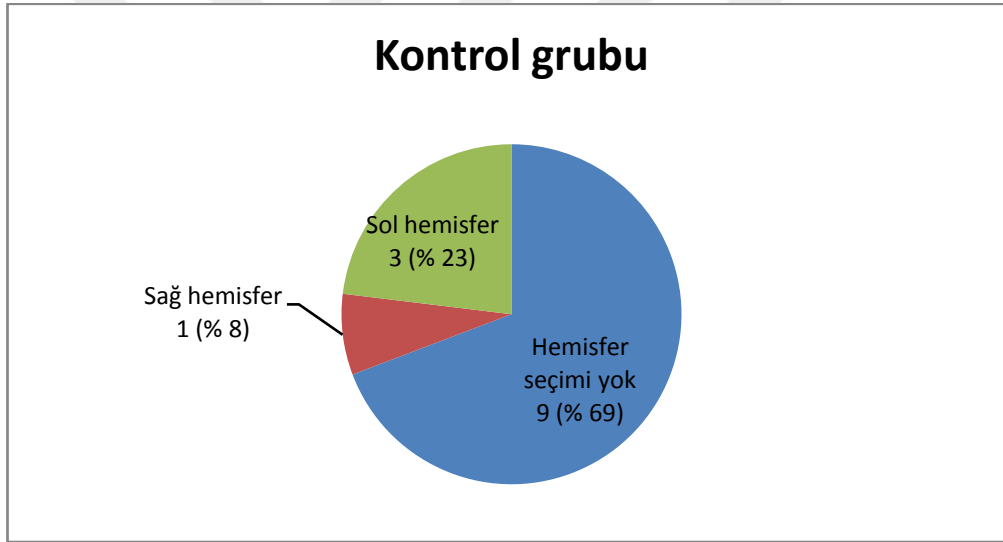
Çalışmamızda, her iki grupta EEG'deki hemisfer tutulumuna bakıldığında ailesel Akdeniz ateşi olan ve EEG'si anormal olan hastaların 14 tanesinde (% 58.3) belirli bir hemisfer tutulumunun olduğu, bunların 11 tanesinin sağ hemisfer, 3 tanesinin de sol hemisferde lokalize tutulumlarının olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise, sadece 4 çocukta (% 30.7) belirli bir hemisferik tutulum olduğu, bunların 3 tanesinin sol, 1 tanesinin de sağ hemisferde anormal elektriksel tutulum olduğu tespit edilmiştir. Buna göre ailesel Akdeniz ateşi hastalığında sağ hemisferde lokalize elektroensefalografideki anormalliğin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazla olduğu tespit edilmiştir (p=0.008)

Tablo 4.1.26. Anormal elektroensefalografisi olan Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunda hemisfer seçimi sıklığı ve yüzdesi

	Ailesel Akdeniz ateşi N (%)	Kontrol N (%)
Hemisfer seçimi yok	10 (41.6)	9 (69.2)
Sağ hemisfer	11 (45.8)	1 (7.7)
Sol hemisfer	3 (12.5)	3 (23.1)



Şekil 4.1.14. Ailesel Akdeniz ateşi olan çocukların anormal elektroensefalografik bulgularının hemisfer tercihleri



Şekil 4.1.15. Kontrol grubunda anormal elektroensefalografik bulgularının hemisfer tercihleri

Çalışmamızda ailesel Akdeniz ateşi olan ve EEG'si anormal olan çocukların 15 tanesinin zemin ritmi normal (% 62.5), 6 tanesinin (%25) disorganize, 3 tanesinin (% 12.5) alfa asimetrisi olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda EEG'si anormal olan çocukların ise 10 tanesinin (% 76.0) normal zemin ritmi varken, 3 tanesinde (% 23.1) disorganize, 3 tanesinde (% 30.8) varyant zemin ritmi değişiklikleri belirlendi. Kontrol grubundaki zemin ritmi normal olan çocukların 3 tanesinde normal kabul edilebilecek varyant zemin ritmi değişiklikleri tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.387$).

Tablo 4.1.27. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunda anormal elektroensefalografisi olan çocukların zemin ritimlerinin karşılaştırılması

Anormal EEG Zemin ritmi	Ailesel Akdeniz ateşi N (%)	Kontrol grubu N (%)
Normal zemin ritmi	15 (62.5)	7 (46.2)
Disorganize	6 (25.0)	3 (23.1)
Alfa asimetrisi	3 (12.5)	0
Varyant zemin ritmi değişiklikleri	0	3(23.1)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ailesel Akdeniz ateşi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde elektroensefalografik anormal dalga paternleri olduğu anlaşıldı. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında elektroensefalografi ile ilgili literatürde üç farklı çalışma tespit ettik. Eliakim ve ark. yaptıkları çalışmada rekürren poliserözit ataklarında epileptiform olmayan EEG anormallikleri bildirmişlerdir. 1961 yılında yapılan bu çalışmada, abdominal epilepsi ile tekrar eden poliserözit ataklarının elektroensefalografi ile ayırt edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. EEG incelemesindeki epileptiform patern abdominal epilepsiyi desteklemektedir. Ayrıca AAA hastalığının ataklarında görülen diğer sistemik bulgular da ayırıcı tanıda kullanılmalıdır (87).

Gentiloni ve ark. yaptıkları bir olgu sunumunda, 12 yaşındaki bir hastanın hayatın ilk yıllarından beri devam eden anormal elektroensefalografik değişikliklerinin olduğu, epilepsi açısından uzun süre antiepileptik tedavi aldığı ancak sonrasında zamanla gelişen AAA hastalığı klinik bulguları nedeniyle kolşisin tedavisi başlandığı, bu tedavi ile şikayetlerinin ve nöbetlerinin tamamen gerilediği tespit edilmiştir (167). Bizim çalışmamızda da hasta grubundaki 45 çocuğun 2 tanesinde elektroensefalografide epileptiform patern tespit edilmiş, ancak klinik olarak epileptik nöbet görülmemiştir.

Ostergaard ve ark. yaptıkları bir çalışmada AAA hastalığının bir sunuş şekli olduğu düşünülen HSP'de de yavaş dalga ve keskin dalga paroksizmleri gibi anormal EEG bulguları tespit etmişlerdir (81). Biz de çalışmamızda AAA hastalığında epileptik olmayan anormal dalga paternlerinin sıklığının arttığını tespit ettik. Hemisferik tutulum açısından değerlendirildiğinde, sağ hemisferden kaynaklı patolojik dalgaların daha sık görüldüğü tespit ettik. Elektriksel anomalinin en sık sağ sentrotemporal ve sağ frontosantral alandan kaynaklandığını gördük. Buna göre ailesel Akdeniz ateşi kaynaklı serebral etkilenmenin sonucu olarak dominant olmayan hemisferde elektriksel anormalliklerin oluşabileceğini düşündük. Bu konuda literatürde destekleyen yeterli çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda elektroensefalografik zemin ritmine bakıldığında, normal zemin ritminden sonra istatistiksel olarak anlamlı olmasa da disorganize zemin ritminin sık görüldüğünü tespit ettik.

