



**T.C.**  
**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUK HASTALARDA**  
**TİROİD FONKSİYONLARI VE TİROİD**  
**OTOANTİKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fehime KILIÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2017**



**T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUK HASTALARDA  
TİROİD FONKSİYONLARI VE TİROİD  
OTOANTİKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fehime KILIÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Ergün SÖNMEZGÖZ**

**TOKAT - 2017**

## TEŞEKKÜR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörü, emek ve desteklerini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden faydalandığım başta değerli eski Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Resul YILMAZ hocama, yeni Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Şahin TAKCI hocama, Yrd. Doç. Dr. Erhan KARAASLAN, Yrd. Doç. Dr. Ali GÜL ve Yrd. Doç. Dr. Tuba KASAP hocalarıma; değerli tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ergün SÖNMEZGÖZ hocama;

Tez çalışmamın Radyoloji ve Biyokimya alanlarında bana destek ve yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Fitnat SÖNMEZGÖZ ve Doç. Dr. Köksal DEVECİ hocalarıma; tezimin son aşamasında fikirlerinden istifade ettiğim değerli Genetik Anabilim Dalı Başkanımız Yrd. Doç. Dr. Şenol ÇİTLİ hocama;

Tez çalışmamın istatistik kısmında sağladığı katkılardan dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Yunus Emre KUYUCU hocama;

Klinik çalışmalarımdaya birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve hemşire Aysel YILMAZ hanım başta olmak üzere değerli sağlık personeline;

Tüm hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili annem ve babam; Sebahattin ve Fadime DOĞAN'a, kardeşlerim Saliha DEMİREL, Hüsniye Tuba DEMİR, Ahmet DOĞAN'a ve tüm dostlarıma; ayrıca ihtisas sürem boyunca bana her zaman destek olan, gösterdiği anlayış ve sabır için değerli eşim İlahiyatçı Dr. Mehmet Emin KILIÇ'a, varlıklarıyla hayatıma renk ve anlam katan kızım Hatice ve oğlum Muhammed Faruk KILIÇ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Fehime Kılıç**

## ÖZET

**Amaç:** AAA (Ailevi Akdeniz Ateşi, Familial Mediterranean Fever-FMF), tekrarlayan ateş ve serozit ataklarıyla karakterize, özellikle Türk, Ermeni, Arap ve Sefardik Yahudi popülasyonunda sık görülen otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA “pyrin” proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. AAA'nin ülkemizde görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 olarak bilinmektedir. Klinik olarak tekrarlayan ateş ile birlikte karın, göğüs ve eklem ağrısı, erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterizedir. Atakların süresi ve tipi mutasyon, yaş, etnik köken ve kolşisin kullanımına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Son yıllarda AAA'nin eşlik ettiği başka hastalıklara dair yapılan çalışmalar dikkati çekmektedir. Diyabetes mellitus, romatoid artrit, otoimmün tiroidit, sistemik lupus eritematozus, Henoch-schönlein purpurası gibi birçok hastalıkla birlikteliği bildirilmektedir. Literatürde AAA'nin tiroid fonksiyonları ve otoimmün tiroidit gelişimi üzerine olan etkileri hakkında çalışmalar sınırlıdır. Amacımız; AAA tanılı çocuk hastalarda tiroid dokusundaki değişiklikleri hem radyolojik olarak, hem de hormonal parametreler ile araştırmak ve otoimmün tiroidit sıklığını ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde AAA tanısı ile izlenen yaşları 3-17 arasında değişen 120 hasta ve sağlıklı 70 çocuk çalışmaya alındı. Hastaların klinik, demografik, laboratuvar ve genetik bulguları incelendi ayrıca tiroid dokusu ultrasonografi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubu tiroid fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Her iki grupta toplamda 29 olguda otoantikor yüksekliği olmadan ultrasonografide heterojenite bulgusu mevcuttu. Ultrasonografik bulgular açısından hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında heterojenite hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ( $p<0,05$ ). OT bulguları açısından bakıldığında hastaların 110'unda (%97,3) otoantikorlar negatif bulunurken, 3 hastada (%2,7) anti-TPO ve/veya anti-TG pozitifliğine rastlandı. Otoantikor pozitifliği olan hastaların radyolojik olarak tiroid dokuları incelendiğinde tiroidit ile uyumlu bulgular mevcuttu.

Üç hastamızda OT saptanırken, kontrol grubunda 2 hastanın (%3,6) otoantikor pozitifliği vardı; ancak buna heterojenite eşlik etmemesi nedeniyle bu olgular otoimmün tirodit olarak değerlendirilmedi.

**Sonuç:** Otoinflamatuvar hastalıklar doğal immün sistemin regülasyonundaki yetersizlik sonucu oluşan rekürren ataklarla karakterize bir grup hastalığı içerir. AAA de bu grupta yer alan ülkemizde sık görülen bir hastalıktır. AAA gibi bazı otoinflamatuvar hastalıkların otoimmün hastalıklarla beraberlik göstermesi, altta yatan benzer patofizyolojik mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir. AAA ataklarının oluşumu birçok kompleks olaylar zincirini içermektedir. İnflamasyonun birçok basamağında eksprese edilen sitokinlerin otoimmün bir yanıtı tetikleyebileceği yönünde düşünceler mevcuttur. Bu nedenle AAA hastalarında otoimmün tirodit gelişimindeki risk faktörlerini tanımlamak, birliktelik gösterdiği hastalıklarla arasındaki nedensel bağlantıları araştırmak, hastaların izleminde erken tanı ve tedaviye imkan sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Ailevi Akdeniz ateşi, kronik otoimmün tirodit, Hashimoto tiroiditi, Tiroid fonksiyon testleri

## ABSTRACT

**Aims:** FMF (Familial Mediterranean fever) is an autosomal recessive disorder prevalent in ethnic groups, including Turks, Armenians, Arabs and Non-Ashkenazi Jews. FMF is characterized by recurrent episodes of fever and serosal inflammation. The disease is associated with mutations in MEFV gene coding for the protein pyrin. The prevalence of FMF in Turkey is 1 in 1000 and the carrier rate for the MEFV gene is 1 in 5. The characteristic clinical presentation of FMF includes recurrent episodes of: fever, abdominal, chest and joint pain and erysipelas-like skin lesions. The duration and type of attack can vary based on the specific genetic mutation, patient age, ethnicity and the proper use of colchicine. In recent years, diseases that are co-morbid with FMF have been extensively studied. Several diseases are reported to be associated with FMF, including diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Henoch-Schonlein purpura. Research into the effects of FMF on thyroid function and the development of autoimmune thyroiditis are limited. Our aim was to investigate changes in thyroid tissue and function in children with FMF. We assessed both radiologic and hormonal parameters and recorded the frequency of autoimmune thyroiditis in these patients.

**Materials and methods:** The study population included 190 children between the ages of 3 and 17. Of these, 120 had been diagnosed with FMF and were patients in the Polyclinic of Children's Health and Diseases, Gaziosmanpasa University. The remaining 70 children made up a group of healthy controls. Clinical, demographic, laboratory and genetic data were collected for each patient. Thyroid tissue was evaluated by ultrasonography.

**Results:** There was no significant difference in thyroid function between the patient and control groups ( $p > 0.05$ ). Across both groups there were 29 cases with heterogeneous thyroid tissue identified on ultrasonography, without autoantibody positivity. Ultrasound evaluation of thyroid tissue showed significantly more heterogeneity in the patient group as compared to controls ( $p < 0.05$ ). Autoantibody testing was negative in 110 (97,3%) patients and three (2,7%) patients were positive for anti-thyroid peroxidase and/or anti-thyroglobulin. Radiologic evaluation showed evidence of thyroiditis in all patients with positive autoantibodies.

In the control group, two patients (3,6%) had autoantibody positivity; however, there was no accompanying heterogeneity on ultrasound and these cases were not diagnosed as autoimmune thyroiditis.

**Conclusion:** Autoinflammatory diseases follow a fluctuating course, and are caused by a breakdown in immune system regulation. FMF is a common autoinflammatory disease in our country. Some autoinflammatory diseases are closely associated with other autoimmune diseases, suggesting a similar underlying pathophysiological mechanism. Attacks in FMF are the result of a complex series of events. It is thought that cytokines produced by inflammation can trigger the autoimmune response. Identifying risk factors for the development of autoimmune thyroiditis in patients with FMF, including a thorough investigation of accompanying diseases, will allow for early diagnosis and treatment.

**Keywords:** Familial Mediterranean fever, chronic autoimmune thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis, thyroid function tests

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
Tablo 1.Ailevi Akdeniz Ateşi tanısında Yalçınkaya ve Özen kriterleri.....	25
Tablo 2.Çocuklar için Modifiye edilmiş Pras skorlaması.....	26
Tablo 3.Çalışmaya alınan olguların cinsiyet dağılımları .....	44
Tablo 4.Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri.....	44
Tablo 5.Olguların yaşı, başlangıç yaşı ,tanı yaşı ve tanıda gecikme yaşlarının Karşılaştırılması .....	45
Tablo 6. Hastaların klinik özellikleri .....	45
Tablo 7 .Hastaların Kolşisin Tedavi Dozları.....	45
Tablo 8. Hastaların homozigot, heterozigotve diğer mutasyonlara göre dağılımı.....	46
Tablo 9.Hastaların en sık gözükten mutasyonlara göre dağılımı .....	46
Tablo 10. Olguların mutasyon tiplerine göre dağılımı.....	47
Tablo 11.Hastaların hastalık şiddet skoruna göre dağılımı.....	47
Tablo 12.Klinik semptomların başlama ve tanı alma yaşları bakımından hasta dağılımı .....	48
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda guatr,heterojenite,otoantikör pozitifliği ve tiroidit kliniğinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 14.Hastalık süresi ile heterojenite ve OT arasındaki ilişki .....	50
Tablo 15.Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri .....	51
Tablo 16.AAA'li olgularda patolojik laboratuvar bulgularının dağılımı.....	51
Tablo 17.Hasta ve kontrol grubunda tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması....	51
Tablo 18.En sık rastlanan mutasyonlara (M694V, R202Q, E148Q, M680I, V726A) göre tiroid bezinin ultrasonografik değerlendirilmesi.....	52
Tablo 19.Mutasyonlara göre tiroid bezinin ultrasonografik değerlendirilmesi .....	53
Tablo 20.En sık rastlanan mutasyonlara göre tiroid fonksiyon parametrelerinin değerlendirilmesi.....	53
Tablo 21.En sık rastlanan mutasyonlara göre tiroid otoantikörlerinin değerlendirilmesi.....	54



Tablo 22.Mutasyon şekillerine göre tiroid fonksiyon parametrelerinin değerlendirilmesi.....	54
Tablo 23.Mutasyon şekillerine göre tiroid otoantikörlerinin değerlendirilmesi .....	55
Tablo 24.Tiroid radyolojisi ve otoantikörlere göre hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı .....	55
Tablo 25.Tiroid radyolojisi ve otoantikörlere göre hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı .....	56
Tablo 26.Hastaların radyolojik ve laboratuvar bulgularının hastalık skoru ile ilişkisi .....	56
Tablo 27.Hastalık skoruna göre tiroid fonksiyon testleri.....	57
Tablo 28.Hasta grubunda cinsiyete göre tiroid fonksiyon testleri ve otoantikör düzeyleri.....	57
Tablo 29.Hastaların yaşı ile tiroid fonksiyon testleri arasında korelasyon analizi ....	57
Tablo 30.Cinsiyet ile tiroid fonksiyon testleri arasında korelasyon analizi.....	58

## KISALTMALAR

AAA	:Ailevi Akdeniz Ateşi
ADCC	:Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity
ARA	:Akut Romatizmal Ateş
BH	:Behçet Hastalığı
C5a	:Kompleman 5a
CAPS	:Cryopyrin associated periodic syndrome
CARD	:Caspase Recruitment Domain
CINCA	:Chronic infantile neurologic cutaneous syndrome
CRP	:C-reaktif protein
DIC	:Disseminated intravascular coagulation
DIRA	:Deficiency of IL1 receptor antagonist
DIT	:Diiyodotirozin
DNA	:Deoksiribo Nükleik asit
EBE	:Erişim benzeri eritem
ELA2	:Encoding neutrophil elastase
FACS	:Familial cold associated autoinflammatory syndrome
FBN3	:Fibrilin 3 gen
FMF	:Familial Mediterranean Fever
FSH	:Follicle stimulating hormone
GNRH	:Gonadotropin-releasing hormone
HSP	:Henoch-Schönlein purpurası
HİDS	:Hiperimmünglobülin D sendromu
HLA	:Human leukocyte antigen
HT	:Hashimoto Troiditi
INF- $\gamma$	:İnterferon-gama
JIA	:Juvenil idiyomatik artrit
LH	:Luteinizing hormone
MA	:Mevalonik Asidüri
MAPK	:Mitogen Activated Protein Kinase
MEFV	:Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi Geni)
MIT	:Monoiyodotirozin

MVK	:Mevalonat kinaz
MWS	:Muckle–Wells Sendromu
NFκB	:Nükleer faktör kappa B
NLRP3	:NOD like reseptör 3
NOD	:Nükleotid-binding oligomerizasyon domain protein
NOMID	:Neonatal onset multisystem inflammatory disease
NSAİ	:Nonsteroid antiinflamatuvar
OR	:Otozomal resesif
PAMPs	:Patojen ilişkili moleküler patern
PAN	:Poliarteritis nodoza
PFAPA	:Periodic Fever Aphthous Stomatitis Pharyngitis Adenitis
RA	:Romatoid Artrit
RAIU	:Radyoaktif iyot uptake
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozus
TNFR1	:TNF reseptör 1A
TNF-α	:Tümör nekrozis faktör
TRH	:Tirotropin releasing hormon

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR.....	x
İÇİNDEKİLER.....	xii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
1.OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR .....	2
1.1.NF-KB YOLAĞINI İLGİLENDİREN OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR .....	4
1.1.1.NOD-2 ilişkili monojenik otoinflamatuar hastalıklar: Blau sendromu, erken başlangıçlı sarkoidoz ve Crohn hastalığı.....	4
1.2.KOMPLEKS GENETİK GEÇİŞLİ (MULTİFAKTORİYEL) .....	5
OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR .....	
1.2.1.PFAPA Sendromu (Marshall Sendromu) .....	5
1.2.2. Siklik Nötropeni.....	7
1.3.IL-1B YOLAĞINI İLGİLENDİREN OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR .....	7
1.3.1 Hiperimmünoglobulin D Sendromu.....	7
1.3.2.TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS).....	9
1.3.3.Kriopyrin ilişkili periyodik sendrom (Cryopyrin associated periodic syndrome [CAPS]).....	10
1.3.4.IL 1 reseptör antagonist eksikliği (‘Deficiency of IL1 receptor antagonist[DIRA]’) .....	11
2.AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ .....	11
2.1.Tanım .....	11
2.2.Epidemiyoloji.....	12
2.3.Tarihçe .....	12
2.4.Etyopatogenez.....	13
2.5.Genotip Fenotip İlişkisi.....	14
2.6.MEFV Geni.....	15
2.7.Pyrin Proteininin Yapısı ve Fonksiyonu .....	15
2.8.Klinik Bulgular .....	16
2.9.Komplikasyon .....	21

2.10.Tanı .....	22
2.11.Hastalık Ağırlık Skorlaması.....	26
2.12.Ayırıcı Tanı.....	27
2.13.Tedavi .....	27
3.TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI .....	30
3.1.Tiroit Bezinin Otoimmün Hastalıkları .....	31
3.2.Hashimoto Tiroiditinde Laboratuar Testleri .....	34
3.3.Tiroid Görüntüleme Yöntemleri .....	36
3.4.Hashimoto Tiroiditinde Tanı Kriterleri.....	38
3.5.Tedavi .....	39
3.6.Hashimoto Tiroiditi ile İlişkili Hastalıklar.....	40
4.GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
4.1.Biyokimyasal Analiz.....	43
4.2.İstatistiksel Analiz.....	43
5.BULGULAR.....	44
6.TARTIŞMA .....	58
7.KAYNAKLAR .....	67

## GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA; Familial Mediterranean Fever, FMF) otozomal resesif geçiş gösteren, klinik olarak kendi kendini sınırlayan ateş ve serozit (peritonit, plevrit, perikardit, sinovit) atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Askenazi olmayan Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplarda sık görülmektedir[1]. AAA'nin ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bilinmektedir. Taşıyıcılık oranı ise değişik araştırmalarda %15-34 olarak rapor edilmiş olup, bir başka deyişle ülkemizde her 5 kişiden biri taşıyıcı konumundadır[2].

Hastalık tipik olarak ataklarla seyrederek ve ataklar arasında hastaların hiçbir şikayeti yoktur. Atakların süre ve sıklığı, kişiden kişiye değişmekle birlikte atak süresi 6-96 saat arasında değişmektedir[1].

AAA etiolojisinde rolü olan MEFV geninin 16. kromozomun kısa kolunda bulunduğu gösterilmiştir. Bu gen, 781 aminoasitten oluşan pyrin/marenostrin adı verilen proteini kodlamaktadır[3]. Nükleusta bulunan bu proteinin antienflamatuvar özelliği olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle MEFV genindeki herhangi bir mutasyon, anormal pyrin proteinlerinin sentezine neden olarak, enflamasyonun etkin olarak baskılanmasını engellemektedir. Ancak yine de atağı başlatan fizyolojik etkenler tam olarak bilinmemektedir[4].

AAA ataklarının oluşumu birçok kompleks olaylar zincirini içermektedir. Sitokin ağının aktivasyonu inflamasyonun birçok basamağında devreye girmektedir. AAA hastalarının serumunda yüksek düzeylerde bulunan bu sitokinlerin HT gibi birçok otoimmün hastalığa zemin hazırlayacak otoimmün yanıtı provoke edebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmamız AAA'li çocuk hastalarda tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek ve normal popülasyona göre otoimmün tiroidit sıklığını araştırmak amacıyla yapıldı.

## GENEL BİLGİLER

### 1.OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR

Herhangi bir mikroorganizma uyarısı olmadan gelişen tekrarlayan ateş, serozit, artrit ve kutanöz inflamasyonla karakterize, spontan otoinflamasyonun olduğu bir grup hastalıktır[5]. Genellikle monogenik kalıtmıli hastalıklardır. Doğal immün yanıtın primer disfonksiyonu olarak tanımlanan bu hastalık grubu, lipopolisakkarit ve peptidoglikan gibi patojenler ile ilişkili moleküler düzenlemelere (PAMPs) verilen anormal, artmış cevaplar ile kan ve dokularda artan nötrofil, inflamatuvar sitokin veya onların reseptörlerinin disregülasyonunu içermektedir[6]. Otoimmün hastalıklarda görülen yüksek titreli otoantikor veya antijene özgü T hücreler gösterilemediği için otoinflamatuvar tanımı kullanılmaktadır[7].

Hereditör periyodik otoinflamatuvar hastalıklar dendiğinde öncelikle Ailevi Akdeniz Ateşi, Hiperimmunoglobulin D Sendromu, TNF reseptör ilişkili periyodik sendromlar gibi monojenik otoinflamatuvar hastalıklar akla gelirken; son yıllarda metabolik hastalıklardan gut, kompleman hastalıklarından hereditör anjiyoödem, depo hastalıklarından Gaucher hastalığı ve Hermanky-Pudlak sendromu, fibrozisle seyreden hastalıklardan idiyopatik pulmoner fibrozis, vaskülitik hastalıklardan Behçet hastalığı, tekrarlayan ateşle seyreden hastalıklardan sistemik juvenil idiyopatik artrit, Still hastalığı, PFAPA (periyodik ateş, farenjit, aftöz stomatit, servikal lenfadenit) sendromu, piyojenik hastalıklardan PAPA (piyojenik artrit, piyoderma gangrenosum ve akne) sendromu otoinflamatuvar hastalıklar arasında sayılmaktadır[8].

#### Otoinflamatuvar Hastalıkların Patogenezi

Patojenlere karşı ve hücre hasarında ilk cevap doğal immün sistem tarafından verilir. Primer epitelyum, dentritik hücreler, makrofajlar, polimorfonükleer hücreler, natural killer hücreler, sitokinler ve kompleman sistemi doğal immün sistemin elemanlarıdır. IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  doğal immün sistemin en potent proinflamatuvar sitokinleridir. Otoinflamatuvar hastalıkların patogeneziinde, inflamasyon ve apoptoz olaylarını düzenleyen bazı proteinleri kodlayan genlerde tanımlanan mutasyonlar yer

almaktadır[9]. İnflamasyon yolağındaki bu bozukluk inflamazom aktivasyonu ile sonuçlanır. İnflamazom farklı proteinlerden oluşan bir komplekstir. Bu protein kompleksi vücudun en önemli “alarm sitokini” olan IL-1 $\beta$ 'yı aktif hale getirir ve inflamasyonu başlatır[10]. İnflamazom aracılığı ile inaktif pro-caspas 1 aktif pro-caspas'a dönüşür. Caspas apoptoz için başlatıcı veya efektör olarak görev yapar[11]. Aktif IL-1 $\beta$ , diğer inflamatuvar sitokinlerin ve kendisinin salınımını arttırarak inflamasyonu devam ettirir. AAA'de mutasyona uğrayan “pyrin” molekülü de inflamazomun bir komponentidir. İnflamazom formasyonu mikrobiyal ürünler, kolesterol, ürik asit, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler tarafından oluşturulabilir[10]. Sonuç olarak otoinflamatuvar hastalıklar inflamazomu aktive ederek kontrolsüz IL-1 $\beta$  salınımına veya NF- $\kappa$ B aktivasyonuna yol açarlar.

### **Klinik özellikler**

Bütün hepsinde mevcut olan ortak özellik kendi kendini sınırlayan ateşli atak ile birlikte sitokin aracılı otoinflamasyondur. Soğuk maruziyeti, enfeksiyon, immunizasyon, ilaçlar, fiziksel ve emosyonel stres gibi faktörler inflamatuvar atağı başlatabilir. Ancak sıklıkla bu tetikleyici ajan tespit edilemez. Bu sendromların her birinde inflamasyonun derecesi, semptomların sıklığı ve süresi farklılık gösterir[12]. İnflamasyon atakları genellikle ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, göğüs ağrısı, akut faz reaktanlarında yükseklik ile karakterizedir. Çocuklar ateşli epizotlar arasında asemptomatiktir ve gelişimleri normaldir. Bu özellikleriyle otoimmün hastalıklar, neoplaziler ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi kronik seyirli hastalıklardan ayrılırlar. Monojenik otoinflamatuvar hastalıklar genellikle erken başlangıçlı olup yaşamın ilk yılında veya erken çocukluk çağında görülür[13].

Otoinflamatuvar hastalıkların en ciddi komplikasyonu Amiloid A (Tip AA) birikimidir. IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin sitümlasyonu sonucu karaciğerde serum amiloid A üretilir. Bu proteinin perivasküler alanlarda ve organların ekstrasellüler matriksinde birikmesi sonucu amiloidoz oluşur. [14].

Otoinflamatuvar sendromların tedavisinde amaç, öncelikle akut atakların supresyonu, sonra da atak sıklığı ve süresini azaltmak, amiloidoz gibi ciddi komplikasyonları önlemektir[9].



## 1.1.NF-KB YOLAĞINI İLGİLENDİREN OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR

### 1.1.1.NOD-2 ilişkili monojenik otoinflamatuar hastalıklar: Blau sendromu, erken başlangıçlı sarkoidoz ve Crohn hastalığı

Doğal bağışıklık sistemi cevabında önemli rol oynayan patern tanıyan reseptörlerden (PTR) biri olan NOD-benzeri reseptörler sitozolde bulunurlar ve intraselüler patojenlerin tanınmasında rol oynarlar. NOD-benzeri reseptörlerden biri olan NOD1 ve NOD2, CARD efektör domainleri aracılığıyla NF-K $\beta$  ve MAP kinaz yollarını aktive ederek intraselüler patojenlere karşı inflamasyon cevabını başlatırlar.

Bu yolağı etkileyen sendromlardan Blau sendromu erken başlangıçlı sarkoidoz ile aynı klinik triada (granümatöz artrit, üveit, dermatit) sahip olup, otozomal dominant kalıtılır. Sporadik mutasyonlarla oluşan formuna ise erken başlangıçlı sarkoidoz denir. Bu hastalıkta da NOD2’de meydana gelen mutasyonlarla NF-K $\beta$  sinyal üretiminde artış meydana gelir ve inflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. Bu hastalıkların başlangıç yaşı genellikle dört yaşın altındadır. Bazı hastalarda eritema nodosum gelişebilir. Eklem tutulumu granümatöz tutulum şeklinde olup, çoğu zaman poliartikülerdir. Hastaların %50’sinde klinik bulgulara sürekli veya aralıklı ateş eşlik eder. Karaciğer, böbrek, kemik iliği, lenf nodları, parotidler, beyin ve kemikte de granümatöz lezyonlar görülebilir. Erişkin başlangıçlı sarkoidozdan farklı olarak akciğer tutulumu nadirdir. Tedavide ise steroidler ve diğer biyolojik ajanlar (TNF  $\alpha$  ve IL1 $\beta$  inhibitörleri) kullanılmaktadır.

2001 yılında NOD2 genindeki polimorfizmlerin Crohn hastalığına yatkınlık oluşturduğu bulunmuştur. Bu polimorfizmler NOD2’nin ligand bağlanmasını etkileyerek NF-K $\beta$  sinyal üretiminde azalmaya buna bağlı olarak da intestinal patojenlere karşı bağışıklığın azalmasına yol açmaktadır. İntestinal mukozayı kolayca geçen bakterilerin adaptif immün sistemi sürekli aktive ederek inflamasyonu arttırdığı düşünülmektedir[8].

## 1.2.KOMPLEKS GENETİK GEÇİŞLİ (MULTİFAKTÖRİYEL) OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR

Son yıllarda sistemik JIA ve Behçet hastalığı gibi hastalıklar da bu kategoriye alınmaktadır. Ancak burada sadece periyodik ateş hastalıklarına değinilecektir.

### 1.2.1.PFAPA sendromu (Marshall Sendromu)

PFAPA sendromu ilk olarak 1987 yılında Marshall ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları çok belirgin olmamakla birlikte aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati varlığında ortalama 5 gün (3-6 gün) süren ve 3-6 haftada bir tekrarlayan yüksek ateş (38-41 °C) ataklarıyla karakterizedir[15-17]. Sendroma adını veren PFAPA İngilizce'deki 'Periodic Fever Aphthous Stomatitis Pharyngitis Adenitis' kelimelerinin baş harflerinden türetilmiştir. Ateş ataklarının genellikle düzenli ortaya çıkması nedeniyle, çoğu zaman aile bir sonraki atağın ne zaman ortaya çıkacağını tahmin edebilir[17].

