



T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PEDİATRİ ANABİLİM DALI

**HASTANEMİZE BAŞVURAN EBEVEYN ORİJİNİ BÖLGEMİZ  
KÖKENLİ OLAN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI  
ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR ve  
HASTALIK AĞIRLIK SKORUNUN GENETİK MUTASYONLA  
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. YUSUF YAZICIOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Danışman 1. Prof. Dr. Müferet ERGÜVEN

Danışman 2. Hayrunnisa BEKİS BOZKURT

KARS -2020

## İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	V
GRAFİK LİSTESİ .....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	X
ÖNSÖZ.....	X
ÖZET.....	XI
ABSTRACT .....	XIV
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>- 1 -</b>
<b>2. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ.....</b>	<b>- 3 -</b>
2.1. TANIM.....	- 3 -
2.2. TARİHÇESİ.....	- 3 -
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	- 3 -
2.4. GENETİK.....	- 4 -
2.5. TANISI.....	- 6 -
2.6. PATOGENEZ .....	- 11 -
2.6.1. Fizyolojik İnflamatuvar Yanıt.....	- 11 -
2.6.2. Pysin ve AAA.....	- 13 -
<b>3. KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....</b>	<b>- 14 -</b>
3.1. Ateş.....	- 14 -
3.2. Abdominal Ağrı.....	- 15 -
3.3. Plevral Ağrı .....	- 15 -
3.4. Eklem Ağrısı .....	- 16 -
3.5. Diğer tutulumlar .....	- 16 -

3.6. Amiloidoz.....	- 17 -
<b>4. LABORATUVAR BULGULARI .....</b>	<b>- 18 -</b>
<b>5. HASTALIK AĞIRLIK SKORLAMASI.....</b>	<b>- 19 -</b>
<b>6. AYIRICI TANI.....</b>	<b>- 21 -</b>
6.1. Periyodik Ateş Sendromları .....	- 24 -
6.1.1. TRAPS .....	- 24 -
6.1.2. Hiperimmüoglobulin D Sendromu .....	- 25 -
<b>7. TEDAVİ .....</b>	<b>- 27 -</b>
<b>8. MATERYAL ve METHOD.....</b>	<b>- 31 -</b>
<b>9. BULGULAR .....</b>	<b>- 33 -</b>
9.1. Demografik Bulgular.....	- 33 -
A. EBEVEYNLERİ BÖLGEMİZ KÖKENLİ OLAN AAA TANILI ÇOCUKLARIN TANIMLAYICI, DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE AĞIRLIK SKORU BULGULARI.....	- 33 -
9.2. Klinik Bulgular.....	- 38 -
9.3. Laboratuvar Parametreleri .....	- 41 -
9.4. Ağırlık Skoru Bulguları.....	- 42 -
B. GENETİK MUTASYON BULGULARI .....	- 43 -
C. HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE AĞIRLIK SKORUNUN GENETİK MUTASYON ANALİZLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI....	- 46 -
<b>10. TARTIŞMA .....</b>	<b>- 59 -</b>
<b>11.SONUÇ .....</b>	<b>- 66 -</b>
<b>12. KAYNAKLAR.....</b>	<b>- 68 -</b>

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Otozomal resesif kalıtım paterni ..... - 5 -
- Şekil 2.** Türk toplumunda AAA tanılı bireylerde görülen mutasyonların yüzdesi (18) ..... - 6 -
- Şekil 3.** MEFV geninde resesif olarak kalıtılan AAA ile ilişkili mutasyonların şematik gösterimi (94) ..... - 6 -
- Şekil 4.** AAA patogenezinde inflamatuvar yanıtın rolü (29) ..... - 12 -
- Şekil 5.** AAA patogenezinde PAMP ve hücreiçi mekanizmalar ..... - 12 -
- Şekil 6.** Pyrin proteininin yapısı (35) ..... - 13 -
- Şekil 7.** Kolsişinin biyokimyasal yapısı ..... - 28 -



## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> AAA’de Tel Hashomer Tanı Kriterleri (22).....	- 8 -
<b>Tablo 2.</b> AAA ‘ de Livneh ve arkadaşlarının Tanı Kriterleri (23, 25) .....	- 9 -
<b>Tablo 3.</b> AAA’ de Yalçınkaya ve Özen Kriterleri (27) .....	- 11 -
<b>Tablo 4.</b> Pras Ağırlık Skorlaması .....	- 19 -
<b>Tablo 5.</b> Periyodik Ateş Sendromları .....	- 22 -
<b>Tablo 6.</b> AAA yönetimi için EULAR önerileri (95).....	- 29 -
<b>Tablo 7.</b> AAA tanılı çocukların ebeveyn orijinlerine göre dağılımı.....	- 33 -
<b>Tablo 8.</b> Cinsiyete göre yaş dağılımının ortalama değerleri.....	- 34 -
<b>Tablo 9.</b> Yaş gruplarının dağılımı ve ortalama değerleri.....	- 35 -
<b>Tablo 10.</b> Hastaların ailesinde AAA tanısı varlığı ve akraba evliliği öyküsüne göre dağılımı ..-	36 -
<b>Tablo 11.</b> Hastalarımızın tanı aldıkları yaşların cinsiyete göre dağılımı.....	- 37 -
<b>Tablo 12.</b> Hastalarımızın tanı aldıkları zamana kadar geçen sürelerin cinsiyete göre karşılaştırılması .....	- 37 -
<b>Tablo 13.</b> Hastaların başvurudaki klinik bulgu dağılımları .....	- 38 -
<b>Tablo 14.</b> Hastaların nefritik/nefrotik düzeyde proteinüri varlığı dağılımı .....	- 40 -
<b>Tablo 15.</b> Hastaların ilaç kullanımına uyum dağılımları .....	- 41 -
<b>Tablo 16.</b> Hastaların genetik mutasyon dağılımları.....	- 43 -
<b>Tablo 17.</b> Hastaların ağırlık skorlamasına göre dağılımı .....	- 42 -
<b>Tablo 18.</b> Hastaların genetik mutasyon dağılımları.....	- 43 -
<b>Tablo 19.</b> Ebeveyn orijinlerine göre hastaların genetik mutasyon analizleri .....	- 46 -
<b>Tablo 20.</b> Hastaların klinik özelliklerinin genetik mutasyonları ile karşılaştırılması .....	- 48 -
<b>Tablo 21.</b> Genetik mutasyonlara göre klinik bulguların istatistiksel anlamlılığı ( Ki-kare testi) .....	- 49 -

**Tablo 22.** Hastaların genetik mutasyon analizlerine göre laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri..... - 52 -

**Tablo 23.** Genetik muatsyonlara göre laboratuvar parametrelerinin istatistiksel anlamlılıkları ( One Way Anova)..... - 53 -

**Tablo 24.** Hastaların ağırlık skorlaması ile genetik mutasyonların karşılaştırılması ..... - 56 -

**Tablo 25.** Genetik mutasyonlara göre ağırlık skorlamasının istatistikel anlamlılığı..... - 56 -



## GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1.** Hastaların ebeveyn kökenlerine göre dağılım grafiği..... - 34 -
- Grafik 2.** Cinsiyete göre yaş dağılımının ortalama değerleri ..... - 35 -
- Grafik 3.** Hastaların başvurudaki klinik bulgu dağılımları ..... - 39 -
- Grafik 4.** Hastaların tanı aldıkları zamana kadar geçen sürelerin karşılaştırılması..... - 38 -
- Grafik 5.** Hastaların başvurudaki klinik bulgu dağılımları ( %) ..... - 39 -
- Grafik 6.** Cinsiyete göre atak sayısının ortalama değerleri ..... - 40 -
- Grafik 7.** Hastaların nefritik/nefrotik düzeyde proteinüri varlığı dağılımı ..... - 40 -
- Grafik 8.** Hastaların genetik mutasyon dağılım yüzdelerinin pasta grafiği ile gösterimi .. - 45 -

## **KISALTMALAR LİSTESİ**

AAA : Ailevi Akdeniz Ateşi

EDTA : Etilendiamin tetraasetikasit

FMF : Familial Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)

HIDS : Hiperimmüoglobulin D sendromu

IL : İnterlökin

LPS : Lipopolisakarit

MEFV : Mediterranean Fever Gene (AAA geni)

mg/dl : Miligram/ desilitre

NF- kB : Nükleer Faktör kappa B

PFAPA : Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati sendromu

PMNL : Polimorfonükleer lökositler

PYD : Pirin domeni (bölgesi)

ROS : Reaktif oksijen türleri

SAA : Serum Amiloid A proteini

SPSS : Statistical Package for Social Science

TNF : Tümör nekrozis faktör

TRAPS : TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom

WBC: White Blood Cell

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı



CRP: C- Reaktiv Protein

PLT: platelet



## ÖNSÖZ

Kafkas Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca desteklerini esirgemeyen, bilgisi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocalarımdan biri olan sevgili Prof. Dr. Müferet ERGÜVEN hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık eğitimimde bizlere bilgi ve tecrübeleriyle yol gösterip her zaman yanımda olan ve tez sürecimde desteklerini esirgemeyip tezimin her aşamasında yardımcı olan ikinci tez hocam sevgili Dr. Öğr. Üyesi Hayrunnisa Bekis BOZKURT hocama,

Anabilim Dalı hocalarımdan Dr. Öğr. Üyesi Sefer ÜSTEBAY ve Dr. Öğr. Üyesi Döndü Ülker ÜSTEBAY hocalarıma asistanlık eğitimimde bizlere bilgileri ve tecrübeleriyle yol gösterdikleri için,

Anabilim Dalında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, bölümümüzde görevli bütün hemşire ve sekreter arkadaşlara,

Tezimin istatistiğinde yardımcı olan Tıbbi Biyokimya Arş. Gör. Dr. Seda ÇELİK'e,

Eğitimim boyunca benden desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen sevgili anne ve babama,

Her zaman yanımda olan değerli eşim ve güzel kızıma teşekkür ederim.

Dr. Yusuf YAZICIOĞLU

## ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) peritonit, plevrit, artrit veya erizipeleoid benzeri eritem eşliğinde tekrarlayan ateş atakları ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. AAA çoğunlukla Akdeniz havzası etrafında Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi kökenli insanlarda görülmektedir. Toplumumuzda da sıklıkla görülmektedir (1).

AAA'nın kalıtımı otozomal resesif olup, akraba evliliği ve AAA taşıyıcılığının yüksek olduğu popülasyonlarda taşıyıcı ve hasta bireylerin görülme sıklığı artmaktadır. 1997 yılında AAA' dan sorumlu gen olarak 16. kromozomdaki 16p13.3' te lokalize MEFV geni (MEDiterranean FeVer) belirlenmiştir.

AAA tanılı bireylerde klinik özellikler bireyler arasında, hatta aynı ailenin üyeleri arasında bile farklılık gösterebilmektedir. AAA atakları tekrarlayıcı nitelikte olup kısa süreli ateş, peritonit, sinovit, plörit ve nadiren de perikardit atakları ile karakterizedir.

Ebeveynleri bölgemiz (Kars, Erzurum ve Ardahan) kökenli olan AAA tanılı çocukların demografik, klinik, laboratuvar ve hastalık ağırlık skorunun genetik mutasyonla ilişkisinin değerlendirilmesini amaçladığımız çalışmamız için klinik takipleri yapılan 417 çocuğun 320' si çalışma kapsamına alındı. Genetik mutasyon analizleri yapılmış olan bu 320 çocuğun 151'i kız (% 47) 169' u erkek ( % 53) idi ve hastalığın ortalama başlangıç yaşı kızlarda ortalama 6,7 yıl; erkeklerde 6,9 yıl olarak belirlendi. Bölgemizdeki hastalık başlangıç yaşı literatüre göre oldukça düşük bulundu. Hastaların % 59' unun yakın akrabalarında AAA öyküsü mevcut olup % 25' inde akraba evliliği hikayesi vardı. Çalışmamızda bizim bölgemizde akraba evliliği oranı daha yüksek idi. Bu hastaların kliniğe başvuru şikayetleri incelendiğinde ise karın ağrısı %85 oranda en sık başvuru şikayeti iken bunu ateş %67, artralji/artrit %64, göğüs ağrısı % 22 ve diğer (Skrotal ağrı, Kusma, İshal) %34 oran ile izlendi. Eklem tutulumu bölgemizde literatüre göre daha yüksek iken karın ağrısı ve ateş sıklığı bölgemizde literatüre göre daha düşük idi.

Hastaların genetik mutasyon analizleri incelendiğinde ise hastaların genetik mutasyon analizleri incelendiğinde ise çalışmamızda % 19 oranla M694V homozigot mutasyonu en sık mutasyon iken bunu sırasıyla % 18 oranla M694V heterozigot mutasyon, % 13 E148Q

heterozigot mutasyon, % 13 oranla negatif, %7 oranla R202 heterozigot mutasyon, % 5 M680I heterozigot mutasyon, % 5 V726A heterozigot mutasyon, % 3 R761 heterozigot, %3 M680I/M694V, %3 M680I/ M694V/ V726A saptanmıştı. Hastalarımızın genetik mutasyon analizleri Türkiye’ de yapılmış birçok çalışmaya benzer şekilde idi ve bizde de en sık M694V mutasyonu izlendi.

AAA hastalarının klinik takiplerinde ağırlık skorlamaları sıklıkla kullanılmaktadır. Klinikte en sık Pras ağırlık skoru kullanılmakta olup Pras ağırlık skoru hastalarımızın % 78’ inde orta ağırlıkta, % 18’ inde hafif ağırlıkta, % 4’ ünde ağır ağırlıkta idi ve ağır olan grupta MEFV gen mutasyon oranı diğerlerine göre daha yüksekti

AAA tanısında belirli bir laboratuvar testi olmayıp klinik izlemde laboratuvar parametreleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da White Blood Cell (WBC), CRP (C-Reaktif protein) ve eritrosit sedimen tasyon hızı (ESR) M694V homozigot mutasyonu olan bireylerde diğerlerine göre daha yüksek değerde olmasına rağmen sadece CRP ve Platelet değerleri gruplar arasında farklılık gösteriyordu.

Genetik mutasyon analizleri yapılmış, AAA tanılı hastalarımız ile gerçekleştirdiğimiz retrospektif çalışmamız ile bölgemiz hastalarında cinsiyete ve ebeveyn kökenlerine göre genetik mutasyon grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştı. Klinik bulgular ise karın ağrısı açısından M680I mutasyonu ile diğer tüm gruplar arasında ve kompleks allel mutasyonu olanlar ile diğer mutasyon grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Ateş ve artrit/artralji açısından baktığımızda genetik mutasyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte göğüs ağrısı açısından M694V mutasyonu ile E148Q ve negatif grup arasında, compound heterozigot grup ile M680I grubu ve negatif grup arasında, negatif gruplar ile compound ve kompleks allel mutasyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Ağırlık skoru ile genetik mutasyon karşılaştırmasında orta ağırlık skoruna sahip hastalarda V726A mutasyonunun diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur.

Sonuç olarak M694V mutasyonu en sık görülen mutasyon tipi olup ağır klinik, yüksek akut faz reaktanları yanıtı ile seyretmektedir. Bu açıdan bölgemizdeki hastaların daha yakından düzenli takibi prognoz açısından önemlidir.

**Anahtar Sözcükler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Ağırlık Skoru, Genetik Mutasyon**



## **ABSTRACT**

Familial Mediterranean Fever (AAA) is an autosomal recessive disease characterized by recurrent episodes of erythema accompanied by peritonitis, pleuritis, arthritis or erysipeloid erythema. AAA is mostly seen in people of Turkish, Armenian, Arab and Jewish origin around the Mediterranean basin. It is also frequently seen in our society (1).

The inheritance of AAA is autosomal recessive, and the frequency of carriage and sick individuals is increasing in populations with consanguineous marriage and high AAA carriage. In 1997, the localized MEFV gene (MEDiterranean FeVer) was identified at 16p13.3 on the 16th chromosome as the gene responsible for AAA.

In individuals diagnosed with AAA, clinical features may differ among individuals, even among members of the same family. AAA attacks are recurrent and are characterized by short-term fever, peritonitis, synovitis, pleuritis and rarely attacks of pericarditis.

For our study, we aimed to evaluate the relationship between the demographic, clinical, laboratory and disease weight score of AAA children whose parents are from our region (Kars, Erzurum and Ardahan) with the genetic mutation, 320 of the 417 children who were followed-up were included in the study. Of these 320 children whose genetic mutation analyzes were performed, 151 were female (47%), 169 were male (53%), and the average onset age of the disease was 6.7 years in girls.

It was determined as 6.9 years for men. The age of onset of the disease in our region was found to be significantly lower than in literatures. 59% of the patients had a history of AAA in their close relatives and 25% had a history of consanguineous marriage. In our study, the rate of consanguineous marriage was higher in our region. When the complaints of these patients to the clinic were examined, abdominal pain was the most common complaint of 85%, while fever was 67%, arthralgia / arthritis 64%, chest pain 22% and other (Scrotal pain, Vomiting, Diarrhea) 34%. Joint involvement was higher in our region compared to the literature, while abdominal pain and fever were lower in our region compared to the literature.

When the genetic mutation analysis of the patients is examined, when the genetic mutation analysis of the patients is examined, while the M694V homozygous mutation is the most common mutation with a rate of 19%, M694V heterozygous mutation with a rate of 18%, 13% E148Q heterozygous mutation, 13% negative, 13% R202 heterozygous mutation, 5% M680I heterozygous mutation, 5% V726A heterozygous mutation, 3% R761 heterozygous, 3% M680I / M694V, 3% M680I / M694V / V726A. Genetic mutation analysis of our patients in Turkey was also conducted in a similar manner to many studies and we also watched the most common M694V mutation.

Weight scores are frequently used in clinical follow-up of AAA patients. The Pras weight score is used most frequently in the clinic. The Pras weight score was moderate in 78% of our patients, light in 18%, heavy in 4%, and the MEFV gene mutation rate was higher in the heavier group than others.

There is no specific laboratory test in the diagnosis of AAA, and laboratory parameters are frequently used in clinical follow-up. In our study, although the values of White Blood Cell (WBC), CRP (C-Reactive protein) and erythrocyte sedimentation (ESR) M694V homozygous mutation were higher than others, only CRP and Platelet values differed between the groups.

With our retrospective study conducted with our patients diagnosed with AAA, no genetic mutation analysis was found between the genetic mutation groups in our region according to gender and parental origins. Clinical findings were statistically significant in terms of abdominal pain between the M680I mutation and all other groups, and those with the complex allele mutation and the other mutation group. In terms of fever and arthritis / arthralgia, although there is no statistically significant difference between genetic mutation groups, in terms of chest pain, between M694V mutation and E148Q and negative group, between compound heterozygous group and M680I group and negative group, between negative groups and compound and complex allele mutation groups. statistical significance was present. In the comparison of weight score and genetic mutation, it was found that V726A mutation showed statistically significant difference among all other groups in patients with medium weight score.

Consequently, M694V mutation is the most common type of mutation and progresses with severe clinical, high acute phase reactants response. In this respect, closer follow-up of patients in our region is important in terms of prognosis.

**Key words: Familial Mediterranean Fever, Severity Score, Genetic Mutatic**





## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (Familial Mediterranean Fever- AAA) tekrarlayıcı peritonit, plevrit, artrit ve erizipel benzeri eritem ile birlikte ateşin eşlik ettiği akut ataklarla karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Doğu Akdeniz havzası etrafındaki Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi etnik kökenli insanlarda daha sık görülmekle birlikte tüm dünyada hasta sayısının en çok olduğu ülke Türkiye'dir (1). Akdeniz tanımlamasının aksine ülkemizde, Ailesel Akdeniz Ateşi daha çok İç Anadolu (Sivas, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadeniz (Gümüşhane, Bayburt), Doğu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu'da (Malatya) görülmektedir. Akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır (136).

AAA otozomal resesif olarak kalıtılmakta olup akraba evliliği ve taşıyıcılığın fazla olduğu popülasyonlarda taşıyıcı ve hasta sayısı fazla olmaktadır. Ülkemiz gibi AAA tanılı hasta sayısının çok olduğu bölgelerde 1-4 gün süren tipik periyodik ateş ve serozit atakları AAA tanısını düşündürmektedir. Tanıda atakların tipik özellikleri, ailesel öykü, hastaların kolşisine yanıtı ve periyodik ateş için diğer nedenlerin dışlanması esastır. AAA tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur ve tanı için klinik bulgular esastır.

