

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ ÇOCUK NEFROLOJİ VE
ROMATOLOJİ BİLİM DALI'NDA TAKİP EDİLEN AİLEVİ AKDENİZ
ATEŞİ (FMF) HASTALARINDAKİ FENOTİP – GENOTİP İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa Burak SEVEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Oğuz SÖYLEMEZOĞLU

ANKARA
KASIM 2016

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ ÇOCUK NEFROLOJİ VE
ROMATOLOJİ BİLİM DALI'NDA TAKİP EDİLEN AİLEVİ
AKDENİZ ATEŞİ (FMF) HASTALARINDAKİ FENOTİP –
GENOTİP İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa Burak SEVEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Oğuz SÖYLEMEZOĞLU

ANKARA
KASIM 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük katkıları bulunan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tezimin hazırlanmasında emeği geçen hocam Prof. Dr. Oğuz Söylemezoğlu'na, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nın içten ortamında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Necla Buyan, Prof. Dr. Sevcan Bakkaloğlu Ezgü, Doç. Dr. Kibriya Fidan ve uzmanlık eğitimim boyunca iyi ve kötü günlerimi paylaştığım çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan eğitimimize katkıda bulunan, tecrübelerini bizimle paylasan ve başasistanlığım süresince her türlü sıkıntıda yanımda olan Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aysun Bideci'ye ve tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bu süreçte her zaman bana destek olan, özveride bulunan, sabır gösteren eşim Ayça'ya annem, babam, kardeşim, teyzem ve enişteme bana verdikleri moral ve çalışma gücünden dolayı teşekkür ederim.

Kasım 2016

Dr. Mustafa Burak SEVEN

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	
İçindekiler	
Tablolar Listesi	
Şekiller Listesi	
Resimler Listesi	
Grafikler Listesi	

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	4
2.2. Tarihçe	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Genetik	7
2.4.1. Diğer Genetik faktörler	11
2.5. Etyopatogenez	12
2.5.1. Bozulmuş Pyrin (Marenostrin) sentezi	12
2.5.2. Lipokortin bozukluğu ve FMF	15
2.5.3. Lipooksijenaz yolu ve FMF	15
2.5.4. Katekolamin metabolizma bozukluğu ve FMF	16
2.5.5. C5a inhibitör proteininin yetersizliği	17
2.5.6. Diğer Hipotezler	18
2.6. Tanı	19
2.6.1. FMF tanı kriteri (Sohar ve arkadaşları, 1967)	20
2.6.2. Tel Hashomer Kriterleri (1997)	20
2.6.3. Livneh Kriterleri (Livneh ve Arkadaşları, 1997)	21
2.6.4. Genetik Mutasyonların Tanıda Kullanımı	22
2.6.5. Pediatrik Populasyonda Tanı Kriterlerinin kullanımı	24
2.6.6. FMF Ağırlık Skorlaması	26
2.7. Klinik Özellikler	27

2.7.1. Ateş	29
2.7.2. Peritonit	29
2.7.3. Eklem Tutulumları	31
2.7.4. Myalji	33
2.7.5. Plörezi	34
2.7.6. Perikardit	34
2.7.7. Erizipel benzeri Eritem ve diğer cilt lezyonları	35
2.7.8. Akut Skrotum	35
2.7.9. Nörolojik tutulum	36
2.7.10. Splenomegali, hepatomegali	36
2.7.11. Pelvik tutulum	36
2.8. Amiloidoz	37
2.8.1. Amiloidoz Dışı Glomerulopatiler:	39
2.9. Diğer inflamatuvar hastalıklar ile beraberlik	39
2.9.1. Henoch-Schönlein purpurası (HSP)	39
2.9.2. Poliarteritis Nodosa (PAN)	40
2.9.3. Behçet Hastalığı	40
2.10. Ayırıcı Tanı	40
2.11. Laboratuvar	43
2.12. Tedavi	44
2.12.1. Kolşisin	45
2.12.2. Kolşisinin Tarihçesi	45
2.12.3. Kolşisinin etki mekanizması ve farmakokinetik özellikleri	46
2.12.4. FMF Hastalığında Kolşisin Kullanımı ve Dozajı	47
2.12.5. Amiloidoz ve Kolşisin Kullanımı	49
2.12.6. İlaç Yan Etkileri	49
2.12.7. Kolşisin Kullanan FMF Hastasının izlenmesi	51
2.12.8. Diğer Tedavi yöntemleri	51
3. MATERYAL METOD	53
3.1. İstatistiksel Analiz	54
4. BULGULAR	55