PFAPA sendromunun etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Ataklar sırasında TNF-a, IFN- $\gamma$  ve IL-6 seviyelerinde artış olması inflamasyon varlığını göstermektedir[15, 18]. Anamnezde aile öyküsü olması, hastalığın kompleks bir genetik temeli olduğunu düşündürmektedir. Hastalıkla ilgili gösterilebilen tek bulgu, bir immün disregülasyon ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artış olmasıdır[18].

PFAPA sendromu tanısı bir ekartasyon tanısıdır. Hastalığın kriterleri 1999 yılında Thomas ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

- 1-)Beş yaşından önce başlayan düzenli olarak tekrarlayan ateş
- 2-)Üst solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın oluşan semptomlar ve aşağıdaki klinik belirtilerden en az biri:
  - a-) Aftöz stomatit b-) Servikal lenfadenit c-) Farenjit
- 3-) Siklik nötropeni ve diğer periyodik ateş sendromlarının ekarte edilmesi
- 4-) Normal sınırlarda büyüme ve gelişme
- 5-)Atak aralarında çocukların tamamen normal muayene ve akut faz düzeylerine sahip olması.

PFAPA da ataklar aniden başlar, prodromal dönem söz konusu değildir. Atakların oluşumu mevsimsel farklılık göstermez, bu da hastalığın üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili olmadığına işarettir. Ateş çoğunlukla 39°C derecenin üzerindedir. Sıklıkla da ateş düşürücü ve antibiyotik tedavilerine cevap vermez. PFAPA hastalığına ait en önemli bulgulardan birisi de ateşin yüksek olmasına karşın çocuğun genel durumunun çoğunlukla bozulmamasıdır. Bu bulgu hastalığın enfeksiyonlarla ayırıcı tanısının yapılmasında oldukça faydalıdır[19-27].

PFAPA da ağız içi aftlar ağırlıdır ve yaygın olarak gözlenir. Aftöz stomatit bulguları ateşin düşmesi ile birlikte hızlı bir şekilde kaybolur. Hastaların hemen hemen tümünde tonsiller üzerinde kriptik tonsillit tablosu mevcuttur. Tonsiller çoğunlukla belirgin olarak hipertrofik görünümündedir. Hastalardan alınan boğaz kültürü ve hızlı streptokok testleri negatiftir. Atak sırasında hastaların tümünde her iki servikal zincirde yer alan ağırlı ve iri lenfadenopatiler vardır. Vücudun başka bölgelerinde lenfadenopatiye çoğunlukla rastlanmaz[24-26].

PFAPA sendromunun spesifik laboratuvar testi yoktur. Atak döneminde hastalarda lökositoz, trombositoz ve belirgin olarak yükselmiş akut faz yanıtı gözlenir. Akut faz yanıtı ateşin düşmesinin ardından normal düzeylere iner. PFAPA'lı çocuklarda alınan tüm kültürler sterildir[19-27]. Ataklarda CRP'nin yükseldiği, prokalsitonin değerinin ise normal olduğu gösterilmiştir. İmmünolojik tetkiklerde spesifik bir immün yetmezlik de gösterilememiştir.

Tedavide atak anında verilen 1–2 mg/kg/doz prednisolon tedavisi şikayetlerin dramatik şekilde düzelmesine yol açmaktadır. Prednisolon tedavisi kas içi ya da ağız yolu ile hastanın klinik durumuna göre uygulanabilir. Kortikosteroid uygulamasına olumlu cevabın görülmesi en önemli tanı kriteridir. Kortikosteroid kullanımı ile atak sıklığı etkilenmez. Hastalık çoğunlukla 3-4 haftalık aralar ile düzenli olarak tekrarlar. Bu durumda tanı sonrası tek doz oral prednisolon uygulaması klinik bulguların kaybolması açısından önemlidir. [ 56-61]

Hastalığın tek kalıcı tedavi yaklaşımı ise tonsilloadenoidektomidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla tonsilektominin atak önlenmesinde en etkili tedavi olduğu anlaşılmaktadır. PFAPA sendromunda aralıklı ateş aylarca sürebilir. Ancak çocuk büyüdükçe ataklar arasındaki süre giderek uzar. Sendrom bazı çocuklarda kronik olmasına karşın genellikle 4 ile 8 yıl içinde kendiliğinden iyileşir [54].Bugüne

kadar PFAPA sendromuna bağlı uzun dönem sekel bildirilmemiştir[17, 27]. Hastaların izleminde önemli olan amiloidoz ile seyredebilecek diğer hereditör otoinflamatuar hastalıkları atlamamaktır.

### **1.2.2. Siklik Nötropeni**

PFAPA sendromu ile klinik olarak kolayca karışabilir. Ortalama 21 günde bir tekrarlayan ateş, farenjit, oral ülserler, lenfadenopati ve tekrarlayan selülit ile seyreder. Nötropeni olmadığı dönemlerde hastalar genellikle asemptomatiktir. Otozomal dominant kalıtılabilir veya nötrofil elastaz (ELA2) geninde mutasyona bağlı sporadik vakalar da bildirilmiştir. Kemik iliğinin öncü hücrelerinin hızlanmış apoptozisi sonucu oluştuğu düşünölmektedir[28, 29]. Bu dönemde periferik kanda monosit, eozinofil, lenfosit, trombosit ve retikülosit sayılarında da periyodik dalgalanmalar görölebilmektedir. Dalgalanma döneminde nötrofil sayısı 100-1500/mm<sup>3</sup> arasında seyreder (<500 /mm<sup>3</sup>). Nötropeni genellikle 3-6 gün devam eder ve bu dönemde enfeksiyonlar görülür. Kemik iliğinde bu dönemde postmitotik nötrofiller görülmez sadece erken miyeloid hücrelere rastlanır fakat 3-5 gün içinde tekrar bu hücreler üreilmeye başlanır [29]. Hastada siklik nötropeni olup olmadığını araştırmak için, en az bir kez febril atak görölen 6 haftalık bir zaman dilimi içinde, haftada 2 ya da 3 kez lökosit sayımı ve formöl incelenmelidir. Mutlak nötrofil sayısı <500/m<sup>3</sup> ve tıbbi herhangi bir girişim olmadan nötrofil sayısı normale dönerse, siklik nötropeni düşünölebilir[16].

## **1.3.İL-1B YOLAğINI İLGİLENDİREN OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR**

### **1.3.1 Hiperimmünoglobulin D Sendromu**

Hiperimmünglobülin D sendromu (HİDS), febril ataklar ile karakterize kolesterol biyosentezinde rol oynayan mevalonat-kinaz enzimini kodlayan gende mutasyon sonucu gelişen, ölkemizde nadir görölen bir hastalıktır.

MVK genindeki mutasyon, enzim seviyesine bağılı olarak farklı klinik bulgulara yol açar. Mevalonat kinaz aktivitesinde azalmaya bağılı olarak hiper IgD sendromu gelişirken, tamamen eksikliğinde dismorfik yüz görünümü, ilerleyici serebellar ataksi, psikomotor retardasyon, büyüme geriliğı ile karakterize ‘Mevalonik Asidüri’ gelişir. HİDS hastaları yaşam boyu süren rekürren ateş ve inflamasyon epizotlarına maruz kalırken, MA de inflamatuvar epizotlar çok daha şiddetlidir. MVK gen mutasyonunda mevcut mekanizmalarla periyodik ateşe nasıl neden olduğu hala bilinmemektedir. Ancak MVK yolağındaki bir ürünün inflamazom ve IL-1 $\beta$  aktivitesinde etkili olduğu düşünölmektedir[30].

Tipik olarak semptomlar yaşamın ilk yılı içerisinde başlar ve bu hastalar özellikle bebeklik döneminde sepsis benzeri tabloyla da başvuruabilirler[31]. Artralji, HİDS ataklarında oldukça sık görülür[32]. Büyük eklemler, özellikle de dizler ve ayak bilekleri en sık tutulur ve FMF’nin aksine HİDS artriti genellikle poliartikülerdir ve karın ağrısına eşlik edebilir. Hastaların %50’sinde aftöz ülserler bazen de genital ülserler görülür. Bu hastalara yanışlılıkla Behçet hastalığı tanısı koyulabilir[33].

IgD düzeyleri her zaman olmasa da belirgin olarak yüksektir (>100 IU/mL). Özellikle 3 yaşından küçüklerde IgD seviyeleri normal olabilir [34]. IgD seviyesi HİDS için sensitiftir fakat spesifik değildir[35]. Ig D yüksekliğı diğer otoinflamatuvar hastalıklarda (AAA, TRAPS gibi) ve kronik enfeksiyonlarda yüksek olabilir. IgD seviyesi ataklar esnasında değişmez ve semptomların şiddetiyle ve atakların sıklığıyla ilişkili değildir[33].

Tanı çoğunlukla idrarda mevalonik asit atılımının artması, MVK aktivitesinin azaldığının gösterilmesi ve MVK genindeki mutasyonların gösterilmesi ile konur[36]. Açıklanamayan rekürren ateşi olan bir hastada FMF ve TRAPS dışlanmışsa, serum IgD ile birlikte MVK mutasyon analizi veya biyokimyasal testlerden birinin test edilmesi tavsiye edilir. HİDS için tarama amacıyla kullanılabilcek iki kriter: başlangıç yaşının 5 yaş altı olması ve atakların 14 günden az sürmesidir.

HİDS birçok yönden periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit sendromuna benzer, ancak HİDS erken başlangıç yaşı, ateş periyotlarının ve ataklar arası intervallerin uzun olması, kusma ve karın ağrısının daha sık olması ile ayırt

edilebilir [11, 34, 37]. HİDS için henüz kanıtlanmış bir tedavi yoktur. Non-steroid-antiinflamatuvar ilaçlar ateş ve artraljiyi kontrol etmede yardımcı olabilir. Kortikosteroidler de bazı hastalarda atakları kontrol etmede faydalı olabilir ancak uzun dönem toksisiteleri nedeniyle tercih edilmezler. Kolşisin, intravenöz gama globülin ve siklosporin ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır[38]. Literatürde anti IL1 ve anti TNF tedaviden faydalanan hastalar da bildirilmiştir [36, 39]. HİDS'in sık olmayan ancak şiddetli komplikasyonları: amiloidoz (% 2,9), eklem kontraktürleri (% 3,9) ve abdominal adezyonlardır [40].

### **1.3.2. TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)**

TRAPS, kromozom 12'de bulunan TNF reseptör 1A'yı kodlayan TNFR1 geninde oluşan mutasyonlar sonucu gelişen, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. TRAPS patogenezi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Bu hastalarda TNF ile indüklenen apoptoziste defekt olduğu düşünülmektedir [41].

TRAPS'ın başlangıç yaşı genellikle hayatın ilk dekadıdır ve hastaların %75'inde ortalama görülme yaşı 3'tür[34]. Atakların süresi, TRAPS'da HİDS veya AAA' den daha uzun olma eğilimindedir. Şiddetli miyalji TRAPS'ın majör klinik bulgusudur ve hastaların hemen hemen tümünde gözlenir. Kas enzimlerinde artış yoktur. TRAPS'ta artrit oldukça nadir olup, genelde erozyon yapmayan, asimetrik bir monoartrit şeklindedir. TRAPS'ta ataklar sırasında periorbital ödem ve konjonktivit görülmekle beraber daha nadir olarak üveit, iritis gibi tablolara da rastlanabilir. TRAPS'ta peritonite bağlı karın ağrısı yaygındır ve akut batınla karıştırılabilir. Buna zaman zaman kusma ve konstipasyon da eşlik edebilir[42]. TRAPS'ta akut atak sırasındaki ağrı ve inflamasyonu kontrol altına almada glukokortikoidler oldukça etkilidir. Ancak semptomları yatıştırmalarına rağmen atak sıklığını azaltmadıkları düşünülmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar ise özellikle kas iskelet sistemi semptomları ve karın ağrısı üzerine etkili değildirler. Etyopatogenezden yola çıkarak TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden etanersept diğer bir tedavi seçeneğidir. Etanercept tedavisinden fayda görmeyen hastalar anti IL1 tedavisinden fayda görebilmektedir. Kolşisin TRAPS'ta semptomlar ve amiloidoz gelişimi üzerine etkili bulunmamıştır. Diğer bir tedavi alternatifi, IL-1 $\beta$  reseptör antagonisti olan anakinradır.

### 1.3.3.Kriopyrin ilişkili periyodik sendrom (Cryopyrin associated periodic syndrome [CAPS])

Bu sendrom kriopyrin proteinini kodlayan NLRP3 (NOD like reseptör 3) genindeki mutasyona bağlı olarak gelişir ve otozomal dominant kalıtılır. Kriopyrin, pyrin benzeri bir protein olup genellikle soğukta aktive olur. İnflamazomun regülasyonunda önemli rol oynar[34].

CAPS hafif, orta ve şiddetli form olmak üzere üç farklı otoinflamatuvar sendromdan oluşur. Bunlar ailesel soğuk ilişkili otoinflamatuvar sendrom (*'familial cold associated autoinflammatory syndrome[FACS]'*), Muckle–Wells Sendromu (MWS) ve kronik infantil nöro-kütanöz sendrom (*'chronic infantile neurologic cutaneous syndrome[CINCA]'*) diğer adıyla neonatal başlangıçlı multisistemik otoinflamatuvar hastalık (*'Neonatal onset multisystem inflammatory disease[NOMID]'*) tır. Bu üç sendromdan klinikte en ağır seyredeni NOMID, en hafif seyredeni ise FACS'tır.

Her üç sendromun ortak klinik bulgusu ateş ve ürtikeryal plaklardır. Konjonktivit FCAS ve MWS'da, işitme kaybı ve sistemik amiloidoz MWS ve NOMİD'de görülmektedir. FCAS da ataklar soğuğa maruz kalmaktan 2–3 saat sonra başlar ve yüksek ateş, döküntü, artralji, konjonktivit, baş ağrısı, miyalji ile karakterizedir. Tedavide interlökin-1 reseptör antagonistlerinin (Anakinra, kanakunimab) etkili olduğu gösterilmiştir. Ataklar genellikle 6 ay civarında başlar. *Ex vivo* olarak hastaların hücrelerinin 32°C 'de sürekli IL1 salınımı yaptığı gösterilmiştir.

Neonatal başlangıçlı çoklu sistem inflamatuvar hastalık (NOMID) kriopyrinle ilişkili periyodik sendromların en şiddetlisidir. NOMID doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra ateş ve ürtiker benzeri eritemle birlikte görülür. Döküntü sıklıkla doğumda vardır ve her zaman yaşamın ilk bir kaç ayında gelişir. İnfantların %50'sinden fazlası prematüredir. Sıklıkla kronik aseptik menenjit eşlik eder. Hidrosefali, gelişme geriliği, mental retardasyon, ve işitme kaybı gibi geç komplikasyonlar görülebilir. Hastaların genellikle frontal belirginleşme ve makrosefali ile karakteristik dismorfik görünümüleri mevcuttur. Konjonktivit, üveit,

papillit ve optik sinirin tutulmasıyla birlikte görme kaybı gelişebilir. Hastaların %50'sinde 2 yaşına kadar artropatiler görülebilir[34].

Patofizyolojisinde artmış IL1 üretimi de göz önüne alındığında anakinra (anti IL1) tedavisi bu hastalarda umut sağlamıştır[43]. Anakinra tedavisi ile hastaların büyük bir çoğunluğunda tam remisyon sağlanmıştır. Ayrıca bu tedaviyle amiloidoz gelişimi de önlenmektedir.

### **1.3.4.IL 1 reseptör antagonist eksikliği ('Deficiency of IL1 receptor antagonist[DIRA]')**

Bu sendrom 2009 yılında tanımlanmış olup yenidoğan döneminde başlayan püstüler deri bulguları ve multifokal osteomyelit ile karakterize, OR geçişli bir hastalıktır. IL-1 reseptör antagonistini kodlayan 2. kromozomun uzun kolunda yer alan IL1RN genindeki mutasyona bağlı olarak gelişir[34]. Hastalarda ateş olmaması önemli bir özelliktir. Kanda nötrofil, kemik ve deride ise nötrofil infiltrasyonu vardır[33]. DIRA en fazla yenidoğan dönemi enfeksiyonlarıyla karıştırılır [44]. İlk bakışta NOMID'e benzeyen bu hastalarda serum IL1 düzeyi yüksek saptanmış olup NLRP3 mutasyonu gösterilememiştir. Genetik analiz sonucunda bu hastalarda, IL1 cevabını kontrol eden IL1 reseptör antagonist proteinini kodlayan gende otozomal resesif mutasyon saptanmıştır. Anakinra tedavide etkilidir. Tedavi edilmeyen hastalar multi- organ yetmezliğine bağlı olarak ölürlür[33, 34].

## **2.AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ**

### **2.1.Tanım**

Ailevi Akdeniz Ateşi, Akdeniz kökenli toplumlarda sık görülen, ateş ve seröz zarların iltihabı ile karakterize, tekrarlayan ataklarla seyreden, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır[45-47]. Atakların ortaya çıkmasına yol açan bilinen bir patojen, otoantikor veya antijene özgü T-hücre olmadığı için otoinflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.



## 2.2.Epidemiyoloji

Adından da anlaşılacağı üzere AAA, Orta Doğu ve Akdeniz havzası çevresinde yaşayan etnik gruplarda, en sık Türkler, Ermeniler, Araplar ve Musevilerde görülür. Ülkemizde bölgeler arası farklar olmakla birlikte hastalık prevalansının 1/400 ile 1/1000 arasında değiştiği düşünülmektedir. Taşıyıcılık da oldukça sık olup Doğu Akdeniz kökenli toplumlarda 1/3 ila 1/5 arasında değişmektedir.

Ülkemizde hastalık Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, Ankara, Tokat, Sivas, Kayseri gibi İç Anadolu, Kastamonu, Sinop gibi Batı Karadeniz, Gümüşhane, Giresun, Bayburt gibi Doğu Karadeniz, Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu’da yaşayan bireylerde daha sık olarak görülmektedir. Karadeniz bölgesinin de daha çok İç Anadolu ve Doğu Anadolu’ya yakın iç bölgelerinde yoğunlaşmaktadır[48].

## 2.3.Tarihçe

AAA ile ilgili tıp literatüründe yayınlanmış ilk olgu 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından tanımlanan 16 yaşında tekrarlayan ateş, abdominal ağrı ve lökositozu olan Musevi bir kızdır[49]. Ardından hastalık 1945’de Siegal tarafından 10 hastadan oluşan bir seri ile ve “Bening Paroksizmal Peritonit” adıyla tanımlanmıştır[50]. 1948 yılında Reiman “periyodik hastalık” tanımlanmasını kullanmış[51], Mamau ve Kattan tarafından 1951 yılında hastalığın genetik geçiş ve amiloidozla ilişkisi gösterilmiştir.[52]

İsraili araştırmacı Heller 1955-1958 yıllarında hastalığı ayrıntılı olarak tanımlamıştır. 1958 yılında ilk kez Heller ve Sohar “Ailevi Akdeniz Ateşi” tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında yine aynı yazarlar hastalığın otozomal resesif karakterde olduğunu tespit etmişlerdir[53]. Türkiye’de ilk AAA hastası 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından “garip bir karın ağrısı sendromu” adı ile bir erişkinde tanımlanmıştır[54].

Hastalığın tedavisinde, 1972 yılında Goldfinger tarafından kolşisinin AAA ataklarını ve amiloidoz gelişimini önlemede etkili olduğu ortaya konulmuştur[55].

Emir Özkan isimli Türk hekimi Goldfinger'den daha önce ve daha çok sayıda hastadan benzer olumlu sonuçları elde etmesine rağmen verilerini ancak İstanbul Üniversitesi Tıp Mecmuasında yayımlayabildiği için uzun yıllar Türk meslektaşları dahil kimsenin ilgisini çekememiştir[56].

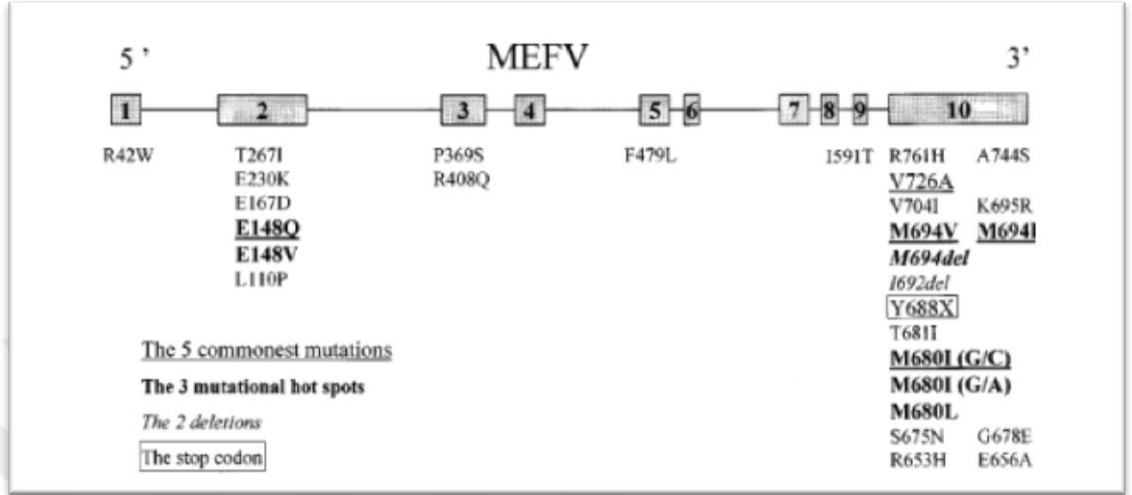
1992 yılında AAA'dan sorumlu genin 16. kromozomun kısa kolunda olduğunun anlaşılması ve 1997 yılında MEFV geninin klonlanması, hastalığın etiopatogenezinin anlaşılmasında önemli bir adım olmuştur[3, 57, 58].

## 2.4.Etyopatogenez

AAA otozomal resesif geçiş gösteren genetik bir hastalıktır. Hastaların %40-50'sinde pozitif aile öyküsü vardır. Hastalığın genetik temelinde 16. Kromozomun p13 lokalizasyonunda bulunan 10 ekzonluk MEFV (Mediterranean Fever) genindeki mutasyonların etken olduğu gösterilmiştir.

Ailevi Akdeniz ateşine yol açan gen (MEFV geni) 1997 yılında iki farklı konsorsiyum (International FMF Consortium ve French FMF Consortium) tarafından klonlanmıştır. MEFV (Mediterranean Fever) adı verilen bu gen 3505 nükleotid içermekte ve 10 ekzondan oluşmaktadır. MEFV geni 781 aminoasitlik, Amerikalıların Pyrin (Latince pyrexia: ateş düzenleyen protein), Fransızların Marenostriin (Latince Mareo nostrum: Akdeniz'in eski adı) adını verdikleri bir proteini kodlamaktadır[3, 58]. Pyrin proteininin FMF atakları sırasında inflamasyon yerinde nötrofil aktivitesi ve inflamasyonun inhibe edilmesinde rol aldığı bildirilmektedir[59, 60]. Böylelikle MEFV genindeki herhangi bir mutasyon anormal pyrin proteinlerinin sentezine neden olarak inflamasyonun baskılanmasını engellemektedir[4]. On ekzondan oluşan gende hastalıkla ilgili mutasyonlar 1997 yılından itibaren tanımlanmaya başlanmıştır. Mutasyonların çoğunluğu missens mutasyon olmakla birlikte nonsens ve delesyon mutasyonları da tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğunluğu onuncu ve ikinci ekzonda yer almaktadır. En sık görülen 5 mutasyondan 4'ü Ekson 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I), bir tanesi ise Ekson 2'de (E148Q) yer almaktadır. Özellikle Ekson 10'daki mutasyonlara, hastalık riski taşıyan halkların tümünde rastlanmıştır.

Bütün mutasyonlar ve polimorfizmlerin bulunduğu en son listeye INFEVERS veri tabanından ulaşılabilir (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers>). Buna göre şu ana kadar 327 mutasyon, polimorfizim veya DNA sekans varyantının tanımlandığı bildirilmiştir.



Şekil 1. MEFV geninin yapısı ve yaygın olarak görülen mutasyonların gen üzerindeki dağılımı[61]

## 2.5.Genotip fenotip ilişkisi

AAA hastalarında, yapılan genetik çalışmalar sonucunda, bu hastalıkta genotip-fenotip korelasyonunun tam olarak kurulamadığı gözlenmiştir. AAA'deki klinik çeşitlilik oldukça fazla olup, hastalık fenotipi hafif semptomlardan, yaşam kalitesini tehdit eden ağır semptomlara kadar geniş bir yelpazede değişmektedir [61, 62]. Son yıllarda, genotip-fenotip korelasyonu kurulamayan hastalar ile taşıyıcı olmasına rağmen hastalık fenotipini gösteren bireyler saptanmıştır. Fenotipik farklılıkların gözlenmesinin nedenleri arasında, çevresel faktörlerin yanı sıra MEFV lokusu dışında yer alan modifiye edici genlerin rolünün olduğu düşünülmektedir[62].

Bütün bu faktörler atakların sıklığını ve amiloid gelişimini etkileyerek hastalık şiddetini değiştirebilmektedir. Birçok grup, M694V mutasyonunun hastalığın daha ciddi formu ile ilişkili ve homozigot formda M694V mutasyonu taşıyan hastalarda amiloid gelişme riskinin yüksek olduğunu ileri sürmektedir [63]. Buna karşılık, E148Q ve V726A mutasyonlarının düşük penetranslı ve amiloid gelişme riskinin bu mutasyonlarda düşük olduğu düşünülmektedir. Fakat bazı

araştışıcılar, V726A/M680I, M694I/M694I ve V726A/ V726A gibi mutasyonlara sahip hastalarda da amiloid geliştiğini rapor etmişlerdir[64-66].

FMF-TR alışma grubu; taşıdıkları mutasyonlara göre hastaları dört gruba (M694V için homozigot, M680I için homozigot, bileşik heterozigotlar ve M694V mutasyonu taşımayan hastalar) ayırarak fenotip-genotip ilişkisini araştırmış, bunun sonucunda M694V için homozigot olan bireylerde, hastalığın daha erken yaşta ortaya çıktığı ve bu hastalarda artrit ve artraljinin daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır[48].