Çalışmamızda ateşli ve ateşsiz nöbetler açısından her iki grup da sorgulanmış, AAA hastalığı olan grupta 1 kişide ateşli nöbet ve 1 kişide ateşsiz nöbet olmak üzere toplam 2 (% 4.4) kişide nöbet öyküsü tespit edilmiştir. Ailesel Akdeniz ateşi ile kişisel ateşli ve ateşsiz nöbet öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca baş ağrısı olan ve olmayan AAA hastalarının nöbet ve elektroensefalografi açısından benzer durumda olduğu tespit edilmiştir. Çomak ve ark. yaptıkları bir çalışmada 97 tane ailesel Akdeniz ateşi hastasının % 13.4 'ünde ateşli nöbet öyküsü olduğu tespit edilmiş ve bunun toplumda ateşli nöbet geçirme sıklığından yüksek olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca ateşli nöbet geçiren AAA hastalarında baş ağrısı sıklığının diğer AAA hastalarına göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. MEFV geninin 2. ekzonunda görülen E148Q, E167D, T267I, R202Q mutasyonların ateşli nöbet öyküsü olan AAA hastalarında daha fazla olduğu ifade edilmiştir. Ülkemizde ateşli nöbet öyküsünün genel popülasyonda % 2.57- 4.48 olduğu bilinmektedir (9). Bizim çalışmamızda ise AAA hastalarında ateşli nöbet öyküsü % 2.2 olduğu tespit edildi. AAA hastalarında daha düşük olan bu oranın, tanının küçük yaşlarda konulması, hastaların ailelerinin pozitif aile öyküleri ve hastalarda tüm yaşamları boyunca ateşli epizotların tekrar etmesi nedeniyle ateşi kontrol altına almak konusunda daha bilinçli olmalarından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığının nörolojik tutulumunun araştırıldığı yetişkin hasta popülasyonunda yapılan bir başka çalışmada Kalyoncu ve ark. genetik veri tabanında taradıkları 8864 hastanın 18 tanesinde nörolojik tutulum tespit etmiş olup, bunların 16 tanesinde homozigot MEFV mutasyonu bulmuşlardır. Yedi hastada demiyelizan alanlar, 7 hastada serebrovasküler hastalık ve 4 hastada ise posterior reverzible ensefalopati sendromu (PRES) tespit edilmiştir. İlk AAA semptomu ile nörolojik tutulum arasındaki sürenin demiyelinizan grupta ortalama 13.7 yıl, inme geçiren grupta 23.4 yıl olduğu tespit edilmiştir. AAA hastalığında ortalama inme yaşının 28.5 olduğu ve PRES sendromu gelişen tüm hastaların hipertansif oldukları ifade edilmiştir (8). Gedalia ve ark. yaptığı bir çalışmada AAA hastalığı olan 101 çocuğun 13 tanesinde (% 12.8) kranial tutulum bulguları tespit edilmiştir. Bu hastaların 10 tanesinin (% 9.9) baş ağrısı, 2 tanesinin (% 1.98) de ateşli konvülsiyon öyküsünün olduğu tespit edilmiştir. Bir hastanınise iki defa aseptik menenjit atağı geçirdiği ve antiepileptik tedavilere dirençli nöbetleri olan bu hastanın kolşisin

tedavisi sonrasında nöbetlerinin kontrol altına alındığı ifade edilmiştir (5). Bizim çalışmamızda AAA olan grupta toplam 23 hastada (% 51.1) kranial tutulum gösterilmiştir. Kranial tutulum olan çocukların tamamının tutulum şekli hastalık ataklarına eşlik eden baş ağrıları olarak gözlenmiştir. Bir hastada elektroensefalografinin anormal olması nedeniyle kranial manyetik rezonans görüntülemesi yapılmış ve rastlantısal olarak asemptomatik sol serebellar agenezi tespit edilmiştir.

Özen ve ark. yaptıkları bir çalışmada ateşli nöbetleri nedeniyle takip edilen 104 çocuk ve kontrol grubu olarak 96 sağlıklı çocukta MEFV gen mutasyonu bakılmış. 104 çocuğun 68 tanesi (% 65.3) herhangi bir mutasyon için heterozigot, 10 hasta (% 9.6) ise bileşik heterozigot, buna karşın kontrol grubunda sadece % 17.7 sinde herhangi bir mutasyon için heterozigot tespit edilmiş ve bu farkın ateşli nöbetlerde MEFV gen mutasyonunun anlamlı düzeyde artmış olduğu sonucunu doğurduğunu ifade etmişlerdir (10). Biz, kontrol grubunda malî sebeplardan dolayı mutasyon analizi yapamadık. Bu nedenle mutasyon tipi ile ateşli veya ateşsiz nöbet öyküsü arasındaki ilişkiyi tespit edemedik. Ancak hasta grubunda kranial tutulumu olan ve olmayan gruplarda, kranial tutulum, nöbet ve mutasyon tipi arasında da anlamlı bir ilişki tespit etmedik.

Akar ve ark. 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada Türkiye'de en sık görülen mutasyonların sırasıyla M694V, M680I ve V726A olduğunu ifade etmişlerdir. Yalçinkaya ve ark. yine 2000 yılındaki bir çalışmasında en sık görülen mutasyonların M694V, M694I, M680I ve V726A olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak özellikle 2000'li yıllardan sonra yapılan genetik çalışmalarda, R202Q mutasyonunun ve M694V/R202Q gen değişiminin Türk toplumundaki AAA hastalarında artmış olması ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde sıklıkla kullanılan “strip- assay” metodunda daha önce bakılmayan R202Q mutasyonunun da bakılmasıyla ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalar sık rastlanan mutasyonlar şemasını değiştirecektir (33, 34). Bizim çalışmamızda genetik mutasyonu olduğu bilinen AAA hastaları dahil edilmiş ve en sık R202Q ve M694V bileşik heterozigot % 22.2, R202Q ve M694V homozigot % 13.3, R202Q homozigot % 13.3 mutasyonları bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastalar mutasyon yoğunlukları bilinen hastalar olduğu için genel toplumdaki mutasyon sıklığı ile karşılaştırılamamaktadır. Bununla

birlikte mutasyon tipi ile kranial tutulum, nöbet ilişkisi ve elektroensefalografik anormallikler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasından cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre düşüktü. Buna bağlı olarak ağırlık ve boy ortalamaları da kontrol grubuna göre düşüktü. Ancak yaşa ve cinsiyete göre hesaplanan düzeltilmiş ağırlık ve boy z skorları hesaplandığında her iki grup verilerinin benzer olduğunu tespit ettik. Baş çevresi mutlak değerleri ve düzeltilmiş z skorları hesaplandığında her iki grup verileri arasında anlamlı fark yoktu. Sarı ve ark. 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada diğer otoinflamatuar hastalıklardan farklı olarak AAA hastalığında vücut ölçümlerinin sağlıklı toplumdan düşük olmadığını ifade etmişlerdir. Bunu, inflamasyonun ataklar halinde seyretmesi ve subklinik inflamasyonun ağırlığı ve boyu etkileyecek kadar güçlü olmamasına bağlamışlardır (168). Özçakar ve ark. AAA hastalığı olan, 1 yıldan uzun süreli kolşisin kullanan 50 tane çocuk hastada kolşisin kullanımının büyüme etkisini araştırmışlar, ortalama 3.6 (1-12.5) yıl takip ettikleri bu çocuklarda ortalama boy z skorunun anlamlı oranda arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca aynı grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da vücut kitle indeksi standart sapma değerinde arttığını ifade etmişlerdir. Böylece kolşisin tedavisi ile AAA hastalığındaki otoinflamatuar mekanizmaların kontrol altına alınması ile büyümenin olumlu etkilenmesi sonucuna varılmıştır. Biz de çalışmamızda benzer bulgular saptadık, ancak hastaların antropometrik ölçümlerini süreç içerisinde değişik zamanlarda değil, bir kez ölçtüğümüz için zamansal bir karşılaştırma yapamadık.