AAA patogenezinde IL-1 $\beta$  önemli bir rol oynamaktadır ve AAA mutasyonlarının IL-1 $\beta$  üretimini arttırdığı düşünülmektedir. AAA gelişiminde Pysin/Marenostin proteinini kodlayan MEFV (Mediterranean Fever) genindeki mutasyonların rol oynadığı ve bu mutasyonlar nedeniyle nötrofil aracılıklı inflamasyonun baskılanmadığı özellikle sorumlu tutulmaktadır. MEFV adı verilen 3505 nükleotidlik bir diziye sahip olan bu gen Pysin proteinini kodlamaktadır. MEFV geninin protein kodlayan 10 fonksiyonel bölgesi (10 adet ekzonu) bulunmaktadır ve MEFV geninde bugüne kadar birçok mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonların çoğu 10'uncu ekzonda bulunmaktadı. Bunlardan 5 tanesi (M694V, M680I, E148Q, V726A ve M694I) sıklıkla görülen mutasyonlar olup, AAA tanılı bireylerin %85'inde bu mutasyonlar görülmektedir ve bunlar içinde en sık görülen mutasyon ise M694V'dir.

Çalışmamızda AAA tanısı ile takip ettiğimiz hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve hastalık ağırlık skorunun genetik mutasyonla ilişkisinin değerlendirilmesini amaçlamış ve

bu amaç doğrultusunda 320 hastanın retrospektif olarak dosyalarından veriler alınarak gerekli araştırmalar yapılmıştır.



## **2. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ**

### **2.1. TANIM**

AAA, peritonit, plevrit, artrit veya erizipeleoid benzeri eritem eşliğinde tekrarlayan ateş atakları ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. AAA çoğunlukla Akdeniz havzası etrafında Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi kökenli insanlarda görülmektedir. Hastalığın yaygın olduğu ülkelerde AAA tanısı temel olarak klinik semptomlara dayanmaktadır. Uygun etnik kökenli bir hastada 1-4 gün süren tipik periyodik ateş ve serozit atakları AAA tanısını düşündürmektedir. Ailede AAA öyküsü olması ve kolşisin tedavisine iyi yanıt verilmesi AAA tanısını desteklemektedir (1).

### **2.2. TARİHÇESİ**

Hastalık ilk olarak, 1908 yılında tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu bulunan 16 yaşındaki bir Yahudi kız çocuğunda Janeway ve Mosenthal tarafından “olağandışı tekrarlayan peritonit” olarak tanımlanmıştır (12). Siegal tarafından 1945'te benzer bulguların 10 hastada gözlenmesi nedeniyle “benign rekürren peritonit” olarak tanımlanmıştır(13). Bir yıl sonra, ilk vaka ülkemizde Abrevaya Marmaralı, Siegal'ın 1945'deki yayınına atıf yaparak “Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu” başlığı ile, takip ettiği bir hastasını Tıp Cemiyeti Mecmuası'nda yayınlamıştır (14). Hastalığın amiloidoz ve ailesel kalıtımla ilişkisi 1950'lerin başında Mamau ve Kattan tarafından gösterilmiştir(15). Heller ve diğ. (16), 1958'de otozomal resesif kalıtım özelliği, Akdeniz kökenli insanlardaki yüksek prevalansı ve tekrarlayan ateşli nöbetlerle seyri temel alınarak hastalığı “Ailevi Akdeniz Ateşi” olarak adlandırmıştır. Tedavisinde 1972 yılında önemli bir adım atılmıştır. Özkan ve ark. (17) ve Goldfinger (18) 'e göre, kolşisin tedavisinin atakların önlenmesine ek olarak amiloidozun önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir.

### **2.3. EPİDEMİYOLOJİ**

AAA genellikle Türklere, Ermenilere, Araplara ve Aşkenazi olmayan Yahudilere özgü bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. AAA' li hastaların Fransa, Almanya, İtalya ve İspanya gibi Avrupa ülkelerinde olduğu kadar ABD ve Avustralya'da da bildirilmiş olmasına rağmen, dünyanın geri kalanında oldukça nadir görülmektedir (2, 3). Çeşitli popülasyonlar arasında epidemiyolojik çalışmaların yetersizliği sebebiyle AAA' in kesin sıklığı her zaman

bilinmemektedir. Bununla birlikte, farklı çalışmalardan ve kaynaklardan veriler toplanarak hastalığın yaygınlığına ilişkin kabaca bir tahmin elde edilebilir. Türkiye muhtemelen dünyadaki en çok AAA hastasına sahip ülkedir. AAA prevalansı yaklaşık 1: 400 ile 1: 1.000 (Anadolu bölgelerinde daha çok) ve nüfus yaklaşık 70 milyon olduğu için, Türkiye' de 100.000'den fazla AAA hastası olduğu tahmin edilmektedir (3-5). İsrail'de prevalansı 1: 1.000'in biraz üzerindedir (etnik gruba bağlı olarak) ve nüfus yaklaşık 7 milyon olduğundan, yaklaşık 10.000 hasta olduğu tahmin edilmektedir (6). Ermenistan AAA'ın yaygın görüldüğü bir diğer ülke olarak düşünülmektedir. AAA prevalansının yaklaşık 1: 500 olduğu ve 3 milyonluk popülasyonda toplam hasta sayısının yaklaşık 6,000 olduğu tahmin edilmektedir (7). Ürdün, Suriye ve Lübnan gibi Orta Doğu'daki diğer ülkelerde çok sayıda AAA hastası olduğu bilinmesine rağmen hastaların toplam sayısı bilinmemektedir (8,9).

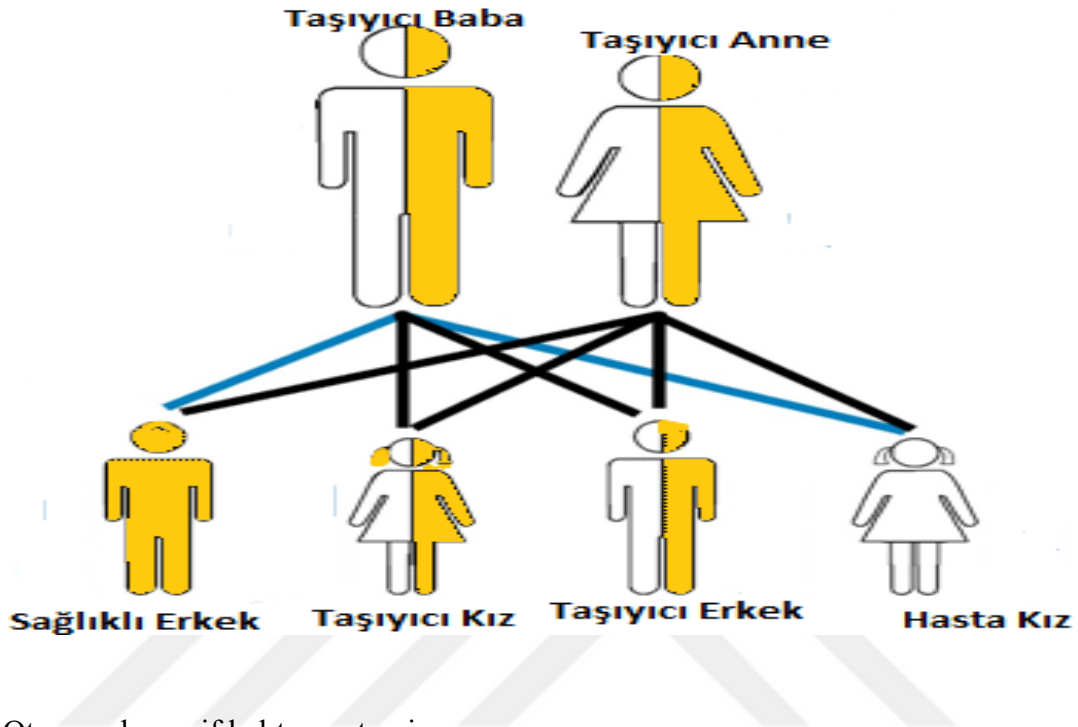
Yakın zamanda yapılan araştırmalar ile Türkiye' de AAA' in Akdeniz kıyısındaki bölgelere göre İç Anadolu Bölgesi'nde daha sık görüldüğü, en yaygın prevalansa sahip ilin Sivas olduğu, aile kökeni Sivas, Sinop, Tokat, Kayseri, Malatya, Erzincan, Erzurum, Kars ve Ağrı'ya dayanan bireylerde daha sık görülmekte olduğu (12) ve hastalığın seyrek olarak Trakya Bölgesi başta olmak üzere Batı Anadolu'da görüldüğü belirtilmektedir (13).

Türkiye AAA grubu tarafından yapılan bir çalışmada hastalığın görülme sıklığı her iki cinsiyette de neredeyse eşit (E/ K : 1,2 / 1) ve hastaların% 30-50' sinde aile öyküsü pozitif olarak raporlanmıştır (19).

## **2.4. GENETİK**

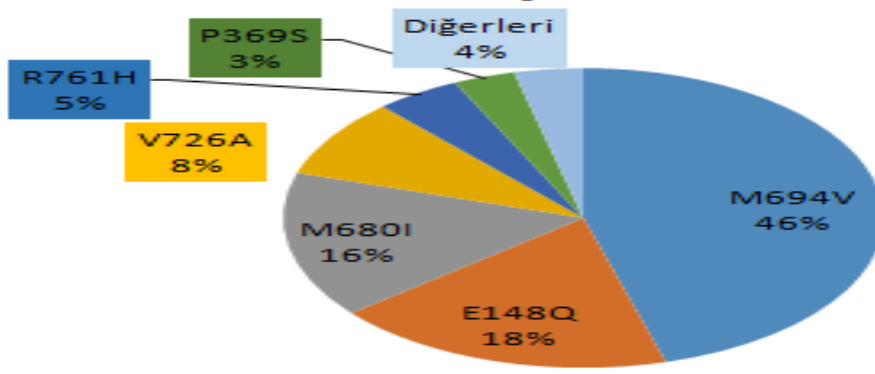
AAA' in kalıtımı otozomal resesif olup, akraba evliliği ve AAA taşıyıcılığının yüksek olduğu popülasyonlarda taşıyıcı ve hasta bireylerin görülme sıklığı artmaktadır. 1997 yılında AAA' den sorumlu gen olarak Fransız AAA Konsorsiyumu ve uluslararası AAA Konsorsiyumu tarafından 16. kromozomdaki 16p13.3' te lokalize gen belirlendi. AAA' den sorumlu MEFV geni (MEDiterranean FeVer), uluslararası AAA Konsorsiyumu tarafından Pysin ve Fransız Konsorsiyumu tarafından Marenosttrin olarak adlandırıldı (14-15). MEFV, 16p13.3'te lokalize olup 10 ekzon ve 3505 genden oluşmaktadır. AAA' e neden olan bu gen 781 amino asitten oluşan pirin / marenosttrin proteinini kodlar (16).

AAA' in en yaygın olduğu topluluklarda, genetik mutasyonların % 85'i ekson 10 ve ekson 2'de kodlandı. Ekson 10 dört ana mutasyon içerdiğinde (M694V, V726A, M680I, M694I), ekson 2 bir mutasyon içerir (E148Q) .

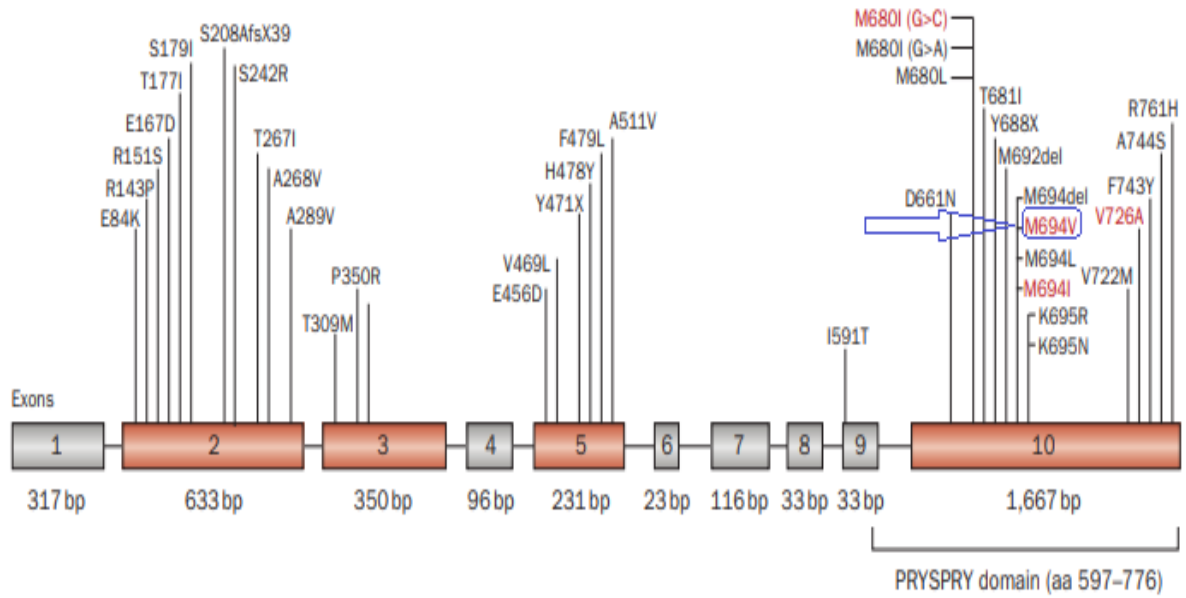


Şekil 1. Otozomal resesif kalıtım paterni

MEFV geninde kodlanan Pysin / marenostin, lökositler üzerinde bir otheregülatör etki yaparak inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynar. (17). Kishida ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada Türk toplumunda sık görülen mutasyonlar bildirilmiş olup M694V % 45.6 oranla en sık mutasyon iken E148Q % 18.4 ile ikinci sırada, M680I % 15.9 ile üçüncü sırada yer almıştır (18). AAA çalışma grubu tarafından yapılan değerlendirmede en sık görülen mutasyonlar M694V (% 51.4), M680I (% 14.4), V726I (% 8.6) olarak bildirilmiştir (19). Dunder ve diğ. 3 yıllık takiplerinde en sık görülen mutasyonların M694V, E148Q, M680I ve V726I olduğunu 2967 hasta (866 erkek, 1201 kadın) içeren bir kohortta bulmuşlardır. 1023 hastada (% 49,5) hiç mutasyon bulunmadı ve bu gözlem bilinmeyen mutasyon, genetik heterojenite, nadir mutasyon veya bazı mutasyonlar için şerit eksikliğine bağlandı (20).



Şekil 2. Türk toplumunda AAA tanı bireylerde görülen mutasyonların yüzdesi (18)



Şekil 3. MEFV geninde resesif olarak kalıtılan AAA ile ilişkili mutasyonların şematik gösterimi (94)

## 2.5. TANISI

AAA tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur ve tanı için klinik bulgular esastır. Tanıda atakların tipik özelliklerine, ailesel öyküye, hastaların kolşisine yanıtı ve periyodik ateş için diğer nedenlerin dışlanması esastır (21). İlk tanı kriterleri 1967 yılında Sohar tarafından belirlenmiştir. Ancak günümüzde en sık kullanılan kriterler Tel Hashomer tanı kriterleridir. Tel-Hashomer kriterleri de dahil olmak üzere tanı klinik semptomlara dayanmaktadır. 1-4 gün süren serözit ve ateş ataklarının varlığı, amiloidoz gelişimi ve kolşisin tedavisine cevap esas alınarak Tel Hashomer tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 1) (22, 26). Tel Hashomer kriterlerinin yanı sıra kullanılan bir başka kriter de 1998'de Avi Livneh ve

arkadaşları tarafından önerilen kriterlerdir (Tablo 2) (23, 25). Yalçınkaya ve Özen (24) tarafından geliştirilen çocuk hastalarda yeni tanı kriterleri son dönemdeki en önemli tanısal çalışmadır (Tablo 3). Pediatrik hastalarda, tedavinin gecikmesini önlemek için tanı daha kapsamlı iken bu kriterleri yetişkin popülasyonunda kullanmak uygun olmayabilir.

Genetik analiz, etnik veya aile öyküsü olmayan geç başlangıçlı, atipik klinik semptomları gösteren şüpheli hastalarda AAA tanısını doğrulamak için yararlıdır (17). Ancak, AAA tanılı bazı hastalarda kolşisin tedavisine cevap olmasına rağmen mutasyon tespit edilemez (21). Bu durum olası bir bilinmeyen mutasyonun varlığı ile açıklanabileceği gibi atipik bir alt grubun varlığı ile de açıklanabilir. Kısaca hastalığın yaygın olduğu ülkelerde AAA tanısı temel olarak klinik semptomlara dayanmaktadır. Uygun etnik kökenli bir hastada 1-4 gün süren tipik periyodik ateş ve serozit atakları AAA tanısını doğrular. Ailede AAA öyküsü olması ve kolşisin tedavisine iyi yanıt verilmesi bu tanıyı desteklemektedir. Fibrinojen, serum amiloid A (SAA) ve C - reaktif proteinin kan seviyeleri tanı için spesifik değildir ve AAA' in ilk tanısına katkıda bulunmazlar, ama hastanın tedaviye yanıtını ve hastalığın seyrini izlemede değerli olabilirler (10,11).