## **2.6.MEFV Geni**

MEFV geninin 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolu üzerinde (16p13.3) lokalize olduğu pozisyonel klonlama tekniği ile saptanmış, 1997 yılında moleküler dizisi iki ayrı konsorsiyum tarafından eř zamanlı olarak bulunmuştur. MEFV geni bulunmasından sonra moleküler çalışmalar hız kazanmıştır[58]. MEFV geni polimorfonükleer lökositler ve monositlerde kendini göstermekte olup lenfositlerde bulunmaz ve ekspresyonu olgun granülositlerde gerçekleşir[67].

## **2.7.Pyrim proteini yapısı ve fonksiyonu**

781 aminoasitten oluşan, 86 kDa'luk arjinin ve lizin aminoasitlerinden zengin, pozitif yüklü bir protein olan pyrim proteini MEFV geni tarafından kodlanır. Pyrim proteininin inflamasyonda “down regulator” olarak işlev gördüğü dşnlmektedir. Bu protein vücudun inflamatuvar cevabında önemli role sahiptir. Pyrimin normal fonksiyonunun ya mikrotübül veya adhezyon molekülleri gibi proinflamatuvar mediatörleri baskılayarak ya da C5a inhibitör veya lipokortin 1 gibi anti-inflamatuvar mediatörleri artırarak gösterdiği dşnlmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, pyrim proteininin, otoinflamatuvar hastalıklardan sorumlu olduğu bilinen diğer bazı proteinler ile interaksiyona girdiği gösterilmiştir. Pyrim proteininin AAA'deki fonksiyonu henüz iyi anlaşılamamış olmasına rağmen inflamasyonu direkt veya indirekt baskılayıcı işlevi olduğu dşnlmektedir. Mutasyonlar pyrim domainin işlevini engelleyerek, sürekli devam eden bir inflamasyon sürecine neden olur[68].

Günümüzde en çok kabul gören hipotez, AAA'nın peritoneal sıvı ve eklemlerde C5a inhibitör eksikliği nedeniyle oluşmasıdır. Granülositler için oldukça güçlü bir kemoatraktan olan C5a'yı inhibe eden inhibitör eksikliğinin akut inflamatuvar atağa neden olabileceği düşünülmektedir[69, 70]. Sağlıklı kişilerin sinoviyal ve peritoneal sıvıları C5a'nın kemotaktik aktivitesini engelleyen inhibitör bir protein içerir. Bu protein normal koşullar altında çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı inhibe ederek baskılamaktadır. Böylelikle eksikliği durumunda ise seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda hastaların eklem ve sıvı örneklerinde C5a inhibitör aktivitesi saptanamamıştır[58]. Bir başka çalışmada ise aynı proteinin proinflamatuvar bir sitokin olan IL-8'i de inhibe ettiği gösterilmiştir[71].

Pyrin proteininin ayrıca mikrotübüllerle ilişkisi olduğunu gösteren kanıtlar da vardır. Bu durum mikrotübüllerin adhezyon, hücre göçü, vezikül transportu, fagositoz gibi çeşitli inflamatuvar hücre işlevlerinde kilit görev almaları açısından önemlidir [72]. Pyrinin bu fonksiyonu AAA tedavisinde kolşisin başarısını açıklayabilir. Pyrindeki mutasyon mikrotübüler aktivasyona ve nötrofillerin inflamatuvar bölgeye göçüne yol açmaktadır.

## **2.8.Klinik bulgular**

Ailevi Akdeniz Ateşi episodik ataklarla seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ataklar genellikle 12–72 saat sürer. Çoğunlukla ani olarak başlar, tedavi edilmeden spontan iyileşir. Artrit ve miyaljide bu süre daha uzundur. Atakların seyri kişiler arası farklılık gösterir, aynı kişilerin farklı ataklarında ve aynı ailenin üyeleri arasında da farklılıklar vardır. Ataklar arasında kişi genellikle asemptomatiktir. Yaş ilerledikçe atak sıklığı azalır[73, 74].

Hastalık moleküler yapısından bağımsız klinik olarak tanımlandığında üç farklı gruba ayrılır; Bunlardan fenotip I sıklıkla çocukluk veya ergenlik çağında başlayan hastalığın tipik özelliklerini taşıyan ve mutasyonları saptanan hastalardır. Fenotip III mutasyonu olup, hastalık aktivitesi olmayan bireylerdir. Fenotip II ise öncesinde hiç atak geçirmemiş olup renal amiloidozla başvuran hastalardır.

Fenotip II hastalarının tanımlanması ile AAA'de amiloidoz gelişiminde hastalığın süresi, sıklığı ve şiddetinin etkili olmadığı anlaşılmıştır[75].

### **Karın Ağrısı**

AAA semptomları tipik olarak ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısı gibi serozit ataklarıdır. Bunun yanında çok değişik atipik semptomlar da görülmektedir. Serozit bulguları en sık peritonit şeklindedir ve klinikte lokalize veya yaygın karın ağrısı ile karakterizedir [47]. Muayenede hastalar akut batın gibi değerlendirilebilir; apandisit, kolesistit, renal kolik veya pelvik inflamatuvar hastalık tanısı alabilir. AAA ataklarının cerrahi akut batın nedenlerinden ayırımında, özellikle klinik takip önemlidir. Cerrahi akut batın nedenlerinde bulgular gittikçe şiddetlenirken, AAA atağında bulgular 24-72 saat içinde kendiliğinden gerilemeye başlar. Tekrarlayan peritonit atağı geçiren AAA hastalarında akut inflamasyon sırasında peritonda oluşan nötrofilden zengin eksudanın organize olması nedeniyle fibröz adezyonlar ve buna bağlı intestinal obstrüksiyonlar gelişebilir, bu nedenle hastalar bu açıdan dikkatli değerlendirilmelidir. Tanı güçlüğü durumunda hasta yatırılıp, izlenir. Bazen apendektomi yapılması gerekli olabilir[76]. Sıklıkla dışkılama sıklığı değişmez, ancak peritonit peristaltizmi azalttığından bazı hastalar diyareden çok kabızlıktan şikayet ederler, atakların %10-20'sinde ise ishal gözlenir. AAA tanısıyla izlenen hastalarda karın ağrısının diğer nedenleri; kolşisin yan etkisi, gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya vaskülitir.

### **Ateş**

Ateş AAA nin önemli bir bulgusu olup; ataklar 1-3 gün devam eden 38,5-40 dereceye varan yüksek ateş ile seyreder. Ateş çoğu zaman yanlılıkla viral faranjite veya tonsillite bağlanır[47]. Ateş her atağına eşlik etmeyebileceği gibi, bazı olgularda tek klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir.

## **Göğüs Ağrısı**

Diğer bir serozit bulgusu olan plevrit ve perikardit, genellikle tek taraflı göğüs ağrısı yakınmasına neden olur. Vakaların %40'ında genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı vardır. Hasta sık ve derin olmayan, plevral zar irritasyonuna engel olacak şekilde nefes alır.[48]. Ayrıca M694V homozigot gen mutasyonuna sahip olan hastalarda, diğer mutasyonlara göre daha sık plevrit vakası bildirilmiştir [77]. Türkiye AAA Grubu'nun çalışmasında, hastaların %2,4'ü en az bir kez perikardit atağı geçirmiş olup; tekrarlayan izole perikardit ataklarıyla başvuran iki hasta AAA tanısı almıştır. Perikarditte ağrı genellikle göğüs ön duvarında olur ve bazen omuza yayılır. Perikardit ataklarında EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardial efüzyona ait bulgular görülebilir. Bu atakların sıklığı çeşitli etnik kökenler arasında farklılık göstermekte olup, Ermenilerde en sık (%87), Türklerde (%35) ve Araplarda (%33) ise daha azdır[78]. Plörit ve perikardit sekel bırakmaz.

## **Eklem Bulguları**

Ateş ve karın ağrısından sonra AAA'nın en sık görülen 3.klinik bulgusudur (%60– 70). Eklem tutulumu % 70 olguda artrit, % 30 olguda ise artralji şeklinde görülür. Artrit, genellikle alt ekstremiteye yerleşen, sekel bırakmayan, gezici olmayan, erozyona yol açmayan akut monoartrit şeklindedir. Eklem tutulumu genellikle kendiliğinden ortaya çıkar, bazen travma ve uzun süreli egzersiz bunu tetikleyebilir.

AAA'deki eklem tutulumundan en çok ayak bileği ve dizler etkilenir. Daha sonra ise sırası ile kalça, el bileği, omuz ve dirsekler hastalığa katılabilir. Tutulan eklem ağrılı, şiş ve sıcaktır. Özellikle ayak bileği çevresinde oluşan kırmızı artrit hastalığın tipik bir bulgusudur. Ayak bileğinde oluşan artritlerin %50'sinde ayak sırtında erizipel benzeri eritem gözlenir. Çok nadiren oligo veya poliartiküler tipte eklem tutulumu ve uzamış artritler de görülebilir.

AAA'nin eklem tutulumlarından birisi de sakroiliak eklemlerin de tutulduğu seronegatif spondiloartropati tablosudur. Bu olguların çoğunda HLA-B27 negatif

bulunmakla birlikte bir kısmında pozitif de olabilir. Ailesel Akdeniz ateşindeki artrit atakları sıklıkla akut romatizmal ateş ve juvenil kronik artrit ile karıştırılmakta ve hastalara uzun yıllar gereksiz penisilin profilaksisi uygulanmaktadır[20]. Eklem sıvısında yaygın parçalı hakimiyeti vardır, bu nedenle septik artrit ile karışabilir. Bu iki durumu ayırt ettiren en önemli tetkik, sinoviyal sıvı kültürüdür. AAA artrit genellikle sekel bırakmadan 24-72 saat içinde iyileşir, bu özellik juvenil idiyopatik artritinden ayrımında önemlidir.

### **Cilt Bulguları**

Ailevi Akdeniz ateşinin en karakteristik cilt lezyonu erizepel benzeri eritemdir. FMF hastalarının %7-34'ünde görülür. Alt ekstremiteler, ayak bileği ve ayak dorsaline yerleşen plaklar eritematöz, sıcak ve hassastır [10, 35]. Genellikle 1-3 günde düzelir[10].

### **Vaskülit**

Yapılan araştırmalarda AAA'nin seyri sırasında sıklıkta vaskülitlere rastlandığı gösterilmiştir. En sık görülen vaskülit Henoch-Schönlein purpurasıdır (HSP). Henoch-Schönlein purpurası olan çocuklarda AAA görülme sıklığı sağlıklı topluma göre belirgin olarak artmıştır. HSP, AAA hastalarında normal popülasyona oranla 5-7 kat daha sık ortaya çıkar. HSP ile birlikteliği olan AAA vakalarında HSP kliniği çoğu zaman AAA kliniğinden önce başlar. Özellikle riskli gruplarda AAA araştırılmalıdır. Buradaki vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immün kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır. Normal topluma göre AAA'da artmış sıklıkta görülen diğer bir vaskülit tablosu ise poliarteritis nodoza'dır. Poliarteritis nodoza çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkmaktadır. Çocukluk ve gençlik çağlarında ortaya çıkan PAN'da AAA mutlaka sorgulanmalıdır[79].

1937 yılında ilk kez Hulusi Behçet tarafından tanımlanan Behçet Hastalığı, nedeni bilinmeyen, genetik yatkınlığı olan, tromboz eğilimli, arter ve venülleri etkileyen, aftöz stomatit ve üveitle karakterize bir vaskülitir[80]. AAA'da BH sıklığı



normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur[81]. BH ve AAA anormal nötrofil aktivasyonunun olduğu kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar hastalıklardır[38].

Bu iki hastalığın tedavisinde anormal nötrofiller hedef alınmıştır. Kolşisin, mikrotubul fonksiyonlarını inhibe ederek nötrofil kemotaksis ve motilitesini baskılar ve her iki hastalığın da ilk basamak tedavisidir[82].

### **Diğer Bulgular**

AAA de tunika vaginalis testis'in inflamasyonu sonucu oluşan şişlik, kızarıklık, hassasiyet ile karakterize orşit nadir görülür. Bu durumda testis torsiyonu mutlaka ekarte edilmeli ve tekrarlayan orşit ataklarında ayırıcı tanıda AAA düşünülmelidir. Nörolojik tutulum olarak en sık görülen bulgu baş ağrısıdır. Nadiren hastalığın seyri sırasında aseptik menenjit atakları da görülebilir. Askenazi olmayan Yahudilerdeki İnflamatuvar Barsak Hastalığı ile AAA birlikteliği %0,5, Türklerde ise %0,1 olduğu ve bu durumun genel popülasyona göre yüksek olduğu bildirilmiştir[48].

Hastaların %30 ile %50'sinde splenomegali saptanmıştır ve bu hastaların rektal biyopsilerinde amiloidoz negatif bulunmuştur. Nadiren amiloidoza sekonder gelişebilmektedir. Çoğu olguda, büyümüş dalak süregelen inflamasyona reaktif bir durumdur[83]. Karaciğer tutulumu ise genelde amiloidozise sekonderdir. %5 oranında kolestatik sarılık gelişebilir ve prognozu kötüdür[84].

AAA'in ilk tanımlandığı yıllardan beri AAA'li hastalarda gelişen poststreptokoksik geç komplikasyonlara dikkat çekilmiş, hastaların bir bölümünde ASO titrelerinin yüksek olabileceği belirtilmiştir[47]. Sadece klinik gözlem olarak literatüre giren bu veri AAA'li Türk hastalarında detaylı olarak çalışılmış ve 1999 yılında Tekin ve arkadaşları akut romatizmal ateşin AAA'li hastalarda normal popülasyondan daha sık görüldüğünü rapor etmişlerdir[85].

AAA hastalarında santral sinir sistemi hastalıkları nadir olmakla beraber ülkemizden Topçuoğlu ve arkadaşlar AAA ile multipl skleroz birlikteliğini bildirmişlerdir[86]. SLE'lu olgularda AAA araştırılmış ve bu olguların %12,2'sinde en az bir adet MEFV gen mutasyonu saptanmıştır[87]. Sistemik başlangıçlı juvenil idiyomatik artritli olguların ise MEFV mutasyon sıklığı %66,7 olarak bulunmuştur[88].

## 2.9.Komplikasyon

Amiloid çeşitli klinik bozukluklarda vücudun birçok doku ve organında hücreler arasında depolanan, katı, dallanma göstermeyen fibrillerden oluşan proteolitik enzimlere dirençli, çözünmeyen protein agregatlarıdır[89]. Patolojik etkisini doku mimarisini ve organ bütünlüğünü bozarak gösterir.

AAA'de inflamatuvar yolakların aktivasyonu ve artmış IL-1  $\beta$  düzeyleri karaciğerde C-reaktif protein (CRP) ve Serum Amyloid A (SAA) proteinlerinin sentezini artırır. Normalde fizyolojik olarak SAA'nın parçalanması sırasında küçük peptidlere ayrılması beklenirken, inflamasyonda substratın düzeyi sistemin parçalama kapasitesini aştığında yetersiz yıkım amiloid fibrillerin birikimine yol açmaktadır. Amiloid A proteinin perivasküler alanlarda ve organların ekstrasellüler matriksinde birikmesi ile amiloidoz oluşur. Sistemik amiloidoziste en sık olarak karaciğer, dalak, böbrek ve adrenaller tutulmasına rağmen, amiloid tutulumu nadiren kalp, akciğerler, testis, tiroid, kas-iskelet sistemi, sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde de olur[75, 90]. AAA'li çocuklarda gelişen amiloidozisin prognostik faktörleri Saatçi ve arkadaşları tarafından geniş hasta serileri kullanılarak belirlenmiştir. Erkek cinsiyet, ailede amiloid öyküsü, anne-baba akrabalığı, artrit, persistan mikroalbuminüri ve P2 mikroglobulinüri amiloidoz için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır[91].

AAA hastalarını tehdit eden en önemli komplikasyon renal amiloidozistir. Hastalığın ilk tanımlandığı yıllarda yapılan otopsi çalışmalarında ölümlerin %99'unun nedeni olduğu bildirilmiştir. En sık görülen formu ise nefrotik sendrom ve ardından da üreminin gelişmesidir. Hematüri ve hipertansiyon nadir görülen bulgulardır. Böbrek amiloidozu olan hastalarda renal ven trombozuna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Gastrointestinal amiloidoz asemptomatik olabileceği gibi, mide ve barsak tutulumuna bağlı malabsorbsiyon, ishal veya kabızlık şeklinde de görülebilir.

Nadiren hastalar böbrek bulguları olmadan organomegali (hepatomegali, splenomegali) ile başvurabilirler. Dalakta depolanma sık olmakla birlikte genellikle dalak nonpalpabldır. Olguların üçte birinde adrenallerde, yaklaşık dörtte birinde ise karaciğerde depolanma izlenmesine rağmen son döneme kadar fonksiyonlarında

bozulma görülmez. Tiroid dokusunda da asemptomatik amiloid birikimi izlenebilir fakat amiloid birikimine bağlı tiroid bezinde büyüme çok nadirdir. Amiloid guatrı olan hastalarda tiroid fonksiyonları genellikle normal olmasına rağmen hipotiroidi ya da hipertiroidi ile başvuru da son derece nadir olarak rapor edilmiştir[92].

Amiloid tanısı tutulan organın biopsisinde amiloid birikiminin gösterilmesi ile konur. En sık renal ve rektal biopsi kullanılmaktadır. Ülkemizden ilk kez Sungur ve arkadaşları kemik iliği biopsisinde de amiloid varlığını göstermişler ve tanı için bir alternatif olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir[55]. Ancak sensitiviteyi renal biopsi kadar yüksek değildir[75].

## **2.10.Tanı**

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. AAA tanısı klinik bulgulara dayanır. Tanının konulabilmesi için hastanın mutlaka atak ve ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekir. Tanı, klinik özellikler, aile öyküsü, kolşisin tedavisine yanıt ve diğer periyodik ateş sendromlarının ekarte edilmesi ile konulabilmektedir. En önemli laboratuvar özellik; atak sırasında akut faz proteinlerinde (C reaktif protein, lökosit sayısı, ESR, fibrinojen, Serum amiloid A, seruloplazmin, haptoglobulin) artış olması ve ataksız dönemde ya normale dönmesi ya da atakların üçte ikisinde normale dönmese de anlamlı düşüş göstermesidir. Atak sırasında trombositoz görülmez, ferritin düzeyi normaldir[93]. Bazen semptomlar daha hafif seyir gösterir ve bu nedenle tanı koymak zordur. Buna rağmen şikayetlerin çocukluk çağında başlaması, benzer şikayetlerin belli aralıklarla tekrarlaması, atak aralarında hastanın semptomlarının ve laboratuvar bulgularının normale dönmesi klinik izlemde dikkati çeken bulgulardır. Ayrıca aile öyküsü, anne baba arasında akraba evliliğinin olması, akut apandisit ön tanısı ya da bu ön tanı ile yapılan laparoskopik girişim şeklindeki öyküler tanı için destekleyici bulgulardır. Hastanın etnik kökeni de tanıda mutlaka göz önünde bulundurulması gerekir.

Atak sırasında geçici albüminüri ve hematüri olabilmekte, devam eden proteinüri varlığında ise amiloidoz akla gelmelidir[94].

İlk tanı kriterleri 1967 yılında Sohar tarafından belirlenmiştir[47].Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olup bunlar içinde en sık kullanılan Tel-Hashomer kriterleridir.

### **Tel-Hashomer tanı kriterleri**

#### **Major Kriterler:**

1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz
3. Kolşisin tedavisine yanıt

#### **Minör Kriterler:**

1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritemin varlığı
3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

**Kesin tanı:** 2 majör veya 1 majör +2 minör kriter

**Muhtemel tanı:** 1 majör + 1 minör kriter (Pras M, Kastner DL 2000)

Tell-Hashomer kriterlerinin yanı sıra kullanılan bir başka kriter de Livneh ve arkadaşları tarafından 1998'de önerilen yeni kriterlerdir[95].

### **Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler:**

#### **Majör Kriterler:**

**Tipik ataklar** ( $\geq 3$  kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin  $38^{\circ}\text{C}$  ve üzerinde olması )

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

#### **Minör Kriterler:**

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

### **İnkomplet ataklar:**

Vücut ısısının <380C olması

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

Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması

Lokalize abdominal ataklar

Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu

### **Destekleyici Kriterler:**

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

### **Kesin tanı :**

1 major kriter veya;

En az 2 minör kriter veya;

1 minör 5 destekleyici kriter veya;

1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin olması gerekir (Livneh A, et all 1997).

Günümüzde birçok merkez tarafından bu tanı kriterleri kullanılmaktadır. Şüphelenilen olgularda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilir. Bunlarda hastalık lehine bulgu saptanırsa kolşisin ile atak sıklığına göre 3-6 ay süreyle test tedavisine başlanır. Bu süre sonunda atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma olursa ya da ataklar tamamen kaybolursa AAA tanısı konulur.

Tanı kriterleri içinde geçen tipik atak; ateş ile beraber belirli sistemlerin bir ya da birden fazlasının inflamasyonu ile karakterizedir. İnflamasyon peritonit (jeneralize), plevrit (unilateral), perikardit, monoartrit (diz, ayak bileği, kalça)

unilateral orşit, erizipel benzeri eritem ve alt ekstremitelerde yaygın miyalji şeklinde olabilir. Tipik atak tanımı içinde inflamasyon bölgelerinde şiddetli ağrının oluşması, atakların tekrarlaması (aynı tipte 3 kezden fazla), atakların çoğuna ateş eşlik etmesi (rektal ateş 38 °C'den yüksek) ve atağın kısa süreli olması (12 saat-3 gün) yer alır.

İnkomplet ataklar ise tipik atak özelliklerinden bir veya birkaçını göstermeyen rekürren ağrılı ataklardır. Bu tip ataklarda ateş normal olabilir, atak daha kısa veya daha uzun sürebilir (6 saatten az ve bir haftadan fazla olmamak kaydıyla). İnflamasyon belirtileri olmadan karın, göğüs, eklem ve skrotal bulgular vardır, hastalar lokalize karın ağrısından yakınır, tipik atakta tarif edilen lokalizasyonlardan farklı eklem tutulumları ve erizipel benzeri eritem görülür. Akut orşit tablosu bilateral olabilir. Sadece üst ekstremitte kaslarını unilateral tutan miyalji de inkomplet atak özellikleri arasında yer alır[95]. Bu tanı kriterlerine göre yapılan tipik ve inkomplet atak tanımlarına uymayan ataklar FMF atağı olarak kabul edilmemelidir.

Yalçinkaya ve arkadaşlarının 2009 yılında Türkiye’de yaptığı bir çalışmada MEFV mutasyonu pozitif AAA grubu hastalar ile AAA kliniğini taklit eden, tekrarlayan ateş atakları olan kontrol grubu hastalar incelenmiş. AAA tanı kriterindeki karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit veya aksiller >38 °C ateş olan üç ve üzeri ataklar tanıda kriter olarak kabul edilmiştir. Her iki grup arasında ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve ailede AAA öyküsü açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0,001). Bu beş kriterden en az 2 tanesinin olmasının AAA tanısı için en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu, bu nedenle de AAA klinik tanısı için bu 5 kriterden en az 2’sinin olması gerektiği bildirilmiştir (Tablo 1) [96].

**Tablo 1. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısında Yalçinkaya ve Özen kriterleri[96]**

<b>Kriterler</b>	<b>Tanım</b>
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	

## Genetik Analiz

Tipik klinik tablo ile başvuran hastalarda genetik çalışma yapılması tanı için gerekli değildir. Ancak atipik bulgularla gelen hastalarda genetik analiz tanıya yardımcı olabilmektedir. Nedeni bilinmeyen ateş veya etiyolojisi belirlenememiş nefrotik sendromlu olgularda AAA genetik analizi önerilmektedir[97]. Sık görülen 4 mutasyon hastaların %80-85'inde bulunmaktadır. Şüphelenilen bir hastada bu mutasyonların birleşik heterozigot ya da homozigot olarak bulunması tanı lehine kabul edilmektedir. Klinik olarak AAA olan hastaların %15-20 kadarında tek mutasyon bulunmakta, % 5-10 kadarında ise bilinen mutasyonlardan hiç birine rastlanmamaktadır. Bu hastalarda gen mutasyonu negatif olsa da henüz tespit edilememiş olan mutasyonların varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca toplumda serbest taşıyıcılık oranı çok yüksek olduğu için sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir [98].

### 2.11.Hastalık Ağırılık Skorlaması

AAA hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla çocuklar için modifiye edilmiş Pras skorlaması olarak bilinen aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2)[99].

**Tablo 2. Çocuklar için Modifiye edilmiş Pras skorlaması**

<b>1. Başlangıç yaşı</b>	<b>5. Amiloidoz</b>
<6 yaş : 4 puan	Varsa: 3 puan
6-10 yaş arası: 3 puan	<b>3. Atakları kontrol eden kolşisin dozu</b>
>10 yaş: 2 puan	Uygun dozdan* düşük doz: 0 puan
<b>2. Atak sıklığı</b>	Uygun doz: 1 puan
Ayda ikiden fazla atak: 3 puan	Uygun dozdan yüksek doz: 2 puan
Ayda 1-2 atak: 2 puan	
Ayda bir ataktan az: 1 puan	
<b>3. Eklem tutulumu</b>	
Uzamış artrit: 3 puan	
Akut eklem tutulumu: 2 puan	
<b>4. Erizipel benzeri eritem</b>	
Varsa: 2 puan	

Uygun doz; <5 yaş için 0,5 mg/gün

5-10 yaş için 1 mg/gün

>5 yaş için 1,5 mg/gün

Skorlama: Hafif hastalık 3-5 puan, Orta ağırlıkta hastalık 6-8 puan, Ağır hastalık 9 puan üstü

## **2.12.Ayırıcı Tanı**

Birçok sistemle ilgili klinik bulguların olması ve bunların farklı kombinasyonları ile kendini göstermesi nedeniyle AAA ayırıcı tanısında birçok hastalık düşünülmelidir. Periyodik ateş sendromları ve vaskülit sendromları ile de ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bu grup hastalıkların en önemlilerinden biri olan Behçet hastalığı tekrarlayan aftöz stomatit, üveit, eritema nodosum, genital ülserler, trombotik ataklar, santral sinir sistemi bulguları ve HLA B51 ve HLA B5 pozitifliği ile ilişkilidir[100].