4.1. Demografik Özellikler	55
4.2. Başvuru Özellikleri	57
4.3. Klinik Özellikler	60
4.4. Demografik, Genetik ve Klinik Özelliklerin Birbirine olan etkisi	69
4.5. Sık Görülen MEFV Mutasyonlarının Fenotipe Etkisi	79
4.5.1. M694V İçin Genetik Mutasyona Göre Bölge Dağılımları	79
4.5.2. M694V mutasyonu saptanan hastaların genotip-fenotip ilişkisi	80
4.5.3. E148Q mutasyonu saptanan hastaların genotip-fenotip ilişkisi	83
4.5.4. M680I mutasyonu saptanan hastaların genotip-fenotip ilişkisi	86
4.5.5. V726A mutasyonu saptanan hastaların genotip-fenotip ilişkisi	88
5. TARTIŞMA	91
6. SONUÇLAR	106
7. ÖZET	108
8. ABSTRACT	109
9. KAYNAKLAR	110

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Tel Hashomer Kriterleri (1997)	20
Tablo 2. Livneh Kriterleri (Livneh ve Arkadaşları, 1997)	21
Tablo 3. Klinik FMF kriterlerini karşılamayan fakat FMF şüphesi olan hastalarda genetik mutasyonların kullanımı(168)	23
Tablo 4. Türk FMF Pediatrik kriterleri Yalçınkaya ve Ark. (2009)	24
Tablo 5. PRAS Hastalık Ağırlık Skorlaması Pras ve ark.	26
Tablo 6. Semptomlara göre FMF hastalarında ayırıcı tanı	41
Tablo 7. Periyodik Ateş Sendromlarının Karşılaştırılması	42
Tablo 8. Laboratuvar tetkiklerinin Duyarlılık ve Özgüllüklerinin karşılaştırılması	44
Tablo 9. Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Kolşisin Doz Ayarlanması	50
Tablo 10. Hastaların şikayet başlama, başvuru ve tanı alma yaşlarının değerlendirilmesi	55
Tablo 11. Hastalarımızın cinsiyet dağılımı	55
Tablo 12. Aile öyküsü olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	56
Tablo 13. Bölgelere göre başvuru sayıları	57
Tablo 14. Hastaların tanı alışı şekilleri	58
Tablo 15. Şikayetlerin başlangıcı ile tanı koyulması arasında geçen sürenin değerlendirilmesi	58
Tablo 16. Poliklinik başvurusu ile tanı arasındaki süre	59
Tablo 17. Atak Sıklığına Göre Dağılımlar	60
Tablo 18. Hastalarda atak süresinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi	60
Tablo 19. Atak Süresine Göre Dağılımlar	61
Tablo 20. Hastaların MEFV mutasyonlarının Alellere dağılımı	61
Tablo 21. Hastaların Saptanan Mutasyonlara Göre Oranları	63
Tablo 22. Klinik Bulguların dağılımı	64
Tablo 23. Hastaların Kolşisin Cevabına Göre Dağılımları	64
Tablo 24. Hastalarda tedavi edici Kolşisin Dozu Tanımlayıcı İstatistikleri	65
Tablo 25. Ağırlık Skorlaması İçin Tanımlayıcı İstatistikleri	65