**Tablo 1.** AAA'de Tel Hashomer Tanı Kriterleri (22)

Majör Kriterler	Minör Kriterler
1. Serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları	1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Yatkınlaştırıcı bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz varlığı	2. Erizipel benzeri eritem varlığı
3. Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt alınması	3. Birinci derece akrabalarda AAA varlığı
Kesin tanı: 2 major kriter veya 1 major + 2 minör kriter	
Olası tanı: 1 major + 1 minör kriter	



**Tablo 2.** AAA ‘ de Livneh ve arkadaşlarının Tanı Kriterleri (23, 25)

<u>Majör Kriterler (1-4 Teki Tipik Ataklar)</u>	<u>Minör Kriterler</u>
1. Peritonit (yaygın),	1. İnkomplet göğüs atakları
2. Plevrit (tek taraflı) ya da perikardit,	2. İnkomplet artrit ataklar
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği),	3. Egzersizle bacak ağrısı
4. Tek başına ateş,	4. Kolşisine iyi yanıt
5. İnkomplet abdominal atak	
<b><u>Destekleyici Kriterler</u></b>	<u>Kesin tanı; 1 veya daha fazla majör kriter</u>
1. Ailede AAA öyküsü	veya
2. Uygun etnik köken fibrinojen düzeylerinden bir veya daha	<u>2 veya daha fazla minör kriter</u>
3. Yirmi yaş öncesi başlama fazlasında patolojik sonuçlar ile seyreden	veya
4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak geçici inflamatuvar yanıt.	<u>1 minör, 5 veya daha fazla</u>
5. Kendiliğinden geçmesi	
6. Ataklar arası bulgusuz dönem	

**7. Ailede akraba evliliği olması öyküsü**

**8. Lökosit, ESH, serum amiloid A,**

**9. Aralıklı proteinüri, hematüri**

**10. Appendektomi veya tanısal laparatomî**

**Tipik Ataklar**

**İnkomplet Ataklar**

**1. Tekrarlayıcı (aynı yerde 3'ten çok),**

**Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı, ağrılı ve tekrarlayıcı ataklardır**

**2. Ateşli (rektal, 38 derece veya daha yüksek)**

**1. Normal veya 38 dereceden düşük ateş**

**3. Kısa süreli (12 saat-3 gün) nöbetlerdir.**

**2. Klasik nöbetlerden daha uzun veya daha kısa nöbetler**

**3. Abdominal ataklar esnasında peritonit bulgularının olmaması**

**4. Lokalize abdominal ataklar**

**5. Spesifik yerlerden başka yerleri tutan artrit**

**Tablo 3.** AAA' de Yalçınkaya ve Özen Kriterleri (27)

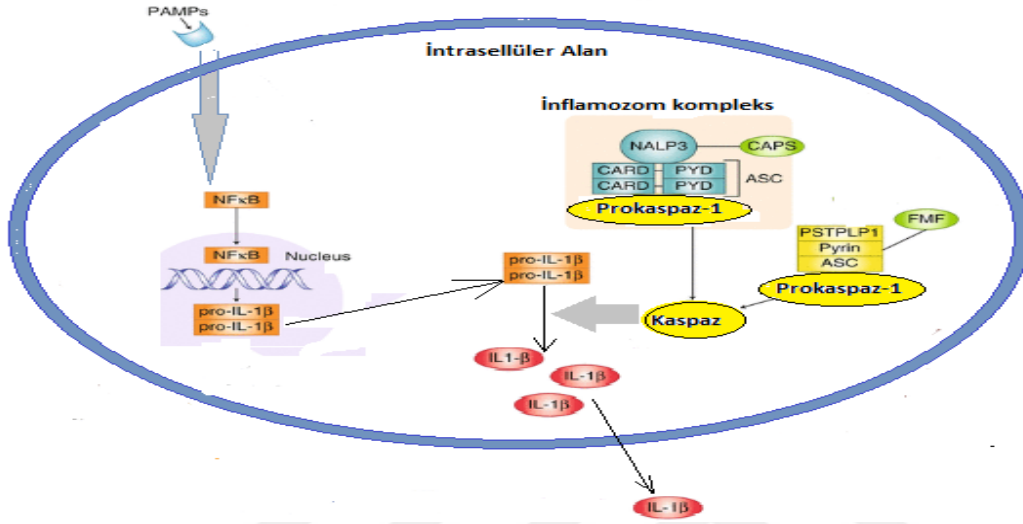
Kriter	Tanımlama
Ateş,	Aksiler>38° C
Karın ağrısı 6–72 saat boyunca, ≥3 atak	6–72 saat boyunca, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6–72 saat boyunca, ≥3 atak
Artrit, Oligoartrit	6–72 saat boyunca, ≥3 atak
Ailede AAA öyküsü	

## 2.6. PATOGENEZ

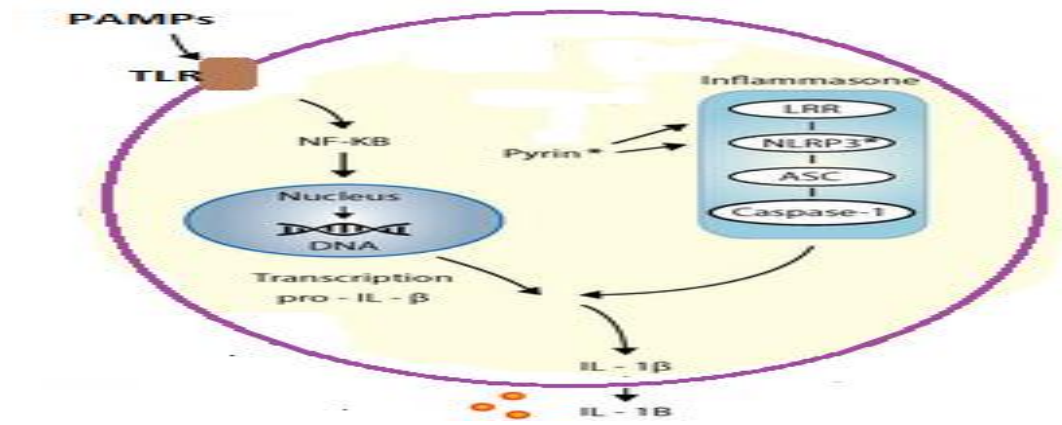
### 2.6.1. Fizyolojik İnflamatuar Yanıt

Ateşe neden olan faktörler iki grupta incelenebilir. Birinci grup ekzojen bakteri hücre duvarı bileşenlerini (liposakkaritler gibi) ve diğer mikrobik ürünleri içerir. Bu ajanlar, vücutta PAMP (patojene bağlı moleküler model) adı verilen protein yanıtına yol açmaktadırlar. Bu PAMP'ler, innate immün sistemde bulunan Toll like reseptörler tarafından tanınmaktadırlar. (29-33). Ayrıca patojenik bileşenleri algılayarak enflamatuar yanıtı açan başka özel proteinler de vardır. Bunlar arasında NOD-LRR (nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı lōsin bakımından zengin tekrar proteinleri) proteinleri de bulunmaktadır (29-33). İkinci grup, endojen pirojenler olarak bilinen IL-1a, TNFa ve IL-6'yı içerir (30, 32). IL-1a başlangıçta 31 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahip proaktif bir öncü olarak sentezlenir (pro-IL-1p). Pro-IL-1p, mikrobik ürünlerin etkisine bağlı olarak Toll like reseptör aktivasyonu sonucunda sentezlenir. Pro-IL-1p'nin aktivasyonu, 17 kDa'lık bir protein içinde bölünmesini gerektirir ve bu da kaspaz-1 tarafından gerçekleştirilir. Kaspaz-1, IL-1p dönüştürücü enzim olarak bilinir.

Ayrıca kaspaz-1'in kendisi inaktif bir öncü protein (pro-kaspaz-1) olarak sentezlenir. Daha sonra NOD-LRR protein stimülasyonu gerçekleşir ve inflamazomun aktivasyonu sonucunda kaspaz-1 aktive edilir (33). Kalıcı inflamasyon, artmış serum amiloid A proteini (SAA) ile ilişkilidir ve bu da çoğunlukla böbrek, bağırsak, dalak, karaciğer ve kemik iliğinde sekonder amiloidoz birikmesine yol açar (34).



Şekil 4. AAA patogenezinde inflammatuar yanıtın rolü (29)



Şekil 5. AAA patogenezinde PAMP ve hücreiçi mekanizmalar

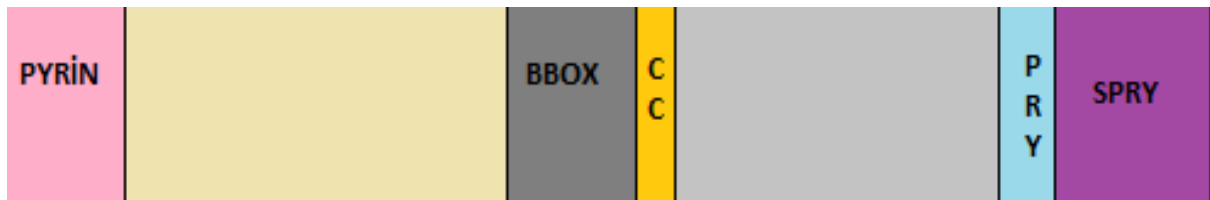
## 2.6.2. Pysin ve AAA

AAA ile ilişkili mutasyonların çoğu, bir ligand bağlanması veya bir sinyal iletim alanı olarak işlev gören B30.2 (SPRY) alanında, proteinin karboksil terminalinde bulunur (35). Pysin ekspresyonu, IFN $\alpha$ , TNF $\alpha$  ve IL-4 gibi enflamatuar araçlarla güçlendirilir. Pysin, 92 amino asit (PYD), B-kutusu, CC (sarmal bobin) ve son olarak B30.2 / rfp / SPIa ve ryanodin reseptörü (SPRY) / alanı içeren NH<sub>2</sub> terminali dahil olmak üzere 4 alan içerir. Pysin, IL-1 $\beta$  aktivasyonunu etkileyen yaygın adaptör apoptoz ilişkili benek benzeri protein (ASC) içinde psirin alanı ile etkileşime girer (32, 35-37).

AAA patogenezi için birçok hipotez önerilmiştir. Bunlar arasında en önemli ikisi şöyledir:

1. Sekestrasyon hipotezi: Pysin kaspaz-1 ile ilişkili IL-1 $\beta$  aktivasyonunu inhibe eder. Bu inhibisyonu, ASC ve kaspaz-1'e (38-40) yarışmalı bağlanarak elde eder. Chae ve diğ. (40) psirin ASC' ye bağlanmasının enflamatuar yapıda bozulmaya yol açtığını ve bu şekilde enflamatuar sürecin kesintiye uğradığını bildirmişlerdir. Ayrıca, B30.2 / rfp / SPYD alanı üzerinden ASC' den bağımsız olarak pro-kaspaz-1 ve kaspaz-1'e doğrudan bağlanır. Böylece IL-1 $\beta$  aktivasyonu önlenir (38-40).

2. Pysin-İnflamasom hipotezi: Yu ve arkadaşları (41), psirin IL-1 $\beta$  üzerindeki proenflamatuar etkilerini göstermiş ve böylece, psirin kaspaz-1 aktivasyonuna yol açan bir enflamatom kompleksinin oluşumunda rol oynadığını bildirmişler (32).



Şekil 6. Pysin proteininin yapısı (35)

### 3. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

AAA atakları tekrarlayıcı nitelikte olup kısa süreli ateş, peritonit, sinovit, plörit ve nadiren de perikardit atakları ile karakterizedir. AAA tanılı bireylerde klinik özellikler bireyler arasında ve hatta aynı ailenin üyeleri arasında bile farklılık gösterebilmektedir (42). Ataklar genellikle 12-72 saat içinde kendi kendini sınırlamaktadır. Ataklar arasındaki süre düzensiz olup bir haftadan birkaç aya ve hatta yıllara kadar değişebilmektedir. Atakların öngörülmesi zor olmakla birlikte, birçok hastada prodromal bulgular olabilmektedir (43). Bu prodromal bulgular bazı hastalarda rahatsızlık ve sinirlilik şeklinde iken, bazı hastalarda da miyalji, ishal, bulantı ve kusma şeklinde farklılık gösterebilmektedir. Her ne kadar prodromal bulgular abdominal atak geçiren hastalarda daha sık görülse de, plevral ve artiküler atakları olanlarda da görülebilmektedir. Farklı ataklarda çeşitli klinik prezentasyonlar görülebilirken, ataklar her seferinde aynı özelliklere de sahip olabilmektedir.

AAA, genellikle yaşamın ilk yirmi yılında ortaya çıkmaktadır. Nadiren kırk yaşından sonra da başlayabilmektedir. Yaş arttıkça atakların sıklığı ve şiddeti genellikle azalmaktadır (44,47, 49).

AAA ataklarını tetikleyen birçok faktör vardır. Bunlar soğuk algınlığı, lipitçe zengin beslenme, ağır egzersiz, cerrahi operasyonlar, enfeksiyon, duygusal stres ve menstrual siklustur (45-47).

Ülkemizde AAA hastalarının epizodik özelliklerini araştıran AAA çalışma grubu tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, hastaların klinik özelliklerinin peritonit (% 93.7), ateş (% 92.5), artrit (% 47.4), miyalji (% 39.6), plörit (% 31.2) ve erizipel benzeri eritem (% 20.9) içerdiği bildirilmiştir (48).

#### 3.1. Ateş

Ateş, çocukluk çağında tek semptom olarak karşımıza çıkabilmektedir (36). Hafif ateşten 38-40 °C' ye kadar değişebilmekte ve çoğunlukla ataklara eşlik etmektedir. Tedavi gören hastalarda, atak sırasında ateş olmayabilir (38). Ateşsiz atak tanımlayan hasta sayısı oldukça düşüktür (19).

### 3.2. Abdominal Ağrı

Abdominal ağrı, AAA atakta en sık karşılaşılan klinik prezentasyondur (% 95) ve hastaların yaklaşık yarısında ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Abdominal ağrı lokalize olarak kalabileceği gibi diffüz olarak da yayılabilmektedir. Ağrı hafif bir distansiyon kliniğinden ciddi bir peritonit kliniğine değişebilmektedir. Fizik muayenede distansiyon, rebound ve azalmış bağırsak sesleri görülebilmektedir. Görüntüleme tetkiklerinden direkt radyografide hava-sıvı seviyeleri izlenebilmektedir.

Abdominal ağrı atağı 2-3 gün içinde tamamen düzelmektedir. Ataklar sırasında genellikle kabızlık görülürken, hastaların % 10-20' sinde atak sonrası ishal görülebilmektedir. Ataklar sonucunda intraperitoneal adezyonlar gelişebilmektedir. Posterior periton AAA ataklarından nadiren etkilenmektedir ve renal kolik ya da akut pelvik inflamatuvar hastalık ile karıştırılabilmektedir.

Türkiye AAA çalışma grubunun verilerine göre AAA tanılı bireylerde apendektomi ve kolesistektomi insidansı sırasıyla % 19 ve % 1.6' dır (48). Abdominal atak varlığında, diğer akut batın nedenleri ayırıcı tanı düşünülmelidir. Diğer nedenlerden kaynaklanan abdominal ağrı giderek kötüleşirken, AAA atakları kendiliğinden düzelmektedir. AAA' li hastalarda, AAA ataklarına ek olarak gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kolşisinin yan etkileri ve vaskülitte bağlı karın ağrıları da görülebilmektedir (48-51).

### 3.3. Plevral Ağrı

AAA hastalarında, göğüs ağrısının nedeni genellikle plevrit ve perikardittir. Plevrit, etkilenen bölgede plevral sürtünme sesleri ve ateşin eşlik ettiği dispne ile kendini göstermektedir (51). Akut başlangıcı ve hızlı rezolüsyonu vardır. Plevranın etkilenen bölgesinde inspiyum ile ağrı artar, solunum sesleri azalır ve geçici plörezi gelişebilir. Plevral efüzyon eksüda özellikli olup atak geçtikten sonraki 48 saat içinde tamamen rezorbe olur ve toplamda 7 güne kadar sürebilir.

Plevrit tek başına görülebildiği gibi diğer serozal ağrılarla birlikte de görülebilmektedir (51). Bazı hastalarda eşlik eden perikardit izlenebilmektedir (45). AAA'li hastaların % 0,5'inde tekrarlayan perikardit atakları görülebilmekte ve perikardit retrosternal

ağrıya, EKG'de ST segment anormalliklerine neden olabilmektedir. Perikardiyal ataklar nadiren tamponada ve konstruktif perikardite neden olabilebileceği için AAA' li bireylerde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (44-45,52-53).

### **3.4. Eklem Ağrısı**

Eklem tutulumu AAA' de sıklıkla görülmektedir. Artralji, artrit daha yaygın olup çocukluk çağında yıllarca hastalığın tek semptomu olarak kalabilmektedir. Eklem ağrısının ilk 24 saati içinde genellikle yüksek ateş eşlik etmektedir. Sıklıkla alt ekstremitelerin büyük eklemleri tutulmakta ve eklem ağrıları hafif travma veya egzersizle tetiklenebilmektedir. Şikayetler 24-48 saat içinde pik yapar ve hızla düzelir. Artrit atakları bazen 1-4 haftaya kadar sürebilmektedir. Şiddetli artrit kliniğine rağmen, kızarıklık ve şişlik beklenenden daha azdır. Sinovyal sıvı, bulanık ve pürülan bir görünüme sahip olup sterildir. Artiküler atak geçiren hastalarda amiloidoz riskinin artiküler atak geçirmeyenlere göre 3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (48-49).

AAA' de eklem tutulumunu esas olarak 3 formu vardır: Birincisi asimetrik, non-destrüktif artrit (% 75) ;1 veya 2 eklemden hızla artan efüzyona yol açar. En sık etkilenen bölgeler diz ve ayak bileğidir. Genellikle tam olarak rezorbe olur. İkinci form, insidans oranı % 2-5 olan kronik yıkıcı artrit. Bu formda, en sık etkilenen eklem dizdir ve sakroiliak eklem de nadiren etkilenmektedir (% 0.4). HLA B27 tipik olarak negatiftir. Son form ise AAA hastalarında gezici poliartiküler eklem tutulumudur. Bu hasta grubuna akut romatoid hastalık tanısı konabilmektedir (44).

### **3.5. Diğer tutulumlar**

AAA' li hastaların % 7-40' ında erizipel benzeri eritem görülebilmektedir. Erizipel benzeri eritem dorsalis pedis, ayak bileği ve bacak ekstansör bölgesinin yüzeyinde izlenebilmekte olup genellikle ateş ve nadiren artralji eşlik etmektedir. Eritem 2-3 gün içinde kendiliğinden düzelme eğilimi taşımaktadır.

Splenomegali (SM) AAA' li hastaların % 30-50' sinde görülmektedir. Hepatomegali ve lenfadenopati insidansı ise sırasıyla % 20 ve % 6' dır. Diğer nadir semptomlar arasında aseptik menenjit ve akut orşit bulunur. Tunica vaginalis'in enflamasyonundan kaynaklanan



skrotal ödem 12-24 saat içinde kendiliğinden düzelir ve hastalığın seyri sırasında, üst ve alt ekstremitelerde artrit ile ilişkili olabilecek miyalji oluşabilmektedir. Miyalji nadiren AAA' in tek semptomu olabilir (44, 49). Uzun süreli ateşli miyalji, AAA' in nadir görülen ciddi bir semptomudur. Bu bireylerde şiddetli kas ağrısı ve kas hassasiyeti mevcuttur. Yüksek ateş, hipergammaglobulinemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), normal düzeyde kas yıkım enzimleri ve elektromiyografide spesifik olmayan inflamatuvar miyopatik değişiklikler izlenebilmektedir. Genellikle alt ekstremitelerde görülür ve sıklıkla bilateral olma eğilimindedir. Tedavi edilmezse, 6 haftaya kadar sürebilir ve yüksek doz steroid tedavisi gerektirebilmektedir (54).

### **3.6. Amiloidoz**

Amiloidoz AAA' in ciddi bir komplikasyonudur. Atakların sıklığına, tipine ve şiddetine bağlı değildir. Amiloidoz, fibriler proteinlerin birçok organda birikmesiyle karakterize bir protein metabolizması bozukluğudur. Biriken fibriler proteinler AA (Amiloid Associated) tipinde olup ve kronik enflamasyona ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir. Primer ve sekonder olmak üzere iki grupta incelenen sistemik amiloidozun etyolojisinde birçok faktör suçlanmaktadır.

AAA'ın en önemli komplikasyonu sistemik progresif amiloidoz gelişimidir. Genellikle böbrekleri etkilemekte ve proteinüri ile kendini gösterip son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Amiloidoz sadece böbrekleri değil gastrointestinal sistem, karaciğer, adrenal bez, akciğerler, dalak, kalp ve testisi de etkileyebilmektedir. Sıklığı, etnisite ve bazı çalışmalara göre gen mutasyonları ile ilişkilidir. Amiloidozlu bazı hastalarda, tipik AAA atakları izlenmemekte iken bu hastaların aile üyelerinin AAA semptomları olabilmektedir. Amiloidoz, Kuzey Afrika kökenli Yahudi ve Türk popülasyonlarında diğer topluluklara kıyasla daha sık görülmektedir (44,48). Türkiye AAA çalışma grubunun verilerine göre görülme sıklığı % 12,9'dur (48). Ülkemizde son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise amiloidozun insidansı % 2.9' a düşmüştür (55).

AAA' li hastalarda amiloidozun yanı sıra fibriler glomerülonefrit (GN), mezengial proliferatif glomerülonefrit (MPGN), Henöch Schönlein Purpurası (HSP) ve PAN (Poliarteritis Nodosa) ile ilişkili böbrek tutulumu görülebilmektedir (51). Kukuy ve ark. 24

saatte 0,5 g'dan fazla protein atılımı olan AAA tanılı 25 hastada yaptığı böbrek biyopsisinde 10 hastada amiloidal olmayan böbrek hastalığı olduğunu, bu nedenle AAA tanılı bireylerde 24 saatte 0.5 g' dan fazla protein atılımı varlığında renal biyopsi yapılmasını önerisinde bulundular (56).

AAA seyri sırasında vaskülit gelişebilmektedir. Özdoğan H. ve ark. (57), AAA ile PAN ve AAA ile HSP insidanslarını sırasıyla % 1 ve % 7 olarak bildirmişlerdir. Türkiye AAA çalışma grubunun (56) verilerine dayanarak, HSP ve PAN insidansları sırasıyla % 2.7 ve % 0.9'dur. Nadiren de olsa Behçet hastalığı, ARA, akut streptokoksik GN, seronegatif spondiloartropatiler, inflamatuvar barsak hastalığı ve sistemik lupus eritematozus (SLE) ile AAA' in birlikteliği de bildirilmiştir (58-60).

Tansında genellikle gingival, renalveya rektal biyopsi ile konulmaktadır (sensitivite oranları rektal biyopside %75, gingival biyopside %19, renal biyopside %88). AAA tedavisinde kolşisin yaygın olarak kullanılmaya başlandıktan sonra AAA tanılı hastalarda amiloidoz daha az görülmeye başlanmıştır (120).