Ayrıca inflamatuvar barsak hastalıkları ve kollajen doku hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Abdominal ataklarda ayırıcı tanıda nefrolitiazis, tekrarlayan pyelonefrit, porfiri, kolelitiazis, abdominal epilepsi gibi hastalıklar gözden kaçırılmamalıdır. Eklem atakları varlığında vaskülit sendromları, septik artrit, Juvenil İdiyopatik artrit, akut eklem romatizması, Reiter hastalığı ve spondilartropati gibi tanılar akılda tutulmalıdır[100].

## **2.13.Tedavi**

AAA tedavisinde kullanılan en etkili ilaç kolşisinidir. Kolşisin yüzyıllardır akut gut artritinde kullanılan bir alkoloiddir. Latince çayır safranının adıdır. Günlük kolşisin tedavisi 1972 yılında ilk kez Prof. Dr. Emir Özkan tarafından uygulanıp önerilmiş, 1975 yılında Goldfinger tarafından tüm dünyaya duyurulmuştur [58, 101].

Colchium, çayır safranının latince adı olup, kolşisin, Karadeniz'in doğu kıyısında eski adı Colchis olan yerde yetişen bu bitkiden elde edilir. Kolşisinin hangi mekanizma ile AAA ve amiloidozda etki gösterdiği kesin olmamakla beraber, antiinflamatuvar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkileri olduğu



bilinmektedir[102, 103]. Polimorf nüveli lökositler tarafından sitokin yapımını düzenlediği ve nötrofillerde alfa selektin ve damar endotelinde e selektin salınımını değiştirdiği düşünülmektedir[104]. Kolşisin mitozu metafaz fazında keserek hücre bölünmesini durdurur. Kolşisin, intraselüler mikrotübülleri etkileyerek granül transportunu ve dolayısıyla mediatör salınımını; nötrofil yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu değiştirerek lökosit kemotaksisini önlemektedir[45]. Kolşisin ekstrasellüler boşluğa kollajen transportunu engellediği için amiloid üretimini ve depolanmasını önlemek amacıyla kullanılır. Akut faz proteinlerinden serum amiloid A düzeyini baskılaması da önemli bir etkisidir. Günlük kolşisin tedavisi ile AAA'lı hastalarda hem atak şiddeti, hem de atak sıklığı belirgin olarak azalmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında ataklar tamamen kaybolurken, % 30-40 kadarında kısmi cevap alınmakta, % 10 kadarında ise ataklar devam etmektedir. Uygun dozda atakları kontrol etmede başarısız bile olsa amiloidozu engellemektedir[105]. Kolşisin esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır, bu nedenle hastaların tedaviye uyumları önemlidir.

Kolşisinin %30'u böbreklerden atılır, kalan kısmı karaciğerde P450-3A4 enzimi ile metabolize olarak üçte ikisi de dışkı yoluyla atılmaktadır. Serum yarılanma ömrü 10 ile 20 saat arasındadır. Lökositlerde ise yarılanma ömrü 35-40 saate kadar uzamaktadır. Böbrek yetmezliği gelişen amiloidoz vakalarında yarılanma ömrü dört kat uzamaktadır. Sirozlu hastalarda güvenle kullanılabilir. Karaciğer enzimlerini etkileyen makrolid grubu ilaçlar, greyfurt suyu, siklosporin, fenitoin, fenobarbital gibi ilaçlar kolşisin yarılanma ömrünü değiştirmektedir. Özellikle makrolid grubu antibiyotikler kullanılırken toksikasyon gelişebilir, bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

Uzun dönem oral kolşisin tedavisi nispeten güvenli bir tedavidir. Kolşisin tedavisi ile en sık görülen yan etki ishal, çok nadiren de myonöropati ve kemik iliği değişiklikleridir. İshal doza bağımlıdır, bu nedenle ilaca başlarken düşük dozda başlanıp yavaş doz arttırılması, ilaca uyumu arttıracaktır. Diğer görülen yan etkiler kaşıntı, saç dökülmesi, lökopeni, trombositopeni, nöropati, myopati, karaciğer toksisitesi ve testis fonksiyon bozukluklarıdır[81].

Kolşisin dozu kilo ve yaşa göre başlanmakta ancak doz ayarlaması daha sonra atak kontrolüne göre yapılmaktadır. Beş yaş altında 0,5 mg/gün, 5-10 yaş arası 1 mg/gün, 10 yaş üzerinde ise 1,5 mg/gün olarak başlanmaktadır. Atak kontrolüne göre doz artımı yapılabilir. Bir metrekaresinin üzerinde olan çocuklar, 2 mg/gün doza çıkıldığı halde fayda görmezse doz artırımının faydası yoktur.

Kolşisinin büyüme veya kadın fertilitesi üzerine olumsuz etkisi yoktur. Kolşisin tedavisi kesildiğinde gebelik kayıplarının daha fazla olması ve kolşisinin kesin kanıtlanmış teratojenik etkisi olmaması nedeniyle gebelerin tedavilerine devam etmeleri önerilmektedir. Azospermi nadir görülen bir yan etkidir. AAA'nin kendisi infertiliteye neden olabildiği için tedavinin sonlandırılması önerilmez.

Kolşisin yüksek dozda kullanıldığında dehidratasyon, şok ve akut böbrek yetmezliğine giden kolera benzeri sendrom, laktoz intoleransı, alopesi, kemik iliği yetmezliği, yaygın damar içi koagülasyon (DIC), hepatoselüler yetmezlik, koma ve ölüme neden olabilir[106, 107]. Bu nedenle aileler mutlaka ilacın çocukların ulaşamayacağı bir yerde muhafaza edilmesi konusunda uyarılmalıdır.

Son yıllarda kolşisin tedavisine yanıt vermeyen hastaların anti IL1 tedavisinden fayda gördüklerine dair yayınlar mevcuttur.

Tipik AAA bulguları olduğu halde genetik analizde taşıyıcılık saptanan veya mutasyon gösterilemeyen hastalarda kolşisin denemesi yapılabilir.

Atak esnasında 15-30 mg/kg/gün dozunda aspirin kullanımını öneren görüşler vardır. Yine artrit ön planda olduğu hastalarda kolşisinle birlikte nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların verilebileceği de yayınlarda belirtilmektedir. AAA'nin artrit ataklarında steroidin etkili olmadığı görülmüştür. Özellikle steroid tedavisine yanıt vermeyen, tekrarlayan monoartritlerde AAA'nin ilk önce akla gelmesi gerektiğini belirten yayınlar vardır[108].

Literatürde uzamış febril myalji atağı olan hastalara prednizon 1 mg/kg/gün dozunda 6 hafta süreyle verilmesi önerilmektedir. Ayrıca kolşisin tedavisine dirençli olgularda interferon  $\alpha$  tedavisinin yanı sıra etanersept gibi tümör nekroz faktör blokajı yapan ilaçlar faydalı olabilir [109].

IL-1 reseptör antagonisti anakinra ile yapılan vaka sunumlarında kolşisin ile birlikte kullanıldığında, kolşisin dirençli vakalarda akut faz reaktanlarında düşüşe

neden olduğu ancak uzun dönem kullanımı ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [110, 111].

### 3.TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI

Tiroid bezi alt ön boyun bölgesinde, tiroid kartilajının alt tarafı ile 3. veya 4. trakeal kartilajın arasına yerleşmiş, isthmusla birbirine bağlanan iki loblu büyük bir endokrin organdır. Başlıca tiroksin (T4) ve triiodotiroinin (T3) hormonlarını salgılayarak organizmada çeşitli metabolik olaylara aracılık eder.

Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden tiroid stimülan hormon (TSH) salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk adımları oluştururlar. TSH pulsatil olarak hipofizin anteromedial bölgesinden diüurnal ritim ile salgılanır [112].

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk basamak iyodun plazmadan aktif transportla tiroid hücreleri içine alınmasıdır. Tiroit bezinde iyot transportundan sorumlu olan taşıyıcı, Sodyum İyot Taşıyıcısıdır (sodium/iodide symporter: NIS)[113]. Sentezin ikinci basamağı iyodun okside edilmesidir. İyot, hücre içine girdikten sonra okside olur ve kolloide salınır. Oksidasyon reaksiyonunda görev alan en önemli enzim Tiroit Peroksidazdır (TPO). İyot, hücre içerisinde otokontrol mekanizmasıyla belli bir seviyeye kadar oksitlenir. TPO tarafından okside edilen iyot kolloid içine salınarak, tiroglobulin molekülün tirozin artıklarına aktarılır. TG'nin ana görevi tiroit hormonlarının sentezlenmesi ve depolanmasını sağlamaktır. Elementer iyot tirozin amino asidinin aromatik zincirine bağlanır. Bu olaya organifikasyon denir. Tirozine bir iyodun bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki iyodun bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT hormonal olarak inaktiftir. Sentezin üçüncü ve son basamağı eşleşmedir (coupling). MIT ve DIT molekülü birleşerek triiyodotironini (T3), iki tane DIT molekülü birleşerek tiroksini (T4) oluşturur[114].

Foliküler hücrelerde iyodun oksidasyonu, organifikasyon ve eşleşmesinde peroksidaz enzimleri aktif rol oynar. Peroksidaz enziminin eksikliğinde hipotiroidizm ortaya çıkar[115]. TPO'nun membrandaki sayısı ve işlevi TSH tarafından düzenlenir[116].

Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3'ün ise %20'si tiroid bezinde sentezlenir. T3'ün geri kalan kısmı karaciğer ve böbrekte 5'-deiodinaz enzimi aracılığıyla T4'ün deiyodasyonu sonucu üretilir. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan etkisi T4'ten daha fazladır. Ayrıca tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ile gerçekleşir. Tiroid hormonlarının yarı ömrü T4 için 1 hafta, T3 için 1- 3 gündür[113, 117, 118].

Tiroit hormonu diğer endokrin bezlerin aksine büyük oranda depo edilir. Dolaşımdaki hormon miktarı yaklaşık olarak depo miktarın %1'idir. Bu da hormon ihtiyacının arttığı durumlarda ya da tiroit hormonunun üretilmediği durumlarda dolaşımdaki hormon miktarının uzun süre sabit kalmasını sağlar ve dalgalanmalar engellenmiş olur.

Tiroit bezinin fonksiyonu TSH ile düzenlenir. TSH hücrelerin sentez fonksiyonunun hızlanması için iyot absorpsiyonunu sağlar ve hücreleri apoptozisten korur. TSH salınımı ise tirotropin releasing hormon ile (TRH) düzenlenir. Tiroit bezinin sentez ürünü olan T3 ve T4'ün serbest formları, TRH salınımını baskılar. (Negatif geri besleme)

T4 ve T3'ün dokular üzerinde oksijen tüketimini artırıcı, kalorijenik etkisi vardır. T3 nükleustaki reseptörlere daha güçlü bağlandığı için T4'den 3 ile 5 kat daha etkindir. Bu etkinlik; kalpte kronotropik ve inotropik etki ile, yağ dokusunda yağların mobilizasyonu ve lipoliz ile kasta ise protein yıkımı ile sonuçlanır. Tiroit hormonun ayrıca çocuklarda kas, iskelet ve sinir sisteminin gelişiminde önemli görevleri vardır.

### **3.1.Tiroit Bezinin Otoimmün Hastalıkları**

Tiroidit terimi, inflamasyon, fibrozis veya lenfositik infiltrasyonun ön planda olduğu farklı tiroid hastalıklarını içermektedir. Hepsi tiroidit olarak adlandırılmakla birlikte, etiyojileri ve doğal seyirleri farklı olabilmektedir[119].

Çocuk ve ergenlerde, özellikle endemik iyot eksikliği olmayan bölgelerde guatrın ve kazanılmış hipotiroidinin en sık sebebi kronik lenfositik veya kronik otoimmün tiroidit olarak da tanımlanan Hashimoto tiroiditidir (HT) [120].

HT çocukluk yaş grubunda en sık ergenliğin erken ve orta döneminde görülmektedir[121]. Hastalık multifaktoriyel olarak ortaya çıkmaktadır.

Etiyolojisinde kuvvetli bir genetik geçiş olsa da çevresel faktörlerin etkisi bilinmektedir.

Hashimoto tiroiditinde CD8+ süpresör T hücrelerindeki genetik defekt sonucunda hücresele immunitate bozulur. Sonuçta otoantijenlere karşı tolerans kaybı olur[122]. Supressör T lenfositleri, yardımcı T lenfositlerini suprese edemez. Aktive olmuş yardımcı T lenfositleri B lenfositlerini aktive eder ve interferon-gama (INF- $\gamma$ )'yı da içeren birçok sitokin salgılatır. Bu sitokinler tiroisitleri uyararak MHC-class II yüzey antijenlerinin oluşmasını sağlar. Ayrıca aktive olmuş B lenfositleri tiroid otoantikörlerin sentez ve salınımını artırarak antikör bağımlı sitotoksisiteyi başlatır. Ayrıca T hücreleri, tiroid bezi hücrelerinde doğrudan apoptozisi indükler[123, 124].

### **Klinik Özellikler**

Otoimmün tiroidit, Hashimoto hastalığından (guatrlı) atrofik lenfositik tiroidite kadar (guatrsız) uzanan geniş bir spektrumu içerir. Bu hastalıklar arasındaki farklılık değişik tipte antitiroid antikörlerin üretimine bağlıdır[125]. Hastalığın başlangıcı genellikle sessiz olup belirti ve bulgular hastalığın bulunduğu evreye göre değişkenlik gösterir. Hashimoto tiroiditi'nin çocuk ve ergen yaş grubunda ilk klinik bulguları guatra eşlik eden ötiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm veya guatrsız hipotiroidizm ile karakterizedir. Guatr diffüz olarak büyüyebileceği gibi tiroid dokusu içinde tek veya multipl nodüller şeklinde de büyüyebilir. Hashimoto tiroiditi'nde guatr nedeni, tiroid bezinin lenfositlerle infiltrasyonu ve bazı hastalarda hipotiroidizmde artan TSH uyarısıdır. Zaman ilerledikçe guatrlı ya da guatrsız ötiroidi veya hipertiroidi yerleşir[126]. Bazı vakalar ise asemptomatik olup, poliglandüler sendrom gibi otoimmün hastalıkların araştırılması sırasında tanı alabilir. Vitiligo ve alopesi de Hashimoto tiroiditine eşlik edebilir. Çocukluk yaş grubunda hipotiroidiye bağlı büyüme geriliği ve gecikmiş puberte nedeniyle de başvuru olabilir. Bir diğer önemli başvuru sebebi de, okul başarısının düşmesidir[127].

Tiroiditin hipotiroidi fazı depolanmış tiroid hormonlarının dereceli olarak kaybı ile oluşur. Tiroid işlevleri azaldıkça serum tirotropin (TSH) konsantrasyonu artar. Serum TSH konsantrasyonu artışı ve normal sT4 ve T3 konsantrasyonu

birlikteliği subklinik hipotiroidizm veya hafif tiroid yetmezliği olarak bilinir. Tiroid yetmezliği ilerledikçe serum T4 konsantrasyonu da düşer, TSH düzeyi artar ve artmış TSH ve düşük T4 konsantrasyonu birlikteliği aşikar hipotiroidizm olarak adlandırılır. T3 seviyesi hipotiroidili hastalarda geç dönemlerde bile sıklıkla normal sınırlardadır. Bu nedenle hipotiroidi tanısında T3 düzeyi ölçümünün yararı sınırlıdır. Hastaneye yatan hastaların çoğunluğunda hasta ötiroid hastalığına bağlı T3 düzeyleri düşük saptanabilir[128].

Erken dönemde saptanan nonspesifik bulgular; halsizlik, yorgunluk, konstipasyon, kilo alma, kuru cilt, soğuk intoleransı, saç dökülmesi, mental aktivitede yavaşlama (letarji ve okul performansında azalma), bradikardi (azalmış kardiyak atım) ve hipotermidir.

Daha ileri aşamada saptanan bulgular; boy kısalığı, tiroid bezinin büyüklüğüne bağlı gelişen boyunda baskı hissi, terlemede azalma, ılımlı sinirsel sağırlık, periferik nöropati, galaktore (artmış prolaktine bağlı), depresyon, demans eklem ağrısı, kas krampları, menstruasyon bozuklukları (artmış prolaktin seviyesinin FSH ve LH seviyesini azaltması, GNRH'a azalmış yanıt ), obstruktif uyku apnesi (üst solunum yolu kaslarında ve diyafragmada zayıflık)

Hashimoto tiroiditinde çocuk hastaların %5–10'unda ve erişkinlerin ortalama %6'sında hipertiroidizm görülür[129]. Hipertiroidi Belirti ve Bulguları[130]; periferik nöropati, guatr, taşikardi, sinirlilik, nabız basıncında daralma, proptozis, iştah artışı, tremor, kilo kaybı ve sıcağa tahammül edememedir.

Hipertiroidizm genellikle hastalığın başlangıç safhalarında olur ve hafif seyreder. Subklinik (serum tiroid hormon düzeyleri normal, TSH baskılanmıştır, klinik semptom görülmez) olabileceği gibi tirotoksikozisin tüm bulguları görülebilir. (Hashitoksikozis). Serum tiroid hormon düzeyleri yüksek, TSH çoğu zaman baskılanmıştır. Bu olgular antikor düzeylerinin genelde düşük saptanması ve semptomatik tedaviye iyi yanıt vermeleri ile Graves hastalığından ayırt edilebilmektedir. Zamanla artan doku harabiyeti ve artan fibrozis nedeniyle yeni hormon yapımı bozulacağından takibinde ötiroidi ardından da hipotiroidi safhasına geçiş olabilir.

Fizik muayene bulguları yaşa ve hipotiroidizmin derecesine bağlı olarak değişir. Tiroid bezi nonpalpabl olabileceği gibi, yumuşak, lastik kıvamında ve diffüz

boyutları artmış olabilir. Nodül palpe edilebilir. Servikal lenfadenopatiler eşlik edebilir. Periorbital ödem, soğuk ve kuru cilt, ciltte sarılık (skleralarda yok), ellerde ve ayaklarda periferik ödem, makroglossi, ince ve kırılğan tırnaklar, saçlarda, kaşların lateral kısımlarında dökülme, derin tendon reflekslerinde azalma, bradikardi, konuşmada yavaşlama, periferik nöropati ve ataksi görülebilir. Çoğunlukla kan basıncı normal ya da düşüktür ancak diastolik hipertansiyon saptanabilir [131].

### **3.2.Hashimoto tiroiditinde laboratuvar testleri**

Hashimoto tiroiditinde tiroid fonksiyon testleri, hastalığın bulunduğu evreye göre değişir. Başlangıçta tiroid hormon yapımında artış olmaksızın TSH baskılanmıştır. Bunun nedeni harabiyete uğrayan tiroid hücrelerinden dolaşıma salınan tiroid hormonlarıdır. Radyoaktif iyot uptake (RAIU) artar, ancak serum T3 ve T4 düzeyleri normal kalır. Zamanla azalan hormon yapımını kompanze etmek için TSH yükselir; ancak TSH'ya cevap azalmıştır. Radyoaktif iyot uptake ve serum T4 düşer. Artan TSH uyarısı nedeniyle serum T3 hafif yükselebilir. Serum T3 ve T4 düzeyi normal, TSH artmış olabilir. Buna subklinik (kompanze) hipotiroidizm denir. Bunu izleyen dönemde serum T3 ve T4 düşük, TSH'nın yüksek olduğu aşikar hipotiroidi gelişebilir. Hastalığın başlangıcı ve seyri belirtilen sırayla olmayabilir. Ayrıca klinik tablo kendi içinde değişkenlik gösterebilir. Tanıda antitiroid antikörlerinin (anti-TPO ve anti-Tg) varlığı Hashimoto tiroiditi tanısını koydurmaktadır. Ancak HT'li hastaların % 10- 15'inde antikörler negatif olabilir[132, 133].Takipte tekrar antikör düzeyleri ölçülmelidir.

### **Anti-tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO)**

Tiroid epitel hücreleri mikrovillüslerinin lüminal yüzeyine yerleşen tiroid peroksidaz (TPO) enzimi, tirozinin iyotlanmasını ve iyodotirozillerin birleşerek T3 ve T4 oluşturmasını sağlar. Hashimoto tiroiditli hastaların tamamına yakın bir kısmında TPO enzimine karşı serumda antikör saptanır. Ayrıca düşük titrelerde diğer tiroid hastalıkları, hatta tiroid dışı hastalıklarda da pozitif saptanabilir. Bu antikörler immünglobulin G (IgG) grubu olmaları nedeniyle plasentadan geçerler.

Anti-TPO antikoru, direkt sitotoksik etkisiyle tiroid hücre lizisi yapabilir. Ayrıca TPO enziminin aktivitesini inhibe ederek etki göstermektedir. Otoimmün tiroiditlerin patogeneğinde önemli yeri olan "antikor bağımlı hücrel sitotoksisite (ADCC)" olayında anti-TPO antikorunun rolü olduğu gösterilmiştir[134].

Anti-TPO antikoru, otoimmün tiroid hastalıklarının tanısında oldukça spesifik bir antikordur. Anti-Tg antikorlarından farklı olarak komplemanı aktive edebilir.

### **Antitiroglobulin antikor (Anti-TG)**

Tiroglobulin, tiroid epitel hücrelerinde yapılan asinilerde depolanan ve tiroid hormonlarının ön maddesi olan iyotlu bir proteindir. Bir depo protein olmasına rağmen bir miktar dolaşımında da bulunur. Antitiroglobulin antikoru IgG sınıfı bir antikor olup kompleman bağlamaz. Yüksek titrede elde edilen pozitif değerler Hashimoto tiroiditi, Graves ve Basedow hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarını kuvvetle düşündürür. Düşük titrede pozitiflik, diğer tiroid bezi hastalıklarının yanı sıra, pernisiyöz anemi, atrofik gastrit, otoimmün Addison hastalığı, kronik hepatit ve sistemik lupus eritematozus, hatta orta yaşın üzerindeki normal insanlarda görülebilir. Son zamanlarda tiroid mikrozomal peroksidaz antikorunun Hashimoto tiroidindeki yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle, antitiroglobulin antikorunun tek başına tanı değeri azalmıştır[135].

### **Antimikrozomal antikor (AMA)**

Mikrozomal antijen, endoplazmik retikulumdan meydana gelen ve burada sentezlenen tiroglobulini kolloide taşıyan küçük veziküllerin membranında bulunan bir lipoproteindir. Yüksek titrede elde edilen değerler, otoimmün tiroid hastalıkları (özellikle Hashimoto tiroiditi) için oldukça spesifiktir. Hashimoto tiroiditli hastaların ailelerinde sıklıkla pozitif bulunur.



### **Sodyum-iyot simporter (NIS) antikoru**

Tiroid hormon sentezinde birinci basamak, iyotun hücre içine alınmasıdır. Bu işlem TSH aracılı aktif transportla gerçekleşmektedir. Tiroid epitel hücresi intrinsek membran proteinlerinden NIS, bu transpot işleminde rol alır. Klinik çalışmalarda, bu antikorum Hashimoto tiroiditli hastaların serumunda % 20'ye varan oranlarda pozitif olduğu gösterilmiştir. Graves Hastalarında ise pozitiflik oranı % 30–84 arasında değişmektedir[136, 137].

### **Tirotropin-reseptör (TSH-R) antikoru**

TSH-R antikoru, ilk defa Graves hastalarında gösterilmiştir. Graves hastalığı patogeneğinde 1956 yılından beri agonist (stimülan) TSH-R antikorumların anahtar rolü oynadığı bilinmektedir. TSH-R antikorumun IgG fraksiyonunun, TSH agonisti gibi davrandığı saptanmıştır. Daha sonra bu otoantikor, Hashimoto tiroiditli hastaların serumunda da tespit edilmiştir. Ancak bu hastalarda, Graves hastalarının aksine, TSH'nın etkisini bloke ettiği görülmüştür. Diğer tiroid otoantikorumlarının aksine TSH reseptör antikoru, Graves ve Hashimoto tiroiditine spesifik olup diğer tiroid hastalıklarında saptanmaz. Bu nedenle TSH reseptörünü bloke edici veya stimüle edici antikorumların pozitifliği tanısal olarak oldukça spesifik kanıt oluşturmaktadır. TSH bağlayıcı inhibitor immünoglobulin (TBII), ötiroid Graves oftalmopatisi tanısında, Graves'li hastalarda antititroid tedavi süresi ve rekürrens riskini belirlemede (özellikle çocuklarda), doğum sonrası tirotoksikozisinde Graves hastalığı ile postpartum tiroidit ayırıcı tanısında kullanılabilir[136] .

## **3.3.Tiroid Görüntüleme Yöntemleri**

### **Tiroid Ultrasonografisi**

Tiroid bezinin büyüklüğü, ekojenitesi, nodül varlığını değerlendirmek için kullanılacak en iyi yöntem ultrasonografidir (USG). Tiroid volümü, vücut ağırlığı yanı sıra boy, yaş, cinsiyet ve daha önemlisi popülasyonun iyot alımına bağlı olarak

değişkenlik gösterir[138]. Tiroid volümü ile en iyi korelasyon ise, vücut yüzeyi alanı veya vücut kitle indeksi ile bulunmuştur.

Tiroid hacmi (ml)= (Sağ lob hacmi ) + (Sol lob hacmi)

Sağ lob hacmi= (Sağ lobun maximum kalınlık (cm) x (genişlik (cm) x (yükseklik (cm) x 0,479 (düzeltme faktörü)

Sol lob hacmi= (Sol lobun maximum kalınlık (cm)) x (genişlik (cm)) x (yükseklik (cm) x 0,479 (düzeltme faktörü)

Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine Göre Guatr Büyüklüğünün Değerlendirilmesi

Evre 0 = Görünen veya palpe edilen guatr yok

Evre 1 = Boyun normal pozisyonda iken görünen guatr yok, ancak palpe edilebilir. Büyümemiş tiroid bezi içinde palpe edilen nodül varlığı

Evre 2 = Boyun normal pozisyonda iken gözle görülen büyümüş tiroid bezi varlığı

Hesaplanan tiroid hacmi çocuğun yaş ve cinsiyetine göre belirlenmiş hacimden büyük ise guatr tanısı kesinleştirilir. Guatrlı olgularda tiroid bezinin büyüklüğünün yanı sıra, hassasiyeti, kıvamı, nodül veya servikal lenf nodunun varlığı da önemlidir. Lastik kıvamındaki guatrlar Hashimoto tiroiditini düşündürürken, sert kıvamlı tiroid bezi ve lenf nodunun varlığı maligniteden şüphelendirir. Yine multinodüler guatr, iyot eksikliği veya Hashimoto tiroidine bağlı oluşabilirken; tek ve sert bir nodül, maligniteye işaret edebilir[139]. Hashimoto tiroiditinde tiroid ultrasonografisinde hipoekojenik alanlar ve buna bağlı heterojen görünüm karakteristiktir [140]. Ancak bu görünüm spesifik olmayıp diğer tiroiditlerde ve tiroid hastalıklarında da görülebilir [141-143]. Bu nedenle tanı tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri ile desteklenmelidir.