Çalışmamızda her iki gruptaki çocuklarda sigara dumanına maruz kalma yani pasif sigara içiciliği sorgulanmıştır. Ailesel Akdeniz ateşi olan grupta pasif sigara içiciliğinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Sigara maruziyeti ile elektroensefalografik anormallikler, serebral lokalizasyon, zemin ritmi ve konvülsiyon öyküleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Yapılan çalışmalarda yazarlar epilepsi ile sigara dumanına maruz kalma yani pasif sigara içiciliği arasında ilişki saptamışlardır. Bu pasif içiciliğindeki öncesinde üçüncül içicilik şeklinde veya sonrasında ikincil içicilik şeklinde gerçekleştiği belirtilmektedir (169). Bununla birlikte çeşitli hayvan modellerinde tütün duman maruz kalmanın nöbetlerden koruyucu etkisi gösterilmiş ancak başka çalışmalarda da nikotinin prekonvülzan etkileri tespit edilmiştir. Sigara kullanımının sağlıklı

bireylerde elektroensefalografik değişiklikler yaptığı, örneğin teta ve alfa dalgalarını voltajlarını azalttığı, sigara bağımlılarınin yoksunluk durumunda ise alfa dalga frekanslarının arttığı tespit edilmiştir. (159-161). Biz de çalışmamızda hastalarımızdaki EEG anormalliklerinin sigara pasif içiciliği ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Çeşitli araştırmalarda AAA hastalığında yüksek pozitif aile öyküsü mevcuttur. Majeed ve ark. 476 AAA hastalığı olan çocuğun % 59'unda pozitif aile öyküsü tespit etmişlerdir (14). Ergüven ve ark. 120 AAA tanılı ocuk hastada yaptıkları bir çalışmada vakaların % 41.7'sinde anne ve baba arasında akrabalık olduğu, %44.2 oranında vakaların ailesinde başka bir AAA hastası saptandıklarını göstermişlerdir (170). Biz de çalışmamızda hastaların % 55.6'sında pozitif aile öyküsü tespit ettik. Hastaların % 46.6'sında homozigot mutasyon bulunmasına rağmen , hastaların sadece % 4.4'ünde ebeveynler arasında akrabalık vardı. Akriba evliliği düşük olmasına rağmen yüksek pozitif aile öyküsünün ve yüksek homozigot MEFV geni mutasyon mevcudiyetinin Türk toplumunda mutasyon yoğunluğunun fazla olmasına bağlı olduğunu düşündük. Nitekim çeşitli araştırmalarda Türk toplumunda mutasyon yükü 1/5-1/3 olarak ifade edilmiştir (27). Ayrıca alışmamızda AAA hastalığı olan grubun % 46.7'sinde, ailesinde kolęisin kullanan birey mevcuttu. Hasta grubunda, aile öyküsünde AAA hastalığı olan ve kolęisin kullanan birey sayısının fazla olması, hasta grubu seçilirken ve tanı konulurken isabetli davranıldığını destekleyen bulgular olarak karşımıza ıktı. Aynı şekilde kontrol grubunda sadece 1 hastada (% 2.2) ailesel Akdeniz ateşi mevcudiyeti kontrol grubunun da kısmen doğru seçildiğini desteklemektedir. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığı heterozigot sıklığının yüksek olduğu toplumlarda yapılmış benzer çalışmalarda da bu zorluklar vardır.

Çalışmamızda C-reaktif protein, ve sedimentasyon gibi akut faz reaktanları en yüksek değerleri, ailesel Akdeniz ateşi olan grupta anlamlı düzeyde yüksekti. Bu, akut faz reaktanlarının AAA hastalığındanki şiddetli inflamasyonun klinik belirteci olarak karşımıza çıktığını gösterdi. Literatürde bunu destekleyen çok sayıda yayın mevcuttur. Bununla birlikte çalışmamızda her iki grupta atak dışı dönemde bakılan beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri ve trombosit sayıları arasında anlamlı fark yoktu. elikbilek ve ark. 2015 yılında yapılan bir çalışmada 26 tane AAA atağında, 53 tane AAA ataklar arası dönemdeki çocuklarda ve 36 tane sağlıklı kontrol grubu

olan çocukta beyaz küre sayılarını karşılaştırmış ve anlamlı farklılık olmadığı tespit etmişlerdir. Balaban ve ark. 61 AAA hastalığı ve 59 tane sağlıklı kontrol grubu çocuk hasta karşılaştırmış ve hasta grubunda beyaz küre sayısının anlamlı düzeyde yüksek saptamışlar. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hasta grubunda hemoglobin düzeyinin düşük ve trombosit düzeyinin yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (171). Çolak ve ark. 41 tane AAA olan ve 36 tane kontrol grubu yetişkinde, atak dışı dönemde beyaz küre ve CRP seviyesinin kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda beyaz küre sayısı, hemoglobin ve trombosit sayısının her iki grupta benzer olması, tam kan sayımı verilerinin AAA hastalığı atak dışı dönemlerdeki subklinik inflamasyonu yansıtmadığını düşündürdü. Ayrıca çalışmamızdaki hastaların % 93.3'ü düzenli olarak kolşisin tedavisi almaktaydı. Kolşisin nütrofillerdeki kemotaktik aktiviteyi inhibe ettiği, yüksek dozda kemik iliği süpresyonu yaptığı bilinmektedir (131, 139). AAA hastalığında beyaz küre sayılarının karşılaştırılmasında hastaların kolşisin kullanım durumları da göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda ALT ve AST değerleri ailesel Akdeniz ateşi olan grupta anlamlı düzeyde yüksekti. Transaminaz yükseklikleri AAA hastalığındaki otoninflamasyon sonucu subklinik karaciğer hasarı gelişmesi ile veya karaciğerde amiloid birikimi ile ilgili olabilir. Hepatik amiloidoz tanısı için karaciğer biyopsisi yapılmaktadır ve tanı değeri yüksektir. Ancak hemorajik komplikasyon olasılığı nedeniyle rutin karaciğer biyopsisi önerilmemektedir. AAA hastalarında karaciğerdeki amiloidoz sonucu nadiren ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu gözlenir. Genellikle hepatomegali ve transaminaz düzeylerindeki hafif yüksekliklerle subklinik seyreder. AST ve ALT değerleri normalin 2 katını geçmediği bilinir (172). Bu seviyenin üzerine çıkan transaminaz seviyeleri varlığında kolşisin dozu ve beraberinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımı tekrar gözden geçirilmelidir. Düzenli kolşisin kullanımı da gastrointestinal yan etkiler ve transaminaz yükseklikleri ile ilişkili olabilir (131, 139). AAA hastaları tekrar eden ağrılı ve ateşli epizotlar nedeniyle steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçları sıkça kullanmaktadır. Bu ilaçların da olası hepatik amiloidoz zemininde transaminaz yüksekliğine sebep oldukları bilinmektedir (173). Bizim çalışmamızda da AAA hastalığı olan grupta transaminaz seviyeleri normalin 2 katından yüksek olan hasta yoktu. Ancak kontrol grubuna göre AST ve ALT değerleri anlamlı oranda yüksek