#### **4. LABORATUVAR BULGULARI**

AAA tanılı hastalarda ataklar sırasında spesifik olmayan akut faz yanıtı gözlenir. Hafif lökositoz, C-reaktif protein (CRP), ESR ve diğer akut faz reaktanlarında artış izlenmektedir (61-62). Hastaların çoğunda azalmış kemik yoğunluğu, normokromik normositik anemi ve büyüme geriliği görülmektedir. CRP ve AA amiloid fibrillerinin öncüsü olan SAA (serum amiloid A) hassas ve güvenilir inflamasyon belirteçleridir. Kolşisin tedavisine rağmen, ataksız dönemde hastaların % 30-90' ında CRP ve SAA artmıştır (63-66). Ayrıca, ataksız dönemde lipoprotein (a), homosistein ve adrenomedullin gibi inflamatuvar belirteçler de artmaktadır (1, 67). Kolşisin tedavisine rağmen aktif AAA' i olan veya olmayan hastalarda nötrofillerden salınan S100-A12 seviyesi artmaktadır (68). IL-6 ve IL-8' de ataksız dönemde artmaktadır. Kolşisin tedavisi altında düzeyleri azalsa da, transkripsiyon oranları değişmeden kalmaktadır (69-70). Ek olarak, IL-10, IL-12, IL-17 ve IL-18 'in ataksız dönemde arttığı bildirilmektedir. Her ne kadar IL-1 konsantrasyonları AAA patogenezinde önemli olsa da, atak dönemlerinde normal, hatta azalmış olduğu görülmektedir. Bu, IL-1β' nın kısa yarı ömrü ile ve inflamasyonu tetikledikten sonra klinik semptomlar ortaya çıkmadan normal aralığa döndüğü

hipotezi ile açıklanmaya çalışılmıştır (71). Ataksız dönemde tümör nekroz faktörü (TNF) (69), interferon-y (IFN) (72), vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-1 (VEGF-1) (73) ve soluble intercellular adhesion molecule-1 (SICAM-1) (74) düzeylerinin arttığı bildirildi.

## 5. HASTALIK AĞIRLIK SKORLAMASI

AAA' in şiddeti için bazı puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan klinikte en sık kullanılanı Pras ve arkadaşlarının geliştirdiği puanlama sistemidir (74). Bu puanlama sisteminde hastalığın başlangıç yaşı, aylık atak sayısı, artrit akut ya da uzamış olma durumu, erizipel benzeri eritemin olup olmaması, amiloidoz gelişip gelişmemesi ve kullanılan kolşisin dozuna göre hastalara belirli puanlar verilmektedir. Verilen bu puanlara göre toplamda 3 ile 5 puan arası hafif hastalık, 6 ile 8 puan arası orta derecede hastalık ve > 9 puan şiddetli hastalık olarak değerlendirilmektedir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Pras Ağırlık Skorlaması

PARAMETRE	ÖZELLİK	PUAN
Başlangıç Yaşı (yıl)	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
	<1	1

Aylık Atak Sayısı	1-2	2
	>2	3
Artritin Özelliği	Akut	2
	Uzamiş	3
Erizipel Benzeri Eritem Varlığı		2
Amiloidoz Varlığı		3
Kolsişin Dozu	1	1
	1,5	2
	2	3
	>2	4

## 6. AYIRICI TANI

AAA, özellikle çocukluk çağında sadece artritli bir seyre sahip olabileceğinden, akut eklem romatizması, juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus ve viral enfeksiyonlarla karıştırılabilir. AAA, PAN ve HSP hastalarında vaskülitin bir klinik prezentasyonu olabileceği için bu gruptaki hastalıklarla da karıştırılabilir. AAA hastalarında akut batın prezentasyonuna çok benzeyen abdominal ağrı atakları görülebilir. Bu nedenle, akut batına neden olan birçok neden ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Posterior peritonun tutulumu nedeniyle, renal kolik ve akut pelvik inflamatuvar hastalıktan ayırımı da mutlaka yapılmalıdır.

Tümör Nekroz Faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), Hiperimmunoglobulin D sendromu (HIDS), Muckle-Wells Sendromu (MWS), Ailesel Soğuk Ürtiker (FCU), infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom, PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati) sendromu dahil olmak üzere diğer ailesel periyodik ateş sendromları ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken önemli bir hastalık grubudur. TRAPS otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlamaktadır. Tekrarlayan ateşli ataklar, döküntü, periorbital ödem, kas-iskelet ağrıları ve karın ağrıları ile karakterizedir. Atak süresi AAA' de olduğu gibi değışkendir, ancak AAA' e göre daha uzun süre devam edebilmektedir. Steroid tedavisine yanıt vermesi AAA' den farklıdır (75-76). HIDS 'te mevolonat kinaz eksikliği vardır. Kan IgD seviyesi sürekli yükselir. Peritonit gözlenmez ve kendini sınırlayan tekrarlayan ateş, sinovyal ve serozal inflamasyon, döküntü, üveit veya konjonktivit ve bazı durumlarda amiloidoz görülebilmektedir (77). MWS ve FCU' da ürtikeryal döküntü görülür. PFAPA sendromunda periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati görülür. Bununla birlikte, karın ağrısı yaygın olarak görülmez. Kolşisine cevap vermemesine rağmen, steroid tedavisine iyi cevap vermektedir (78-79).

**Tablo 5.** Periyodik Ateş Sendromları

Hastalığın adı	Kalıtımı	Gen Bölgesi - Protein	Klinik özellikleri	Amiloidoz	Tedavi
AAA	OR	MEFV (16p13) <u>Pyrin</u>	Tekrarlayan ateş ve peritonit, artrit, plevrit, perikardit ve erizipel benzeri eritem	Var	Kolsişin
PFAPA	Sporadik	CD2BP1  PSTPIP (13q24) <u>PSTPIP</u>	Aftoz stomatit, faranjit ve servikal adenitlerin eşlik ettiği periyodik ateş dönemleri	Yok	Glukokortikoidler
TRAPS	OR	TNFRSF1A (12p13) TNF reseptör 1	Tekrarlayan ateş, konjunktivit, karın ağrısı, kaşıntı, kas ağrısı, plevrit	Nadiren	Glukokortikoidler etanercept

			ve artrit.		
HIDS	OR	MVK  (12p24) Mevalonat  kinaz	Periodik ateş,  lenfadenopati,  karın ağrısı,  kusma daire,  baş ağrısı ve kaşıntı.	Yok	Etkili tedavi  (simvastatine,  etanercept,  thalidomide  trials) yok
MWS ve FCUS	OD	CIAS1  (1q44)  NALP3	Ateş, titreme, soğuk algınlığı, ürtiker (soğukla  uyarılmış), ilerleyen halsizlik, kas ağrısı, çoklu  eklem ağrısı, periyodik karın ağrısı.	Var	Anakinra,  stanozolol

## 6.1. Periyodik Ateş Sendromları

Periyodik ateş sendromları, genellikle eklemlerde, gözlerde, deride veya serozal yüzeylerde iltihaplanma ile birlikte tekrarlayan ateş ataklarının izlendiği immün sistemin bir grup bozukluğudur.

Otoinflamatuvar terimi ilk kez 1999 yılında kullanılmış olup immün sistemin moleküler ve hücrel etkileşimi nedeniyle anormal derecede iltihabi yanıtın artması ve bu sebeple klinik bozuklukların oluşması olarak tanımlanabilmektedir (121). Son 20 yılda en az 30 ayrı gen kalıtsal hastalıklarda tanımlanmıştır. Otoinflamasyon birçok patojenik mekanizma tarafından gerçekleşebilmektedir. Örneğin; AAA ve krioprin ile ilişkili periyodik ateş sendromlarında (CAPS) görüldüğü gibi düzensiz interlökin 1 (IL-1) üretimi ; Tümör nekroz faktörü (TNF) ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) ve mevalonat kinaz eksikliğinde (MKD) görüldüğü gibi reaktif oksijen türlerinin üretimi, anormal otofaji ve kinazların aktivasyonu ile sonuçlanan hücre içi stres; IL-1 reseptör antagonisti (DIRA) ve IL-36 reseptör antagonisti (DITRA) eksikliğinde görüldüğü gibi inhibitörlerin fonksiyon kaybı veya sitokin sinyalini etkileyen düzenleyici mekanizmaların kusuru (122).

### 6.1.1. TRAPS

TRAPS, otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Başlangıçta ailesel Hibernian ateşi olarak adlandırılmış ama 12. kromozom üzerindeki TNF reseptörü süper aile üyesi 1A (TNFRSF1A) genindeki mutasyonlar keşfedildikten sonra 1999 yılında yeniden adlandırılmıştır (121). TRAPS gelişimde sorumlu tutulan genetik dizi varyantlarının çoğu ekson 2 ile ekson 4'te bulunur ve hücre dışı alanda yapısal olarak önemli olan sistein-sistein disülfür bağlarını bozan missense yerleşimlerin çok fazla olduğu düşünülmektedir (123). TNFRSF1A mutasyonlarının heterozigot varyantları TRAPS'ın belirsiz kalmasına ve muhtemelen varyantlar arasında farklılık göstermesine neden olmaktadır(124-125). En yaygın iki TNFRSF1A varyantı olan P46L ve R92Q, sırasıyla Batı Afrikalıların yaklaşık% 10' unda ve Kafkasyalıların % 2'sinde bulunmaktadır (126).

TRAPS'ın tahmini prevalansı milyonda bir ya da iki arasında olmakla birlikte Kafkasyalılarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. TRAPS, AAA' den çok daha az belirgin bir kliniğe sahiptir. Ataklar birbirinden ayrı veya sürekli olabilir ve sıklıkla AAA'den daha



uzundur. Ataklar birkaç hafta sürebilir ve ateş (% 88), peritonik olmayan karın ağrısı (% 74), döküntü (% 63), göz belirtileri (% 43), plöritik ağrı (% 32), baş ağrısı (% 28) ve lenfadenopati (% 14) şeklinde belirti verebilmektedir (127). Semptomlara neredeyse bütün hastalarda belirgin bir akut faz yanıtı ve lökositöz eşlik etmektedir. Başvuru yaşı ortalama 7'dir ve karakteristik olarak ataklar çocuklarda daha belirgindir. Hastaların dörtte birinden biraz fazlası atakların tetiklenebileceğinin farkında olmakla birlikte ve en çok bilinen tetikleyiciler duygusal stres, menstrüel siklus, yorgunluk, enfeksiyonlar, egzersiz ve aşılardır. Tedavi edilmeyen TRAPS, hastalarının % 18'inde AA amiloidoz riski vardır (128).

Tedavide NSAID'ler hastaların yaklaşık % 75'inde bir dereceye kadar semptomların hafifletilmesini sağlanmaktadır ancak ataklar üzerinde etkili olmamaktadırlar. Kortikosteroidler, atakları sonlandırmada faydalıdır, ancak bu sonlandırma etkisi zamanla azalmaya eğilimlidir (129).

### **6.1.2. Hiperimmünglobulin D Sendromu**

Patogenezinde mevalonat kinaz (MVK) geninde hipomorfik mutasyonların sorumlu tutulduğu çok nadir otozomal resesif bir hastalıktır. Lökosit hücre içi enzimlerinin aktivitesi ile belirlenen iki klinik fenotip ile tanınmaktadır. Otoinflamatuvar hastalıkta rezidüel enzim aktivitesi yaklaşık % 10'dur, kalıtsal metabolik bir bozukluk olan mevalonik asidüride(MA), hemen hemen hiç saptanabilir enzim aktivitesi yoktur (130). Hastalıkla ilişkili olduğu bildirilen 170'ten fazla mutasyon vardır ancak bunlardan iki tanesi en yaygın olanlardır. Bugüne kadarki en büyük seride V377I hastaların% 84'ünde bildirilmekte iken ikinci en sık mutasyon I268T idi (131).

MVK, mevalonik asidi mevalonat-5-fosfata dönüştüren sterol ve izoprenoidin biyosentetik yollarında yer almaktadır. Hiperimmünglobulin-D sendromunda otoinflamasyonun patolojik mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılamamıştır ancak özellikle izoprenoid lipidlerin sentezinin azalmasının merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir (132). Bunlar, RhoA ve Rac1 dahil olmak üzere küçük GTPazların prenilasyonu (bir hidrofobik bileşik eklenmesi) için gereklidir. Bu küçük GTPazlar, hücre iskeletinin düzenlenmesinde ve veziküllerin transportunda rol oynamakta iken prenilasyon kısmı membrana lokalizasyonlarında rol oynamaktadır. GTPazların prenilasyonunun

azalması, pyrin inflamazomunun aşırı aktivasyonuna ve sonuç olarak düzensiz IL1b üretimi ile otofajiye, mitokondriyal potansiyel ve redoks dengesinin değişmesine neden olmaktadır (133).

Ateş atakları, vakaların neredeyse % 50'sinde, çoğunlukla aşılama, stres veya enfeksiyon nedeniyle gerçekleşmektedir.. Tipik ataklarda karın ağrısı % 88, ishal % 84, kusma % 69, lenfadenopati % 90, artralji % 71, oral aft % 60, makülopapüler döküntülerde % 39, baş ağrısı % 38 ve göz iltihabı % 15 oranda görülmektedir. Nadiren makrofaj aktivasyon sendromu, retinitis pigmentosa ve vakaların % 4'ünde AA amiloidoz bulunabilmektedir En şiddetli fenotip, genellikle % 0.5'ten az MVK enzim aktivitesi ile ilişkili MA' dır. MA, yüksek oranda ölü doğum oranı ile ilişkilidir; sağ kalanlar neonatal olarak şiddetli sistemik inflamasyon, dismorfik yüz görünümü, gelişimsel gecikme, nöbetler ve hepatik tutulum ile kendini göstermektedir. Kemik iliği nakli olmadan, etkilenen çocukların çoğu hayatta kalamamaktadır (131).

MKD'nin tedavisi oldukça zordur. Kortikosteroidler ve kolşisin genellikle etkili değildir ancak hafif hastalığı olan birkaç hastada uzun süreli kolşisin uygulaması faydalı olmuştur (134).

## 7. TEDAVİ

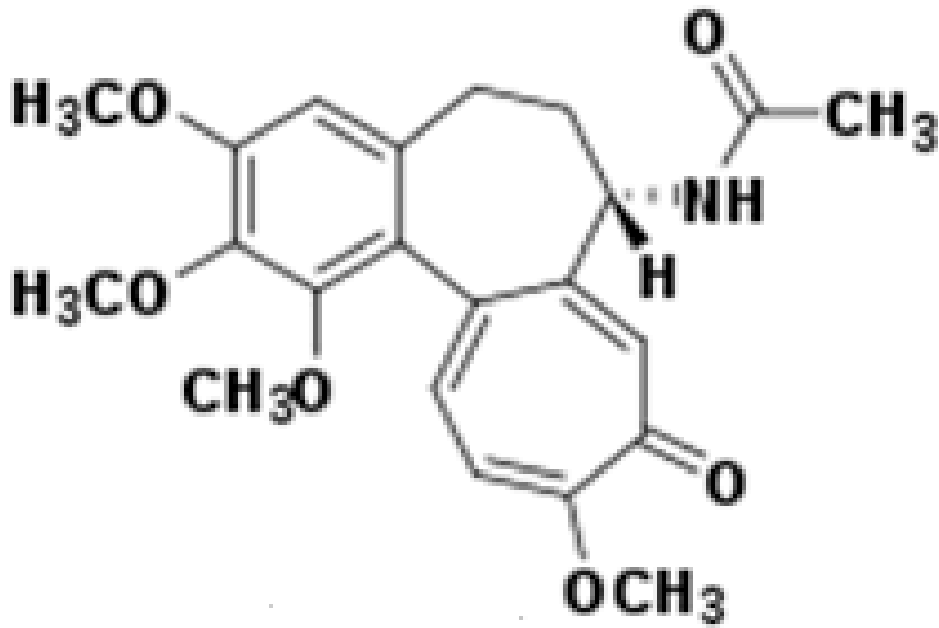
Kolşisin, 1970' den beri AAA ataklarını önlemek ve atakların sıklığını ve şiddetini azaltmak için kullanılmıştır. Kolşisinin etkinliği 1974' te Zemer ve ark. tarafından araştırılmıştır (80, 81). Özcakar ve ark. (82), kolşisinin subklinik inflamasyon üzerine etkilerini araştırmışlar ve kolşisin uygulamasından sonra yaşam kalitesinin, laboratuvar bulgularının iyileştiğini gözlemlemişlerdir.

Kolşisin, metafaz sırasında mikrotubular sistemi inhibe eder. Monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltır. Kolşisin dozu, ağırlık, yaş ve hastalık şiddetine bakılmaksızın 1-1.5 mg/gün'dür. Takip sırasında, doz hastanın klinik özelliklerine göre belirlenir (8, 19). Eklem bulguları kolşisin tedavisine dirençlidir. Vaskülit dışında genellikle steroid tedavisi kullanılmaz (49). Yeterli bir dozda alındığında, kolşisin AAA'nin en önemli komplikasyonu olan amiloidozu önleyebilmektedir. Bu önleyici etkisi düzenli olarak kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. Ama düzenli kullanımda renal amiloidoz gelişen hastalarda da iyileşme sağladığı gösterilmiştir (83-84). Kolşisinin yan etkileri arasında gastrointestinal intolerans (ishal, bulantı ve karın ağrısı), kemik iliği supresyonu, miyopati, alopesi, periferik nöropati, oligospermi ve miyopati bulunmaktadır (50). Amiloidoz ile ilişkili son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalarda, nakilden sonra kolşisin tedavisine devam edilmelidir. Amiloidoz nedeniyle transplantasyon yapılan hastalarda, uzun dönem sonuçları genel transplantasyon popülasyonunda izlenenlere benzerdir (85-86). İmmünsüpresif tedavilere eş zamanlı olarak kolşisin verilebileceğinden, yan etkiler için ilaç etkileşimleri ve doz ayarlaması düşünülmelidir.

Talidomid, TNF-a' nın seçici bir inhibitörüdür (87). Monosit fagositozunu azaltır. Tedaviye dirençli AAA'li hastalarda atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, teratojenisite ve periferik nöropati gibi toksik etkileri nedeniyle kullanımı sınırlandırılmıştır (50, 88). Kolşisine dirençli hastalarda, IFNa'nın atakları kontrol altına almanın yanı sıra atak süresini kısalttığı bildirilmiştir (89). Bununla birlikte, aynı araştırmacılar tarafından yapılan çift kör kontrollü bir çalışmada, IFNa' nın faydalı bir etkisi gösterilememiştir (90). Ancak Calguneri ve ark. (91) 'de kolşisine dirençli hastalarda, kolşisine ek olarak sürekli IFNa tedavisinin etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

IL-1'in AAA patogenezindeki yeri ve önemi bilinmektedir. Bir IL-1 antagonisti olan Anakinra, AAA tedavisinde kullanılarak etkili olduğu bulunmuştur (92).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) düzenli kolsişin kullanımına rağmen devam eden atakları olan hastalarda atak sıklığını azaltabildiği bildirildi. Bu, stres ve duygusal durumun AAA ataklarının tetikleyici faktörleri arasında olduğu ve proenflamatuvar sitokinlerin depresyonun patogenezinde rol oynadığı gerçeğiyle açıklanabilmektedir (93).