Tablo 26. Ağırlık Skorlaması İçin Dağılımlar	65
Tablo 27. Başvuru Yılları ile Skor ve Tanı Gecikmesi Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi	66
Tablo 28. Başvuru Tarihi ile hastalık skoru Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	67
Tablo 29. Ek vaskülit veya diğer Romatolojik hastalık Olma Durumu	68
Tablo 30. Ek vaskülit veya diğer Romatolojik Hastalıklara Göre Dağılımlar	68
Tablo 31. Amiloidozis Görülme Durumlarına Göre Dağılımlar	68
Tablo 32. Cinsiyet ile Semptomlar Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	69
Tablo 33. Aile Öyküsü ile Başlama Yaşı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	69
Tablo 34. Aile Öyküsü ile Semptomlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	70
Tablo 35. Aile Öyküsü ile Skor ve Tanı Gecikmesi Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi	70
Tablo 36. Aile Öyküsü ile Genetik Mutasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	71
Tablo 37. Genetik Mutasyon ile Başlangıç Yaşı Arasındaki Farklılığın İncelenmesi	71
Tablo 38. Genetik Mutasyon ile Tanı Gecikmesi Arasındaki Farklılığın İncelenmesi	72
Tablo 39. Genetik Mutasyon ile Atak Süresi Arasındaki Farklılığın İncelenmesi	72
Tablo 40. Genetik Mutasyon ile Atak Sıklığı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	73
Tablo 41. Ağırlık Skoru ile Tanı Gecikmesi, Atak Süresi Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi	73
Tablo 42. Ağırlık Skoru ile Genetik Mutasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	74
Tablo 43. Ateş Semptomu Görülme Durumu ile Tanı Gecikmesi, Skor Arasındaki Farklılığın İncelenmesi	74
Tablo 44. Ateş Semptomu Görülme Durumu ile Genetik Mutasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	75
Tablo 44. Karın Ağrısı Semptomu Görülme Durumu ile Tanı Gecikmesi, Skor Arasındaki Farklılığın İncelenmesi	75
Tablo 45. Karın Ağrısı Semptomu Görülme Durumu ile Genetik Mutasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	75

Tablo 46. Artralji Semptomu Görülme Durumu ile Tanı Gecikmesi ve Skor Arasındaki Farklılığın İncelenmesi	76
Tablo 47. Artralji Semptomu Görülme ile Genetik Mutasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	76
Tablo 48. Artrit Semptomu Görülme Durumu ile Tanı Gecikmesi ilişkisinin İncelenmesi	77
Tablo 49. Artrit Semptomu Görülme Durumu ile Genetik Mutasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	77
Tablo 50. Göğüs Ağrısı ile Tanı Gecikmesi, Skor Arasındaki ilişkisinin İncelenmesi	78
Tablo 51. Göğüs Ağrısı ile Genetik Mutasyon Şekli Arasındaki İlişkinin incelenmesi	78
Tablo 52. M694V mutasyonu saptanan hastaların bölgesel dağılımı	79
Tablo 53. M694V mutasyonu saptanan hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi	80
Tablo 54. M694V İçin Genetik Mutasyon İle Hasta Özellikleri Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi	81
Tablo 55. M694V İçin Genetik Mutasyon İle Klinik Özellikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	82
Tablo 56. E148Q İçin Genetik Mutasyon İle Hasta Özellikleri Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi	83
Tablo 57. E148Q İçin Genetik Mutasyon İle Hasta Özellikleri Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi	84
Tablo 58. E148Q İçin Genetik Mutasyon İle Klinik Özellikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	85
Tablo 59. M680I İçin Genetik Mutasyon İle Hasta Özellikleri Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi	86
Tablo 60. M680I İçin Genetik Mutasyon İle Hasta Özellikleri Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi	87
Tablo 61. V726A İçin Genetik Mutasyon İle Hasta Özellikleri Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi	88

Tablo 62. V726A İçin Genetik Mutasyon ve Hasta zellikleri ilişkisinin İncelenmesi	89
Tablo 63. V726A için genetik mutasyon ile semptomlar arasındaki ilişkinin incelenmesi	90



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kromozom kısa kolundaki MEFV gen lokasyonu	8
Şekil 2. MEFV Geninde tanımlanan mutasyonlar	9
Şekil 3. Normal ve Mutant alellerin pyrin üzerinden inflamasyona etkisi	14
Şekil 4. C5a inhibisyonunun aksaması ve artmış inflamasyon yanıtının oluşumu	18
Şekil 5. Kolşisinşın Biyokimyasal Görünümü	46