### **Tiroid sintigrafisi**

Hashimoto tiroiditinin tanı ve takibinde, tiroid sintigrafisinin yeri kısıtlıdır. Ancak ultrasonografi ile saptanan nodüllerin aktivitesi hakkında bilgi verebilir. Hashimoto tiroiditli hastaların sintigrafisinde, diffüz veya heterojen radyoaktif

madde tutulumu dışında, spesifik bir bulgu mevcut değildir[144]. Sintigrafik inceleme hashitoksikozda graves hastalığı ayırıcı tanısı için gerekli olabilir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi rutin olarak tanıda gerekli değildir. Ancak antikor negatif olan hastalarda teşhiste yardımcı olur. Ayrıca tek nodülü olan hastalarda malignitenin ekarte edilmesi için gereklidir[145]. Şüpheli tiroid nodüllerinde malignensiyi ekarte etmek için ya da lenfoma şüphesi olan olgularda ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır.

### **3.4.Hashimoto Tiroiditinde tanı kriterleri**

Hashimoto Tiroiditinde Japon Tiroid Derneğinin Tanı Kriterleri[146]:

1. Klinik bulgular: Diffüz guatr (iyot eksikliğine bağlı endemik guatr ve Graves hastalığı gibi diğer nedenler dışlandıktan sonra)

2. Laboratuvar bulguları:

-Anti-TPO pozitifliği

-Anti-TG pozitifliği

-Tiroit bezinin sitolojik incelenmesinde bezin lenfositler ile infiltrasyonunun gösterilmesi

Klinik kriterlerden biri ile beraber bir tane de laboratuvar kriterinin pozitif olması Hashimoto tiroiditi tanısı koydurur. Ayrıca;

• Primer hipotiroidizm saptanan bir hastada hipotiroidi başka bir nedene bağlanamıyorsa

• Tiroid ultrasonografisinde tiroid parankimi hipoekojen veya heterojen saptanıyorsa

• Tiroid kanserli bir hastada otoantikokorlar pozitif saptanmışsa

• Tiroid fonksiyon bozukluğu ve guatr olmaksızın anti-TPO ve/veya /antitiroglobulin antikor pozitifliği varsa

Bu durumda hastalar Hashimoto tiroiditi açısından tetkik edilmeli ve yakın izlenmelidir. Bu olgular şüpheli Hashimoto tiroiditi tanısı alırlar.

### 3.5.Tedavi

Hashimoto tiroiditinde tedavi tiroid hormon replasmanıdır. Tedavinin amacı klinik ve laboratuvar olarak ötiroidiyi sağlamaktır. Doz hastaya bağlı olarak değişir. Erişkine göre çocuklarda T4 ihtiyacı fazladır. 1-3 yaş arası 4-6 µg/kg, 3-10 yaş arası 3-5 µg/kg, 10-16 yaş arası 2-4 µg/kg şeklinde düzenlenir. Erişkinlerde standart doz 1-2 µg/kg'dır. Kardiyak hastalığı olan hastalarda daha düşük dozlar ile başlamak gerekebilir. Klinik ve biyokimyasal düzelme 6- 8 haftada sağlanır [147, 148]. Subklinik hipotiroidide ise tedavi endikasyonları ile ilgili kesin deliller ve görüşler bulunmamaktadır [149]. Erişkin yaş grubunda TSH düzeyi 10 mIU/ml ve üzerinde olan vakalarda tedavi önerilmektedir. Kompanze hipotiroidinin aşikâr hipotiroidiye ilerleme riskinin olması da bu tedavi yaklaşımını destekler. Tirotropin düzeyi 5–10 mIU/ml olan hastalar klinik olarak takip edilebilir[150]. Erişkinlerde genel eğilim TSH düzeyi 10 mIU/ml üzerinde olan vakaların tedavi edilmesi gerektiği şeklinde olmakla beraber, bir kısım yazarlar düzenli takip imkanı olan hastalara tedavi başlanmamasını, izlemde laboratuvar veya klinik hipotiroidizm görülmesi halinde tedavi başlanmasını önermektedir[151]. Çünkü çok iyi dokümente edilmemekle beraber Na L-tiroksin tedavisinin de potansiyel yan etkileri vardır. Özellikle tedavi ile TSH'nın normalden daha fazla baskılanması ile subklinik hipertiroidizme bağlı yan etkilerden ortaya çıkabilir. Çocuk ve ergen yaş grubunda bu konuda yapılmış çalışma azdır. Ancak erişkinlerde yapılan çalışmalarda subklinik hipertiroidizmin kalp hızını arttırdığı, sistol süresini kısalttığı ve kemik mineral dansitesini düşürdüğü, gösterilmiştir[152, 153]. Çocuk ve ergen yaş grubunda bu konuda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Subklinik hipotiroidizm kliniğinde olan hastaların tedavisi konusunda her ne kadar bir görüş birliği sağlanmamış olsa da ergenliğin tamamlanmasına kadar tedavi verilmesi sıklıkla kabul gören bir yaklaşımdır[154].

Son zamanlarda selenyum tedavisinin tiroid fonksiyonu ile ilgili enzimlerin yapısındaki rolü araştırılmıştır[155]. Tiroid bezini oksidatif stresten koruyan glutasyon peroksidaz, tiroid hormon sentezinde rol alan tiroid peroksidaz, T3 sentezinde rol alan iyodotironin deiyodinaz enzimleri selenyum içerir. Selenyum eksikliği olan HT'li olgularda selenyum tedavisinin yararlı olabileceği, antikor

düzeylerini azaltabileceği, levotiroksin tedavisi dozlarında azalma sağlayabileceği öne sürülmüştür[156]. Cerrahi tedavi, disfaji, seste kabalaşma, hava yolu tıkanıklığı gibi bası semptomlarına yol açabilen büyük guatr varlığında, sitolojik olarak gösterilmiş malign nodül varlığında, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile lenfoma tanısı konulduğunda veya kozmetik nedenlerle yapılmaktadır[128, 157].

TSH düzeyleri normal olan ancak tiroid antikorları pozitif olan hastalar 6-12 aylık sürelerle takip edilmeli, hipotiroidi semptomlarının gelişimi, TSH seviyesindeki yükselme ve serum lipid düzeylerindeki artış izlenmelidir. TSH seviyesi yükselme eğiliminde ise referans sınırının üst sınırında olsa da tedavi başlanmalıdır.

Hashimoto tiroiditinin hipertiroidi döneminin (Tirotoksikozis) tedavisi klinik bulgulara dayanmaktadır. Semptomatik vakalarda propranolol verilebilir. Hipertiroidi genellikle geçici olduğundan ve izlemde ötiroidi veya hipotiroidi gelişebileceğinden hastalar yakından izlenmeli, hipotiroidi geliştiğinde tedaviye replasman tedavisi eklenerek antitiroid tedavi kesilmelidir[158].

### **3.6.Hashimoto tiroiditi ile ilişkili hastalıklar**

Hashimoto tiroiditine en sık eşlik eden otoimmün hastalık, otoimmün poliglanduler sendrom tip 2'dir. Bu sendromda otoimmün tiroid hastalıkları, Addison hastalığı ve tip-I diyabetes mellitustan en az ikisinin birlikteliği söz konusudur. Bunlara alopesi areata, vitiligo, atrofik gastrit gibi diğer organ sistemleri ile ilgili otoimmün bozukluklar eşlik edebilir. Hashimoto tiroiditli hastalarda ve onların ailelerinde bu otoimmün bozukluklara yatkınlık vardır. Genel olarak tip-I diyabetes mellituslu bireylerde Hashimoto tiroiditi prevalansı % 7–38 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir[159].

Tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık % 20- 25'sinde tiroid antikorlarının pozitif olduğu, bu hastaların tiroid fonksiyon testlerinin bozulduğu ve sıklıkla subklinik hipotiroidinin geliştiği bildirilmiştir[160]. Ülkemizde Karagüzel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 57 Tip 1 diyabetes mellituslu çocukta Hashimoto tiroiditi prevalansı % 21,4 olarak saptanmıştır[161].

Çölyak hastalığı tanısı alan 135 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada % 23'ünün antitiroid antikorlarının pozitif olduğu, antikor pozitifliği olan hastaların % 26'sında subklinik hipotiroidi geliştiği, % 74'ünde ötiroidi kaldığı bildirilmiştir[162].

Ülkemizde ise Sarı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 101 otoimmün tiroiditli çocukta çölyak hastalığı prevalansı % 7,9 olarak saptanmıştır[163].

Konjenital rubellası olan çocuklarda da otoimmün tiroidit insidansı artmıştır.

Hashimoto tiroiditi özellikle Down sendromu ve Turner sendromu gibi kromozomal hastalıklarla da ilişkilidir. Down sendromu'nda HT % 13-34 oranında görülmekte olup Down sendromlu hastalar daha erken yaşta HT tanısı almaktadırlar. Bu artmış sıklık immün sistemdeki disregülasyona ve inhibitör aktivitelere defekte bağlanmıştır. Turner sendromu'nda da HT genel pediatrik toplumdaki sıklık ve % 10-21 oranında görülmektedir[164]. Klinefelter sendromlu erkek çocuklar da otoimmün tiroid hastalığı açısından risk altındadır [165]. Kronik idiyopatik ürtikerin HT ile ilişkili olduğu, ötiroid hastalarda da tiroid antikor pozitifliği ile ilişkili olarak ürtiker gözlenebileceği bildirilmiştir[166].

Son yıllarda HT nin polikistik over sendromu ile ilişkisi bildirilmiş, anovuluar siklusun immuniti etkilediği, fibrilin 3 gen (FBN3) polimorfizmi, 'transforming growth factor  $\beta$ ' (TGF $\beta$ ) düzeyinde düşüklük gibi faktörlerin rol oynayabileceği öne sürülmüştür [167].

HT nin pek çok hastalıkla ilişkisi olması nedeniyle otoimmün tiroid hastalığı riski artan hastalık gruplarında tanı aldıktan sonra yıllık olarak tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir.

#### **4. GEREÇ VE YÖNTEM**

Nisan 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde AAA tanısı ile düzenli aralıklarla izlenen yaşları 3-17 yıl arasında değişen 120 hasta ve sağlıklı 70 çocuk çalışmaya alındı. Çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 01.04.2016 tarihli onayı ile ve GOP Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Fonununun 2016/01-116 D sayı 28-04-2016 tarihli fon desteği ile gerçekleştirildi. Çalışmamız Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı, Biyokimya ve Radyoloji Anabilim Dallarının desteğiyle prospektif olarak yapıldı.

Çalışmamızda tanının tüm hastalarda Tel-Hashomer kriterlerine göre konulduğu doğrulandı. AAA tanısı dışında konjenital anomali, kollajen doku hastalığı, metabolik, renal, endokrin ve enfeksiyon hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. 7 hasta ve 15 sağlıklı çocuk dahil edilme kriterlerini karşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı.

MEFV geni ile ilişkili 12 mutasyonun taranması için, ters hibridizasyon yöntemini temel alan FMF Strip Assay kiti (ViennaLab Labordiagnostika, Viyana, Avusturya) kullanıldı. 113 hastanın 7'sinde mutasyon bakılmadı, 3'ünde mutasyon negatif gelirken 103'ünde mutasyon pozitif saptandı. Mutasyonlar ile klinik bulgular ve otoimmün tiroidit arasındaki ilişkiler değerlendirilirken mutasyon açısından taranan 106 kişilik hasta grubu dikkate alındı. Klinik ve demografik özellikler belirlenirken ise 113 kişilik tüm çalışma grubu göz önünde bulunduruldu.

Hastaların 85'inde (%75) ve kontrol grubunun tamamında Radyoloji Anabilim dalı tarafından ultrasonografik olarak tiroid dokusunun boyutları, heterojenite ve nodül varlığı araştırıldı. Bu hastalarda guatr açısından yaşa göre tiroid volümü değerlendirildi.

Her hasta için bilgileri standardize etmek amacıyla hazırlanan formlar dolduruldu. Bu formlara; yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, ilk semptom yaşı, tanı yaşı, akrabalık, ailede AAA, apendektomi öyküsü, MEFV gen mutasyon sonuçları, ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, döküntü gibi klinik bulguların varlığı, kolşisin dozu, tedavi öncesi ve sonrası atak sıklığı ve ultrasonografik görüntüleme sonuçları kaydedildi. Tüm hastalara hemogram, sedimantasyon, CRP, fibrinojen, serbest T3, serbest T4, Tiroid Stimulan Hormon (TSH), anti-TPO, anti-TG, BUN, Kreatinin, Aspartat Amino Transferaz (AST), Alanin Amino Transferaz (ALT) gibi parametreleri içeren biyokimya tetkikleri yapıldı. Hastalardan spot idrar örnekleri alınarak protein kreatinin (protein/kreatinin) oranı hesaplandı. Her hastada SAA çalışılmadığından dolayı hastaların son 6 ay içinde bakılan SAA değerleri incelendi. Protein/kreatinin oranının 0,2-2 mg/dl arasında olması proteinüri, oranın >2 olması masif proteinüri olarak değerlendirildi.

Hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla her hastada çocuklar için modifiye edilmiş Pras skorlaması olarak bilinen puanlama sistemi kullanılarak hastalık ağırlık skoru hesaplandı. 2-5, 6-8 ve >9 şeklindeki puanlar, sırasıyla, hafif, orta şiddette ve ciddi hastalık olarak değerlendirildi. Anti-TPO ve/veya Anti-TG pozitif olan ve ultrasonografik olarak tiroid parankimi heterojen görünümde olan vakalar otoimmün tiroidit olarak kabul edildi.

Hastalar ve kontrol grubu klinik, demografik, laboratuvar parametreleri ve radyolojik bulgular açısından karşılaştırıldı. Hastalara ait klinik bulgular, genetik analiz, hastalık ağırlık skorlaması sayısı ve yüzde olarak belirtildikten sonra, mutasyonlara, hastalık şiddetine göre tiroid dokusunun radyolojik bulguları ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Otoimmün tiroiditin klinik tablolarına göre (ötiroidi, hipotroidi, subklinik hipotroidi, hipertroidi) hastaların klinik, demografik ve biyokimyasal parametreleri arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca hastalar ve kontrol grubunda otoantikör pozitifliğinin veya heterojenitenin yaş gruplarına ve cinse göre karşılaştırılarak arada fark olup olmadığı incelendi.

#### **4.1.Biyokimyasal Analiz**

Tetkikler için hastalardan sabahleyin 4 ml venöz kan alındı. Alınan 4 ml kan 3.000 rpm de 10 dk santrifüj edildikten sonra serumlar -80 0C' de saklandı. Alınan kan örneklerinden Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında TSH, sT4, sT3, anti-TG, anti-TPO antikör seviyeleri bakıldı.

#### **4.2.İstatistiksel analizler**

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sayısal değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma veya parametrik varsayımlar sağlanmadığı durumlar için Ortanca [Min-Mak] şeklinde verildi. Gruplar arası farklar Bağımsız Örneklem T Testi veya Tek Yönlü Varyans Analizi (Anova); parametrik özellikleri sağlamayan gruplar arası dağılımlar ise Mann Whitney U Testi veya Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlere ait veriler ise n(%) şeklinde verildi ve



karşılaştırmalar için Ki-Kare testi kullanıldı. P değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

## 5. BULGULAR

Çalışmamıza Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen, yaşları 3 ile 17 yıl arasında değişen 113 AAA hastası ve aynı yaş grubunda sağlıklı 55 çocuk alındı. Bu olguların 90'ı kız(%53,5), 78'i (%46,4) erkek olup, hasta grubunda E/K oranı 1:1,2 iken, kontrol grubunda bu oran 1:1,03 olarak bulundu(Tablo 3).

Hastaların 62'si (%54,9) kız, 51'i (%45,1) erkek olup çalışma anındaki yaş ortalamaları  $11,31 \pm 3,78$  yıldır. Kontrol grubunun 28'i (%50,9) kız, 27'i (%49,1) erkek, yaş ortalamaları  $10,30 \pm 4,14$  yıldır. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 3.Çalışmaya alınan olguların cinsiyet dağılımları**

Cinsiyet	Hasta	Kontrol	P
Erkek	51(%45,1)	27(%49,1)	0,629
Kız	62(%54,9)	28(%50,9)	
Toplam	113	55	168

Ki-kare testi

**Tablo 4.Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri**

	Hasta(n:113) Ortalama±Ss	Kontrol(n:55) Ortalama±Ss	P
Yaş(yıl)	11,31±3,78	10,30±4,14	0,119
Boy(cm)	143,11±20,83	138,78±23,44	0,227
Kilo(kg)	39,89±18,24	37,62±16,90	0,439
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	18,37±4,14	18,46±3,54	0,893

Bağımsız Örneklem T Testi

Çalışmaya alınan hastaların şikayetlerinin ortalama başlama yaşı  $5,89 \pm 3,77$  yıl, ortalama tanı alma yaşı  $7,46 \pm 3,80$  yıl ve tanı almada gecikme ortalama  $1,58 \pm 2,30$  yıl olarak tespit edildi (Tablo 5).

**Tablo 5.Olguların yaşı, başlangıç yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme yaşlarının Karşılaştırılması**

	Minimum	Maksimum	Ortalama ±Ss
Hasta Yaşı	3	17	11,31±3,78
Başlama Yaşı	1	15	5,89±3,77
Tanı Yaşı	1	16	7,46±3,80
Tanıda Gecikme(yıl)	0	8	1,58±2,30

Hastalarımız klinik bulgularına göre değerlendirildiğinde en sık görülen bulgunun karın ağrısı (%88,5) olduğu görüldü. Bunu sırasıyla ateş (%71,7), eklem ağrısı (%59,3), göğüs ağrısı (%29,2) ve döküntü (%5,3) izledi(Tablo 6).

**Tablo 6. Hastaların klinik özellikleri**

KLİNİK BULGU	Belirti görülenler		Belirti görülmeyenler	
	Sayı:n	Yüzde	Sayı :n	Yüzde
Karın Ağrısı	100	<b>%88,5</b>	13	%11,5
Ateş	81	%71,7	32	%28,3
Eklem Ağrısı	67	%59,3	46	%40,7
Döküntü	6	%5,3	107	%94,7
Göğüs Ağrısı	33	%29,2	80	%70,8

3 hasta dışında hastaların hepsi kolşisin tedavisi almaktaydı. Atakları kontrol altına alan kolşisin dozu hastaların 79’unda (%69,9) 1 mg/gündü. 3 hasta ise IL-1 reseptör antagonisti, IL-1 monoklonal antikoru gibi biyolojik ajanlar almaktaydı.

**Tablo 7 .Hastaların Kolşisin Tedavi Dozları**

Kolşisin Dozu	Hasta Sayısı:n	Yüzde %
0,5 mg/gün	17	%15
1 mg/gün	<b>79</b>	<b>%69,9</b>
1,5 mg/gün	16	%14,2
2 mg/gün	1	%0,9

Hastaların 19’unun (%16,8) anne babası arasında akrabalık mevcuttu. 94 hastanın (%83,2) anne babası ise akraba değildi. Hastaların 76’sında (%67,3) ise ailesinde AAA tanılı bireyler mevcuttu. Hastaların 16’ı(%14,2) akut batın nedeniyle opere edilmişti.

### **Mutasyon Tipleri**

Mutasyonlar mutasyonun gerçekleştiği dizin sırasına göre adlandırılır. Wild tip: Normal mutasyon bulunmayan genotiptir. Çalışmamızda FMF sekans analizi olan 106 hastanın üçü (%2,8) wild tip olarak tanımlandı.

Heterozigot mutant; tek bir allelde mutasyon görülmesidir. Homozigot mutant; aynı mutasyonun iki allelde görülmesidir. M694V/M694V, R202Q/R202Q gibi ifade edilir. Birleşik(compound) heterozigot/homozigot; iki farklı mutasyonun bulunmasıdır. Kompleks heterozigotu ise üç mutasyonun bulunması şeklinde ifade edebiliriz.

Çalışmamızda hastaların 19'unda(%17) homozigot mutasyon, 33'ünde(%31) heterozigot, 6'sında(%5) birleşik homozigot, 39'unda(%36) birleşik heterozigot, 6'sında(%5) kompleks heterozigot tesbit edildi (Tablo 8).

**Tablo 8. Hastaların homozigot, heterozigot ve diğer mutasyonlara göre dağılımı**

Mutasyonlar	Hasta (n:106)	Yüzde %
Homozigot	19	%17
Heterozigot	33	%31
Birleşik Homozigot	6	%5
Birleşik Heterozigot	<b>39</b>	<b>%36</b>
Kompleks Heterozigot	6	%5
Mutasyon negatif(wild)	3	%2

Mutasyon dağılımı açısından bakıldığında M694V mutasyonunun çalışmamızdaki en sık görülen MEFV gen mutasyonu olduğu bulundu. Diğer sık görülen mutasyonlar R202Q, E148Q, M680I, V726A olarak tesbit edildi. Bu mutasyonlar en sık birleşik heterozigot şeklindeydi. Az görülen mutasyonlar ise A744S, A287V, F479L, E167D, P369S, R408Q ve S273L idi. Sadece M694V homozigot veya heterozigot allelleri taşıyan 60 hasta (%53,1) mevcuttu (Tablo 9). Çalışılan gen mutasyonlarının dağılımı Tablo 10 da verilmiştir.

**Tablo 9. Hastaların en sık gözükten mutasyonlara göre dağılımı**

	Hasta sayısı(n)	yüzde
M694V	<b>60</b>	<b>%53,1</b>
R202Q	42	%37,2
E148Q	21	%18,6
M680I	18	%15,9
V726A	15	%13,3

**Tablo 10. Olguların mutasyon tiplerine göre dağılımı**

	Mutasyonlar	Genotip Sayı ve %
<b>Heterozigot Genotip</b>	<b>M694V</b>	<b>11(%9,7)</b>
	V726A	1(%0,9)
	M680I	3(%2,7)
	R202Q	9(%8)
	E148Q	7(%6,2)
	A744S	2(%1,8)
<b>Homozigot Genotip</b>	<b>M694V/M694V</b>	<b>9(%8)</b>
	M680I/M680I	3(%2,7)
	R202Q/R202Q	2(%1,8)
<b>Birleşik Heterozigot</b>	P369S /R408Q	2(%1,8)
	E148Q /M680I(g/c)	2(%1,8)
	R202Q /M680I(g/c)	1(%0,9)
	R202Q /S273L	1(%0,9)
	M680I(g/c) /V726A	1(%0,9)
	E148Q /V726A	4(%3,5)
	<b>M680I(g/c) /M694V</b>	<b>7(%6,2)</b>
	M694V/V726A	3(%2,7)
	R202Q /E148Q	3(%2,7)
	<b>M694V /R202Q</b>	<b>10(%8,8)</b>
	E148Q/ M694V	2(%1,8)
	M694V/ V726A	3(%2,7)
<b>Birleşik Homozigot</b>	R202Q /M694V	1(%0,9)
	<b>M694V /R202Q</b>	<b>5(%4,8)</b>
<b>Kompleks heterozigot</b>	R202Q /M694V /V726A	2(%1,8)
	R202Q /E148Q /M694V	2(%1,8)
	V726A /F479L /E167D	1(%0,9)
	R202Q/M680I(g/c) /M694V	1(%0,9)
<b>Birleşik heterozigot/homozigot</b>	R202Qheterozigot-E148Q homozigot	1(%0,9)
	M694Vhomozigot-R202Q heterozigot	1(%0,9)
	R202Qhomozigot-M694Vheterozigot	3(%2,7)

Hastalık şiddet skoru çocuklar için modifiye edilmiş Pras skorlama sistemine göre hesaplandı. Çalışmamızda ortalama hastalık şiddet skoru **7,65±1,74** olarak bulundu. 113 olgunun 11'i (%9,7) hafif, 86'sı (%76,1) orta şiddetli ve 16'sının (%14,2) şiddetli hastalık kapsamında olduğu saptandı (Tablo 11).

**Tablo 11.Hastaların hastalık şiddet skoruna göre dağılımı**

Hastalık Şiddet Skorlaması	Sayı (Yüzde)
Hafif Hastalık	11(%9,7)
<b>Orta Şiddetli Hastalık</b>	<b>86(%76,1)</b>
Şiddetli Hastalık	16 (%14,2)
Total	113 (%100)

Çalışmamızda hastalık semptomlarının ilk 10 yaşta başlama sıklığı %85,8 10 yaşından sonra %14,2 olarak bulundu. Bu hastalardan ilk 10 yaşta tanı alma oranı %74,3 dü(Tablo 12).

**Tablo 12.Klinik semptomların başlama ve tanı alma yaşları bakımından hasta dağılımı**

	Başlama Yaşı Hasta sayısı :n(%)	Tanı yaşı Hasta sayısı :n(%)
İlk 10 yaş	<b>97(%85,8)</b>	<b>84(%74,3)</b>
10-18 yaş	16(%14,2)	29(%25,7)

OT kliniği bakımından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında farklılık bulunmadı ( $p=0,99$ ). Hastaların birinde subklinik hipotrodi saptanırken, kontrol grubundaki çocukların hepsi ötiroidi durumundaydı. Laboratuvar bulgusu olarak subklinik hipotrodi saptanan hastanın otoantikor pozitifliği yoktu, ayrıca hastada radyolojik değerlendirme yapılamadı.

Laboratuvar bulguları açısından bakıldığında hastaların 110'unda (%97,3) otoantikorlar negatif bulunurken, hastaların 3'ünde (%2,7) anti-TPO ve/veya anti-TG pozitifliğine rastlandı. Otoantikor pozitifliği olan hastaların radyolojik olarak tiroid dokusunda heterojenite mevcuttu. Hastaları otoimmün tirodit açısından incelediğimizde 3 olguda OT saptandı. Kontrol grubunda ise 2 hastanın (%3,6) otoantikor pozitifliği vardı ancak buna heterojenite eşlik etmemesi nedeniyle otoimmün tirodit olarak değerlendirilmedi.