Şekil 7. Kolsişinin biyokimyasal yapısı

**Tablo 6.** AAA yönetimi için EULAR önerileri (95)

01. İdeal olarak, AAA teşhis edilmeli ve başlangıçta AAA deneyimi olan bir doktor tarafından tedavi edilmelidir.
02. AAA'de nihai tedavi hedefi, saldırılmamış atakların tam kontrolüne ulaşmak ve ataklar arasındaki subklinik enflamasyonu en aza indirmektir.
03. Kolşisin tedavisi klinik tanı konulur konmaz başlamalıdır.
04. Dozlama, tolerans ve uyumluluğa bağlı olarak tekli veya bölünmüş dozlarda olabilir.
05. Atakların veya subklinik inflamasyonun devam etmesi, kolşisin dozunu arttırmanın bir göstergesidir.
06. Maksimum tolere edilen kolşisin dozuna cevap vermeyen uyumlu hastalar, cevap vermeyen veya dirençli olarak kabul edilebilir; bu hastalarda alternatif biyolojik tedaviler endikedir.
07. AAA tedavisinin, maksimum tolere edilen kolşisin dozunu kullanarak AA amiloidozunda yoğunlaştırılması ve gerektiğinde biyolojiklerle desteklenmesi gerekir.
08. Fiziksel veya duygusal stres dönemleri AAA ataklarını tetikleyebilir ve kolşisin dozunu geçici olarak arttırmak uygun olabilir.
09. Yanıt, toksisite ve uyum 6 ayda bir izlenmelidir.
10. Kolşisin ile tedavi edilen AAA hastalarında karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir; Karaciğer enzimleri normalin üst sınırının iki katından fazla yükselirse, kolşisin azaltılmalı ve neden daha fazla araştırılmalıdır.
11. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda, toksisite riski çok yüksektir ve bu nedenle kolşisin toksisitesi belirtileri ve CPK dikkatle izlenmeli ve buna göre kolşisin dozu azaltılmalıdır.
12. Kolşisin toksisitesi ciddi bir komplikasyondur ve yeterince şüphelenilmeli ve önlenmelidir.
13. Bir saldırıdan şüphelenirken, daima diğer olası nedenleri göz önünde bulundurun. Ataklar sırasında, normal

kolşisin dozuna devam edin ve NSAID kullanın

14. Kolşisin gebe kalma, hamilelik veya emzirme döneminde kesilmemelidir; mevcut kanıtlar amniyosentezi haklı çıkarmaz

15. Genel olarak, erkeklerin gebe kalmadan önce kolşisini durdurması gerekmez; nadiren kolşisin ile ilişkili olduğu kanıtlanmış azospermi veya oligospermi durumunda, geçici dozun azaltılması veya kesilmesi gerekebilir.

16. AAA'li bir hastada kronik artrit, DMARD'lar, eklem içi steroid enjeksiyonları veya biyolojikler gibi ek ilaçlara ihtiyaç duyabilir.

17. Uzamış ateşli miyaljide glukokortikoidler semptomların giderilmesine yol açar; NSAID ve IL-1-blokajı da bir tedavi seçeneği olabilir; NSAID'ler, egzersiz bacak ağrısının tedavisi için önerilmektedir.

18. Bir hasta 5 yıldan uzun bir süre boyunca hiçbir atak olmadan ve yüksek bir APR olmadan stabil ise, uzman konsültasyonundan sonra ve sürekli izleme ile doz azaltımı düşünülebilir

EULAR: The European League Against Rheumatism

## 8. MATERYAL ve METHOD

Çalışmamıza 2017-2020 yılları içerisinde hastanemize başvurusu sonrasında AAA tanısıyla ( Tel- Hashomer veya Yalçınkaya- Özen kriterlerine göre AAA tansı konulmuş) takip ettiğimiz 417 hastadan çalışma kriterlerini taşıyan 320 hasta araştırma grubu olarak alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; AAA tanısıyla düzenli takiplerinin yapılması, anne veya baba orijinin bölgemiz kökenli ( Kars, Erzurum ve Ardahan) olması ve genetik mutasyon analizinin yapılmış olması idi. Çalışmamızda dışlama kriterimiz ise; malnütrisyon, kronik hastalık öyküsü ve metabolik hastalık öyküsü olması şeklinde idi. Çalışmamız kliniğimizde tanısı konulup düzenli takibi yapılan ve genetik mutasyon analizi çalışılan çocuklardan seçilerek retrospektif olarak gerçekleştirildi.

Çalışmamız için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından etik kurul yönergelerine uygun olduğu sonucuna varılarak 80576354-050-99 / 287 sayılı etik onayı alındı. Çalışmamız için iki form oluşturularak ilk forma (A1) hastaların cinsiyet, yaş, klinik belirtileri (ateşle birlikte karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, erizipel benzeri eritem varlığı, tekrarlayan ateş, miyalji), tanı konulma yaşı, , atak sayısı ve sıklığı, aile öyküleri, akraba evliliği, hastaneye yatıştaki tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C- reaktif protein değerleri; ikinci forma ise (A2) hastaların genetik mutasyon analizleri kaydedildi. Her hastanın ağırlık skorlaması için Pras ve ark. 'nın geliştirdiği skorlama sistemi kullanılarak; hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, kolsişin dozu, eklem tutulumu, erizipel benzeri eritem ve amiloidoz kriterleri üzerinden ağırlık skorlaması hesaplandı.

Özetlersek; çalışmamız 3 aşamada yapıldı.

- A) Ebeveynleri bölgemiz kökenli (Kars, Erzurum ve Ardahan) olan AAA tanılı ve takipli çocukların demografik, klinik, laboratuvar ve ağırlık skorlaması (veriler üzerinden hesaplanarak) A1 formuna kaydedildi.
- B) Çalışma kriterlerini taşıyan hastaların genetik mutasyon analizleri A2 formuna kaydedildi.
- C) A1 ve A2 formlarına kaydedilen veriler üzerinden hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve ağırlık skorlarının genetik mutasyonla ilişkisinin istatistiksel anlamlılığı değerlendirildi.

İstatiksel analizler için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı (SPSS Inc. Chicago, USA). Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare ya da Fisher's exact testleri uygulandı. Pras ağırlık skorlamasına göre tanımlanmış 3 grup arasında homojenite One-Way-ANOVA testi ile Levene istatistiği kullanılarak değerlendirildi. Homojen dağılmayan gruplar arasında anlamlılık Tamhane's T2 ile, homojen dağılan gruplar arasında anlamlılık Bonferroni testi ile araştırıldı. Tüm istatiksel veriler için  $p<0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.





## 9. BULGULAR

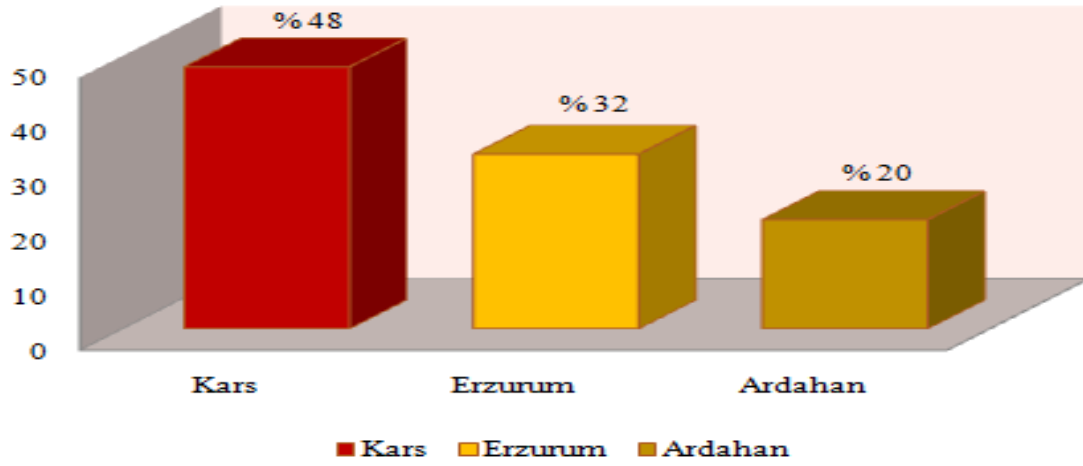
### **A. EBEVEYNLERİ BÖLGEMİZ KÖKENLİ OLAN AAA TANILI ÇOCUKLARIN TANIMLAYICI, DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE AĞIRLIK SKORU BULGULARI**

#### 9.1. Demografik Bulgular

Hastanemizde düzenli takipleri yapılan ve ebeveynleri bölgemiz kökenli (Kars, Erzurum ve Ardahan) olan AAA tanılı 320 çocuk alınmış olup bu çocukların demografik bulguları incelendiğinde hastalarımızın ebeveynlerinin kökenleri % 48 Kars, % 32 Erzurum ve % 20 Ardahan idi (tablo 7).

**Tablo 7.** AAA tanılı çocukların ebeveyn orijinlerine göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kars	153	48
Erzurum	102	32
Ardahan	65	20



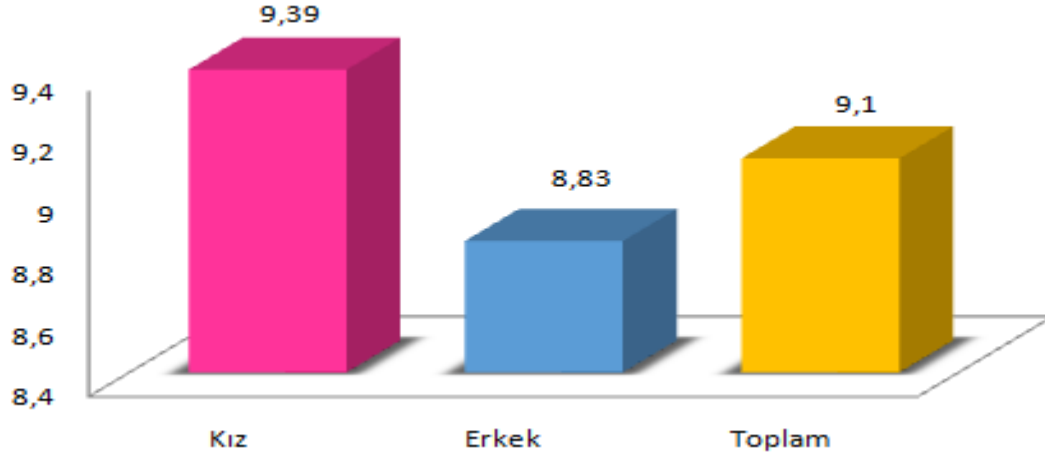
**Grafik 1.** Hastaların ebeveyn kökenlerine göre dağılım grafiği

Çalışmamıza alınan çocukların demografik analizlerinden cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; bu çocuklar içerisinde kızların yaş ortalaması  $9,39 \pm 4,34$  iken erkeklerin yaş ortalaması  $8,83 \pm 4,12$  idi (tablo 8, grafik 2) ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 8.** Cinsiyete göre yaş dağılımının ortalama değerleri

	Cinsiyet	n	%	Ortalama $\pm$ Std. Sapma	p değeri
Yaş	Kız	151	47	$9,39 \pm 4,343$	P > 0.05
	Erkek	169	53	$8,83 \pm 4,120$	
	Toplam	320	100	$9,10 \pm 4,22$	

\*Student- t testi uygulanmış olup  $p > 0,05$  idi.

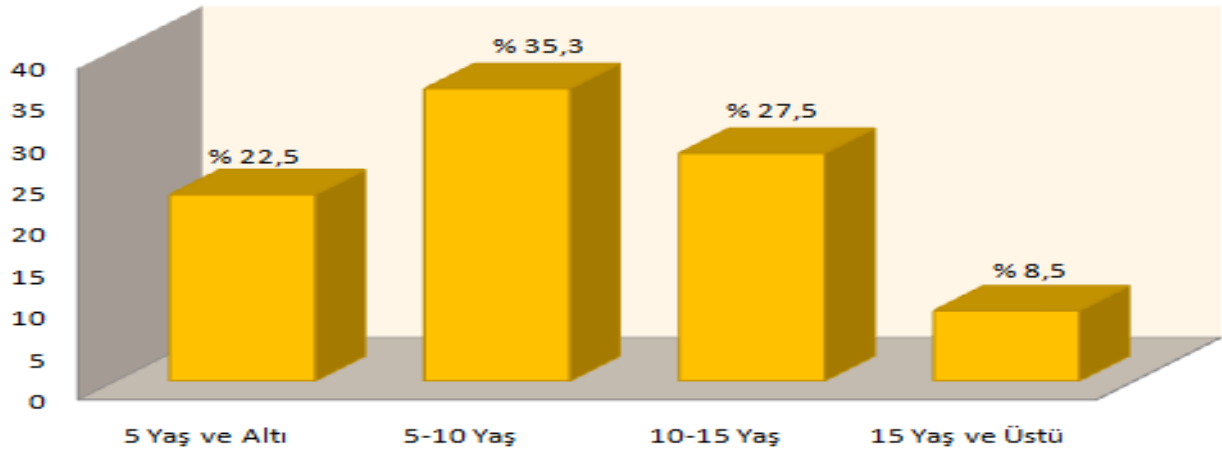


**Grafik 2.** Cinsiyete göre yaş dağılımının ortalama değerleri

Hastaları 5 yaş ve altı, 5-10 yaş, 10-15 yaş ve 15 yaş ve üstü şeklinde 4 gruba ayırarak incelemek istediğimizde bu gruplarının dağılımı ve ortalama değerleri tablo-9 ve grafik 3' te gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Yaş gruplarının dağılımı ve ortalama değerleri

Yaş Grupları (yıl)	n	%	Mean± Std. Sapma
5 yaş altı	72	22,5	3,80 ± 1,13
5-10 yaş	113	35,3	7,42 ± 1,14
10-15 yaş	88	27,5	11,95 ± 1,46
15 yaş ve üstü	47	8,5	15,91 ± 0,92
<b>Total</b>	<b>320</b>	<b>100</b>	<b>9,10 ± 4,22</b>



**Grafik 3.** Yaş grupları dağılımı

Çalışmamıza alınan hastalarımızın % 59' unun ailesinde AAA tanısı mevcut idi. Ayrıca hastalarımızın % 25' inin ailesinde akraba evliliği öyküsü mevcuttu (tablo 10).

**Tablo 10.** Hastaların ailesinde AAA tanısı varlığı ve akraba evliliği öyküsüne göre dağılımı

	n	%
Ailede AAA varlığı	190	59
Akraba Evliliği Öyküsü	83	25

Çalışmaya katılan hastaların tanı aldıkları yaş kızlarda  $6,7 \pm 4,2$  iken; erkeklerde  $6,9 \pm 4,1$  idi. Hastalarımızın tanı aldıkları yaş erkeklerde daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ) (tablo 11).

**Tablo 11.** Hastalarımızın tanı aldıkları yaşların cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet	n	Ortalama ± Std. Hata	p değeri
<b>Tanı Aldıkları Yaş (Yıl)</b>	Kız	151	6,7 ± 4,2	P > 0.05
	Erkek	169	6,9 ± 4,1	
	Toplam	320	6,8 ± 4,2	

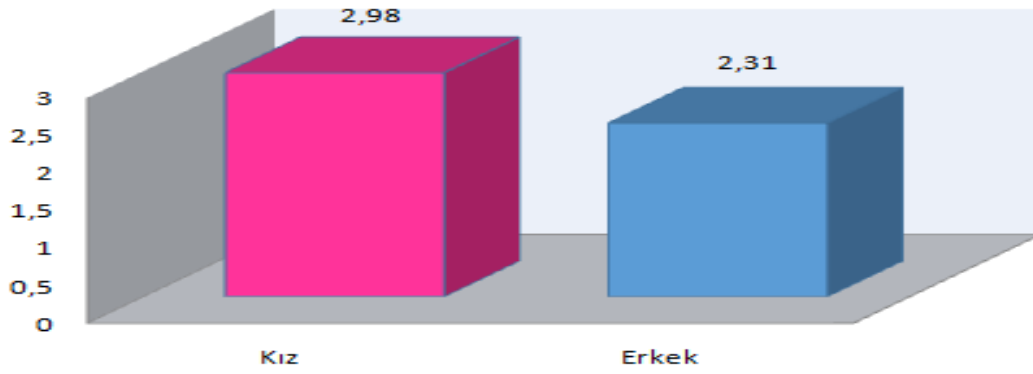
\*Student-t testi uygulanmış olup p > 0.05 idi

Hastaların cinsiyetlerine göre tanı aldıkları zamana kadar geçen süreler karşılaştırıldığında kızlarda  $2,98 \pm 2,97$  yıl, erkeklerde  $2,31 \pm 2,41$  yıl değerleri izlenmiş olup kız ve erkeklerde bu süre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş olup kızlarda bu süre erkeklere göre daha yüksek idi. (  $p < 0.05$ ) (tablo 11, grafik 2).

**Tablo 12.** Hastalarımızın tanı aldıkları zamana kadar geçen sürelerin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Cinsiyet	N	Mean ± Std. Deviation	P değeri
Tanı aldıkları zamana kadar geçen süre (yıl)	<b>Kız</b>	<b>151</b>	<b>2,98 ± 2,971</b>	<b>P &lt; 0.05</b>
	<b>Erkek</b>	<b>169</b>	<b>2,31 ± 2,410</b>	

\*Student-t testi uygulanmış olup p < 0.05 idi.



**Grafik 4.** Hastaların tanı aldıkları zamana kadar geçen sürelerin karşılaştırılması

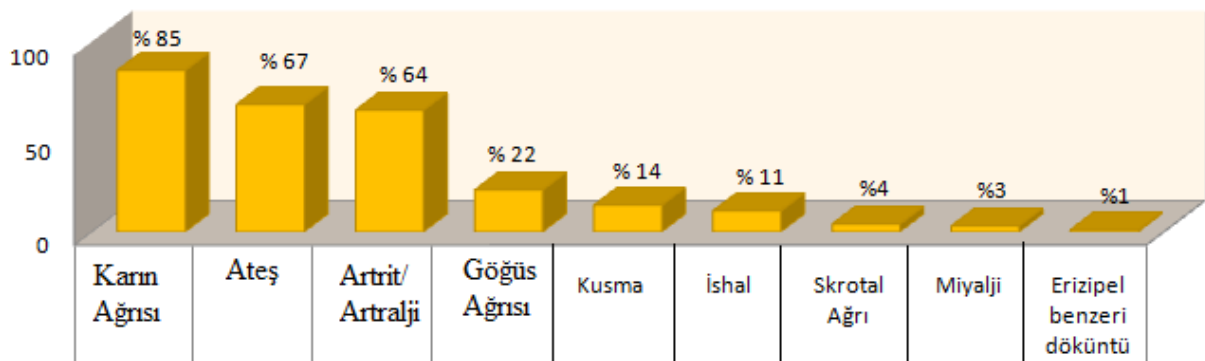
## 9.2. Klinik Bulgular

Hastalarımızın kliniğe başvuru şikayetleri incelendiğinde % 85 oranla karın ağrısı en sık başvuru nedeni olur iken bunu sırasıyla % 67 oranla ateş, % 64 oranla artrit/ artralji, % 22 oranla göğüs ağrısı ve % 32 oranla diğer ( kusma, ishal, skrotal ağrı, miyalji, erizipel benzeri döküntü) takip etmişti (tablo 13, grafik 4).

**Tablo 13.** Hastaların başvurudaki klinik bulgu dağılımları

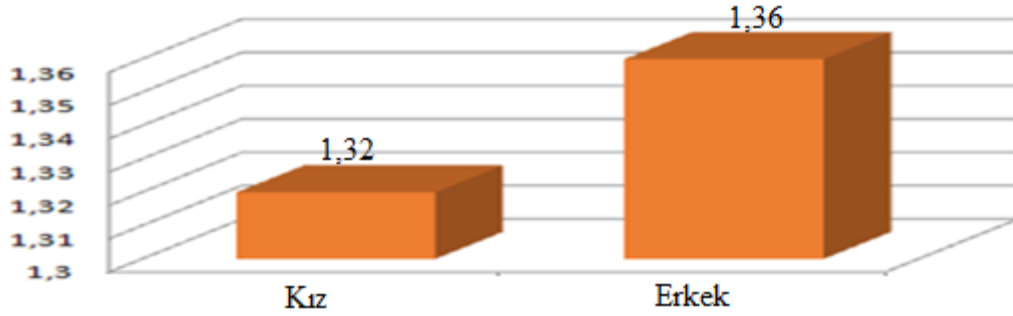
	Sayı (n)	Yüzde %
Karın ağrısı	271	85
Ateş	215	67
Artralji/Artrit	205	64

Göğüs ağrısı		71	22
Diğer	<b>Kusma</b>	44	14
	<b>İshal</b>	34	11
	<b>Skrotal Ağrı</b>	12	4
	<b>Miyalji</b>	10	3
	<b>Erizipel benzeri döküntü</b>	6	1



**Grafik 5.** Hastaların başvurudaki klinik bulgu dağılımları ( %)

Hastaların cinsiyete göre atak sayısının dağılımına baktığımızda ise erkeklerde aylık 1.36 atak sayısı, kızlarda aylık 1.32 atak sayısı olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı değildi (  $p > 0.05$ ) (Grafik 6).