tespit edildi. Bu bulgunun hepatic amiloidoz, olası kolşisin ve/veya ataklar sırasında kullanılan ilaçların karaciğere yaptığı etkiler nedeniyle olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda AAA hastalığı olan grupta fosfat değeri anlamlı oranda yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da hasta grubunda kalsiyum değeri kontrol grubundan düşük, parathormon ve 25-hidroksi D vitamini değeri ise yüksek tespit edildi. Koşan ve ark. 35 tane AAA ve 30 sağlıklı çocuk üzerinde kemik metabolizmasının değerlendirilmesi için yaptıkları bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hasta grubunda fosfat ve 25-hidroksi D vitamini değerlerinin kontrol grubundan yüksek, kalsiyum ve parathormon değerinin ise kontrol grubundan düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kemik yaşının ve kemik mineral yoğunluk değerinin kontrol grubundan düşük olduğu ifade edilmiştir. Bu, inflamasyonun kemik üzerine olan etkisine bağlanmış ve AAA tanısıyla izlenen hastaların kemik yoğunluğu açısından takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (174). Biz de kliniğimizde düzenli aralıklarla AAA hastalarımızda serum kalsiyum, fosfat, parathormon ve 25-hidroksi D vitamini değerlerini takip etmekte özellikle kış aylarında gerekli görüldüğü takdirde D vitamini replasmanı yapmaktayız. Çalışmamızda hasta grubunda 25-hidroksi D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması da, bu grubun düzenli olarak kontrole gelmesi ve kış aylarında gerektiğinde D vitamini replasmanı yapılması ve kliniğimizde ailelerin bilinçlendirilmesi ile daha fazla güneş ışığına maruz bırakılmaları sonucu olabilir.

Çalışmamızda spot idrarda protein/kreatinin düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptadık. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da kan üre azotu (BUN) düzeyleri hasta grubunda daha düşük tespit edildi. Sakallı ve ark. AAA olan 63 çocuğu proteinüri olan ve olmayan şeklinde iki farklı gruba ayırmışlar, proteinürisi olan grupta BUN değerinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Balaban ve ark. AAA tanılı 61 çocuk ve 50 sağlıklı kontrol grubunda BUN düzeyinin anlamlı oranda düşük olduğunu ifade etmişler ve bunu artmış proteinüri nedeniyle oluşan düşük serum protein seviyeleri ve negatif azot dengesine bağlamışlardır (171). Biz de çalışmamızda atak dışında bakılan spot idrarda protein/kreatinin oranının hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit ettik. Ailesel Akdeniz ateşinde görülen renal amiloid birikiminde başlangıçta görülen intermittan proteinürinin, sonraları sürekli proteinüri şeklinde devam ettiği,

proteinürük dönemden itibaren; 2-13 yıl içinde terminal dönem böbrek yetmezliği gelişebildiği bilinmektedir (62, 126). Bizim hastalarımız da proteinüri açısından düzenli aralıklarla izlenmekte, proteinüri saptananlarda sabah ilk idrarda protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrar proteini bakılmakta ve renal amiloidoz açısından yakın takip edilmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda kreatinin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü. Öktem ve ark. 60 tane AAA ve 51 sağlıklı çocukta kan üre düzeyi ve kreatinin seviyelerini karşılaştırmışlar aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (175). Bizim çalışmamızda hasta grubunda kreatinin düzeylerindeki düşüklüğün, kontrol grubunun yaş ortalamasının hasta grubundan yüksek olması ile veya hasta grubundaki düzenli kolşisin kullanımı ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre mikroskopik hematürinin daha sık görüldüğü tespit ettik. Özdoğan ve ark. AAA hastalığı olan 207 olguda HSP sıklığının % 7 olduğunu, bunların çoğunda ailesel Akdeniz ateşi tanısının sonradan konulduğunu, yapılan böbrek biyopsilerinde membranoproliferatif glomerülonefrit, mezanjioproliferatif glomerülonefrit ve Ig A nefropatisi gibi değişik özellikler gösterdiğini ifade etmişlerdir. Bu çalışmada PAN sıklığı %1 olarak bulunmuştur. PAN ve AAA birlikteliği olan hastaların diğer PAN vakalarından daha genç yaşta tanı aldıkları tespit edilmektedir. Bu çalışma AAA hastalarında amiloidoz olmaksızın farklı glomerüler tutulum şekillerinin de olabildiğini göstermektedir (64, 176). Biz de çalışmamızda tespit ettiğimiz kontrol grubuna göre yüksek hematüri sıklığının renal amiloidozla veya amiloidoz olmaksızın gelişebilen glomerüler patoloji ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda aile öyküsü hasta yakınları veya ebeveynlerinden alındığı için hafıza gücüne dayanmaktadır. Ülkemizde ailesel Akdeniz ateşi hastalığı mutasyon sıklığı 1/3 ve 1/5 olarak rapor edildiği için kontrol grubuna ailesel Akdeniz ateşi olmayan hasta bulma zorluğu vardır. Bu nedenle çalışmamızda kontrol grubundaki tüm hastaları uluslararası AAA kriterlerine göre sorguladık ve uygun olmayan çocukları kontrol grubuna almadık. Kontrol grubunda MEFV mutasyonu çalışmadık. Ayrıca çalışmamız bir başka sınırlılığı da hastanemizin otomasyon sisteminde var biyokimyasal parametreler kullanıldığı için özellikle kontrol grubunda bazı veriler eksik kalmasıdır.