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Etkilenen Toplumların 19. ve 20.yüzyıldaki göçleri	6
Resim 2. Pyrin (Marenostrin) Proteininin yapısı	13



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Şikayetlerin başlama yaşına göre gruplar ve gruplardaki kız erkek oranları	56
Grafik 2. Mutasyon Saptanan Alellerin Dağılımı	62



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) çocukluk çağında sık görülen tekrarlayan ataklar ile seyreden ateş, akut karın ağrısı, artralji, artrit, plörit ve perikardit ile seyreden, otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır (1).

FMF Doğu Akdeniz kıyılarında yaşayan topluluklar olan Yahudiler, Türkler, Ermeniler, Araplar ve Kuzey Afrikalı Seferdik Yahudiler (Endülüs, İspanya) sık görülür (1). Akdeniz kıyısında yaşayan popülasyonlarda taşıyıcılık oranları 1/3-1/5 gibi oldukça yüksek sıklıkta saptanmıştır (2) FMF Hastalığının sıklığı dünya genelinde büyük farklılıklar göstermektedir. Literatürde bakılan popülasyonlarda 1/250 ile 1/73000 arasında sıklık değerleri bildirilmiştir. Türk FMF çalışma grubunun istatistiklerine göre hastalığın görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 gibi yüksek değerlerdedir (1). Yurdumuzun çeşitli yörelerinde FMF mutasyon tiplendirmesi ve taşıyıcılık sıklığı üzerine yapılan çalışmalarda yalnız Akdeniz bölgesinde değil diğer yörelerde de FMF hasta ve taşıyıcılarının bulunduğu bildirilmiştir.

Hastalık ilk olarak 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından, 16 yaşında tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan Yahudi bir kızda “paroksismal bir hastalık” olarak tanımlanmıştır. İlk tanımlanan olgudan sonra, 1945 yılında Siegal, kendisinde ve New York’ta yaşayan 10 Aşkenazi Yahudi’inde aynı tablonun olduğunu saptamış ve bu olguları “benign paroksismal peritonit” olarak yayınlamıştır. 1952 yılında ilk kez, Fransız Mamou ve Cattan tarafından hastalığın ailesel olduğu ve FMF’li hastalarda amiloidoz gelişebileceği bildirilmiştir. “Ailevi Akdeniz Ateşi” tanımı ise, 1955 yılında Heller ve arkadaşları

tarafından kullanılmıştır. 1970 yılında kolşisinin FMF’da etkin bir ilaç olduğu ve ilaca alınan cevabın tanıyı desteklemekte yardımcı olduğu saptanmıştır (4,7). 1997 yılında birbirinden farklı iki grup bu hastalıktan sorumlu olan MEFV(MEditerranean FeVer kısalmasıdır) genini tanımlamışlardır. Bu genin tanımlanması hastalığın anlaşılması ve tedavisinde dönüm noktası olmuştur (2, 3).

MEFV geni 16. Kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. 10 eksondan oluşan MEFV geni 781 aminoasitten oluşan 12.6 kilodalton ağırlığında bir proteini kodlamaktadır. Bu proteinin anti inflamatuvar yolakta etkin olduğunu düşünülmektedir. MEFV mutasyonu sonucu Pyrin ismi verilen bu proteinin sentezi bozulur ve bu durum ataklar şeklinde artmış bir inflamatuvar yanıtı neden olur (3) Normalde bu proteinin enflamasyonda rolü olan bazı sitokinler ve apoptozisten sorumlu bazı sinyal molekülleri ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. FMF’da MEFV geni mutasyona uğrayınca hem enflamasyonda rolü olan sitokinler uyarılır hem de apoptozis baskılanır, dolayısıyla ufak bir uyarı da artan inflamatuvar yanıt ataklara neden olur. Günümüzde ise Genetik çalışmaların ilerlemesi ile FMF ile ilişkili 50’nin üzerinde genetik mutasyon bildirilmiştir (4). Son zamanlarda saptanan genetik mutasyonların hastalığın klinik özelliklerine etkisi olup olmadığı yaygın olarak araştırılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda bazı genetik mutasyonlarda FMF hastalığının ağırlığı, başlangıç yaşı, amiloidoz gelişimi, artrit ve plörezi sıklığının anlamlı düzeyde olduğu bildirilmiştir (124).