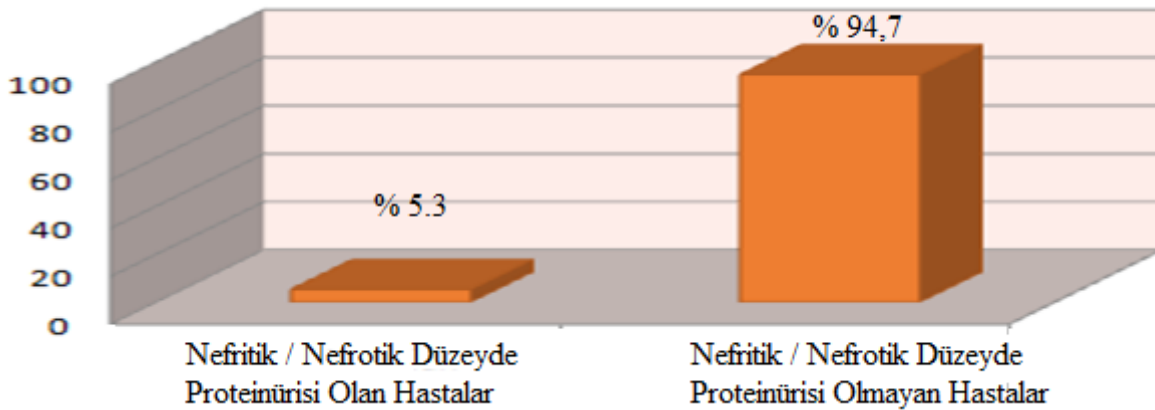


**Grafik 6.** Cinsiyete göre atak sayısının ortalama değerleri

Hastalarda nefritik/nefrotik düzeyde proteinüri varlığı araştırıldığında % 5.3' ünde nefritik / nefrotik proteinüri varlığı saptanmıştı (tablo 14).

**Tablo 14.** Hastaların nefritik/nefrotik düzeyde proteinüri varlığı dağılımı

	n	%
Nefritik/Nefrotik Düzeyde Proteinüri Varlığı	17	5,3



**Grafik 7.** Hastaların nefritik/nefrotik düzeyde proteinüri varlığı dağılımı



Hastaların ilaç kullanımına uyumları araştırıldığında % 5,6 hastada ilaç kullanımına uyum kötü iken % 94,4 hastada ilaç kullanımına uyum iyidir (tablo 15).

**Tablo 15.** Hastaların ilaç kullanımına uyum dağılımları

İlaç Kullanım Uyumu	n	%
İyi	302	94,4
Kötü	18	5,6

### 9.3. Laboratuvar Parametreleri

AAA tanılı hastaların takibinde sıklıkla kullanılan laboratuvar parametreleri çalışmamızda değerlendirilmiş olup çalışmaya alınan hastaların hastaneye başvuru anındaki laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri tablo 16 ' da gösterilmiştir.

**Tablo 16.** Laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri

	n	Mean $\pm$ Standart Sapma
<b>WBC</b> ( $10^3/ \text{mm}^3$ )	320	8,30 $\pm$ 2,31
<b>PLT</b> ( $10^3/ \text{mm}^3$ )	320	315,90 $\pm$ 83,48

<b>CRP</b> (mg/dL)	320	2,60 ± 4,45
<b>ESR</b> (mm/Saat)	320	26,03 ± 15,35

**Tablodaki Kısaltmalar:** WBC: White Blood Cell; PLT: Platelet; CRP: C-Reaktif Protein; ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

#### 9.4. Ağırlık Skoru Bulguları

Hastaların klinik izleminde ağırlık skorlaması oldukça önemlidir. Çalışmamıza başvuran tüm hastaların ağırlık skorlaması dağılımı tablo 13’ de görüldüğü gibidir. Buna göre hastaların % 54’ü orta ağırlıkta, % 18’i hafif ağırlıkta ve % 27’si ağır ağırlıkta dağılım göstermiştir (tablo 17).

**Tablo 17.** Hastaların ağırlık skorlamasına göre dağılımı

Ağırlık Skoru	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ağır	87	27
Orta	174	54
Hafif	59	18

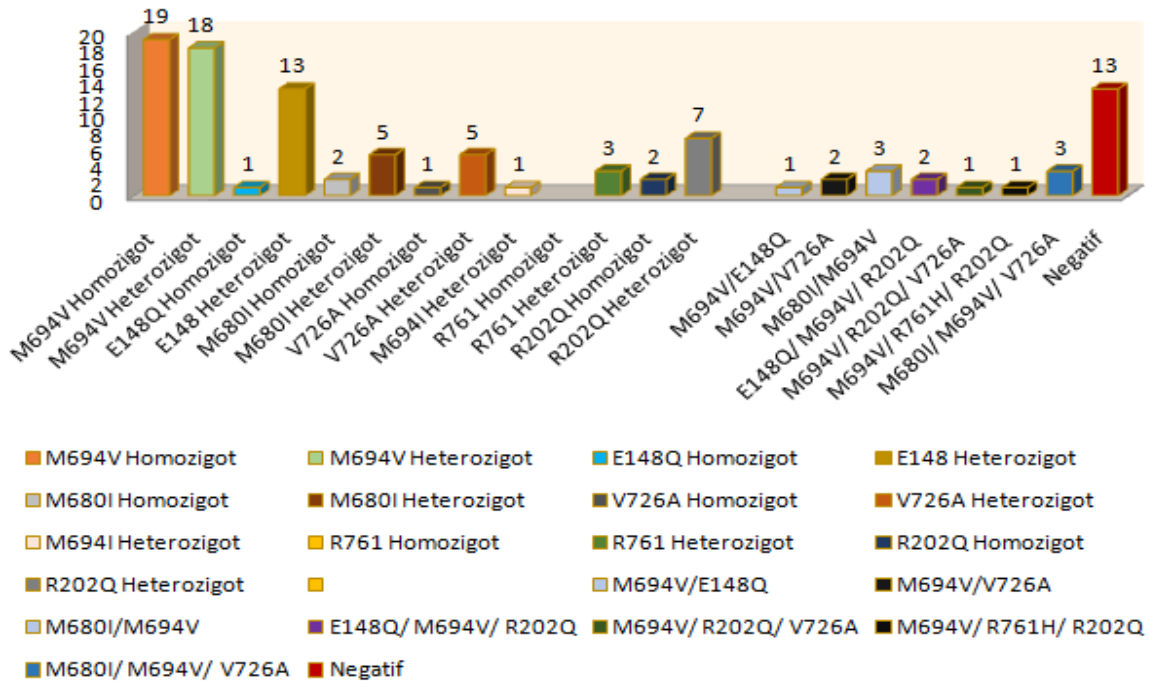
## **B. GENETİK MUTASYON BULGULARI**

Çalışmamıza alınan bütün hastaların genetik mutasyon analizleri tablo 18’ de gösterildiği gibidir. Buna göre % 19 oranda M694V Homozigot mutasyonu izlenirken bunu sırasıyla % 18 ile M694V heterozigot mutasyonu, %13 ile R148Q mutasyonu ile % 13 negatif, M6680I % 5, izlemiştir.

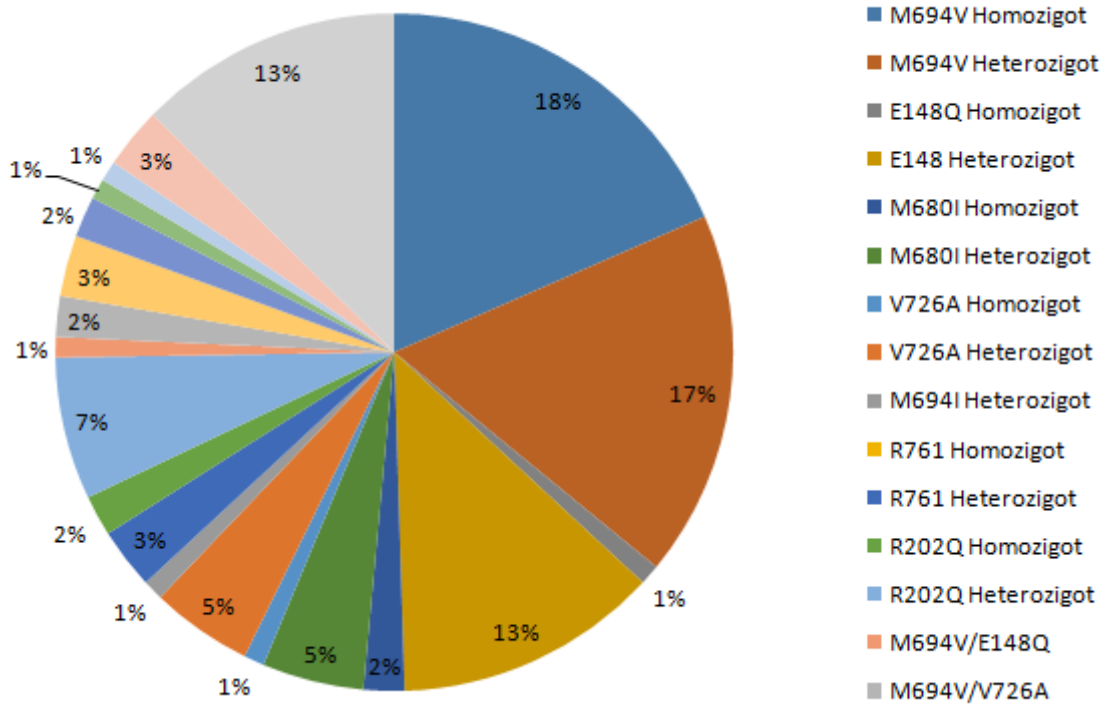
**Tablo 18.** Hastaların genetik mutasyon dağılımları

	Sayı (n)	Yüzde (%)	
M694V Homozigot	61	19	
M694V Heterozigot	59	18	
E148Q Homozigot	3	1	
E148 Heterozigot	40	13	
M680I Homozigot	7	2	
M680I Heterozigot	15	5	
V726A Homozigot	2	1	
V726A Heterozigot	15	5	
M694I Heterozigot	1	}	1
R761 Homozigot	3		
R761 Heterozigot	9		

R202Q Homozigot	6	2
R202Q Heterozigot	18	7
Compund Heterozigot		
M694V/E148Q	3	1
M694V/V726A	6	2
M680I/M694V	11	3
Komplex Alleller		
E148Q/ M694V/ R202Q	6	2
M694V/ R202Q/ V726A	2	1
M694V/ R761H/ R202Q	2	1
M680I/ M694V/ V726A	9	3
Negatif	42	13



**Grafik 7.** Hastaların genetik muatsyon dağılım yüzdeleri sütun grafiği ile gösterimi



**Grafik 8.** Hastaların genetik mutasyon dağılım yüzdelerinin pasta grafiği ile gösterimi

**C. HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE AĞIRLIK SKORUNUN GENETİK MUTASYON ANALİZLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Hastaların genetik mutasyonlarının demografik, klinik, laboratuvar ve ağırlık skoru ile karşılaştırılması yapılırken hastalar genetik mutasyonlarına göre M694V, V726A, M680I( , E148Q , compound heterozigot, kompleks allel mutasyonları, diğer mutasyonlar ve negatif olmak üzere 8 gruba ayrılarak incendi.

- Grup 1. M694V(Homozigot + Heterozigot), Grup 5. Compound Heterozigot  
 Grup 2. V726A (Homozigot + Heterozigot) Grup 6. Kompleks Allel Mutasyonu ,  
 Grup3. M680I (Homozigot + Heterozigot) Grup 7. Diğer Mutasyonlar  
 Grup 4. E148Q ((Homozigot + Heterozigot) Grup 8. Genetik Mutasyon Negatif

**Tablo 19.** Ebeveyn orijinlerine göre hastaların genetik mutasyon analizleri

Ebeveyn Kökeni		Genetik Mutasyon Grupları							
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Kars	n	66	8	0	14	14	4	28	19
	%	48,9	44,4	0,0	53,8	35,0	26,7	68,3	55,9
Erzurum	n	33	8	10	7	20	8	8	8
	%	24,4	44,4	90,9	26,9	50,0	53,3	19,5	23,5
Ardahan	n	36	2	1	5	6	3	5	7
	%	26,7	11,1	9,1	19,2	15,0	20,0	12,2	20,6
Toplam	n	135	18	11	26	40	15	41	34
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

**\*Ki- kare testi uygulanmış olup genetik analiz grupları arasında p > 0.05 idi.**

Hastaların cinsiyetlerine göre genetik mutasyon analizleri tablo 18 ' de incelenmiş olup kızlarda % 39,1 oranla erkeklerde % 36,1 oranla M694V mutasyonu en sık gözlenen mutasyon olmuştur. Kızlarda ve erkeklerde genetik mutasyonlar arası istatistiksel farklılık Ki-kare testi ile incelenmiş olup kız ve erkeklerde genetik mutasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ) (tablo- 20)

**Tablo 20. Cinsiyete göre genetik mutasyon analizlerinin dağılımı**

Cinsiyet		Genetik Mutasyon Grupları							
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Kız	n	66	6	5	1	23	7	18	15
	%	48,9	33,3	45,5	42,3	57,5	46,7	43,9	44,1
Erkek	n	69	12	6	15	17	8	23	19
	%	51,1	66,7	54,5	57,7	42,5	53,3	56,1	55,9
Toplam	n	135	18	11	26	40	15	41	34
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

\*Ki- kare testi uygulanmış olup cinsiyete göre genetik mutasyon grupları arasında  $p > 0.05$  idi.

Hastaların klinik özellikleri ile genetik mutasyonlarının karşılaştırılması tablo 19’ da gösterilmiş olup bütün genetik mutasyon gruplarında en sık klinik bulgu karın ağrısı idi. Klinik bulguların genetik mutasyonlara göre istatistiksel anlamlılığı Ki-kare testi ile araştırılmış olup gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık değerleri tablo-21’ de gösterilmiştir. Buna göre M680I mutasyonu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak karın ağrısı açısından anlamlı farklılık bulunmuştu. Aynı zamanda kompleks alel mutasyonu olanlar ile diğer mutasyon grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Ateş ve artrit/artralji açısından baktığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte göğüs ağrısı açısından M694V mutasyonu ile E148Q ile negatif grup arasında, compound heterozigot grup ile M680I grubu ve negatif grup arasında, negatif gruplar ile compound ve kompleks allel mutasyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu ( $p<0.05$ )

**Tablo 21.** Hastaların klinik özelliklerinin genetik mutasyon gruplarına göre dağılımı

Klinik Bulgular		Genetik Mutasyon Grupları							
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Karın ağrısı	n	115	17	19	40	20	19	27	38
	%	96	100	86	93	100	100	72	90
Ateş	n	88	8	15	31	13	10	19	24
	%	73	47	68	72	65	52	51	57
Artrit / Artralji	n	67	10	11	25	9	9	9	16
	%	56	58	50	58	45	17	24	28
Göğüs Ağrısı	n	34	4	6	7	7	4	5	2
	%	28	23	27	16	35	21	13	4



**Tablo 22.** Genetik mutasyonlara göre klinik bulguların istatistiksel anlamlılığı ( Ki-kare testi)

Karın Ağrısı								
Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
II	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
III	<b>P&lt;0.05</b>	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	<b>P&lt;0.05</b>	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>
IV	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
V	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VI	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05
VII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05
VIII	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Ateş								
Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
II	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
III	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
IV	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
V	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

VI	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VIII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Artrit/ Artralji								
Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
II	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
III	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P> 0.05
IV	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
V	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VI	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VIII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Göğüs Ağrısı								
Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>
II	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
III	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P> 0.05

IV	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05
V	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	p>0.05
VI	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>
VII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VIII	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05

Laboratuvar parametrelerinin genetik mutasyonlara göre ortalama ve standart sapma değerleri tablo-23' de gsterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık ise tablo 24 ' de gsterilmiş olup Levene testine gbre WBC, CRP ve ESR değerleri gruplar arasında homojen dağılmayıp bu gruplar arasında WBC ve ESR değerleri anlamlı farklılık gstermemekte idi. CRP değerlerinin anlamlı farklılık gsterdiği gruplar post-hoc Tamhane's testi ile araştırıldı. Buna gbre CRP değerleri M694V mutasyonu ile V726A mutasyonu ve kompleks allel mutasyonları arasında anlamlı farklılık gsteriyor idi. Platelet değerleri gruplar arasında homojen dağılmakta olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gsteriyor idi. Bu farklılık post-hoc Bonferroni testi ile araştırıldı. Buna gbre M694V mutasyonu ile compound heterozigot mutasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştu ( $p<0.05$ ).

**Tablo 23.** Hastaların genetik mutasyon analizlerine göre laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri

	n	WBC ( $10^3/\text{mm}^3$ ) (Mean + SS)	PLT ( $10^3/\text{mm}^3$ ) (Mean + SS)	CRP (mg / dL) (Mean + SS)	ESR (mm/Saat) (Mean + SS)
I	120	8,67 ± 2,68	315,89 ± 73,20	3,92 ± 5,45	29,83 ± 17,14
II	17	7,85 ± 1,48	328,07 ± 93,44	0,78 ± 0,76	21,52 ± 12,64
III	22	7,67 ± 1,77	300,24 ± 74,10	2,88 ± 4,84	27,04 ± 14,75
IV	43	7,95 ± 2,09	323,37 ± 92,87	2,37 ± 4,70	24,09 ± 15,47
V	20	8,77 ± 2,42	280,00 ± 65,26	2,60 ± 4,68	25,80 ± 16,56
VI	19	8,37 ± 2,23	328,65 ± 95,84	1,80 ± 3,28	22,66 ± 9,54
VII	37	8,20 ± 2,25	335,13 ± 105,57	1,40 ± 2,22	24,91 ± 13,13
VIII	42	7,85 ± 1,85	311,89 ± 82,56	1,07 ± 1,65	22,21 ± 12,26

**Tablo 24.** Genetik mutasyonlara göre laboratuvar parametrelerinin istatistiksel anlamlılıkları ( One Way Anova)

WBC( $10^3/mm^3$ )								
Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
II	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
III	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
IV	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
v	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VI	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VII	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VIII	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
PLT( $10^3/mm^3$ )								
Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05
II	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
III	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
IV	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
v	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

VI	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VIII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
CRP(mg/dL)								
Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05
II	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
III	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
IV	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
V	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VI	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VII	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VIII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
ESR (mm/Saat)								
Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

II	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
III	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
IV	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
V	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VI	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VIII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

Ağırlık skorlaması klinik takipte oldukça yararlı olup hastalarımızın Pras Ağırlık skorlamasının genetik muatsyon analizleri ile karşılaştırılması ( tablo -25) ve istatistiksel anlamlılıkları tablo-26 ‘ da gösterilmiştir. Buna göre M694V mutasyonu ağır ağırlık skoruna sahip olan hastalarda V726A mutasyonu, M680I mutasyonu, kompleks allel mutasyonu ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyor idi. Orta ağırlık skoruna sahip hastalar arasında V726A mutasyonu diğer tüm gruplar ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş olup hafif ağırlık skoruna sahip hastalar arasında sadece compound heterozigot grup ile diğer genetik mutasyon içeren gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmakta idi ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 25.** Hastaların ağırlık skorlaması ile genetik mutasyonların karşılaştırılması

		Genetik Mutasyon Grupları							
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Hafif	n	24	2	2	6	5	2	13	5
	%	17,8	11,1	18,2	23,1	12,5	13,3	31,7	14,7
Orta	n	61	16	5	16	22	8	22	24
	%	45,2	88,9	45,5	61,5	55,0	53,3	53,7	70,6
Ağır	n	50	0	4	4	13	5	6	5
	%	37,0	0,0	36,4	15,4	32,5	33,3	14,6	14,7
Total	n	135	18	11	26	40	15	41	34
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

**Tablo 26.** Genetik mutasyonlara göre ağırlık skorlamasının istatistikel anlamlılığı

Hafif Ağırlık Skoru								
Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
II	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
III	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
IV	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
V	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05



VI	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VIII	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

Orta Ağırlık Skoru

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>
II	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	<b>P&lt;0.05</b>	<b>P&lt;0.05</b>	<b>P&lt;0.05</b>	<b>P&lt;0.05</b>	<b>P&lt;0.05</b>
III	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
IV	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
V	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05
VI	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VII	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VIII	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

Ağır Ağırlık Skoru

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	<b>P&lt;0.05</b>
II	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05
III	P>0.05	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

IV	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
V	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VI	P>0.05	<b>P&gt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VII	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
VIII	<b>P&lt;0.05</b>	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05



## 10. TARTIŞMA

AAA, peritonit, plevrit, artrit veya erizipeleoid benzeri eritem eşliğinde tekrarlayan ateş atakları ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. AAA'nın etyolojisi tam olarak aydınlatılamamasına rağmen etnik kökenin, çevresel faktörlerin ve ayrıca genetik yatkınlığın AAA patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın etyolojisinde rol oynadığı düşünülen MEFV genindeki mutasyonların sayısı ve çeşitliliği toplumlar arasında değişiklik göstermektedir (96-99). AAA evrensel bir hastalık olmayıp etnik kökene dayalıdır. Türkiye'de AAA prevalansı 1/1000, AAA taşıyıcı oranı ise 1/5 olarak raporlanmaktadır (96, 100). MEFV geninde bugüne kadar birçok mutasyon belirlenmiştir. Sıklıkla sorumlu tutulan 694. kodonda dört adet (M694V, M694I, M694del, M694L) mutasyon, 680. kodonda ise M680I (G/A), M680I (G/C), M680L olmak üzere üç adet mutasyon bulunmuştur. Bu mutasyonlardan 10. ekzonda bulunan dört (M680I, M694V, M694I, V726A) ve 2. ekzonda bulunan (E148Q) mutasyonu olmak üzere toplam 5 mutasyon AAA'da rastlanan mutasyonların yaklaşık % 85'ini oluşturmaktadır(145). MEFV geni pyrin proteinini kodlamaktadır ve MEFV geninde meydana gelen mutasyonların pyrin ekspresyonunu azalttığı ve interlökin (IL)-1 $\beta$ 'yi aktive eden kaspaz-1'in antiinflamatuvar görevini yerine getirememesi nedeniyle uyarılmış olan inflamasyonun durdurulamadığı düşünülmektedir (147). IL-1 $\beta$ 'nin işlenmesini engellemesi ve makrofaj apoptozuna izin vermesi nedeniyle pyrin proteininin fonksiyonel olarak antiinflamatuvar bir protein olduğu; MEFV genindeki mutasyon nedeniyle pyrin proteininin ekspresyonunun azalmasının sonucu olarak yüksek ateş ve sınırlı enflamasyon ataklarının izlendiği bildirilmektedir(148).