6. SONUÇ

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığı otoinflamatuvar hastalıkların en sık görüleni ve en iyi bilinenidir. Seröz zarların tekrar eden ateşli inflamasyon atakları ile karakterizedir. Ataklar arasında da subklinik inflamasyon devam etmektedir. Ciddi sistemik tutulum bulguları ve komplikasyonları olan bu hastalıkta en önemli mortalite nedeni amiloidozdur. Kolşisin tedavisi ile sistemik otoinflamatuvar süreçler büyük ölçüde kontrol altına alınabilmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarla ailesel Akdeniz ateşi hastalığının diğer otoinflamatuvar hastalıklar ile ilişkisi olabileceği, özellikle Henoch-Schönlein purpurası ve poliarteritis nodoza gibi hastalıkların etyolojisinde de hastalığın düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bu hastalıkların serebral tutulumları bilinmektedir. Postmortem çalışmalarda, Alzheimer hastalığında beyinde β -amiloid birikiminin olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte dirençli epileptik nöbet öyküsü olan ve antiepileptik tedavilere yanıt vermemiş hastalarda kolşisin tedavisi ile nöbetlerin kontrol altına alınabildiği ifade edilmiştir. Bu bilgi yine popüler bir araştırma konusu olan otoimmün epilepsi etyolojisinde hastalığın düşünülmesi gerektiğini desteklemektedir. Bizim çalışmamız da ailesel Akdeniz ateşi hastalığında bilindiğinden çok daha fazla kranial tutulum olabileceğini desteklemektedir. Bu hastalarda tedavi altında olmalarına ve atak dışı dönemde çekilen elektroensefalografi verilerine rağmen, yüksek oranda anormal dalga aktivitelerinin görülmesi, özellikle nörolojik tutulum bulguları olan hastalarda serebral amiloidoz açısından ileri incelemeler yapılması gerektiği sonucunu doğurmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *European journal of human genetics: EJHG*. 2001;9(8):634.
2. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1967;43(2):227-53.
3. Consortium FF. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics*. 1997;17(1):25.
4. Consortium IF. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797-807.
5. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatric neurology*. 1993;9(4):301-2.
6. Gökalp HZ, Başkaya MK, Aydın V. Pseudotumor cerebri with familial Mediterranean fever. *Clinical neurology and neurosurgery*. 1992;94(3):261-3.
7. Schwabe AD, Monroe JB. Meningitis in familial Mediterranean fever. *The American journal of medicine*. 1988;85(5):715-7.
8. Kalyoncu U, Eker A, Oguz KK, Kurne A, Kalan I, Topcuoglu AM, et al. Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: a case series. *Medicine*. 2010;89(2):75-84.
9. Çomak E, Tüfekçi Ö, Kılıçbay F, Isıyel E, Sever AH, Aslanger A, et al. Febrile seizures in children with familial Mediterranean fever: Coincidence or association? *European Journal of Paediatric Neurology*. 2015;19(5):572-6.
10. Ozen F, Kocak N, Kelekci S, Yildirim I, Hacimuto G, Ozdemir O. The prevalence of Familial Mediterranean Fever common gene mutations in patients with simple febrile seizures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(657):e60.
11. Koné-Paut I, Hentgen V, Touitou I. *Current data on familial Mediterranean fever*. Elsevier Masson; 2011.
12. Cakar N, Yalcinkaya F, Ozkaya N, Tekin M, Akar N, Koçak H, et al. Familial Mediterranean fever (FMF)-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19(5; SUPP/24):S-63.
13. Barakat M, Karnik A, Majeed H, El-Sobki N, Fenech F. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs-a study of 175 patients and review of the literature. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1986;60(3):837-47.
14. Majeed H, Rawashdeh M, El-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin H. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *Qjm*. 1999;92(6):309-18.
15. Schwartz J. Periodic peritonitis, onset simultaneously with menstruation. *Annals of internal medicine*. 1960;53(2):407-11.
16. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med*. 1945;23(1):1-21.
17. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec*. 1946(12).
18. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*. 1999;6(1):1-6.

19. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*. 1958;102(1):50-71.
20. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1972;287(25):1302-.
21. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972;5(1).
22. Group TFS. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;84(1):1-11.
23. Yazici H, Ozdogan H. Familial Mediterranean fever in Turkey. *Familial Mediterranean Fever: Freund Publishing House, Ltd Jerusalem, Israel*; 1996. p. 66-71.
24. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European journal of human genetics: EJHG*. 2001;9(7):553.
25. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Laboratory examinations. *Recurrent Polyserositis New York: Elsevier North Holland*. 1981:87-96.
26. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *The Lancet*. 1998;351(9103):659-64.
27. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean Fever from the Aegean region of Turkey. *Molecular biology reports*. 2010;37(1):93-8.
28. Bakkaloglu A. Familial mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*. 2003;18(9):853-9.
29. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean Fever at the Millennium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*. 1998;77(4):268-97.
30. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hospital practice*. 1998;33(4):131-58.
31. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Human mutation*. 2000;15(1):118.
32. Yalçinkaya F, Cakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype–phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology*. 2000;39(1):67-72.
33. Cankaya T, Elçin B, Bayram MT, ÜLGENALP A, Kavukcu S, TÜRKMEN MA, et al. Clinical significance of R202Q alteration of MEFV gene in children with familial Mediterranean fever. *Archives of Rheumatology*. 2015;30(1):051-6.
34. Comak E, Akman S, Koyun M, Dogan CS, Gokceoglu AU, Arikan Y, et al. Clinical evaluation of R202Q alteration of MEFV genes in Turkish children. *Clinical rheumatology*. 2014;33(12):1765-71.
35. Doğan Demir A. Çocukluk Çağı Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Klinik ve Epidemiyolojik Özelliklerin Belirlenmesi ve Bu Özelliklerle Sık Görülen Mutasyonlar Arasındaki İlişkilerin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul. 2007.
36. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/search.php>. 2017.

37. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(8):469-78.
38. Acar BÇ, Yalçınkaya F, Ekim M. Ailevi akdeniz ateşi patogenezi. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2006;15(4):151-5.
39. Ben-Chetrit E, Gutman A, Levy M. Dopamine- β -hydroxylase activity in familial Mediterranean fever. *The Lancet*. 1990;335(8682):176.
40. Karaova S, Bağcı S, Aydın A, Uygurer C, Gülsen M, Sayal A, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Dopamin Beta Hidroksilaz Aktivitesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology*. 1995;6(3):180-4.
41. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(5):287-90.
42. Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene—cloned at last. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(21):1548-9.
43. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Molecular cell*. 2003;11(3):591-604.
44. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF- κ B through its N-terminal fragment. *Blood*. 2008;112(5):1794-803.
45. Tunca M, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(4; SUPP/30):S49-S52.
46. Grandemange S, Aksentijevich I, Jeru I, Gul A, Touitou I. The regulation of MEFV expression and its role in health and familial Mediterranean fever. *Genes and immunity*. 2011;12(7):497.
47. Erken E, Erken E. Ailesel Akdeniz Ateşinin Patogenezi. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2017;10(1):8-12.
48. Pras M. Amyloidosis of familial Mediterranean fever and the MEFV gene. *Amyloid*. 2000;7(4):289-93.
49. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(16):1001-5.
50. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi*. 2006;41:9-17.
51. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al., editors. *The changing face of familial Mediterranean fever. Seminars in arthritis and rheumatism*; 1996: Elsevier.
52. Tınaztepe B, Gucer S, Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa: experience of five paediatric cases. A causal relationship or coincidence? *European journal of pediatrics*. 1997;156(6):505-6.
53. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, De Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):227-33.
54. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *European journal of human genetics: EJHG*. 2003;11(1):50.