Hasta grubunda heterojenite saptanan 26 hastanın 3'ünde otoantikor pozitifliği tesbit edilirken, kontrol grubunda otoantikor pozitifliği olmadan 3 olguda heterojenite mevcuttu. Ultrasonografik bulgular açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında heterojenite hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede fazla bulundu ( $P<0,001$ ). Heterojenite pozitifliği olan 26 hastanın 23'ünde şikayetler ilk 10 yaş içinde başlamıştı.

Hasta ve kontrol grubunun tamamında toplamda 29 olguda otoantikor yüksekliği olmadan ultrasonografide sadece heterojenite bulgusu mevcuttu. Bu nedenle radyolojik bulgular ile tiroid biyokimyasal parametreleri arasında anlamlı

ilişki saptanmadı. Ayrıca hasta ve kontrol grubu arasında otoantikör pozitifliği açısından anlamlı farklılık tesbit edilmedi ( $p=0,663$ ).

Kontrol grubunda %9,1 olguda nodül saptanırken, hasta grubunda bu oran %9,5 du. Buna göre iki grup arasında nodül varlığı açısından fark bulunmadı. Başvuru esnasında tiroid bezinin ultrasonografik incelemesinde hastaların birinde, kontrol grubunda 2 çocukta yaş ve cinse göre tiroid volümü artmış bulunurken, hasta ve kontrol grubu guatr açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,349$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda guatr, heterojenite, otoantikör pozitifliği ve tiroidit kliniğinin karşılaştırılması**

			HASTA Sayı(%)	Toplam	KONTROL Sayı(%)	Toplam	P
USG	Guatr	Var	1(%1,2)	85	2(%3,6)	55	0,349
		Yok	84(%98,8)		53(%96,4)		
	Heterojenite	Var	<b>26(%30,9)</b>	85	3(%5,5)	55	<b>&lt;0,001</b>
		Yok	59(%69,1)		52(%94,5)		
	Nodül	Var	<b>8(%9,4)</b>	85	5(%9,1)	55	0,949
		Yok	77(%90,6)		50(%90,9)		
Lab.	Otoantikör	Var	3(%2,7)	113	2(%3,6)	55	0,663*
		Yok	110(%97,3)		53(%96,4)		
Klinik	Ötiroidi	Var	112(%99,1)	113	55(%100)	55	0,999*
		Yok	1(%0,9)		0(%0)		
	Subklinik H.	Var	1(%0,9)	113	0(%0)	55	0,999*
		Yok	112(%99,1)		55(%100)		
	Hipotroidi	Var	0(%0)	113	0(%0)	55	0
		Yok	113(%100)		55(%100)		
	Hipertroidi	Var	0(%0)	113	0(%0)	55	0
		Yok	113(%100)		55(%100)		
Lab+ USG	OT	Var	3(%3,5)	85	0(%0)	55	0,278*
		Yok	82(%96,5)		55(%100)		

Ki\_Kare Testi\*Fisher Kesin Ki-Kare Testi

Hastalık süresi ile heterojenite ve OT sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldığında, hastalık süresinin artması ile tiroidit bulgularının ortaya çıkma olasılığı da artmaktadır (Tablo 14). Ayrıca proteinuri ile USG'de heterojenite sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 14.Hastalık süresi ile heterojenite ve OT arasındaki ilişki**

		HASTALIK SÜRESİ	t/Z	P
HETEROJENİTE	SAYI	ORTALAMA±Ss		
yok	59	4,56±2,64	2,066	<b>0,042*</b>
var	26	<b>6,08±4,02</b>		
TİROİDİT			792	0,428
yok	82	4,95±3,11		
var	3	<b>7,00±5,29</b>		

Laboratuvar bulguları açısından değerlendirildiğinde, hastaların ortalama Hb düzeyi 12,78±1,35 olup 10 hastada (%8,8) anemi tesbit edildi. Ortalama trombosit sayısı normal sınırlardaydı (299,76±74,27). Hastaların 3'ünde hafif trombositoz ve 2 hastada ise trombositopeni saptandı. Ortalama fibrinojen düzeyi 271,8±59,14 ve beyaz küre ortalaması 7643±2596 olup normal sınırlardaydı. 11 hastada lökositoz 1 hastada sınırda lökopeni mevcuttu (Tablo 15,16).

Başvuru sırasında hastalarımız ataksız dönemdeydi. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama değeri 12,06±35,19 olup 84 hastada (%74) normal sınırlardaydı, 29 hastada(%26) 5,90-201 arasında değişen değerlerde yükseklik mevcuttu. Sedimantasyon ortalaması 14,68±13,18 olup 77 hastada (%68) sedimantasyon normal sınırlardaydı. 36 hastada (%32) 17-80 mm/saat arasında değişen değerlerde yükseklik mevcuttu. Hastalarımız başvuru sırasında ataksız dönemde olmalarına rağmen akut faz reaktanlarındaki yüksekliğin subakut inflamasyona bağlı olabileceği düşünüldü (Tablo15,16).

Kolşisin yan etkileri açısından bakıldığında karaciğer fonksiyon testlerinden AST ve ALT de sadece 2 hastada yükseklik mevcuttu. Böbrek fonksiyon testlerinden serum BUN ve kreatinin düzeyleri normal sınırlardaydı. Son 6 ay içinde bakılan SAA değerleri hastaların 50'sinde (%44,2) yüksek saptanırken, 48 hastada (%42,5) normal sınırlarda bulundu. 15 hastanın (%13,3) ise SAA değerleri bir yıl öncesine ait olduğu için çalışmaya alınmadı. Spot idrarda bakılan protein/kreatinin oranı ortalama 0,15±0,09 mg/dL bulundu. Hastaların 18'inde (%15,9) başvuru sırasında proteinuri mevcuttu. Hastaların hiçbirinde masif proteinuri (protein/kreatinin oranı>2 mg/dL) saptanmadı (Tablo 15).

**Tablo 15.Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri**

BULGULAR	HASTA Ortalama±Ss	KONTROL Ortalama±Ss	P
CRP(mg/L)	<b>12,05±35,03</b>	1,88±2,45	0,283
AST(U/L)	23,05±8,54	24,49±9,13	0,559
ALT(U/L)	15,26±8,39	15,90±21,76	0,831
BUN(mg/dL)	9,81±2,67	10,53±1,46	0,300
Kreatinin(mg/dL)	0,49±0,12	0,47±0,11	0,559
Sedimantasyon (mm/saat)	14,68±13,18	-	
Fibrinojen (mg/dL)	271,8±59,14	-	
SAA(mg/L)	89,08±182,51	-	
Beyaz küre (10 <sup>3</sup> /mL)	7643±2596	-	
Hemoglobin(g/dL)	12,78±1,35	-	
Trombosit(10 <sup>3</sup> /μL)	299.76±74,27	-	
Spot idrarda p/kr oranı(mg/dL)	0,15±0,09	-	

Bağımsız Örneklem T Testi

**Tablo 16.AAA'li olgularda patolojik laboratuvar bulgularının dağılımı**

	HASTA Ortalama±Ss	Yükseklik n(%)
Sedimantasyon>15 mm/sa	14,68±13,18	36(%31,9)
CRP >5 mg/dl	<b>12,05±35,03</b>	29(%25,7)
Fibrinojen (mg/dL)>300	271,8±59,14	35(%31)
SAA >7(mg/L)	<b>89,08±182,51</b>	50(%44,2)
Lökositoz (>11 x1000/mm <sup>3</sup> )	7643±2596	11(%9,7)
Anemi (<11 gr/dL)	12,78±1,35	10(%8,8)
Trombositoz>(450x10 <sup>3</sup> /μL)	299.76±74,27	3(%2,7)
Proteinuri(mg/dL)>0,2 mg/dL	0,15±0,09	18(%15,9)

Hasta ve kontrol grubu tiroid fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 17).

**Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunda tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması**

	HASTA		KONTROL		T	P
	Ortalama	Ss	Ortalama	Ss		
TSH(μIU/L)	2,23	1,02	2,20	0,95	0,185	0,854
sT4 (ng/dL)	1,28	0,18	1,28	0,14	0,048	0,962
sT3 (pg/dL)	4,00	0,48	3,90	0,43	1,286	0,200
Anti-TG(IU/mL)	18,24	22,57	19,12	30,62	0,198	0,843
Anti-TPO (U/mL)	13,03	6,83	12,13	4,56	0,885	0,378

Bağımsız Örneklem T Testi



Çalışmamızda sık rastlanan mutasyonlar içinde nodül ve heterojenite varlığı en çok M694V mutasyonunda saptandı. Ancak bu oran istatistiki olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18. En sık rastlanan mutasyonlara (M694V, R202Q, E148Q, M680I, V726A) göre tiroid bezinin ultrasonografik değerlendirilmesi**

		HETEROJENİTE			NODÜL		
		YOK	VAR		YOK Sayı(%)	VAR	
M694V	Yok	26(46,4)	8(32,0)	0,331	31(42,5)	3(37,5)	0,999*
	Var	30(53,6)	<b>17(68,0)</b>		42(57,5)	<b>5(62,5)</b>	
R202Q	Yok	29(51,8)	18(72,0)	0,145	42(57,5)	5(62,5)	0,999*
	Var	27(48,2)	7(28,0)		31(42,5)	3(37,5)	
E148Q	Yok	43(76,8)	21(84,0)	0,659	58(78,9)	6(75,0)	0,672*
	Var	13(23,2)	4(16,0)		15(21,1)	2(25,0)	
M680I	Yok	49(87,3)	19(75,0)	0,206*	62(84,9)	6(75,0)	0,608*
	Var	7(12,7)	6(25,0)		11(15,1)	2(25,0)	
V726A	Yok	51(91,1)	21(84,0)	0,447*	64(87,7)	8(100)	0,588*
	Var	5(8,9)	4(16,0)		9(12,3)	0(0)	

Ki\_Kare Testi\*Fisher Kesin Ki-Kare Testi

Hastaların mutasyonlarına göre heterojenite ve nodül sıklığı incelendiğinde, homozigot mutasyona sahip olan 3 hastada heterojenite varken, heterozigot ve birleşik heterozigot olan hastalarda homozigot mutasyona göre daha sık heterojenite bulgusu gözlemlendi (Tablo19).

**Tablo 19. Mutasyonlara göre tiroid bezinin ultrasonografik değerlendirilmesi**

		HETEROJENİTE			NODÜL		
		YOK	VAR		YOK Sayı(%)	VAR	
Homozigot	Yok	44(78,6)	22(88,0)	0,372*	60(82,2)	6(75,0)	0,637*
	Var	12(21,4)	3(12,0)		13(17,8)	2(25,0)	
Heterozigot	Yok	40(71,4)	17(68,0)	0,796	51(69,9)	6(75,0)	0,999*
	Var	16(28,6)	8(32,0)		22(30,1)	2(25,0)	
Birleşik Homozigot	Yok	53(94,6)	24(96,0)	0,999*	70(95,9)	7(87,5)	0,346*
	Var	3(5,4)	1(4,0)		3(4,1)	1(12,5)	
Birleşik Heterozigot	Yok	35(62,5)	14(56,0)	0,759	44(60,3)	5(62,5)	0,999*
	Var	21(37,5)	<b>11(44,0)</b>		29(39,7)	<b>3(37,5)</b>	
Birleşik Het/Hom.	Yok	54(96,4)	23(92,0)	0,583	69(94,5)	8(100,0)	0,999*
	Var	2(3,6)	2(8,0)		4(5,5)	0(0)	

Ki\_Kare Testi \*Fisher Kesin Ki-Kare Testi

Tiroid fonksiyon parametreleri ve otoantikör düzeyleri en sık görülen mutasyonlara göre değerlendirildiğinde mutasyonlar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 20,21).

**Tablo 20.En sık rastlanan mutasyonlara göre TFT'lerinin değerlendirilmesi**

		TSH Ort±Ss	p	sT4 Ort±Ss	p	sT3 Ort±Ss	p
M694V	Yok	2,32±1,1	0,625	1,3±0,18	0,390	4±0,37	0,842
	Var	2,23±0,97		1,27±0,19		3,99±0,52	
R202Q	Yok	2,33±1,16	0,464	1,27±0,18	0,616	4,04±0,38	0,236
	Var	2,18±0,77		1,29±0,2		3,93±0,56	
E148Q	Yok	2,32±1,07	0,336	1,28±0,19	0,827	4,02±0,46	0,286
	Var	2,08±0,78		1,27±0,16		3,9±0,44	
M680I	Yok	2,26±1,03	0,816	1,28±0,19	0,655	3,98±0,47	0,603
	Var	2,32±1,01		1,3±0,12		4,05±0,41	
V726A	Yok	2,3±1,07	0,476	1,29±0,19	0,310	4±0,46	0,593
	Var	2,09±0,69		1,23±0,16		3,93±0,46	

Bağımsız Örneklem T Testi

**Tablo 21.En sık rastlanan mutasyonlara göre tiroid otoantikörlerinin değerlendirilmesi**

		Anti-TPO Ort±Ss	p	Anti-TG Ort±Ss	p
M694V	Yok	13,34±8,86	0,753	22,3±31,29	0,149
	Var	12,89±4,66		15,49±4,08	
R202Q	Yok	13,72±7,65	0,084	20,8±26,68	0,277
	Var	12,12±5,09		14,86±3,52	
E148Q	Yok	13,46±7,15	0,244	18,24±21,83	0,840
	Var	11,53±4,81		19,28±17,6	
M680I	Yok	13,33±7,22	0,410	18,41±21,43	0,965
	Var	11,88±3,87		18,65±19,23	
V726A	Yok	12,99±6,87	0,732	18,9±22,54	0,588
	Var	13,64±6,32		15,71±5,26	

Bağımsız Örneklem T Testi

Homozigot, heterozigot ve diğer mutasyonlar arasında tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörler bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 22,23).

**Tablo22.Mutasyon şekillerine göre tiroid fonksiyon parametrelerinin değerlendirilmesi**

		TSH Ort±Ss	p	sT4 Ort±Ss	p	sT3 Ort±Ss	p
Homozigot	Yok	2,23±1,04	0,422	1,28±0,19	0,549	3,98±0,44	0,422
	Var	2,44±0,92		1,26±0,18		4,07±0,57	
Heterozigot	Yok	2,32±1,03	0,422	1,27±0,18	0,470	3,96±0,5	0,230
	Var	2,15±1		1,3±0,2		4,07±0,36	
Birleşik Homozigot	Yok	2,26±1,03	0,642	1,28±0,18	0,372	4±0,46	0,376
	Var	2,46±0,84		1,21±0,24		3,83±0,44	
Birleşik Heterozigot	Yok	2,31±1,13	0,565	1,27±0,19	0,370	4,03±0,48	0,351
	Var	2,19±0,8		1,3±0,17		3,94±0,42	
Birleşik Het/Hom.	Yok	2,28±1,02	0,666	1,28±0,18	0,234	4,01±0,43	0,115
	Var	2,09±1,03		1,19±0,17		3,71±0,77	

Bağımsız Örneklem T Testi

**Tablo 23. Mutasyon şekillerine göre tiroid otoantikörlerinin değerlendirilmesi**

		Anti-TPO Ort±Ss	p	Anti-TG Ort±Ss	p
Homozigot	Yok	13,19±7,19	0,720	19,07±23,09	0,513
	Var	12,57±4,53		15,57±3,46	
Heterozigot	Yok	12,96±5,77	0,788	17,66±14,72	0,567
	Var	13,35±8,68		20,19±30,87	
Birleşik Homozigot	Yok	13,11±6,91	0,847	18,63±21,58	0,710
	Var	12,56±4,11		15,33±3,63	
Birleşik Heterozigot	Yok	12,87±6,93	0,681	17,7±21,8	0,633
	Var	13,44±6,57		19,73±19,72	
Birleşik Het/Hom.	Yok	13,12±6,77	0,802	18,72±21,55	0,580
	Var	12,41±7,5		13,82±4,9	

Bağımsız Örneklem T Testi

Hasta ve kontrol grubunda tiroid bezinin ultrasonografik bulguları ve otoantikör pozitifliğine göre yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 24 ve 25 de verilmiştir. Buna göre radyolojik bulgu ve otoantikör pozitifliğine yaklaşık 9 yaş sonrasında rastlanmaktadır. Otoantikör pozitifliği bakımından yaş ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur( $p<0,05$ ). Guatr ve otoantikör pozitifliği kız grubunda, nodül varlığı erkek grubunda daha çok gözlenmiştir.

Çalışmamızda otoantikör pozitifliği olan hastalarda cinsiyet açısından istatistiki anlamda farklılık tesbit edilmedi( $p>0,05$ ).

**Tablo 24. Tiroid radyolojisi ve otoantikörlere göre hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı**

HASTA		Yaş Ort±Ss	P	Cinsiyet		P
				Erkek	Kız	
Heterojenite	var	10,79±3,86	0,291	13(50)	13(50)	0,610*
	yok	11,73±3,56		24(40,7)	35(59,3)	
Nodül	var	9,38±4,03	0,182	5(62,5)	3(37,5)	0,186**
	yok	11,25±3,73		32(41,6)	45(58,4)	
Guatr	var	16	-	0	1(100)	0,999**
	yok	11,02±3,76		37(44,0)	47(56,0)	
Otoantikör(+)	var	<b>16,00±1,00</b>	<b>0,029***</b>	0	3(4,8)	0,250**
	yok	11,18±3,75		51(100)	59(95,2)	

**Tablo 25.Tiroid radyolojisi ve otoantikora göre kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı**

KONTROL		Yaş Ort±Ss	P	Cinsiyet		P
				Erkek n(%)	Kız n(%)	
Heterojenite	var	15,00±1,73	<b>0,040***</b>	2(66,7)	1(33,3)	0,611**
	yok	10,03±4,08		25(48,1)	27(51,9)	
Nodül	var	14,40±2,19	<b>0,019***</b>	4(80,0)	1(20,0)	0,491**
	yok	9,89±4,07		23(46,0)	27(54,0)	
Guatr	var	5,00±1,41	<b>0,049***</b>	0	2(100)	0,193**
	yok	10,44±4,10		26(51,0)	25(49,0)	
Otoantikor (+)	var	9±4,24	0,655	0(0)	2(7,1)	0,491**
	yok	10,35±4,17		27(100)	26(92,9)	

Bağımsız Örneklem T Testi \*Ki-Kare Testi \*\*Fisher Kesin Ki-Kare Testi \*\*\*Mann Whitney U Testi

Çalışmamızda heterojenite ve/veya otoantikor pozitifliği olan hastalarda AAA kliniğinden en sık karın ağrısı ve ateş semptomlarına rastlandı. Hastalık skoru ile tiroid otoimmunitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Orta şiddetli hastalık grubunda klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları diğer gruplara göre daha çok gözlendi; fakat istatistiki olarak anlamlı değildi. AAA'li hastalarda karın ağrısı, eklem ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, döküntü ile tiroid biyokimyasal parametreleri (TSH, sT4, sT3, anti-TG, anti-TPO) arasında anlamlı ilişki yoktu.

**Tablo 26.Radyolojik ve laboratuvar bulgularının hastalık skoru ile ilişkisi**

		HASTALIK SKORLAMA						P
		Hafif Hastalık		Orta Hastalık		Ağır Hastalık		
		n	%	n	%	n	%	
Klinik	ötiroidi	11	100	85	98,8	16	100	
	subklinik h.	0	0	1	1,2	0	0	
	hipotroidi	0	0	0	0	0	0	
	hipertroidi	0	0	0	0	0	0	
Otoantikor(+)	var	0	0	3	3,5	0	0	0,616
	yok	11	100	<b>83</b>	96,5	16	100	
Heterojenite	var	3	27,3	<b>19</b>	22,1	4	25	0,811
	yok	4	36,4	46	53,5	9	56,3	
Nodül	var	0	0	<b>6</b>	7	2	12,5	0,678
	yok	7	63,6	59	68,6	11	68,8	
Guatr	var	0	0	<b>1</b>	1,5	0	0	
	yok	7	100	64	98,5	13	100	
Tiroidit	var	0	0	<b>3</b>	3,5	0	0	
	yok	7	63,6	62	72,1	13	81,3	

Çalışmamızda hafif, orta ve ağır şiddetli hastalık gruplarında TSH, sT4, sT3 ve otoantikör düzeyleri Tablo 27’de verildi. Gruplar arasında tiroid fonksiyon testleri bakımından anlamlı derecede farklılık gözlenmedi. Yine bu parametreler hasta grubunda cinsiyete göre değerlendirildiğinde kız cinsiyette anti-TG düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ( $p<0,05$ )(Tablo 28)

**Tablo 27. Hastalık skoruna göre Tiroid Fonksiyon Testleri**

TFT	HASTALIK SKORU			P
	HAFİF	ORTA	AĞIR	
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	
TSH	2,34±0,90	2,21±1,04	2,29±0,95	0,905
sT4	1,23±0,18	1,29±0,19	1,27±0,16	0,570
sT3	4,14±0,62	4,00±0,45	3,91±0,36	0,444
AntiTPO	12,28±5,50	13,02±6,83	13,60±6,41	0,879
AntiTG	14,41±3,71	19,30±23,17	15,17±3,58	0,614

**Tablo 28. Hasta grubunda cinsiyete göre TFT ve otoantikör düzeyleri**

TFT	CİNSİYET		P
	Erkek	Kız	
	Ortalama±Ss	Ortalama±Ss	
TSH	2,23±0,96	2,22±1,03	0,986
sT4	1,29±0,15	1,28±0,19	0,634
sT3	4,01±0,46	3,93±0,47	0,276
Anti-TG	14,29±3,32	22,36±34,92	<b>0,046</b>
Anti-TPO	12,33±4,42	13,05±7,31	0,463

Hastaların şu anki yaşı ile sT4 ve sT3 arasında negatif yönde, anti-TG arasında pozitif yönde düşük düzeyde korelasyon gözlemlendi (Tablo 29).

**Tablo 29. Hastaların yaşı ile tiroid fonksiyon testleri arasında korelasyon analizi**

YAŞ	TSH	sT4	sT3	Anti-TG	Anti-TPO
PearsonCorrelation	-0,168	-0,306**	-0,202	0,201*	0,170
Sign(2-tailed)	0,076	<b>0,001</b>	<b>0,032</b>	<b>0,033</b>	0,072

\*\* . Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı

\* Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı

Hasta grubunda cinsiyet ile tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörler arasında ilişki saptanmadı (Tablo 30).

**Tablo 30.Cinsiyet ile tiroid fonksiyon testleri arasında korelasyon analizi**

Cinsiyet	TSH Ort±Ss	sT4 Ort±Ss	sT3 Ort±Ss	Anti-TG Ort±Ss	Anti-TPO Ort±Ss
Erkek	2,23±0,9	1,30±0,15	4,08±0,44	14,99±3,91	12,75±4,92
Kız	2,24±1,10	1,27±0,2	3,93±0,47	20,92±27,04	13,26±7,76
p	0,942	0,359	0,089	0,093	0,681

## 6.TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serozal inflamasyon atakları ile karakterize, Tokat bölgesinde de sık karşılaşılan genetik geçişli bir hastalıktır. Her yaş grubunda görülmekle beraber daha çok çocukluk yaş grubunda bulgu vermesi nedeniyle, çocuklarda tekrarlayan ateş ve karın ağrısı ataklarında mutlaka ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde izlenen, yaşları 3-17 yıl arasında değişen 120 AAA tanılı hasta ve 70 sağlıklı çocukta tiroid fonksiyonlarını ve tiroid otoimmunitesini değerlendirmeyi amaçladık. Bir başka amacımız, bu hastalarda otoimmun tiroidit sıklığını tesbit etmek, erken tanı ve tedaviye imkan sağlamaktır.

AAA esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve her iki cinste de benzer sıklıkta görülmektedir. Hastalarımızın ortalama yaşı 11,31±3,78 yıl ve ortalama yaş dağılımı 3-17 yıl arasındaydı. Cinsiyetler açısından dağılım değerlendirildiğinde hastalarımızın 62'si (%54,9) kız, 51'i (%45,1) erkek idi (erkek: kız oranı1:1,2 ). Bu oran Türk AAA çalışma grubunun 1,2:1 oranı ile karşılaştırıldığında hafif bir kız cinsiyet baskınlığı mevcuttu. Ancak Majeed ve arkadaşları tarafından 476 Arap kökenli AAA hastası çocukta bulunan %54 kız, %46 erkek oranı ile uyumlu idi[168].

AAA'de ilk klinik bulgular hastaların %60'ında 10 yaşından önce, %80-90ında 20 yaşından önce başlar [74]. Yapılan çeşitli çalışmalarda yenidoğan döneminden itibaren klinik bulgulara rastlanabileceği gösterilmiştir. Majeed ve ark. [168] AAA' li hastaların yaklaşık %80'in de, Gedalia ve ark.[169] ise %60'ında hastalığın 10 yaşından önce başladığını belirtmişlerdir. Mimouni ve ark. yaptıkları

çalışmada Türkler'de hastalığın başlama yaşını 12,3 yıl olarak tespit etmişlerdir[170]. Türk AAA çalışma grubunun araştırmasında hastalık başlangıç yaşı 9,6 yıl olarak bildirilmiş [48] olup diğer bir çalışmada hastaların %79,3'ünde klinik bulguların 18 yaş öncesinde başladığı ve yaş ortalamasının 12,4 olduğu bulunmuştur [171, 172]. Çalışmamızda ise 113 AAA'li çocukta hastalığın başlangıç yaş ortalaması  $5,89 \pm 3,77$  yıl olarak saptandı. Literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %85,8'inde şikayetler, ilk 10 yaş içerisinde ortaya çıkmıştı.