Çalışmamıza dahil edilen 320 çocuğun 151'i kız (% 47) 169' u erkek ( % 53) idi. Erkek / kız oranı 1,11 /1 bulunmuş olup bu oran Türk AAA çalışma grubunun 1,2/1 oranına yakındı (101) ; bizim çalışmamızda da erkek cinsiyet daha baskın olup Majeed ve ark.'nın Arap kökenli 476 AAA hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmasındaki kız cinsiyet baskınlığı ile Koşan ve ark.'nın 110 kız, 97 erkek AAA hastası üzerinde gerçekleştirdiği kız cinsiyet baskın çalışması ile farklılık göstermekte idi (135,137). Tunca ve ark.'nın 2838 hasta ile gerçekleştirdiği çalışmada erkek/kız oranı 1.2/1 olup çalışmamız bu veriler ile uyumluydu (159).

AAA tanılı hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar çocukluk döneminde başlamaktadır, Majeed ve ark. 'a göre AAA hastalarının yaklaşık %80 'inde hastalık 10

yaştan önce başlar iken Gedalia ve ark.' a göre yaklaşık olarak % 60'ında 10 yaşından önce başlamaktadır (101,103). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların % 75' inde AAA 10 yaşından önce başlamıştı. Türkiye AAA çalışma grubunun geniş serili bir çalışmasında hastalık başlangıç yaşı 9.6 yıl olarak bildirilmiştir (101). Mimouni ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada Türklerde hastalığın başlama yaşı 12.3 yıl olarak belirlenmiştir (104). Solak ve ark.'nın gerçekleştirdikleri bir çalışmada ise hastalığın başlangıç yaşı 12,0 olarak bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşı ortalama 6,8 yıl idi (136). Doğu Akdeniz kökenli AAA tanılı hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise hastalarda ortalama başlangıç yaşı 3,6 yıl, tanı yaşı 6,4 yıl, Orta Anadolu'da ise tanı yaşı 6,3 yıl olarak bildirilmiştir. Orta Anadolu bölgesi ile hastalık başlangıç yaşı çalışmamız ile benzer olup Doğu Akdeniz bölgesine göre bu sürenin uzunluğu bölgemiz demografik yapısı ve sosyoekonomik durum düşüklüğü nedeniyle sağlık hizmetlerine geç ulaşım ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz (158,159). Çalışmamızda tanıda gecikme süresi kızlarda 2.98 yıl, erkeklerde 2,31 yıl idi. Erkeklerde bu sürenin daha kısa oluşunu bölgemiz coğrafyası demografik yapı ve erkek çocukların kızlara oranla daha değerli oluşu yorumu ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların % 59' unun yakın akrabalarında AAA öyküsü mevcut olup % 25' inde akraba evliliği hikayesi vardı. Bu yüzdeler Türkiye AAA çalışma grubunun çalışması ile karşılaştırıldığında ise Türkiye AAA çalışma grubu hastalarının %57,3'ünün yakın akrabalarında AAA, %18,9'unda ise akraba evliliği hikâyesi var şeklinde idi. Çalışma sonuçlarımız ailede AAA öyküsü bakımından benzer şekilde sonuçlanmış olup bizim bölgemizde akraba evliliği oranı daha yüksek idi. Abuhandan ve ark. 'nın bölgemize yakın bir coğrafyada gerçekleştirdiği bir çalışmada AAA hastalarının %26,9'unun yakın akrabalarında AAA, % 25,8 'inde ise akraba evliliği hikâyesi varlığı bulunmuş olup bizdeki akraba evliliği oranı ile benzer sonuçlar bildirilmiştir (105). Başka bir çalışmada ise anne-baba akrabalığı %33,3, ailede AAA öyküsü %38,9 oranlarında idi(154). Türkiye'de son 25 yıldaki anne-baba akrabalığı oranı %20-25 olarak bildirilmiştir (155).

AAA'nın klinik belirtileri arasında karın ağrısı en sık izlenen semptomlardan birisidir. Ateş, özellikle atak döneminde yükselmekle birlikte ( genellikle 38°C ve üzerinde) 12-72 saat sürebilmektedir. Atak döneminde bazen tek bulgu olarak ateş ile kliniğe başvuran hastalar olmaktadır. Artrit ise sıklıkla alt ekstremitenin büyük eklemlerini etkileyen, kısa süreli,

kendiliğinden iyileşen ve hasar oluşturmeyen akut monoartrit şeklindedir. Göğüs ağrısı ise plöreziye bağlı olarak genellikle tek taraflı, hastanın solunumunu güçleştiren karakterdedir (161). Türk AAA çalışma grubuna göre şikâyetler sıklık sırasına göre; karın ağrısı (%93), ateş (%91,3), artrit (%58,3), göğüs ağrısı (%4) ve erizipel benzeri döküntü (%2,1) olduğu belirlenmiştir (101). Solak ve ark. 'nın gerçekleştirdiği bir çalışmada ise başvuru şikâyetleri arasında ilk sırada karın ağrısı ve ateş olduğu bildirilmektedir (106). Tunca ve ark.'nın 2838 AAA ön tanılı hasta ile gerçekleştirdiği çalışmada hastaların klinik özellikleri peritonit (% 93.7), ateş (% 92.5), artrit (% 47.4), plörit (% 31.2), miyalji (% 39.6) ve erizipel benzeri eritem (% 20.9) şeklinde idi (152). Bizim çalışmamızda da başvuru nedenleri sıklık sırasına göre değerlendirildiğinde karın ağrısı (%85), ateş (%67), artralji/artrit (%64), göğüs ağrısı %22, kusma %14, ishal % 11, skrotal ağrı %4, miyalji %3, erizipel benzeri eritem % 1 olarak belirlenmişti. Migita ve ark.'nın 311 AAA tanılı hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada ana klinik bulgular karın ağrısı (% 55.0), artrit (% 42.4), torasik ağrı (38.3), miyalji (% 14.8), erizipel benzeri eritem (% 10.3) ve AA amiloidoz (% 2.3) şeklinde idi (153). Çakmak ve ark.'nın çalışmasında ise, karın ağrısı %99, ateş % 97, artralji % 59, artrit % 21, miyalji % 15, göğüs ağrısı % 16 şeklinde klinik bulgular raporlanmıştı (160). Çalışmamız sonuçları AAA çalışma grubu ile karşılaştırıldığında oransal olarak farklılıklar olsa da sıklık sıralaması benzer şekilde idi. Ancak eklem tutulumu bölgemizde dikkat çekecek kadar yüksek bulundu.

AAA tanısında gold standart bir tanı testi olmayıp tanı kriterleri yardımıyla tanı konulmaktadır. Genetik mutasyon analizi önemli bir tanı kriteri olmakla birlikte negatifliği AAA tanısını dışlamamaktadır. AAA etyolojisinde sorumlu tutulan MEFV geni ilk olarak 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda gösterilmiş olup MEFV geni 10 eksondan oluşmaktadır. MEFV geninde en sık görülen mutasyonlar etnik köken farkı olmaksızın M694V, V726A, M680I ve M694I şeklindedir. Çalışmamızda % 19 oranla M694V homozigot mutasyonu en sık mutasyon iken bunu sırasıyla % 18 oranla M694V heterozigot mutasyon, % 13 E148 heterozigot mutasyon, % 13 oranla negatif, %7 oranla R202 heterozigot mutasyon, % 5 M680I heterozigot mutasyon, % 5 V726A heterozigot mutasyon, % 3 R761 heterozigot, %3 M680I/M694V, %3 M680I/ M694V/ V726A saptanmıştı. AAA çalışma grubu tarafından 2005 yılında yapılan çalışma sonuçlarına göre ise en sık M694V (%51,4), M680I (%14,4), V726A (%8,6) bulunmuştu (101). Başka bir çalışmada ise en sık olarak M694V (%67,2) genine ait mutasyon saptanırken diğerleri sırasıyla V726A (%15,5), M680I (%12), M694I (%5,1) olarak bulunmuştur (107). Başka bir çalışmada ise E148Q

(%30,8), M694V (%18.3), P369S (%10.6), V726A (%8.6), A744S (%2.9), R761H (%2.9), M694I (%1.9), K695R (%1.9) ve I692del (%1.0) olarak bulunmuştur (108). Yalçınkaya ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada M694V mutasyonu %43,5, M680I %13, V726A % 11,1, M694I %2,8 bulunmuştur (137). Topaloğlu ve arkadaşları ise bir çalışmalarında genetik mutasyon oranlarını M694V için %51,2, M680I için %9,2, V726A için %2,9, E148Q için %3,6, M694I için %0,04 saptamışlardır (138). 2005 yılında Türk AAA Çalışma Grubunun yayınladığı bir çalışmada ise 1090 hasta alel frekansları açısından incelenmiş ve M694V %51,4, M680I %14,4, V726A %8,6 bulunmuştur (139). Dönder ve ark.'nın bölgemize yakın lokalizasyonda bulunan Van ilinde gerçekleştirdiği bir çalışmada 240 mutasyon saptanan AAA hastasında total olarak 327 allel saptanmış olup en yüksek frekansa sahip olan mutasyon M694V (%36.69) mutasyonuna en fazla rastlanmışken bunu takip eden E148Q (%32.71), V726A (%13.45), R761H (%5.81), P369S (%4.58), M680I (G/C) (%3.66), M694I (%1.83), F479L (%0,61), A744S, K695R (% 0,30) allel frekansı olarak rapor edilmiştir (140). Özdemir ve arkadaşlarının 3340 AAA hastası üzerinde Sivas' ta yaptıkları bir çalışmada genetik mutasyon sıklığını M694V (%43.12) en sık olmak üzere sırasıyla E148Q (%20.18), M680I (G/C) (%15.00) ve V726A (%11.32) allel mutasyonları şeklinde elde etmişlerdir. Özdemir ve ark.'ları aynı zamanda E148Q mutasyonun taşıyıcı frekansını diğer bölgelere göre oldukça yüksek bulmuşlardır (141). Akın ve ark.'nın Ege bölgesinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada genetik mutasyonları arasında allellik frekansı olarak M694V (%47.60 ), E148Q (%16.75), V726A (%12.95), M680I (G/C) (%11.94) diğer kalan alleller (%10.76) oranda bulunmuştu. Akın ve ark. bu çalışma ile ülke genelinde yapılan çalışmalara oranla kendi çalışmalarında V726A mutasyon frekansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (141). Çağlayan ve ark.'nın hem fenotip hem genotip değerlendirdikleri retrospektif bir çalışmada AAA hastalarında allel bazında en sık görülen mutasyonun M694V (%32) olduğu ve bunu takip eden mutasyonların sırasıyla E148Q (%20.6), V726A (%17), M680I (G/C) (%14.5), P369S (%10.8) olarak bulunduğu bildirilmiştir (142). Erden ve ark. tarafından AAA ön tanılı 98 hasta üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, hastaların genetik mutasyonları analiz edilmiş ve genetik mutasyon sıklıkları sırasıyla M694V (%46.26), E148Q (%16.41), V726A (%13.43), M680I (G/C) (%5.97), R761H (%2.98) olarak raporlanmıştır (143). Yeşilada ve ark.'nın AAA ön tanılı 197 hastada genetik mutasyon sıklığını araştırdıkları çalışmalarında genetik mutasyonlar allel frekansları açısından sıklık sırasıyla M694V (%31), M680I (%12) ve E148Q (%9), A744S (%4) ve V726A (%3) şeklinde bulunmuş ve bunu P369S, F479L, M694I, K695R ve R761H mutasyonlarının izlediğini

bildirmişlerdir(144). Evliyaoğlu ve ark. Diyarbakır ilinde AAA ön tanılı 332 hastada gerçekleştirdikleri bir çalışmada E148Q (%30.8) mutasyonunun M694V (%18.3) mutasyonundan daha sıklıkla karşılaşıldığını ve bu farklılığın demografik yapı ile ilişkili olabileceğini raporlamışlardır (146). Doğan ve arkadaşları AAA ön tanılı hastalarda gerçekleştirdiği çalışmalarında M694V %42,05, E148Q %19,27, M680I (G/C) %16,71, V726A %9,30 allel sıklığı bildirmişlerdir (149). Ege Bölgesi'nde yapılan bir çalışmada M694V %16,86, E148Q %5,96, M680I (G/C) %5,30, V726A %3,57 allel sıklığı bildirilmiştir (150). Suriye'de 153 AAA hastasında yapılan bir çalışmada en sık görülen mutasyonlar sırasıyla M694V (%36,5), V726A (%15,2), E148Q (%14,5), M680I (G/C) (%13,2) ve M694I (%10,2) olarak bildirilmiştir (151). Bizim çalışmamızda M694V gen mutasyonu homozigot ve heterozigot toplamda % 37 oranda idi, Dönder ve ark.'nın Van ilinde gerçekleştirdiği ile çalışma ile M694V mutasyon sıklığı açısından benzer sonuçlara sahip olmamıza rağmen birçok çalışmada ikinci sıklıkta yer alan mutasyon olan E148Q açısından çalışmamız farklılık göstermekte idi. Bizde V726A mutasyonu Yalçinkaya ve ark.'nın 2006 yılında yayınladığı çalışma ile benzer şekilde ikinci sırada yer almakta olup birçok çalışma ile genetik mutasyon sıklık sırası açısından çalışmamız farklılık taşımakta idi. Bu farklılığı Abuhandan ve ark.'nın ifade ettiği gibi Anadolu'da pek çok etnik grubun varlığı ve AAA için genetik heterojenite varlığının bu sonuca sebep olabileceği kanaatini taşımaktayız (105).

AAA' in en ciddi komplikasyonu, esas olarak böbrekleri etkileyen ve son aşama böbrek yetmezliğine neden olan amiloidozdur. Türk AAA hastalarında amiloidoz oranı birçok çalışmada farklı raporlanmıştır. Saatçi ve ark.' a göre % 29,8, Yalçinkaya ve ark.'a göre % 15, Türk AAA çalışma grubuna göre % 12 oranda amiloidoz ile karşılaşılmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda hastaların % 5,3' ünde nefritik/nefrotik düzeyde proteinüri pozitif. Saatçi ve ark., Yalçinkaya ve ark., Türk AAA çalışma grubu çalışmalarını nefroloji polikliniğine gelen hastalar üzerinden gerçekleştirdiği için oransal yükseklikler bununla açıklanabilmektedir, ki Romatoloji merkezlerinde yapılan çalışmalar daha düşük amiloidoz oranları bildirmiştir (Ertekin ve ark. % 4.8, Sayarlioglu ve ark. % 5.5 ve Üreten ve ark. % 2,7 oranında amiloidoz bildirmiştir(111-113).

Günümüzde AAA hastalarının tedavisinde ataklarının azalmasını sağlayan ve daha da önemlisi tüm hastalarda amiloid gelişimini önleyen kolşisin uygulanmaktadır. Amiloid gelişimini engelleyen en düşük etkin dozun 1 mg/g olduğu bildirilmektedir. Düzenli kolşisin

kullanımının AAA hastalarının büyük çoğunluğunda atakların süresi, şiddeti ve sıklığını azalttığı ve amiloid gelişimini önlediği gösterilmiştir (114-115). Bizim çalışmamızda AAA tanılı bütün hastalarımız kolsişin kullanmakta iken bu hastalarımızda genellikle ilaç uyumu amiloidoz gelişmeyem gruba göre daha kötü idi.

AAA hastalarının klinik seyrinde oldukça önemli olan ağır skorlaması bulguların daha erken başlaması, eklem tutulumunun sıklığı ve ciddiyeti, erizipel benzeri eritem varlığı ve semptomların kontrol altına alınması için gerekli kolşisin dozu ve amiloidoz varlığı olarak tanımlanan kriterler ile hesaplanan homozigot M694V mutasyonunun hastalığın daha erken başlamasına ve ciddi tablolar ile sonuçlanmasına neden olacağı öne sürülmüş olup bu mutasyonu taşıyan hasta grubunda diğer gruplardan daha yüksek hastalık ağırlık skoru olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olup bizim çalışmamızda da M694V ağırlık skoru olanlarda hastalık skoru daha yüksekti (116-119).

AAA tanılı hastalarda laboratuvar parametreleri tanısal olarak önemli olmasa da klinik takipte oldukça yararlıdır. CRP, ESR ve WBC düzeyi gibi invaziv olmayan belirteçler AAA hastalık aktivitesini izlemek için sıklıkla kullanılmaktadır. Hastalarımızın hastaneye başvurularındaki laboratuvar parametreleri genetik mutasyon analizleri ile karşılaştırıldığında CRP değerleri M694V mutasyonu ile V726A mutasyonu ve kompleks allel mutasyonları arasında anlamlı farklılık gösteriyor idi. Platelet değerleri gruplar arasında homojen dağılmakta olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyor idi. Buna göre M694V mutasyonu ile compound heterozigot mutasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştu. Bulgularımız Kosan ve ark. ve Yorulmaz ve ark. 'nın bulguları ile uyumlu olup WBC, CRP, ESR M694V mutasyonu saptanan bireylerde diğer gruplara göre yüksek saptanmıştı. Korkmaz ve ark. AAA tanılı 25 hastada gerçekleştirdikleri bir çalışmada atak sırasında ve ataklar arası dönemde ESR, CRP, WBC, platelet sayısını araştırmışlar ve ataklar arası dönemde hastaların en az %25'inde akut faz yanıtının yüksek kalmaya devam ettiğini ve platelet sayısının inflamasyon ile doğru orantılı olarak değişmediğini bildirmişlerdi. Aynı çalışmada AAA tanılı hastaların %63 'ünde en az bir akut faz reaktanının ataksız dönemde de yüksek kaldığını bildirmişlerdi (156). Lachman ve ark. ise AAA tanılı 43 hastada 5 ay süreyle CRP düzeyini ölçmüşler ve ataklar arası dönemde de hastaların yarısından fazlasında yüksek CRP düzeyleri bulmuşlardı (157).