55. Melikoğlu M, Özdoğan H, Korkmaz C, Kasapçopur Ö, Arısoy N, Akkuş S. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(11):910-3.
56. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, Revivo A, Langevitz P, Padeh S, et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2001;102(3):272-6.
57. Krantz C. Childhood fevers: developing an evidence-based anticipatory guidance tool for parents. *Pediatric Nursing*. 2001;27(6):567.
58. Karwowska A, Nijssen-Jordan C, Johnson D, Davies HD. Parental and health care provider understanding of childhood fever: a Canadian perspective. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2002;4(6):394-400.
59. Kluger MJ. Is fever beneficial? *The Yale journal of biology and medicine*. 1986;59(2):89.
60. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*. 2007;65(9):318-24.
61. Saatçi Ü, Ozen S, Özdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *European journal of pediatrics*. 1997;156(8):619-23.
62. Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*. 2006;2(1):101-8.
63. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(12):2594-604.
64. Ozdogan H, Arısoy N, Kasapçapur O, Sever L, Calişkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(2):323-7.
65. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever *Arthritis Rheum* 1997 40. N.
66. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009;48(4):395-8.
67. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 1998;75(2):216-9.
68. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatric Clinics of North America*. 2005;52(2):577-609.
69. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2000;14(3):477-98.
70. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2001;44(6):1416-9.
71. Yalçinkaya F, Tekin M, Tümer N, Ozkaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *British journal of rheumatology*. 1997;36(11):1228-30.
72. Ben-Chetrit E, Levy M, editors. *Colchicine: 1998 update*. Seminars in arthritis and rheumatism; 1998: Elsevier.

73. Özalp D, Yılmaz Ö, Söğüt A, Yüksel H. Ailevi Akdeniz Ateşi ile birliktelik gösteren Juvenil Ankilozan Spondilitli bir olgu. *Dicle Tıp Dergisi*. 2010;37(4).
74. Salai M, Zemmer D, Segal E, Corat A, Heyman Z, Davidson B, et al., editors. Chronic massive knee effusion in familialMediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1997: Elsevier.
75. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Linveh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM: An International Journal of Medicine*. 1997;90(10):643-7.
76. Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2006;26(6):489-96.
77. Sidi G, Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Pras M, Pras E. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever: mutation analysis and clinical correlations. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2000;29(3):174-6.
78. Ehrenfeld EN, Eliakim M, Rachmilewitz M. Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever; periodic disease): a report of fifty-five cases. *The American Journal of Medicine*. 1961;31(1):107-23.
79. Topaloğlu R, Beşbaş N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, ÖNER A. Çocukluk Çağı Poliarteritis Nodoza Vakalarında Nörolojik Bulgular. *Türk Norosirurji Dergisi*. 1991;2:46-9.
80. Woolfenden AR, Hukin J, Poskitt KJ, Connolly MB. Encephalopathy complicating Henoch-Schönlein purpura: reversible MRI changes. *Pediatric neurology*. 1998;19(1):74-7.
81. Østergaard J, Storm K. Neurologic Manifestations of Schönlein-Henoch Purpura. *Acta Paediatrica*. 1991;80(3):339-42.
82. TOPALOĞLU R, BEŞBAŞ N, SAATÇİ Ü, BAKKALOĞLU A, ONER A. Çocukluk Çağı Poliarteritis Nodoza Vakalarında Nörolojik Bulgular. *Türk Norosirurji Dergisi* 1991;2:46-9.
83. Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2013;69:16-24.
84. Friedman A, Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(s3):33-9.
85. Vanlı-Yavuz EN, Tüzün E, Baykan B. İnflamasyon ve Otoimmünitinin Epilepsi Patogenezindeki Yeri. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 2015;5(9):7-14.
86. Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy currents*. 2014;14(s2):3-7.
87. Eliakim M, Bental E. Recurrent polyserositis (periodic disease): Electroencephalographic changes. *Archives of internal medicine*. 1961;108(1):91-9.
88. Taşdemir N, Tamam Y. Bir Olgu Nedeniyle Abdominal Epilepsi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2005;32(1):31-5.
89. Kuvandık G, Karakuş A, Şahan M, Özcan O. Karın Ağrısı ve Şuur Bozukluğu: Abdominal Epilepsili Olgu. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*. 2015;21(1).
90. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(9):1708-9.
91. Majeed HA, Al-Qudah AK, Qubain H, Shahin HM, editors. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2000: Elsevier.

92. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *British journal of surgery*. 1994;81(6):894-6.
93. Stauffer M, DAHLIN D, GROSS J, FOULK W. AMYLOIDOSIS-DIAGNOSIS WITH NEEDLE BIOPSY OF LIVER IN EIGHTEEN PATIENTS. *Gastroenterology*. 1961;41(2):92-&.
94. Rimar D, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E. Familial Mediterranean fever: an association with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical rheumatology*. 2011;30(7):987-91.
95. ŞAHAN C, CENGİZ K. İntrahepatik kolestazla başvuran sekonder amiloidozlu Ailevi Akdeniz Ateşi olgusu. *Akademik gastroenteroloji dergisi*. 2005;4(2).
96. Akyol EN. Ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda tanı kriterlerinin karşılaştırılması 2011.
97. Gang N, Drenth J, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(4):890-7.
98. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *The Lancet*. 2001;358(9275):24-9.
99. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(4):509-14.
100. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*. 1994;37(12):1804-11.
101. Settin A, El-Baz R, Rasool MA, El-Khalegy H, El-Sayed O, El-Bendary M, et al. Clinical and molecular diagnosis of Familial Mediterranean Fever in Egyptian children. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2007;16(2):141.
102. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, et al. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Qjm*. 2000;93(4):223-9.
103. Özçakar ZB, Yalçınkaya F, Çakar N, Acar B, Bilgiç AE, Uncu N, et al. Application of the new pediatric criteria and Tel Hashomer criteria in heterozygous patients with clinical features of FMF. *European journal of pediatrics*. 2011;170(8):1055-7.
104. Samli H, Dogru O, Bukulmez A, Yuksel E, Ovali F, Solak M. Relationship of Tel Hashomer criteria and Mediterranean fever gene mutations in a cohort of Turkish familial Mediterranean fever patients. *Saudi medical journal*. 2006;27(12):1822.
105. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European journal of human genetics: EJHG*. 2001;9(7):473.
106. Pras M, Gafni J, Jacob E, Cabili S, Zemer D, Sohar E. Recent advances in familial Mediterranean fever. *Advances in nephrology from the Necker Hospital*. 1983;13:261-70.
107. KARTALOĞLU Z, İLVAN A, SARAÇOĞLU M, OKUTAN O, AYDİLEK R, AKYATAN N, et al. GENÇ ERİŞKİN BRONŞİYAL ASTMALILARDA ELEKTROENSEFALOGRAFİ DEĞİŞİKLİKLERİ. GÜLHANE TIP DERGİSİ (GTD) GÜLHANE MEDICAL JOURNAL (GMJ). 2002:386.