AAA'li hastaların genellikle şikayetlerinin başlangıcı ile tanı arasında belli bir süre geçtiği ve tanıda gecikmenin olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda tanı yaşı ortalaması  $7,46 \pm 3,80$  yıl, tanıda gecikme süresi  $1,58 \pm 2,30$  yıl saptanmıştır. Erişkinleri de kapsayan Tunca ve arkadaşlarının 2838 hastayla yaptıkları çalışmada bu süre  $6,9 \pm 7,65$  yıl olarak bulunmuştur[48]. 1993 yılında Saatçi ve arkadaşlarının çalışmasında da çocukluk yaş grubundaki hastalarda tanı gecikme süresi benzerdir [173]. Yalçınkaya ve arkadaşlarının[174] 2000 yılında yaptıkları çalışmada tanı yaşı  $11,9 \pm 9,61$  yıl, tanıda gecikme süresi  $5,67 \pm 2,7$  yıl, 2005 yılında Topaloğlu R.ve arkadaşlarının [175] çalışmasında tanı yaşı 8,5 (3,5-16) yıl, tanıda gecikme süresi 2,5 yıl, 2008 yılında Düşünsel ve arkadaşlarının[176] çalışmasında ise tanı yaşı  $9,7 \pm 3,7$  yıl tanı gecikme süresi 2 yıl bulundu. Yalçınkaya ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada ise tanıda gecikme süresi yaklaşık 3 yıl olarak saptanmıştır [96]. Görüldüğü üzere son yıllarda tanıda gecikme süresinin kısılması amiloidoz gelişimini önlemek açısından son derece önemlidir. Bu da yıllar içinde hastalıkla ilgili toplumun bilinçlenmesine ve hekimlerin hastalığı daha iyi tanımasına ve moleküler genetik alanında olan gelişmelere bağlanabilir.

Türkiye AAA çalışma grubunun çalışmasında hastaların %57,3'ünün yakın akrabalarında AAA, %18,9'unda akraba evliliği öyküsü vardı [21]. Yapılan başka bir çalışmada yakın akrabalarda AAA, hastaların %20,1'inde, akraba evliliği %18,9'unda mevcuttu [23]. Bizim olgularımızın %67,3'ünün yakın akrabalarında AAA, % 14,2'inin de akraba evliliği öyküsü vardı. Bu durum Türkiye AAA çalışma grubunun çalışmasına göre aile öyküsü hafif yüksek iken, akraba evliliği oranı daha düşük bulundu[171]. Bizim çalışmamızda da aile öyküsü olan çocukların AAA yönünden izleminin önemi bir kez daha gözlemlendi.



AAA'de ateşle birlikte tekrarlayan karın ağrıları en sık semptomlardan biridir. Türk toplumunda ve genel olarak tüm toplumlarda karın ağrısı ve ateş en sık görülen bulgu olarak bildirilmiştir[48, 175, 177]. Çalışmamızda, olguların atakları esnasında; %88,5'unda karın ağrısı, %71,7'inde ateş, %59,3'ünde artralji, %29,2'inde göğüs ağrısı ve %5,3'ünde erizipel benzeri döküntü saptandı. AAA Çalışma Grubu tarafından 2005 yılında 2838 vakanın klinik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada olguların % 93,7'sinde peritonit, % 92,5'inde ateş, % 47,4'ünde artrit, % 31,2'sinde plörit, % 39,6'sında miyalji, % 20,9'unda EBE, % 12,9'unda amiloidoz, % 0,9'unda PAN, % 2,7'sinde HSP, % 1,4'ünde perikardit rapor edildi. Fenotip II (başlangıç bulgusu yalnızca amiloidoz olan hastalar) vakaların yalnızca % 0,3'ünü oluşturdu[48]. Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızın klinik bulgularının sıklık ve sıralamasının uyumlu olduğu saptandı. Karın ağrısı çalışmamızdaki AAA olgularında en sık saptanan klinik bulgu idi. Hastalarımızda eklem tutulumu artralji şeklinde olup %59,3'ünde saptandı. Türk AAA çalışma grubu ise hastalığın 18 yaş altında başladığı hastalarda artralji oranını %51,7 olarak buldu. Literatürle karşılaştırıldığında hastalarımızda artralji oranının benzer olduğu görüldü. Klinik bulgularda sıklık sırasına göre dördüncü sırada saptanan göğüs ağrısı, hastalarımızın %29,2'inde mevcuttu. Yapılan çalışmalarda Türk toplumundaki AAA hastalarındaki plörezi sıklığı %4,9-31,2 olarak bildirildi ve bu oran da bizim hastalarımızdaki sıklıkla benzerdi [45, 48, 175-177].

AAA hastalığında tanı öncesinde karın ağrısı nedeniyle hastaneye başvuran olgular arasında apendektomi uygulanan olgu sayısı çoktur. Çalışmamızda apendektomi oranı %14,2 iken İnal ve arkadaşlarının çalışmasında % 11,3, Türk AAA grubunun yaptığı çalışmada ise bu oran %19 bulunmuştur[48, 178]. Yine Kaşifoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA'lı hasta grubunda %29,1 abdominal operasyon yapıldığı ve bu uygulamalardan %26,6'sının apendektomi olduğu belirtilmiştir. Bu oran sağlıklı kontrol grubunda %4,9 dur. Karın ağrısı atakları, AAA tanısı öncesi gereksiz laparotomilere sebep olabilmektedir. Bu sebeple her karın ağrısı klinik bulgular eşliğinde dikkatlice değerlendirilmelidir.

AAA hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla çocuklar için modifiye edilmiş Pras skorlaması olarak bilinen puanlama sistemi geliştirilmiştir[99]. Bu skorlama sisteminde semptomların başlangıç yaşı, aylık atak sayısı, artritin akut

ya da uzamış olması, erizipel benzeri eritemin olup olmaması, amiloidoz gelişip gelişmemesi ve atakları kontrol altına alan kolşisin dozuna göre hastalara belirli puanlar verilmekte ve bu puanlamaya göre hastalık 3-5 puan hafif, 6-8 puan orta, 9 ve üzeri puan ciddi olarak sınıflandırılmaktadır. Bizim çalışmamızda bu skorlama sistemine göre hastaların en sık (%76,1) orta şiddette bir seyir gösterdiği, %14,2'lik bir grubun ise şiddetli hastalık seyrine sahip olduğu tesbit edildi. Hastalarımızın ortalama hastalık şiddet skoru  $7,65 \pm 1,74$  olarak bulundu. Ülkemizde yapılmış iki çalışmada tüm MEFV mutasyonları açısından bakılan hastalık ağırlık skorlama ortalaması  $6,1 \pm 1,9$  ve  $7,3 \pm 2$  olarak saptanmıştır [176, 177]. Çalışmamızda hastalık ağırlık skorlaması açısından elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

M694V homozigot mutasyona sahip hastalarda hastalığın daha ağır seyrettiği ve hastalık aktivasyon skorunun da yüksek ( $8 \pm 1,9$ ) olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur[176]. Bizim çalışmamızda M694V homozigota sahip 9 hastanın hastalık skoru ağır hastalık grubunda olup ortalama  $9,22 \pm 1,48$  olarak bulundu.

AAA tanısı klinik bulgular ve hasta izlemiyle konur. AAA tanısında kullanılabilecek spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Hastaların mutlaka atak ve ataksız dönemlerde değerlendirilmesi gerekir. Laboratuvarda en önemli özellik; atak sırasında inflamatuvar testlerde (C reaktif protein, ESR, fibrinojen, Serum amiloid A, tam kandaki lökosit sayısı, seruloplazmin, haptoglobulin) belirgin yükselme ve atak sonrası dönemde yine aynı testlerde hastaların çoğunda normale dönme ile birlikte bazı hastalarda subklinik inflamasyonun devam etmesidir[20, 78]. Atak sırasında geçici albüminüri ve hematüri görülebilmekte, devam eden proteinüri varlığında ise amiloidoz açısından hasta takip edilmelidir. Çalışmalarda ataksız dönemlerde AAA'lı hastalar klinik olarak tamamen normale dönseler bile, bu hastalarda subklinik inflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalar ataksız dönemde başvurmalarına rağmen akut faz reaktanlarında kısmi yükseklik mevcuttu. Bu sonuç subklinik inflamasyon göstergesi olarak yorumlanabilir. Olgularımızın % 15,9'unda ise proteinuriye rastlandı.

AAA tanısında mutasyon analizleri de klinik tanıyı desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Klinik tanısı zor olan AAA hastalığının moleküler tanı yöntemleri kullanılarak aydınlatılması yönünde son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bugüne kadar MEFV geni üzerinde 327 dizi varyantı tanımlanmıştır.

(<http://AAA.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/index.php>). Ancak tipik klinik bulgusu olup mutasyon saptanamayan vakalar da olabilmektedir. Bu nedenle hastalarda gen mutasyonu negatif olsa da henüz tespit edilememiş olan mutasyonların varlığı göz önünde bulundurulmalı, daha çok tipik kliniğe dayanarak tanı konulmalıdır.

Çalışmamızda Tel-Hashomer kriterlerine göre tanı almış 113 AAA hastası olup bunlardan 7 hastada mutasyon bakılmadı. Mutasyon taraması yapılan 106 hastanın 3'ünde mutasyon saptanamadı. Klinik olarak AAA tanısı konulan vakaların yaklaşık %5-20'sinde mutasyon gösterilememektedir[73, 179]. Bizim çalışmamızda bu oran literatüre göre daha düşük (%3,08 ) saptandı. Mutasyon saptanan 103 hasta grubunda, en sık görülen genotip M694V olup sıklığı %57 idi. Bunu R202Q(%40) , E148Q(%20), M680I (% 17,1) ve V726A (% 14,2) izledi. Yapılan çalışmalarda Türk toplumunda en sık mutasyon oranının M694V genine ait olduğu saptanmıştır. Türk AAA Çalışma Grubunun 2005 yılında yayınladığı 2838 hastayı kapsayan çalışmada, 1090 hasta allel frekansları açısından değerlendirilmiş, M694V %51,4, M680I %14,4, V726A %8,6 bulunmuştur[48]. Tokat bölgesinde 2009 yılında Şahin ve ark. tarafından [180] 375'i çocuk, 554'ü yetişkin olan FMF hastalarında yapılan araştırmada 233 hastada M694V (45 adet homozigot), 88'inde M680I (G/C) (7 adet homozigot), 90'ında E148Q (1 adet homozigot), 49'unda V726A (1 adet homozigot), 21'inde R761H (1 adet homozigot) mutasyonu tespit edilmiştir. Yalçinkaya ve ark. [181] çalışmalarında, en sık olarak (%67,2) M694V genine ait mutasyon tesbit edilmiştir. Diğerleri sırasıyla V726A %15,5, M680I %12, M694I %5,1 olarak bulunmuştur Topaloğlu ve ark. nın[175]175] çalışmasında ise M694V mutasyonu %51,5, M680I mutasyonu %9,2, E148Q mutasyonu %3,6, V726A mutasyonu %2,9 ve M694I mutasyonu ise %0,4 oranında saptanmıştır. Bizim grubumuzda da mutasyonların allel frekansları değerlendirildiğinde, M694V mutasyonu %57, M680I mutasyonu %17,1 ve V726A mutasyonu da %14,2 oranında görülmüş ve bulgularımız ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Ancak E148Q mutasyonu %20 olgu ile diğer gruplara göre daha yüksek olarak izlenmiştir. Bu sonuçlar, ülkemizde M694V mutasyonunun en sık gözlenen mutasyon olmasına rağmen diğerlerinin de gözlenebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda M694V gen mutasyonu literatürle uyumlu olarak ilk sırada yer alırken R202Q gen mutasyonu 2.sıklıkta yüksek bulundu. R202Q'nun bazı AAA

hastalarında hastalıkla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Hastalıkla ilişkili bir mutasyonla beraberliği durumunda hastalıkla ilgili klinik bulgular ortaya çıkmaktadır[182]. Bu da tanı için R202Q gen değişiminin önemli olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca FMF güncel veri tabanında MEFV geni 2. ekzonda yer alan R202Q (c.605G>A)nun semptomatik özellikte yaygın bir polimorfizm/mutasyon olabileceği belirtilmektedir.

Literatürde genetik mutasyonların klinik seyir üzerindeki etkilerini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. AAA hastalığında fenotip ile genotip arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır. Birçok çalışmada M694V homozigotluğunun erken başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit ve erizipel benzeri eritem riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir[66, 183]. Ancak ülkemizde Yalçınkaya ve ark. nın yapmış oldukları bir çalışmada, M694V mutasyonunun bir veya iki allele taşınmasının hastalığın ağır seyretmesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir[174]. Bizim hasta grubumuzda ise M694V mutasyonunu tek allelinde veya her iki allelinde taşıyan hastalarda hastalık ağırlık skorunun, erken başlangıç oranının ve eklem ağrısının mutasyonu taşımayan bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Son yıllarda AAA'nin başka birçok hastalıkla birlikteliğine dair çalışmalar dikkati çekmektedir. Poliartritis nodosa (PAN) ve Henoch-schönlein purpurası (HSP) AAA'li hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. HSP en sık görülen vaskülit olup sıklığı %5-7, bazı serilerde %10 olarak bildirilmektedir. Türk AAA çalışma grubunun serisinde ise %2,7 dir[48].

Literatürde AAA hastalarında otoimmün tiroidit gelişimi ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. OT, tiroidin otoimmün hastalıklarından biri olup, tiroid hücrelerinin hücrel ve antikor bağımlı harabiyetine bağlı olarak gelişir[133]. AAA ve OT'de otoimmün özellikler göz önüne alındığında, aralarında patofizyolojik bir ilişki olabileceği düşünülmektedir. AAA ve OT'nin altında yatan benzer patofizyolojik mekanizmaların olması ve AAA'de eksprese edilen sitokinlerin otoimmün bir yanıtı tetikleyebileceği yönünde düşünceler mevcuttur[184].

Birçok çalışmada AAA ve OT'nin TNF, IFN gama gibi ortak inflamatuvar belirteçlere sahip olduğu bildirilmektedir[67, 185-190]. Bu çalışmalar, her iki proinflamatuvar sitokinle periferik mononükleer hücrelerin in vitro stimülasyonunun MEFV'nin ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir[67, 188, 189].

Başka bir araştırmada IFN gama ve TNF alfa'yı birlikte ekspres eden T hücrelerinin TPO titresi yüksek OT hastalarında sağlıklı donörlerden daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir. Bu faktörlerin OT'de tiroid hücre yıkımında etkili olabileceği düşünülmektedir[191]. Ayrıca AAA ve OT'de IL-6, IL-10, IL-12, IL 18 gibi sitokinlerin arttığı tesbit edilmiştir[192-197].

Baş ve ark.tarafından [198]200], 2009 tarihinde The Turkish Journal of Pediatrics dergisinde yayınlanan Tip 1 diabetes mellitus ile ilişkili, Otoimmün Tiroid hastalığı, çölyak hastalığı ve FMF ile ilgili bir olgu sunumu mevcuttur. Tip 1 diabetes mellitus'un (tip 1 DM) otoimmün tiroid hastalığı (ATD), çölyak hastalığı (CD) ve Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği bilinmektedir. Tıp literatüründe tip 1 DM ve AAA ile birliği yeni rapor edilmiştir[199].

Ailevi Akdeniz ateşindeki "azalmış antiinflatuar yanıt" ve diğer sitokinler ile ilişkili hipotezler, tip 1 diyabetteki otoimmün patojenite üzerine predispozan faktör olarak kolaylaştırıcı bir rol alabilir. Tip 1 DM'larda en sık görülen otoimmün hastalık ATD (Hashimoto hastalığı) % 7-38 arasında bildirilmiştir. Genel popülasyonda ATD prevalansı% 1-7 arasındadır[143, 159, 200]. Tip 1 DM ve Çölyak hastalığı arasındaki ilişki ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır[201, 202]. Tip 1 DM'li hastalarda çölyak hastalığı'nın % 1,7'den % 8,5'e çıktığı ve bu oranın genel popülasyondan 20 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir[201]. Basu ve ark. [203] tip 1 diyabette artmış prostaglandin F<sub>2</sub>α ve interleukin-6 aracılığı ile başlayan inflammatuar bir sürecin patogeneizde rol aldığını ileri sürmüştür. Atabek ve ark. ise, sitokin ile indüklenen apoptoz aktivasyonunun ve azalmış anti-İnflatuar yanıtın tip 1 DM a neden olabileceğini bildirmiştir. Bu vakada hastada DM, OT, çölyak ve AAA'nin birlikteliği, AAA'deki immun disregülasyonun tip 1 diyabete götüren otoimmun mekanizmalara neden olabileceğine dair hipotezler sunulmuştur[204]. Bu hipotezden yola çıkarak Tip 1 DM, OT gibi otoimmüniteye eşlik eden hastalıkların ayırıcı tanısında AAA de akılda tutulmalıdır.

Literatürde AAA'li çocuk hastalarda tiroid bezinin fonksiyonlarını gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Dikbaş ve ark.[205] 42 FMF, 75 romatoid artrit (RA) ve 103 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 220 yetişkinde yaptıkları çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte AAA'li hastalarda otoimmün tiroidit

sıklığını kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır ( $p > 0.05$ ). Bizim çalışmamızda ise AAA ile ilişkili otoimmün tiroidit açısından olgularımız değerlendirildiğinde kontrol grubunda otoimmün tiroidit vakası yokken, hasta grubunda 3 hastada gözlemlendi; ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. USG ile tiroid bezi parankimi değerlendirilen 85 hastanın 26'sında (%30,9) tiroid bezi parankiminin otoimmün tiroidit ile uyumlu olarak; hipoekojen alanlar ve fibrotik değişikliklere bağlı olarak heterojen yapıda olduğu görüldü. Kontrol grubunda bu sayı 3 (%5,5) olup, radyolojik bulgular hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu. Ancak bu hastaların sadece 3'ünde otoantikör yüksekliği tesbit edildi. OT tanısında tiroid antikörlerinin pozitifliği tanıya yardımcı bir bulgu olsa da, tanı sırasında vakaların bazılarında antikörler pozitif olmayabilir. Bu vakalarda tiroid USG'de parankim yapısında heterojen görünüm varlığı OT'i düşündürür [206]. Bu nedenle radyolojik bulguları olan hastalarımızın ilk kontrolde otoantikör yüksekliğini tesbit edememiş olabiliriz ya da USG bulguları hastalarımızın büyük çoğunluğunda subakut inflmasyondan kaynaklanabilir. Tanı süresindeki gecikmenin literatüre göre kısa olması, erken tedavinin başlamış olması da OT gelişimini geciktirmiş ya da engellemiş olabilir. Ayrıca ilk 10 yaş içinde şikayetleri başlayan hastaların USG'de %88,4'ünde tiroidit bulguları mevcuttu. Bu nedenle hastalık süresi ile OT gelişimi arasında pozitif bir ilişki olabilir.

AAA'de amiloid birikimine bağlı tiroid fonksiyonlarının bozulması daha çok ileri yaşlarda beklenen bir bulgudur. Çocukluk çağında AAA e eşlik eden OT'in daha çok subakut inflamasyonla, ortak sitokin ağıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatür verilerine göre tiroid otoantikörlerinin yüksekliği kızlarda erkeklerle oranla daha sık gözlenmektedir [207, 208]. Bizim çalışmamızda otoantikör yüksekliği olan sadece 3 hasta mevcut olup bunların hepsi kızdı. Bu sayının düşük saptanmış olması, hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Buna karşın ultrasonografide heterojenite varlığı kız ve erkek cinsiyette anlamlı olarak farklı bulunmadı. Heterojenite bulgusu OT'e spesifik olmayıp diğer tiroiditlerde ve tiroid hastalıklarında da görülebileceği için takipte tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörlerinin kontrol edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Hastalar hastalık şiddet skorlamasına göre değerlendirildiğinde, orta şiddetli hastalık grubunda daha fazla otoimmün tiroidit bulguları gözlemlendi. Hastalık şiddeti

ile tiroid otoimmunitesi arasında pozitif korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda M694V mutasyonuna sahip hasta grubunda diğer mutasyonları taşıyan hasta grubuna göre ultrasonografide heterojenite pozitifliği daha fazla görülmesine rağmen, otoantikör yüksekliği tesbit edilememesi nedeniyle bu hastaların otoimmun tiroidit açısından daha riskli olmadığı sonucuna varıldı. Ayrıca erken yaşta tanı alan hastalarımızda otoimmun tiroidit gelişme oranı daha geç yaşta tanı alan hastalarımıza göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmadı ancak erken başlangıç yaşı ile heterojenite bulgusunun ilişkili olabileceği düşünüldü.

AAA'nin en korkulan komplikasyonu amiloidozistir. Sistemik amiloidoziste en sık olarak karaciğer, dalak, böbrek ve adrenaller etkilenir. Tiroid bez tutulumunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. En sık tutulan ve prognozu belirleyen ise böbreklerdir. Bizim olgularımız içinde amiloidoz saptadığımız hasta olmamıştır. Amiloidoz gelişimini kolaylaştıran faktörler; erkek cinsiyet, ailede amiloid öyküsü, anne-baba akrabalığı, artrit, persistan mikroalbuminüri ve  $\beta 2$  mikroglobulinüri tanımlanmıştır. Ülkemizde amiloidoz görülme sıklığı daha önce yapılan çalışmalarda %60 civarında saptanırken[209], erken tanı ve kolşisin yaygın kullanımı sayesinde 2005 yılında yapılan bir çalışmada bu oran % 12,9 olarak tesbit edilmiştir[48].

Günümüzde AAA hastalarının tedavisinde ataklarının azalmasını sağlayan ve daha da önemlisi amiloid gelişimini önleyen kolşisin tedavisi uygulanmaktadır. Amiloid gelişimini engelleyen en düşük etkin dozun 1 mg/g olduğu bildirilmektedir. Düzenli kolşisin kullanımının AAA hastalarının büyük çoğunluğunda atakların süresi, şiddetini, sıklığını azalttığı ve amiloid gelişimini önlediği gösterilmiştir[78, 210]. Bizim çalışmamızda tüm hastalarımız kolşisin tedavisi almaktadır. Semptomları kontrol altına alan kolşisin dozu hastaların %70'inde 1 mg/gündür. Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların AAA atak sayısı, atak şiddeti ve atak süresi açısından kolşisin tedavi öncesine göre tedavi sonrasında şikayetlerinde belirgin azalma gözlenmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda AAA'li hastalar ile kontrol grubu arasında tiroid fonksiyon testleri açısından farklılık saptanmadı. Hasta sayısının az olması nedeniyle bu karşılaştırma çok uygun olmayabilir ve fark olmamasında bu sayısal farklılığın rolü olabilir. Diğer bir faktör de amiloidoz geliştiren veya komplike hastaların merkezimizde çocuk nefroloji olmaması nedeniyle takip edilememesinden

kaynaklanabilir. Hasta sayısının yeterli olmaması, her hastada ultrasonografi yapılamamış olması bu çalışmanın sınırlılığını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı çocuk kontrol grubunda demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik ve genetik bulgular incelenerek, AAA'nin tiroid fonksiyonları ve otoimmün tiroidit gelişimi üzerine olan etkilerini araştırdık. Literatürde bu konuyla ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. AAA hastalarında otoimmün tiroidit gelişimindeki risk faktörleriyle ilgili daha kapsamlı, çok merkezli, uzun süreli, prospektif, uzun dönem takibi de içeren yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Amacımız her iki hastalığın altında yatan ortak immün mekanizmaları tanımlamak, bunlar arasındaki olası bağlantıları araştırmaktır. Hastaların rutin kontrollerde tiroid fonksiyonlarının aralıklı takibiyle otoimmün tiroidit açısından erken tanı ve tedaviye imkan sağlanabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle hastaların tiroid fonksiyonlarının belli aralıklarla izlenmesi ve hipotirodi geliştiren vakalara tedavi verilmesi gerekmektedir.

## **7. KAYNAKLAR**

1. Sağlam, C., et al., Recent advances in the management of children with familial Mediterranean fever. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 2013. 8(2): p. 233-245.
2. Bakkaloglu, A., Familial mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*, 2003. 18(9): p. 853-859.
3. Consortium, I.F., Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*, 1997. 90(4): p. 797-807.
4. Kastner, D.L., Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hospital practice*, 1998. 33(4): p. 131-158.
5. Kastner, D.L., Hereditary periodic fever syndromes. *ASH Education Program Book*, 2005. 2005(1): p. 74-81.
6. Galeazzi, M., et al., Autoinflammatory syndromes. *Clinical and experimental rheumatology*, 2006. 24(1): p. S79.
7. Padeh, S., Periodic fever syndromes. *Pediatric Clinics of North America*, 2005. 52(2): p. 577-609.



8. Goldbach-Mansky, R. and D.L. Kastner, Autoinflammation: the prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2009. 124(6): p. 1141-1149.
9. Stojanov, S. and D.L. Kastner, Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current opinion in rheumatology*, 2005. 17(5): p. 586-599.
10. Zeft, A.S. and S.J. Spalding, Autoinflammatory syndromes: fever is not always a sign of infection. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 2012. 79(8): p. 569-581.
11. Tripathi, S.V. and K.S. Leslie, Autoinflammatory Diseases in Dermatology. *Dermatologic clinics*, 2013. 31(3): p. 387-404.
12. Rigante, D., The fresco of autoinflammatory diseases from the pediatric perspective. *Autoimmunity Reviews*, 2012. 11(5): p. 348-356.
13. Federici, S. and M. Gattorno, A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2014. 28(2): p. 263-276.
14. Caso, F., et al., Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *International journal of rheumatology*, 2013. 2013.
15. Frenkel, J. and W. Kuis, Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2002. 16(3): p. 443-469.
16. John, C.C. and J.R. Gilsdorf, Recurrent fever in children. *The Pediatric infectious disease journal*, 2002. 21(11): p. 1071-1077.
17. Thomas, K.T., et al., Periodic fever syndrome in children. *The Journal of pediatrics*, 1999. 135(1): p. 15-21.
18. Long, S.S., Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA)—What it isn't. What is it? 1999, Mosby.
19. Padeh, S. and Y. Berkun, Auto-inflammatory fever syndromes. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2007. 33(3): p. 585-623.