Dewalle ve arkadaşları Yahudi toplumlarında hastalığın ağır seyretmesinin M964V mutasyonları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Arap toplumunda hastalığın daha hafif seyretmesinin de M694V mutasyonunun yaygın olmaması ile ilintili olduğu savunulmuştur (5, 6, 7). FMF'nin ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bilinmektedir, taşıyıcılık oranı farklı çalışmalarda farklı bildirilmiştir, genel bilgi %15-34 arasına olduğudur (8, 9, 10). Hastalık tipik olarak tekrarlayan ateş ve peritonit, artrit, plörit gibi poliserözit atakları ile karakterizedir. Daha seyrek olarak perikardit, orşiepididimit, miyozit, menenjit gibi ataklar da görülebilir. Atak süresi kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama atak süresi 12-96 saattir (8-11).

Çocukluk çağında sık görülen ataklar ile seyreden akut karın ağrısı, artralji, artrit, plörit ve perikardit ile seyreden bir hastalık olan Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) genellikle çocukluk çağında tanı almaktadır. Tanı açısından ataklar ile semptomların görülmesi ve klinik semptomlar yönlendirici olsada özellikle son yıllarda yeni saptanan gen mutasyonlarında eklenmesiyle hastalarda tanı açısından genetikte önemli bir yere sahip olmuştur. Literatürde FMF ile ilişkilendirilmiş 50 den fazla gen mutasyonu bildirilmiş olup her geçen gün bu sayı artmaktadır.

Bizim bu çalışmamızdaki amacımız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı'nda 2006 ile 2016 yılları arasında görülen FMF hastalarının Demografik özellikleri, FMF gen mutasyon dağılımları, gen mutasyon dağılımının semptomların ağırlığına, atak sıklığına, tedavi cevabına, hastalığın başlangıç yaşına ve diğer romatolojik hastalıkların eşlik etmesi üzerine etkisine bakmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tekrarlayan ataklar ile seyreden, ataklar sırasında ateş, peritonit, plörit, tek yada çoklu eklem tutulumunun olduğu artralji ve artrit ve/veya gelip geçici özellikte deri döküntüleri ile seyreden otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. FMF hastalarında atak sıklığı net olmamakla beraber birkaç kaç saatten birkaç günden yılda bire kadar değişebilmektedir. Ataklar genelde 12 96 saat kadar sürer hastalık genetik olarak yaygın olduğu toplumlar olan Türk Ermeni Yahudi ve Arap toplumlarında dünya ortalamasına göre daha sık görülmektedir (1-4)

2.2. Tarihçe

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) ilk kez 1900'lü yılların başında bildirilmiştir. 1908'de Janeway ve Mosenthal tekrarlayan ateş yükseklikleri, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kız olguyu "*An unusual paroxysmal peritonitis*" adı ile tanımlamışlardır (5). 1945 yılında kendisi de bir FMF hastası olan Siegal S. tarafından klinik bulgular bir araya getirilerek hastalığın özellikleri tanımlanmış ve 'benign paroksismal peritonit' olarak adlandırılmıştır (6). 1951 yılında Mamau ve Kattan hastalığın ailesel geçiş gösterdiğini göstermiştir. Yine aynı bilim adamları tarafından FMF hastalığının amiloidoz ile olan ilişkisi gösterilmiştir. 1958 yılında İsrail kökenli araştırmacılar Sohar ve Heller 'in ayrıntılı çalışmaları hastalığın pek çok farklı yönünü ortaya koymuştur (5, 17, 18).