108. Keleş S, Özdemir C, Bahçeciler N, Barlan I. Periyodik ateş sendromları. *Güncel pediatri*. 2007;5(2):57-61.
109. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nature genetics*. 1999;22(2).
110. Drenth JP, Haagsma CJ, Van Der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome: the clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine*. 1994;73(3):133-44.
111. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ, editors. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clinic Proceedings*; 1997: Elsevier.
112. Cuisset L, Drenth JP, Berthelot J-M, Meyrier A, Vaudour G, Watts RA, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;65(4):1054-9.
113. Prieur A-M, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim M, Lovell D, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1987;16(sup66):57-68.
114. Brydges S. Periodic fever syndromes in children. *Textbook of pediatric rheumatology*. 2005.
115. Grateau G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Current opinion in rheumatology*. 2000;12(1):61-4.
116. Friman C, T P. Amyloidosis *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:62-71.
117. Ozdemir A. Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am J Gastroenterol*. 1969;51:311-6.
118. Keser G. Akut Faz Reaktanları.
119. Delibaş A, Öner A, Balcı B, Demircin G, Bülbül M, Bek K, et al. Genetic risk factors of amyloidogenesis in familial Mediterranean fever. *American journal of nephrology*. 2005;25(5):434-40.
120. Skinner M, Kyle RA. Protein AA/SAA. *Journal of internal medicine*. 1992;232(6):513-4.
121. Stix B, Kähne T, Sletten K, Raynes J, Roessner A, Röcken C. Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases-1,-2, and-3. *The American journal of pathology*. 2001;159(2):561-70.
122. Peynircioğlu P, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının moleküler temeli *Hacettepe Tıp Derg*. 2006;37:223-9.
123. Tekin M, Yalçinkaya F, Çakar N, Akar N, Mısırlıoğlu M, Taştan H, et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clinical genetics*. 2000;57(6):430-4.
124. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis--phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *Journal of nephrology*. 2002;16(3):431-4.
125. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, et al. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(6):1139-42.
126. Tuğlular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakioglu S, et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary

- amyloidosis cases in Turkey. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(11):2003-5.
127. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PS, Pericak-Vance M, Joo S, et al. Association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(8):1467-.
128. Gedalia. Hereditary Periodic Fever Syndromes. Kliegman RM, Berhman RE, Jenson HB, Staanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics. 2007;18.Baskı:1029-31.
129. Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(8):1721-5.
130. ERDOĞAN Ö, ÖNER A. Ailevi Akdeniz Ateşi. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2002;11(3):160-70.
131. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-e83.
132. Kastner D. Intermittent and periodic arthritic syndromes: Behçet's disease. *Arthritis and allied conditions*. 1997:1291-7.
133. Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Qjm*. 2000;93(10):681-4.
134. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(10):916-9.
135. EROĞLU D, BEYHAN HK, YANIK F. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ, KOLŞİSİN VE GEBELİK: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ.
136. Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, Di-Castro M, Guetta E, Barkai G. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(4):1513-6.
137. Ditkoff EC, Sauer MV. Successful pregnancy in a familial Mediterranean fever patient following assisted reproduction. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1996;13(8):684-5.
138. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003;108(2):171-6.
139. Maxwell M, Muthu P, Pritty P. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. *Emergency Medicine Journal*. 2002;19(3):265-6.
140. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(12):2620-3.
141. Murray S, Kramlinger K, McMichan J, Mohr D, editors. Acute toxicity after excessive ingestion of colchicine. *Mayo Clinic Proceedings*; 1983.
142. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *British journal of rheumatology*. 1997;36(9):1005-8.
143. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(4; SUPP/26):S-43.

144. Daysal S, Akcil G, Goker B, Haznedaroglu S, Ercan N, Ozturk MA. Infliximab therapy in a patient with familial Mediterranean fever and chronic hip arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2005;53(1):146-7.
145. Berger H. Uber das elektrenkephalogramm des menschen. *Arch Psychiat Nervenkr*. 1929;87:527-70.
146. Alkaç U. Beyin Araştırmaları Tarihinde Bir Gezinti: Elektronörofizyoloji. *Klinik Gelişim*. 2009;3:14-9.
147. NA M. Yeni tanı almış epileptik çocuklarda interiktal EEG ve uyku deprivasyonlu kısa süreli video EEG monitörizasyonunun tanısal değeri (Uzmanlık Tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi. 2012.
148. Jeong KA, Han MH, Lee EH, Chung S. Early postictal electroencephalography and correlation with clinical findings in children with febrile seizures. *Korean journal of pediatrics*. 2013;56(12):534-9.
149. Hwang G, Kang HS, Park SY, Han KH, Kim SH. Predictors of unprovoked seizure after febrile seizure: short-term outcomes. *Brain and Development*. 2015;37(3):315-21.
150. Kezban Aslan, Bozdemir H, Nida Taşçılar, Sarıca Y. Metabolik Ensefalopatilerde EEG Bulguları ile Prognoz Arasındaki İlişki. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2006;12(5):377-84.
151. YAZGAN H, ÖZÇAY S. Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Çocuklarda Eeg ve Emg Değişiklikleri. 2014.
152. Yaşan A, Gürgen F. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Elektroensefalografi Bulguları. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2004;14(2).
153. Töret E, İnalhan M, YILDIZ F, Temel Ö, Arslan Ö. Çocuklarda febril konvülziyonların değerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2010;41(2):65-72.
154. ÖZAYDIN E, YAşAR MZ, GÜVEN A, DEğERLİYURT A, VİDİNLİSAN S, Gülşen K. Febril konvülziyonlu 1385 vakanın klinik özellikleri ve risk faktörleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2011;5(1).
155. ÖZLEM EN, Semra H. Febril Konvülziyon Etyopatogenezinde Genetiğin Rolü. 2017.
156. GARDINER RM. GENETICS OF EPILEPSY. *Epilepsi*. 1996;2(3):113-8.
157. ÇOĞULU Ö, DURMAZ AA, DURMAZ B, ATİK T. Nörotransmitter İlişkili Hastalıklar Genetiği. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences*. 2013;9(4):47-59.
158. Yüksel A. Febril Konvülziyonlara Güncel Yaklaşımlar.
159. Rong L, Frontera AT, Benbadis SR. Tobacco smoking, epilepsy, and seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2014;31:210-8.
160. Pickworth WB, Herning RI, Henningfield JE. Spontaneous EEG changes during tobacco abstinence and nicotine substitution in human volunteers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1989;251(3):976-82.
161. Herning RI, Jones RT, Bachman J. EEG changes during tobacco withdrawal. *Psychophysiology*. 1983;20(5):507-12.
162. R. Bundak, A. Furman, H. Günöz, F. Darendeliler, F. Baş, Neyzi O. *Acta Paediatrica*. 2006;95:194-8.
163. Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child: care, health and development*. 2008;34(4):454-63.

164. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
165. Normals B. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/child_tbl.htm.
166. George D. SPSS for windows step by step: A simple study guide and reference, 17.0 update, 10/e: Pearson Education India; 2011.
167. Gentiloni N, Gabbrielli N, Caradonna P, Schiavino D, Anti M, David M, et al. Familial Mediterranean fever and electroencephalographic changes. A clinical case. *Minerva medica*. 1992;83(5):307-10.
168. İsmail S, DEMİR T, Gerçek C, Servet A, BİRLİK M, TUNCA M, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2014;14(3):181-5.
169. Kara B, Biçer Ü, Gökalp AS. Çocuk istismarı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2004;47(2):140-51.
170. Ergüven M, Üçel R, Cebeci AN, Pelit M. Ailevî Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006;49:283-90.
171. GENCER BALABAN A. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalığı Olan Çocuklarda Diyabet Risk Faktörleri. 2015.
172. Uygun A, Polat Z. Viral hepatit dışı serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan hastalıklar. *Güncel gastroenteroloji*. 2009;13(4):211-23.
173. Şentürk T. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ). *İç Hastalıkları Derg*. 2014;2:490-5.
174. KOŞAN C, SEPETÇİGİL O, ÇAYIR A, Avni K, ÖZKAN B. Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Çocuklarda Kemik Metabolizmasının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2012;6(3).
175. Öktem F, Anıl H, Sütcü R, Kuybulu A. Genetic polymorphisms of paraoxonase1 192 and glutathione peroxidase1 197 enzymes in familial Mediterranean fever. *Genet Mol Res*. 2014;13(2):3292-300.
176. Yılmaz S. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ'NDE BÖBREK TUTULUMU. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009;72(2).