Özetle, çalışmamız birçok yönüyle yapılmış çalışmalara benzer sonuçlar içermiş olup Kars, Ardahan ve Erzurum illerindeki AAA hastalarının demografik, klinik, laboratuvar ve ağırlık skorunun genetik mutasyon analizleri ile karşılaştırılması yapılmış ve bölgemiz hastalarında cinsiyete ve ebeveyn kökenlerine göre genetik mutasyon grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştı. Klinik bulgular ise karın ağrısı açısından M680I mutasyonu ile diğer tüm gruplar arasında ve kompleks allel mutasyonu olanlar ile diğer mutasyon grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Ateş ve artrit/artralji açısından baktığımızda genetik mutasyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte göğüs ağrısı açısından M694V mutasyonu ile E148Q ve negatif grup arasında, compound heterozigot grup ile M680I grubu ve negatif grup arasında, negatif gruplar ile compound ve kompleks allel mutasyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Ağırlık skoru ile genetik mutasyon karşılaştırmasında orta ağırlık skoruna sahip hastalarda V726A mutasyonunun diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur. ,

Bölgemizde diğer bölgelere göre ailede AAA sıklığının fazla oluşu, akraba evliliği oranının daha yüksek oluşu, erkek cinsiyette tanıya kadar geçen sürenin daha kısa oluşu, klinik bulgular arasında görülen artrit/ artralji'nin daha fazla oluşu çalışmamızda görülen başlıca farklılıklar idi.

## 11.SONUÇ

AAA, peritonit, plevrit, artrit veya erizipeleoid benzeri eritem eşliğinde tekrarlayan ateş atakları ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. AAA çoğunlukla Akdeniz havzası etrafında Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi kökenli insanlarda görülmektedir. Hastalığın yaygın olduğu ülkelerde AAA tanısı temel olarak klinik semptomlara dayanmaktadır. Uygun etnik kökenli bir hastada 1-4 gün süren tipik periyodik ateş ve serozit atakları AAA tanısını düşündürmektedir. Ailede AAA öyküsü olması ve kolşisin tedavisine iyi yanıt verilmesi AAA tanısını desteklemektedir.

AAA, tüm dünyada bütün etnik kökenlerde yaygın olarak görülmeyip belirli etnik kökenlerde daha sıklıkla görülmektedir. Etnik köken farklılığı hastalığın başlangıç yaşını, klinik seyrini, atak sayısını-sıklığını, tedaviye yanıtı ve amiloidoz gelişim riskini etkilemektedir.

Hastalarımızda şikayet yaş ortalaması 6,8 yıl olarak saptanmış olup hastalarımızın tanı aldığı yaş değerlendirildiğinde 5 ile 15 yaş arası belirgin olarak sayının arttığını görmüş ve bu yaş grubu hastalarda AAA' in ayırıcı tanılarda düşünülmesinin önemini fark etmiş bulunmaktayız.

AAA tanısında belirli bir laboratuvar testi olmayıp genetik mutasyon analizi tanı ve klinik seyrinde bizleri yönlendirmektedir. Türkiye'de yapılmış çalışmalarda da gösterildiği gibi en sık mutasyon M694V mutasyonu olarak bulunmuş olup bu mutasyonu M680I, E148Q ve V726A mutasyonları izlemekte idi. Bu mutasyonlar tüm hastaların %80' inden fazlasını oluşturmaktadır.

Genetik mutasyon analizleri yapılmış, AAA tanılı hastalarımız ile gerçekleştirdiğimiz retrospektif çalışmamız ile bölgemiz mutasyon analizlerinin birçok çalışma ile benzerlik göstermediğini belirlemiş, bölgemizde AAA tanılı hastalarımızda akraba evliliği oranının birçok çalışmadan yüksek olduğunu bulmuş ve bunu coğrafi farklılığın bir getirisi olabileceğini düşünmüş bulunmaktayız.

Amiloidoz birçok çalışmaya göre çalışmamızda düşük oranda saptandı, bu durum hastalarımızın düzenli ilaç kullanımı, hastalık kontrollerinin düzenli yapılmasına bağlandı. Amiloidoz gelişen hastalarda ilaç uyumunun iyi olmaması da bu düşüncemizi destekledi.

Hastaların klinik izleminde oldukça önemli bir yeri olan genetik mutasyon analizlerinin önemini biz de ortaya koymuş ve M694V gen mutasyonu olan bireylerde klinik seyrin diğer genetik mutasyon analizleri ile birçok yönden farklılık gösterdiğini saptadık. M694V gen mutasyonu olan bireylerin diğer gruplara göre daha ciddi klinik seyirinin olabileceğine çalışmamız ile dikkat çekmek istemekteyiz



## 12. KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct 15;61(10):1447-53.
2. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease). New York: Elsevier North-Holland; 1981. p. 5–14.
3. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (AAA) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473–83.
4. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al, for the Turkish AAA Study Group. Familial Mediterranean fever (AAA) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 1–11.
5. Cobankara V, Fidan G, Turk T, Zencir M, Colakoglu M, Ozen S. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 Suppl 34: S27–30.
6. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 2005; 55: 311–4.
7. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News* 2008; 156: 105–11.
8. Medlej-Hashim M, Serre JL, Corbani S, Saab O, Jalkh N, Delague V, et al. Familial Mediterranean fever (AAA) in Lebanon and Jordan: a population genetics study and report of three novel mutations. *Eur J Med Genet* 2005; 48: 412–20.
9. Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N, et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet* 2006; 49: 481–6.
10. Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Tutar E, Guriz H, Elhan AH, et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study. *Rheumatol Int* 2007; 27: 517–22.
11. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, et al. A single testing of serum amyloid A levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 182–8.
12. Kasapçopur, Ö. and N. Arısoy, Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 2006. 41(1).

13. Tunca, M. and P. Ataca, Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında son 10 yıl ve Türk Araştırmacıların katkısı: Saptamalar ve öneriler. RAED Dergisi, 2013. 5(1): p. 25-28.
14. The International AAA Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90(4): 797–807.
15. French AAA Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17(1): 25–31.
16. Cobankara V, Balkarli A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pam Med J* 2011; 4(2): 86–98.
17. Dundar M, Emirogullari EF, Kiraz A, Taheri S, Baskol M. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep* 2011; 38(8): 5065–9.
18. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther.* 2014 Sep 27;16(5):439.
19. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (AAA) in Turkey: results of a nation wide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(1): 1–11.
20. Aladag A, Comlekoglu ME, Dundar M, Gungor MA, Artunc C. Effects of soldering and laser welding on bond strength of ceramic to metal. *J Prosthet Dent* 2011; 105(1): 28–34.
21. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; 26(6): 489–96.
22. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10): 1879–85.
23. Livneh, A., et al., Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 1997. 40(10): p. 1879-1885.
24. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009; 48(4): 395–8.
25. Livneh, A., et al., Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 1994. 37(12): p. 1804-1811.
26. Shohat, M. and G.J.J.G.i.M. Halpern, Familial Mediterranean fever—a review. 2011. 13(6): p. 487.
27. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Koné-Paut I, Woo P, Doglio M, Amaryan G et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisations (PRINTO); Eurofever

- Project. Performance of Different Diagnostic Criteria for Familial Mediterranean Fever in Children with Periodic Fevers: Results from a Multicenter International Registry. *J Rheumatol.* 2016 Jan;43(1):154-60.
28. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, Kasapçopur O, Elhan AH, Doganay B, Ekim M, Kara N, Uncu N, Bakkaloglu A. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Apr;48(4):395-8.
  29. Steiner AA, Chakravarty S, Rudaya AY, Herkenham M, Romanovsky AA. Bacterial lipopolysaccharide fever is initiated via Toll-like receptor 4 on hematopoietic cells. *Blood* 2006; 107(10): 4000–2.
  30. Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res* 2004; 10(4): 201–22.
  31. Creagh EM, O’Neill LA. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that cooperate in innate immunity. *Trends Immunol* 2006; 27(8): 352–7.
  32. Dinarello CA. Unraveling the NALP-3/IL-1beta inflammasome: a big lesson from a small mutation. *Immunity* 2004 Mar; 20(3): 243–4.
  33. Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(1): 86–98.
  34. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77(4): 268–97.
  35. Guz G, Kanbay M, Ozturk MA. Current perspectives on familial Mediterranean fever. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(3): 309–15.
  36. Bertin J, DiStefano PS. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 2000; 7(12): 1273–4.
  37. Brydges S, Kastner DL. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 305: 127–60.
  38. Richards N, Schaner P, Diaz A, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276(42): 39320–9.

39. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. Targeted disruption of pyrin, the AAA protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003; 11(3): 591–604.
40. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(26): 9982–7.
41. Yu JW, Wu J, Zhang Z, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ* 2006; 13(2): 236–49
42. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever – a review. *Genet Med* 2011; 13(6): 487–98.
43. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2006; 33(6): 1089–92.
44. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351(9103): 659–64.
45. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG* 2001; 108(4): 403–7.
46. Toubi E, Gershoni-Baruch R, Kuten A. Cisplatin treatment triggers familial Mediterranean fever attacks. *Tumori* 2003; 89(1): 80–1.
47. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009; 76(3): 227–33.
48. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (AAA) in Turkey: results of a nation wide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(1): 1–11.
49. Cobankara V, Balkarli A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pam Med J* 2011; 4(2): 86–98
50. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; 26(6): 489–96.
51. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009; 76(3): 227–33.
52. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med* 2011; 13(3): 263–9.
53. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (AAA). *QJM* 1997; 90(10): 643–7.

54. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21(9): 1708–9.
55. Akse-Onal V, Sag E, Ozen S, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with AAA: are we doing better? *Eur J Pediatr* 2010; 169(8): 971–4.
56. Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, et al. Familial Mediterranean fever (AAA) with proteinuria: clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients. *J Rheumatol* 2013; 40(12): 2083–7.
57. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24(2): 323–7.
58. Tekin M, Yalcinkaya F, Tumer N, Cakar N, Kocak H. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: a pathogenetic relationship? *Clin Rheumatol* 1999; 18(6): 446–9.
59. Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet* 2000; 355(9201): 378–9.
60. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27(2): 67–72.
61. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26(3): 612–27.
62. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26(4): 890–7.
63. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(6): 746–50.
64. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(1): 79–81.
65. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4): 509–14.
66. Tunca M, Kirkali G, Soy Turk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet* 1999; 353(9162): 1415.
67. Balat A, Islek I, Cekmen M, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with familial Mediterranean fever. *J Paediatr Child Health* 2006; 42(5): 240–3.



68. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(4): 677–82.
69. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16(6): 721–4.
70. Notarnicola C, Didelot MN, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun* 2002; 3(1): 43–5.
71. Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med* 2005; 201(9): 1355–9.
72. Koklu S, Ozturk MA, Balci M, Yuksel O, Ertenli I, Kiraz S. Interferon-gamma levels in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine* 2005; 72(1): 38–40.
73. Basar O, Ozturk MA, Koklu S, et al. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine* 2007; 74(1): 52–5.
74. Pras E, Livneh A, Balow JE, Jr., Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998; 75(2): 216–9.
75. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 58(5): 1516–20.
76. Dode C, Andre M, Bienvenu T, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8): 2181–8.
77. Sinha A, Waterham HR, Sreedhar KV, Jain V. Novel mutations causing hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Indian Pediatr* 2012; 49(7): 583–5.
78. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: 13602.
79. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135(1): 98–101.

80. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 287(25): 1302
81. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291(18): 932–4.
82. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Yuksel S, Acar B, Gokmen D, Ekim M. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2006; 25(2): 149–52.
83. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37(12): 1804–11.
84. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314(16): 1001–5.
85. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992; 60(4): 418–22.
86. . Keven K, Sengul S, Kutlay S, et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc* 2004; 36(9): 2632–4.
87. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173(3): 699–703.
88. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(26): 43–4.
89. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1997; 36(9): 1005–8.
90. Tunca M, Akar S, Soy Turk M, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(34): 37–40.
91. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicine-

- resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(34): 41–4.
92. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine* 2008; 75(4): 504–5.
93. Onat AM, Ozturk MA, Ozcakar L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial mediterranean Fever. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211(1): 9–14.
94. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jul 5;7(8):469-78.
95. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN, Yuce S, Kallinich T, Bilginer Y, Kastner D, Carmona L. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):644-51.
96. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18:853-859.
97. Mansour I, Delague V, Cazeneuve C, et al. Familial Mediterranean fever in Lebanon: mutation spectrum, evidence for cases in Maronites, Greek orthodoxes, Greek catholics, Syrians and Chiites and for an association between amyloidosis and M694V and M694I mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:51-55.
98. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995;55:311-314.
99. Dunder M, Emirogullari EF, Kiraz A, et al. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep* 2011;38:5065-5069.
100. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Turkish AAA Study Group. Familial Mediterranean fever (AAA) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
- 101.. Turkish AAA Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey; Results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1-11.
- 102.Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H, et al. Familial Mediterranean fever in children: The expanded clinical profile. *QJM* 1999;92:309-318.
- 103.Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol Suppl* 1992;35:1-9.

- 104.Mimouni A, Magal N, Stoffman N, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics* 2000;105:E70
- 105.Abuhandan M, Kaya C, Güzelçiçek A. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi.*Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42 (1): 61-65.
- 106.Solak M, Yıldız H, Köken R, et al. Ailevi Akdeniz ateşi ön tanısı alan 165 olgunun MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:117-122.
107. Yalçınkaya E, Güran Ş, Nas B, ve ark. Ailesel Akdeniz ateşi ön tanısı alan olgularda MEFV gen analiz sonuçlarının önemi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2006;1:19-24.
108. Evliyaoğlu O, Bilici S, Yolbaş İ, ve ark. Diyarbakır yöresi ailevi Akdeniz ateşli çocuklarda MEFV gen mutasyon sıklıkları. *Dicle Tıp Dergisi* 2009;36:80-84.
- 109.Saatçi U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Arslan S (1997) Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 156:619–623
- 110.Yalçınkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, Taotan H, Koçak H, Ozkaya N, Elhan AH (2000) Genotype– phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 39:67–72.
- 111.Ertekin V, Selimoğlu MA, Pirim I (2005) Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int* 47:640–644
- 112.Sayarlioğlu M, CeXe A, Inanc M, Kamali S, Dalkilic E, Gul A, Ocal L, Aral O, Konice M (2005) Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract* 59:202–205
- 113.Ureten K, Gönülalan G, Akbal E, Güneş F, Akyürek O, Ozbek M, Oztürk MA. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int.* 2010 May;30(7):911-5.
- 114.Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında ailevi Akdeniz ateşi hastalığı ve amiloidoz. *Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003;12(1):1-7.

115. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314(16):1001-5.
116. Battal F, Silan F, Topaloğlu N, et al. The MEFV gene pathogenic variants and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever in the Çanakkale population. *Balkan J Med Genet* 2017;19:23-8.
117. Kosan C, Diri N, Cayir A, Turan MI. Clinical Profile of Familial Mediterranean Fever in a Paediatric Population in Eastern Turkey. *West Indian Med J* 2015;65:281-6.
118. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int* 2014;34:207-12.
119. Wilson M, Abou-Elalla AA, Zakaria MT, et al. Serum Amyloid A Type 1 Gene Polymorphism in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever. *Pathobiology* 2016;83:295-300.
120. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1986 Apr 17;314(16): 1001-5.
121. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97(1):133e44.
122. Holzinger D, Kessel C, Omenetti A, Gattorno M. From bench to bedside and back again: translational research in autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(10):573e85.
123. Rowczenio DM, Trojer H, Omoyinmi E, Arostegui JI, Arakelov G, Mensa-Vilaro A, et al. Brief report: association of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with gonosomal mosaicism of a novel 24-nucleotide TNFRSF1A deletion. *Arthritis Rheum* 2016;68(8):2044e9.
124. Caminero A, Comabella M, Montalban X. Role of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and TNFRSF1A R92Q mutation in the pathogenesis of TNF receptor-associated periodic syndrome and multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2011;166(3):338e45.
125. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at

- presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;71(12):2035e43.
126. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum* 2013;65(4):1116e21.
127. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):678e85.
128. Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015;74(9):1636e44.
129. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, Singh H, He DY, Muenz LR, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012;64(3): 908e13.
130. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(10): 1597e600.
131. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the eurofever registry. *Arthritis Rheum* 2016;68(11):821e30.
132. Munoz MA, Jurczyk J, Mehr S, Chai RC, Arts RJW, Sheu A, et al. Defective protein prenylation is a diagnostic biomarker of mevalonate kinase deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):873e5.
133. van der Burgh R, Pervolaraki K, Turkenburg M, Waterham HR, Frenkel J, Boes M. Unprenylated RhoA contributes to IL-1 $\beta$  hypersecretion in mevalonate kinase deficiency model through stimulation of Rac1 activity. *J Biol Chem* 2014;289(40): 27757e65.
134. Simon A, Drewe E, van der Meer JW, Powell RJ, Kelley RI, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(5):476e83.
135. Kosan C, Diri N, Cayir A, Turan MI. Clinical Profile of Familial Mediterranean Fever in a Paediatric Population in Eastern Turkey. *West Indian Med J* 2015;65:281-6.

136. Majeed HA, Rawashdeh M, El Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos, Shahin M. Familial Mediterranean fever in children: the expanded profile. *Q J Med* 1999;92:309-18.
137. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M et all. Genotype-phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever:evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatol* 2000;39:67-72.
- 138.Topaloğlu R, Özaltın F, Yılmaz E. E148Q is a disease causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann. Rheumatic Dis.* 2004 Sep. 30.
139. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey; Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine* 2005;84:1-111.
140. Özdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, Candan F, Koksall B, Sümer H, İcagasioğlu D, Uslu A, Yıldız F, Arslan S, Çetinkaya S, Citli S, Öztemur Z, Kayataş M. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Mol Biol Rep.* 2011; 38(5): 3195-200.
- 141.Akın H, Onay H, Türker E, Coğulu O, Özkınay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean Fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep.* 2010; 37(1): 93-8.
142. Çağlayan AO, Demiryılmaz F, Özyazgan İ, Gümüş H. MEFV gene compound heterozygous mutations in Familial Mediterranean Fever phenotype: a retrospective clinical and molecular study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(8): 2520-3.
- 143.Erden G, Bal C, Torun OG, Uğuz N, Yıldırımkaaya MM. Evaluating the frequency of MEFV gene in a group of patients with a prediagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2008; 65(1):1-5.
- 144.Yeşilada E, Savacı S, Yüksel Ş, Gülbay G, Otlı G, Kaygusuzoğlu E. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Düşünölen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları. İnönü Üniversitesi Tıp Faköltesi Dergisi 2005; 12(4): 235-238.
- 145.Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population of Familial Mediterranean Fever: a review. *Eur J Hum Genet,* 2007; 15(9): 911-6
146. Evliyaoğlu O, Bilici S, Yolbaş İ, Kelekçi S, Şen V. Diyarbakır yöresi Ailevi Akdeniz Atesli çocuklarda MEFV gen mutasyon sıklıkları 2009; 36(2): 80-84.
147. Masters SL, Lagou V, Jéro I, et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med* 2016;8:332ra45.

148. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003;11:591-604.
149. Doğan HO, Koca Y, Erden G, Karaaslan Y, Bozat H. Evaluating MEFV mutation frequency in Turkish familial Mediterranean fever suspected patients and gender correlation: a retrospective study. *Mol Biol Rep*. 2012;39(5):6193-6.
150. Ülgenalp A. DEGETAM'a Yönlendirilen Hastalardaki MEFV Geni Mutasyonlarının Dağılımı Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Dergisi 2009;23(2):53-8.
151. Jarjour RA. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep* 2010;37(1):1-5.
152. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jan;84(1):1-11.
153. Migita K, Agematsu K, Yazaki M, Nonaka F, Nakamura A, Toma T, Kishida D, et al. Familial Mediterranean fever: genotype-phenotype correlations in Japanese patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014 May;93(3):158-64.
154. Onen F, Sumer H, Turkay S, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S31-33.
155. Yalcinkaya F, Çakar N, Acar B, et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study. *Rheumatol Int* 2007;27:517-522.
156. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, et al. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61:79-81.
157. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:746-750
158. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar 5, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202708
159. Onen F, Sumer H, Turkay S, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S31-33.



160. akmak E, Ece A, Keleki S, Yolbaş İ, Gneş A, şen V. Ailesel Akdeniz ateşli çocuklarda atak sırasındaki ve ataksız dönemdeki akut faz yanıtlarının karşılaştırılması. Journal of Clinical and Experimental Investigations.2013; 4 (2): 213-218.
161. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998;351(9103):659-64