20. Kasapçopur, Ö. and N. Arısoy, Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi*, 2006. 41: p. 9-17.
21. Marshall, G.S., et al., Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *The Journal of pediatrics*, 1987. 110(1): p. 43-46.
22. Leong, S., P. Karkos, and M. Apostolidou, Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome?: A systematic review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2006. 70(11): p. 1841-1845.
23. Lierl, M., Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist. *Allergy*, 2007. 62(12): p. 1349-1358.
24. Feder Jr, H.M., Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Current opinion in pediatrics*, 2000. 12(3): p. 253-256.
25. Scully, C., T. Hodgson, and H. Lachmann, Auto-inflammatory syndromes and oral health. *Oral diseases*, 2008. 14(8): p. 690-699.
26. Pinto, A., R.G. Lindemeyer, and T.P. Sollecito, The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2006. 102(1): p. 35-39.
27. Padeh, S., et al., Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *The Journal of pediatrics*, 1999. 135(1): p. 98-101.
28. Kılıçbay, F. and K. SŞ, Siklik nötropeni ve konjenital nötropeni (Kostmann hastalığı). *Güncel Pediatri*, 2004. 2: p. 64-8.
29. Dale, D.C., A.A. Bolyard, and A. Aprikyan. *Cyclic neutropenia*. in *Seminars in hematology*. 2002. Elsevier.
30. van der Burgh, R., et al., Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clinical immunology*, 2013. 147(3): p. 197-206.
31. Özen, S., E.D. Batu, and S. Demir, Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol*, 2017. 8.
32. Drenth, J.P., C.J. Haagsma, and J.W. Van Der Meer, Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome: the clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine*, 1994. 73(3): p. 133-144.

33. Hausmann, J.S. and F. Dedeoglu, Autoinflammatory diseases in pediatrics. *Dermatologic clinics*, 2013. 31(3): p. 481-494.
34. Hashkes, P.J. and O. Toker, Autoinflammatory syndromes. *Pediatric Clinics of North America*, 2012. 59(2): p. 447-470.
35. Cush, J.J., Autoinflammatory syndromes. *Dermatologic clinics*, 2013. 31(3): p. 471.
36. Lawrence, A., et al., Hyperimmunoglobulinaemia D syndrome in India: report of two siblings with a novel mutation. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. 65(12): p. 1674-1676.
37. Duran, B. and W. Kuis, Mevalonate kinase deficiency and Dutch type periodic fever. *Clin Exp Rheumatol*, 2000. 18: p. 525-532.
38. Drenth, J.P. and J.W. Van Der Meer, Hereditary periodic fever. *New England journal of medicine*, 2001. 345(24): p. 1748-1757.
39. Ammouri, W., et al., Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology*, 2007. 46(10): p. 1597-1600.
40. van der Hilst, J.C., et al., Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine*, 2008. 87(6): p. 301-310.
41. D'osualdo, A., et al., Neutrophils from patients with TNFRSF1A mutations display resistance to tumor necrosis factor–induced apoptosis: pathogenetic and clinical implications. *Arthritis & Rheumatology*, 2006. 54(3): p. 998-1008.
42. Hull, K.M., et al., The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine*, 2002. 81(5): p. 349-368.
43. Goldbach-Mansky, R., et al., Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 $\beta$  inhibition. *New England Journal of Medicine*, 2006. 355(6): p. 581-592.
44. Jesus, A.A., et al., A novel mutation of IL1RN in the deficiency of interleukin-1 receptor antagonist syndrome: Description of two unrelated cases from Brazil. *Arthritis & Rheumatology*, 2011. 63(12): p. 4007-4017.

45. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, Familial mediterranean fever. *The Lancet*, 1998. 351(9103): p. 659-664.
46. Samuels, J., 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): p. 268-297.
47. Sohar, E., et al., Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*, 1967. 43(2): p. 227-253.
48. Group, T.F.S., Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*, 2005. 84(1): p. 1-11.
49. Janeway, T.C. and H. Mosenthal, An Unusual Paroxysmal Syndrome, Probably allied to Recurrent Vomiting: with a study of the Nitrogen Metabolism. *Archives of Internal Medicine*, 1908. 2(3): p. 214-225.
50. Siegal, S., Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med*, 1945. 23(1): p. 1-21.
51. REIMANN, H.A., Periodic disease: a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *Journal of the American Medical Association*, 1948. 136(4): p. 239-244.
52. Schwabe, A., Mamou H., La Maladie Periodique. *L'Expansion Scientifique Française*. Paris. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of. 100: p. 453-62.
53. HELLER, H., E. SOHAR, and L. SHERF, Familial mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*, 1958. 102(1): p. 50-71.
54. Marmaralı, A., Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec*, 1946(12).
55. Goldfinger, S., Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*, 1972. 287(25): p. 1302-1302.
56. TUNCA, M., Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi Dünya'da ve Türkiye'de Ailevi Akdeniz Ateşi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. 2(8): p. 4-8.

57. Pras, E., et al., Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *New England Journal of Medicine*, 1992. 326(23): p. 1509-1513.
58. Consortium, F.F., A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics*, 1997. 17(1): p. 25.
59. Konstantopoulos, K., et al., Familial Mediterranean fever associated pyrin mutations in Greece. *Annals of the rheumatic diseases*, 2003. 62(5): p. 479-481.
60. Güran, Ş., et al., Ailesel Akdeniz Ateşi-“Familial Mediterranean Fever-FMF” düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları. *Moleküler Tanı Dergisi*, 2003. 1: p. 42-4.
61. Touitou, I., The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European journal of human genetics: EJHG*, 2001. 9(7): p. 473.
62. Ben-Zvi, I., et al., The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene*, 2012. 491(2): p. 260-263.
63. Akar, N., et al., MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Human mutation*, 2000. 15(1): p. 118.
64. Akar, N., E. Akar, and F. Yalcinkaya, E148Q of the MEFV gene causes amyloidosis in familial Mediterranean fever patients. *Pediatrics*, 2001. 108(1): p. 215-215.
65. Shohat, M., et al., Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *European Journal of Human Genetics*, 1999. 7(3): p. 287-292.
66. Ben-Chetrit, E. and R. Backenroth, Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Annals of the rheumatic diseases*, 2001. 60(2): p. 146-149.
67. Centola, M., et al., The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*, 2000. 95(10): p. 3223-3231.

68. Chae, J.J., et al., The B30. 2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 $\beta$  production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006. 103(26): p. 9982-9987.
69. Matzner, Y., et al., Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Archives of internal medicine*, 1990. 150(6): p. 1289-1291.
70. Özel, A., et al., Familial Mediterranean fever A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Digestive and Liver Disease*, 2000. 32(6): p. 504-509.
71. Koçak, H., et al., The coexistence of familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa; report of a case. *Pediatric Nephrology*, 1996. 10(5): p. 631-633.
72. Mansfield, E., et al., The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*, 2001. 98(3): p. 851-859.
73. Pras, E., et al., Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 1998. 75(2): p. 216-219.
74. Tamir, N., et al., Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): A subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 1999. 87(1): p. 30-35.
75. BİLGİNER, Y. and A. BAKKALOĞLU, Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. 2(8): p. 33-39.
76. Livnehneh, A., et al. The changing face of familial Mediterranean fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996. Elsevier.
77. Dewalle, M., et al., Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *European Journal of human genetics*, 1998. 6(1).
78. Örün, E. and F. Yalçinkaya, TÜRK TIBBİNDA AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI VE AMİLOİDOZ.

79. Ozdogan, H., et al., Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 1997. 24(2): p. 323-327.
80. ÖZÇAKAR, Z.B., et al., MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. *The Journal of rheumatology*, 2008. 35(12): p. 2427-2429.
81. Onen, F., Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2006. 26(6): p. 489-496.
82. Sakane, T., et al., Behçet's disease. *New England Journal of Medicine*, 1999. 341(17): p. 1284-1291.
83. Majeed, H., et al., Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *Qjm*, 1999. 92(6): p. 309-318.
84. ŞAHAN, C. and K. CENGİZ, İntrahepatik kolestazla başvuran sekonder amiloidozlu Ailevi Akdeniz Ateşi olgusu. *Akademik gastroenteroloji dergisi*, 2005. 4(2).
85. Tekin, M., et al., Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: a pathogenetic relationship? *Clinical rheumatology*, 1999. 18(6): p. 446-449.
86. Topcuoglu, M. and R. Karabudak, Familial Mediterranean fever and multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 1997. 244(8): p. 510-514.
87. Deniz, R., et al., Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations and disease severity in systemic lupus erythematosus (SLE): implications for the role of the E148Q MEFV allele in inflammation. *Lupus*, 2015. 24(7): p. 705-711.
88. Lotfy, H.M., et al., MEFV mutations in Egyptian children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Molecular diagnosis & therapy*, 2014. 18(5): p. 549-557.
89. Merlini, G. and V. Bellotti, Molecular mechanisms of amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 2003. 349(6): p. 583-596.
90. Erdem, H., et al., Diffuse pulmonary amyloidosis that mimics interstitial lung disease in a patient with Familial Mediterranean Fever. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2006. 12(1): p. 34-36.

91. Saatçi, Ü., 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): p. 619-623.
92. Yılmaz, G., Amiloidoz gelişmiş ailevi Akdeniz ateşi hastalarında adrenal bez rezerv yetmezliğinin gösterilmesi. 2009. p. 39.
93. Korkmaz, C., et al., Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2002. 61(1): p. 79-81.
94. Akkus, S., S. Caliskan, and O. Kasapcopur, Tubular functions in familial Mediterranean fever. *TURKISH JOURNAL OF PEDIATRICS*, 2002. 44(4): p. 317-320.
95. Livneh, A., et al., Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever *Arthritis Rheum* 1997 40. N.
96. Yalçınkaya, F., et al., A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*, 2009. 48(4): p. 395-398.
97. Grateau, G., The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Current opinion in rheumatology*, 2000. 12(1): p. 61-64.
98. Pras, M., Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pylrin Gene: EDITORIAL REVIEW. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1998. 27(2): p. 92-97.
99. Ozen, S., et al., Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. 68(2): p. 246-248.
100. Soyulu, A. and K.S. Nefroloji, Romatoloji. Olgu sunumları ile Çocuk Hastalıkları Kitabı, Kavukçu S (editör), 2004.
101. Ozkan, E., et al., A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*, 1972. 5(1).
102. Schattner, A., Colchicine--expanding horizons. *Postgraduate medical journal*, 1991. 67(785): p. 223.
103. Ozen, S., et al., 1.4 Apoptosis in familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2000. 59(9): p. 714.



104. Goldstein, R.C. and A.D. Schwabe, Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med*, 1974. 81: p. 792-794.
105. ÖZDOĞAN, H., Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi ve Prognozu. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. 2(8): p. 51-56.
106. Ben-Chetrit, E. and M. Levy. Colchicine: 1998 update. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998. Elsevier.
107. Putterman, C., et al. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1991. Elsevier.
108. CURA, A., Ailesel Akdeniz Ateşi. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics Special Topics*, 2003. 1(1): p. 76-81.
109. Meyerhoff, J., Familial Mediterranean fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine*, 1980. 59(1): p. 66.
110. Calligaris, L., et al., The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *European journal of pediatrics*, 2008. 167(6): p. 695-696.
111. Bilginer, Y., N.A. Ayaz, and S. Ozen, Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. *Clinical rheumatology*, 2010. 29(2): p. 209.
112. Masters, P.A. and R.J. Simons, Clinical use of sensitive assays for thyroid-stimulating hormone. *Journal of general internal medicine*, 1996. 11(2): p. 115-127.
113. İliçin, G., et al., İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Günes Kitapevi ISBN: p. 975-8531.
114. Jameson, J. and A. Weetman, Tiroid bezi hastalıkları. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, 2004. 15: p. 2060-75.
115. Falk, S., *Thyroid disease*. 1990.
116. YOKOYAMA, N., A. TAUROG, and G.G. Klee, Thyroid peroxidase and thyroid microsomal autoantibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1989. 68(4): p. 766-773.

117. Glass, C.K. and J.M. Holloway, Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1990. 1032(2-3): p. 157-176.
118. Brent, G.A., D.D. Moore, and R. Larsen, Thyroid hormone regulation of gene expression. *Annual review of physiology*, 1991. 53(1): p. 17-35.
119. Sakiyama, R., Thyroiditis: a clinical review. *American family physician*, 1993. 48(4): p. 615-621.
120. De Luca, F., et al., Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Italian journal of pediatrics*, 2013. 39(1): p. 8.
121. Inoue, M., et al., High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. *Endocrinologia japonica*, 1975. 22(6): p. 483-488.
122. Möller, G., Do suppressor T cells exist? *Scandinavian journal of immunology*, 1988. 27(3): p. 247-250.
123. Barbesino, G. and L. Chiovato, The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2000. 29(2): p. 357-374.
124. Ai, J., J.M. Leonhardt, and W.R. Heymann, Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2003. 48(5): p. 641-662.
125. Drexhage, H., et al., Thyroid growth-blocking antibodies in primary myxoedema. *Nature*, 1981. 289(5798): p. 594-596.
126. Neyzi, O. and T. Ertuğrul, *Pediatric (3. Baskı) Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul*, 2002. 18: p. 1203-1208.
127. Fatourech, V., Demystifying autoimmune thyroid disease: which disorders require treatment? *Postgraduate medicine*, 2000. 107(1): p. 127-134.
128. Cappa, M., C. Bizzarri, and F. Crea, Autoimmune thyroid diseases in children. *Journal of thyroid research*, 2010. 2011.
129. HAYASHI, Y., et al., A Long Term Clinical, Immunological, and Histological Follow-Up Study of Patients with Goitrous Chronic Lymphocytic Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1985. 61(6): p. 1172-1178.

130. Clayton, G., Thyrotoxicosis in children. Clinical pediatric and adolescent endocrinology. Philadelphia: WB Saunders, 1982: p. 110-7.
131. Gönç, E. and N. Kandemir, Guatr. Çocuk Endokrinolojisi, İstanbul: Nobel Tıp, 2014.
132. Fava, A., et al., Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid*, 2009. 19(4): p. 361-367.
133. Caturegli, P., A. De Remigis, and N. Rose, Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*, 2014. 13(4): p. 391-397.
134. Rodien, P., et al., Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996. 81(7): p. 2595-2600.
135. Nordyke, R.A., et al., The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Archives of internal medicine*, 1993. 153(7): p. 862-865.
136. Saravanan, P. and C.M. Dayan, Thyroid autoantibodies. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2001. 30(2): p. 315-337.
137. Chin, H.S., et al., Rarity of anti-Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000. 85(10): p. 3937-3940.
138. Peterson, S., et al., Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *The Lancet*, 2000. 355(9198): p. 106-110.
139. Delange, F., et al., Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *European journal of endocrinology*, 1997. 136(2): p. 180-187.
140. Hayashi, N., et al., Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of clinical ultrasound*, 1986. 14(2): p. 123-126.
141. Nordmeyer, J.P., T.A. Shafeh, and C. Heckmann, Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. *Acta endocrinologica*, 1990. 122(3): p. 391-395.

142. Gutekunst, R., et al., Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta endocrinologica*, 1989. 121(1): p. 129-135.
143. Hansen, D., et al., Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *European journal of endocrinology*, 1999. 140(6): p. 512-518.
144. Alos, N., et al., Thyroid scintigraphy in children and adolescents with Hashimoto disease. *The Journal of pediatrics*, 1995. 127(6): p. 951-953.
145. Pedersen, O.M., et al., The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2000. 10(3): p. 251-259.
146. Kawakami, Y., M.-E. Fisfalen, and L.J. Degroot, Proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells from patients with autoimmune thyroid disease to synthetic peptide epitopes of human thyroid peroxidase. *Autoimmunity*, 1992. 13(1): p. 17-26.
147. Binay, Ç. and E. Şimşek, ÇOCUK VE ADOLESANLARDA HASHİMOTO TİROİDİTİ/HASHIMOTO THYROIDITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE*, 2016. 38.
148. Wiersinga, W.M., Thyroid hormone replacement therapy. *Hormone Research in Paediatrics*, 2001. 56(Suppl. 1): p. 74-81.
149. Helfand, M. and C.C. Redfern, Screening for thyroid disease: an update. *Annals of internal medicine*, 1998. 129(2): p. 144-158.
150. Chu, J.W. and L.M. Crapo, The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. 86(10): p. 4591-4599.
151. Moore, D.C., Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 1996. 150(3): p. 293-297.
152. Ross, D.S. Subclinical hyperthyroidism: possible danger of overzealous thyroxine replacement therapy. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1988. Elsevier.
153. Paul, T.L., et al., Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA*, 1988. 259(21): p. 3137-3141.

154. Manetti, L., et al., Prevalence and functional significance of antipituitary antibodies in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. 92(6): p. 2176-2181.
155. Toulis, K.A., et al., Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*, 2010. 20(10): p. 1163-1173.
156. van Zuuren, E.J., et al., Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis: summary of a Cochrane Systematic Review. *European thyroid journal*, 2014. 3(1): p. 25-31.
157. Caturegli, P., et al., Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid*, 2013. 23(2): p. 142-150.
158. açığöz, d.m., 11–18 yaş arası sağlıklı çocuklarda hashimoto tiroiditi sıklığı. (uzmanlık tezi) 2009: p. 29.
159. McCanlies, E., et al., Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998. 83(5): p. 1548-1551.
160. Kawasaki, E., Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clinical pediatric endocrinology*, 2014. 23(4): p. 99-105.
161. Karagüzel, G., et al., Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. *Diabetes research and clinical practice*, 2008. 80(2): p. 238-243.
162. Cassio, A., et al., Long-term clinical significance of thyroid autoimmunity in children with celiac disease. *The Journal of pediatrics*, 2010. 156(2): p. 292-295.
163. Baker, B.A., H. Gharib, and H. Markowitz, Correlation of thyroid antibodies and cytologic features in suspected autoimmune thyroid disease. *The American journal of medicine*, 1983. 74(6): p. 941-944.

164. Aversa, T., et al., Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Italian journal of pediatrics*, 2015. 41(1): p. 39.
165. Wright, P., et al., *Nelson textbook of pediatrics*. 2007.
166. Rottem, M., Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmunity reviews*, 2003. 2(2): p. 69-72.
167. Gabersček, S., et al., Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*, 2015. 172(1): p. R9-R21.
168. Majeed, H.A., et al., Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *Qjm*, 1999. 92(6): p. 309-18.
169. Gedalia, A., A. Adar, and R. Gorodischer, Familial Mediterranean fever in children. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 1992. 35: p. 1.
170. Mimouni, A., et al., Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*, 2000. 105(5): p. e70-e70.
171. SOLAK, M., et al., Ailevi Akdeniz Ateşi Ön Tanısı Alan 165 Olgunun MEFV Geni Mutasyonlarının İncelenmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2008. 28(2): p. 117-122.
172. Ergüven, M., et al., Ailevî Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2006. 49: p. 283-290.
173. Saatci, U., et al., Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta paediatrica*, 1993. 82(8): p. 705-706.
174. Yalçınkaya, F., 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): p. 67-72.
175. Topaloglu, R., et al., E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*, 2005. 64(5): p. 750-752.

176. Duşunsel, R., et al., Genotype–phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatrics International*, 2008. 50(2): p. 208-212.
177. Yilmaz, R., et al., Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype–phenotype correlation in children. *Journal of paediatrics and child health*, 2009. 45(11): p. 641-645.
178. Inal, A., et al., The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatology international*, 2009. 29(11): p. 1279-1285.
179. Shohat, M. and G.J. Halpern, Familial Mediterranean fever—a review. *Genetics in Medicine*, 2011. 13(6): p. 487-498.
180. Şahin, Ş., et al., Tokat Bölgesinde FMF Hastalığında MEFV Geninde Sık Görülen Mutasyonlar.
181. Yalcinkaya, F., et al., Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Qjm*, 2000. 93(10): p. 681-684.
182. Öztürk, A., et al., Is MEFV Gene Arg202Gln (605 G> A) A Disease-Causing Mutation? *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2008. 38(3): p. 205-208.
183. Yalçinkaya, F., N. Akar, and M. Misirlioğlu, Familial Mediterranean fever—amyloidosis and the Val726Ala mutation. *New England Journal of Medicine*, 1998. 338(14): p. 993-994.
184. Gulcan, E., et al., Co-existence of Hashimoto's thyroiditis with familial Mediterranean fever: is there a pathophysiological association between the two diseases? *Clinical & Experimental Immunology*, 2009. 156(2): p. 373-376.
185. Shiohara, M., et al., ASC, which is composed of a PYD and a CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochemical and biophysical research communications*, 2002. 293(5): p. 1314-1318.
186. Atkins, M.B., et al., Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *New England Journal of Medicine*, 1988. 318(24): p. 1557-1563.
187. Nielsen, C.H., et al., Production of interleukin (IL)-5 and IL-10 accompanies T helper cell type 1 (Th1) cytokine responses to a major thyroid self-antigen,

- thyroglobulin, in health and autoimmune thyroid disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 2007. 147(2): p. 287-295.
188. Drenth, J., J. Van Der Meer, and I. Kushner, Unstimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with the hyper-IgD syndrome produce cytokines capable of potent induction of C-reactive protein and serum amyloid A in Hep3B cells. *The Journal of Immunology*, 1996. 157(1): p. 400-404.
  189. Papin, S., et al., The tumor necrosis factor  $\alpha$ -dependent activation of the human Mediterranean fever (MEFV) promoter is mediated by a synergistic interaction between C/EBP $\beta$  and NF $\kappa$ B p65. *Journal of Biological Chemistry*, 2003. 278(49): p. 48839-48847.
  190. Köklü, S., et al., Interferon-gamma levels in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine*, 2005. 72(1): p. 38-40.
  191. Karanikas, G., et al., Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clinical endocrinology*, 2005. 63(2): p. 191-196.
  192. Manukyan, G.P., et al., Cytokine profile of Armenian patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Biochem*, 2008. 41(10-11): p. 920-2.
  193. Simsek, I., et al., Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2007. 27(9): p. 807-811.
  194. Haznedaroglu, S., et al., Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005. 23(4): p. S.
  195. Choi, E.W., et al., Hormonal change and cytokine mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells during the development of canine autoimmune thyroiditis. *Clinical & Experimental Immunology*, 2006. 146(1): p. 101-108.
  196. Ajjan, R., P. Watson, and A. Weetman, Detection of IL-12, IL-13, and IL-15 messenger ribonucleic acid in the thyroid of patients with autoimmune thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997. 82(2): p. 666-669.



197. Papanas, N., et al., Thyroxine replacement dose in patients with Hashimoto disease: a potential role for interleukin-6. *Cytokine*, 2006. 35(3): p. 166-170.
198. Baş, F., et al., Type 1 diabetes mellitus associated with autoimmune thyroid disease, celiac disease and familial Mediterranean fever: case report. *Turkish Journal of Pediatrics*, 2009. 51(2).
199. Atabek, M.E., et al., Familial Mediterranean Fever Associated With Type 1 Diabetes: Association or Coincidence? *The Endocrinologist*, 2006. 16(3): p. 133-135.
200. Bilimoria, K.Y., O.H. Pescovitz, and L.A. DiMeglio, Autoimmune thyroid dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus: screening guidelines based on a retrospective analysis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2003. 16(8): p. 1111-1118.
201. Iughetti, L., et al., Endocrine aspects of coeliac disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2003. 16(6): p. 805-818.
202. Schuppan, D. and E.G. Hahn, Celiac disease and its link to type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2001. 14(Supplement): p. 597-606.
203. Basu, S., et al., Type 1 diabetes is associated with increased cyclooxygenase- and cytokine-mediated inflammation. *Diabetes Care*, 2005. 28(6): p. 1371-1375.
204. Akyürek, N., et al., Type 1 Diabetes Mellitus Associated with Autoimmune Thyroid Disease, Celiac Disease and Facial Asymmetry. *European Journal of General Medicine*, 2014. 11(4).
205. Dikbas, O., et al., Thyroid autoimmunity in patients with familial Mediterranean fever: preliminary results. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*, 2013. 17: p. 3024-3030.
206. Brook, C.G., P. Clayton, and R. Brown, *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 2009: John Wiley & Sons.
207. Riley, W.J., et al., Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *The Journal of pediatrics*, 1981. 99(3): p. 350-354.

208. Landin-Olsson, M., et al., Islet cell and other organ-specific autoantibodies in all children developing type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sweden during one year and in matched control children. *Diabetologia*, 1989. 32(6): p. 387-395.
209. Ozdemir, A., Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am. J. Gastroenterol.*, 1969. 51: p. 311-316.
210. Zemer, D., et al., Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*, 1986. 314(16): p. 1001-1005.



## 8. EKLER

### 8.1.Hasta Takip Formu

No:	Protokol no:
-----	--------------

Tarih:
--------

#### FMF

- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Yaş:                       | <input type="checkbox"/> Cinsiyet:  |
| <input type="checkbox"/> Şikayetlerin başlama yaşı: | <input type="checkbox"/> Tanı yaşı: |
| <input type="checkbox"/> Gen analizi:               | <input type="checkbox"/> Kolşisin:  |

#### Antropometrik ölçümler

- |  |                                     |                               |
|--|-------------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Vücut ağırlığı (kg ): | <input type="checkbox"/> Boy (cm ): | <input type="checkbox"/> BMI: |
|--|-------------------------------------|-------------------------------|

#### Özgeçmiş –soygeçmiş:

Akrabalık:

Ailede FMF tanılı birey varlığı:

Klinik Bulgular:

Apendektomi:

Kolşisin öncei ve sonrası atak sıklığı:

Hastalık ağırlık skorlaması:

#### Laboratuvar parametreleri

##### HEMOGRAM

Hb:

Hct:

MCV:

MCHC:

MCH:

WBC:

PLT:

##### KAN BİYOKİMYASI

BUN:

Kreatinin

AST:

ALT:

##### AKUT FAZ REAKTANLARI

Sedim:

Crp:

Fibrinojen :

Serum Amiloid A:

##### İDRAR BİYOKİMYASI

Spot idrarda Prot./Krea:

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

TSH:

ST4:

ST3:

ANTİ-TİROGLOBULİN:

ANTİ -TPO:

TİROİD USG:

Boyutlar:

Heterojenite:

Nodül:



## 8.2.Etik Kurul Kabul Formu

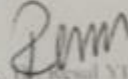
Y.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987-**221** 16.03.2016  
Konu : Etik Kurul Kararı  
Toplantı Tarihi : 15.03.2016  
Toplantı No : 2016/06  
Proje No : 16-KAEK-074

Sayın, YalDok.Dr. Ergül SÖNMEZ ZÜCİ

Etik Kurulumuzun 15.03.2016 tarihli toplantısında görüşülen 16-KAEK-074 numaralı "Ailevi Akdeniz Ailesi çocuk hastalarda tiroid fonksiyonları ve tiroid otoantikorlarının araştırılması" başlıklı çalışmamız gerekecek amaç, yaklaşımlar ve yöntemler hakkında alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmamın başarıyla sonuçlandırılması halinde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
Doç. Dr. Ergül SÖNMEZ ZÜCİ  
Başkan