8.TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Resim 2.1.1. MEFV geni ekzon bölgeleri ve sık görülen mutasyonları	5
Resim 2.1.2. Pirin proteini ile C5a inhibitör proteini ilişkisi	6
Resim 2.1.3. Lipokortin ve inflamasyon ilişkisi	6
Resim 2.1.4. MEFV geni ekzonları ve pirin proteini yapısı	7
Resim 2.1.5. Pysin ve ASC arasındaki ilişkinin şematik görünümü	8
Resim 2.1.6. Ailesel Akdeniz ateşi olan bir hastada diz artriti	11
Resim 2.1.7. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında erizipel benzeri eritem ve döküntü	12
Resim 2.1.8. Ailesel Akdeniz ateşi belirti ve bulguları.....	16

Tablo 2.1.1. MEFV geni ekzon bölgesi, mutasyonu ve nükleotid değişimi ve etnik kökenlere göre dağılımı.....	4
Tablo 2.1.2. Tel Hashomer Tanı Kriterleri	18
Tablo 2.1.3. Livneh Tanı Kriterleri.....	19
Tablo 2.1.4. Çocuklarda AAA hastalığı tanısı için Yalçinkaya Kriterleri.....	20
Tablo 2.1.5. AAA hastalığında genetik tanının yeri	20
Tablo 2.1.6. Pras Ailesel Akdeniz Ateşi ağırlık skorlaması	21
Tablo 2.1.7. PFAPA sendromu tanı kriterleri	24
Tablo 4.1.8. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş özellikleri.....	37
Tablo 4.1.9. Ailesel Akdeniz ateşi mutasyon durumu	42
Tablo 4.1.10. En sık görülen mutasyonlarda kranial tutulum sıklığı.....	43
Tablo 4.1.11. Akdeniz ateşi hastalarının mutasyon sıklığı	43
Tablo 4.1.12. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu sigara maruziyeti sıklığı ve yüzdesi.....	45
Tablo 4.1.13. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu aile öyküsü	45
Tablo 4.1.14. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu ağırlık, boy, baş çevresi z skorları ve kan basıncı ölçüm değerleri	48
Tablo 4.1.15. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunda boya göre tansiyon persentilleri sıklık ve yüzdeleri	49
Tablo 4.1.16. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında kranial tutulum olan, olmayan ve kontrol grubunun kan basıncı ortalamalarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.1.17. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu tam kan sayımı değerleri.....	51
Tablo 4.1.18. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun akut faz reaktanları karşılaştırılması	53
Tablo 4.1.19. Ailesel Akdeniz ateşi kranial tutulumu olan, olmayan ve kontrol grubunun tam kan sayımı ve akut faz reaktanları karşılaştırılması	54
Tablo 4.1.20. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun biyokimyasal veriler açısından karşılaştırılması	55
Tablo 4.1.21. Ailesel Akdeniz ateşi kranial tutulumu olan, olmayan ve kontrol grubunun biyokimyasal değerler açısından karşılaştırılması	56
Tablo 4.1.22. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubundaki idrar değerlerinin karşılaştırılması	57
Tablo 4.1.23. Ailesel Akdeniz ateşi kranial tutulumu olan, olmayan ve kontrol grubunun spot idrar protein/kreatinin oranı açısından karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.1.24. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu Elektroensefalografi bulgusu	58

Tablo 4.1.25. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu anormal elektroensefalografi tutulum bölgeleri	60
Tablo 4.1.26. Anormal elektroensefalografisi olan Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunda hemisfer seçimi sıklığı ve yüzdesi	60
Tablo 4.1.27. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunda anormal elektroensefalografisi olan çocukların zemin ritimlerinin karşılaştırılması.....	62
Şekil 4.1.1. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları.....	37
Şekil 4.1.2. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun yaş ortalama ve standart sapmaları	38
Şekil 4.1.3. Ailesel Akdeniz ateşi hastalık tutulum yeri sıklığı ve yüzdesi	39
Şekil 4.1.4. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında kranial tutulum	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 4.1.5. Ailesel Akdeniz ateşinde kolşisin kullanımı.....	40
Şekil 4.1.6. Ailesel Akdeniz ateşinde yaşa göre kolşisin dozu	41
Şekil 4.1.7. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu sigara maruziyeti sıklığı ve yüzdesi.....	44
Şekil 4.1.8. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunda boya göre tansiyon persentilleri sıklık ve yüzdeleri	50
Şekil 4.1.9. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun beyaz küre ortalama değerleri	51
Şekil 4.1.10. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun hemoglobin ortalama değerleri.....	52
Şekil 4.1.11. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubunun trombosit ortalama değerleri	52
Şekil 4.1.12. Ailesel Akdeniz ateşi ve kontrol grubu elektro ensefalografi bulgusu .	58
Şekil 4.1.13. EEG anormalliğinin gruplara göre dağılımı	59
Şekil 4.1.14. Ailesel Akdeniz ateşi olan çocukların anormal elektroensefalografik bulgularının hemisfer tercihleri.....	61
Şekil 4.1.15. Kontrol grubunda anormal elektroensefalografik bulgularının hemisfer tercihleri	61

9.SİMGE VE KISALTMALAR

A	Adenin bazı
AAA	Ailesel Akdeniz ateşi
AİBÜ	Abant İzzet Baysal Üniversitesi
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin aminotransferaz
ASC	Apoptosis-associated speck like protein
AST	Aspartat aminotransferaz
BAP	Bilimsel Araştırma Projesi
C	Sitozin bazı
CINCA	Kronik infantil nörolojik kutanöz artropati sendromu
CRP	C-reaktif protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EEG	Elektroensefalografi
EMG	Elektromiyografi
ESH	Eritrosit Sedimentasyon hızı
FCU	Ailesel soğuk ürtikeri
FK	Febril konvülsiyon
FMF	Familial Mediterranean fever
G	Guanin bazı
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
HIGD	Hiperimmünglobulin D sendromu
HSP	Henoch Schönlein Purpurası
IgD	Immünglobulin D

IL	İnterlökin
MEFV	Ailesel Akdeniz ateşi geni
MWS	Muckle-Wells sendromu
NSAİD	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
PAN	Poliarteritis nodoza
PAS	Periyodik ateş sendromları
PFAPA	Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu
PRES	Posterior reversible ensefalopati sendromu
PTH	Parathormon
PyD	Pirin domaini,
REM	Rapid eye movement
SAA	Serum amiloid A proteini
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSRI	Selektif seratonin geri alım inhibitörü
T	Timin bazı
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tümör nekrosis faktör
TRAPS	Tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik ateş sendromu
TSH	Tiroid Stimulating Hormon
25-OH D	Yirmibeş hidrosi vitamin-D
-/-	Mutasyon yok
+/-	Heterozigot
+/+	Homozigot