Literatürde bu hastalığa 'Familial paroxysmal polyserositis'(Siegal 1964), 'Recurrent hereditary polyserositis'(Barakat et. al.1986) gibi çeşitli isimler verilmesinin ardından hastalığın nihai ismi Heller 'in önerisi üzerine Akdeniz kökenli halklarda daha sık görüldüğü için **“Familial Mediterranean Fever”** olarak belirlenmiştir (1). 1972 yılında Goldfinger ve Özkan ve arkadaşları tarafından FMF hastalığının tarihçesindeki önemli noktalardan biri olan Kolşisinin tedavideki etkinliği gösterilmiştir (102). Bundan çeyrek asır sonra yine Goldfinger ve ekibi tarafından 1997 yılında MEFV geninin tanımlanması ile FMF hastalığının genetik gelişiminin önü açılmıştır.

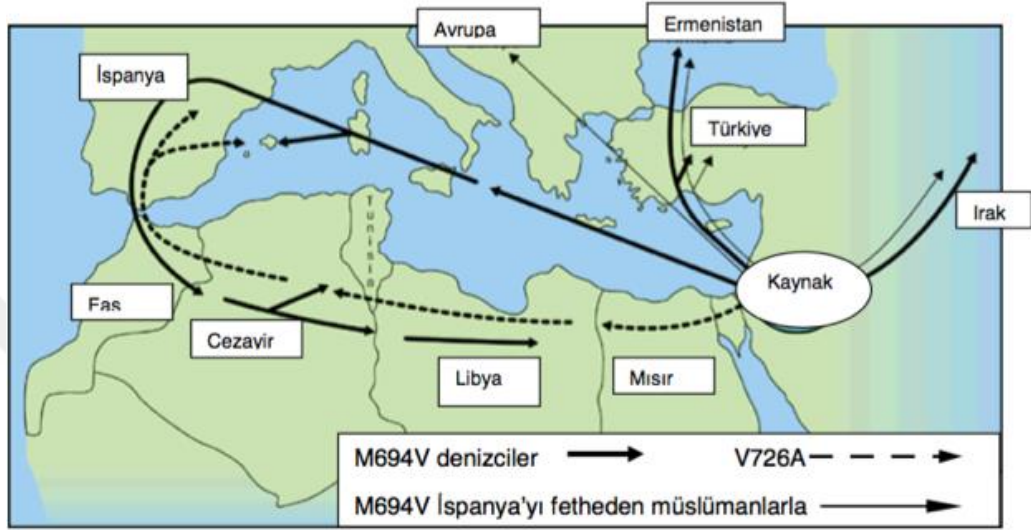
Ülkemizde FMF hastalığının ilk bildirimi 1946 yılında A. Marmaralı tarafından “Garip bir karın ağrısı sendromu” adıyla Türk Tıp Mecmuasında yayınlanmıştır.

2.3. Epidemiyoloji

FMF in en sık görüldüğü toplumlar Akdeniz kıyısında yaşayan Kuzey Afrikalı Yahudiler, Ermeniler, Türkler, Yunanistanlılar ve Araplardır. Fakat FMF hastalığı sadece bu toplumlarla sınırlı değildir. 19. ve 20.yüzyıldaki göçler (Resim 1) nedeniyle diğer Akdeniz popülasyonları: İtalyan, İspanyol, Portekiz, Fransız, Kıbrıs ve Yunan gruplarıdır. Ayrıca Kuzey Avrupa, Afganistan, Mısır, Macaristan, Lübnan, Avusturya, Çin ve Japonya’da da görülmektedir (64).

Halen Doğu Akdeniz kıyısında bulunan etnik gruplarda taşıyıcılık ve hastalık sıklığı belirgin olarak yüksektir. Ermeni popülasyonunda taşıyıcılık oranı

1/7 ve hastalık prevalansı 1/500 olarak bildirilmiştir (106) . Yahudi toplumunda ise köken bölgeye göre farklı sıklıklar bildirilmektedir. Taşıyıcılık Aşkenazi



Resim 1. Etkilenen Toplamların 19. ve 20.yüzyıldaki göçleri

Yahudilerinde 1/8 iken Hastalığın en şiddetli görüldüğü Kuzey Afrika kökenli olan Seferdik Yahudilerde 1/6 olarak bildirilmiştir. Yahudi popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarda taşıyıcı sıklığı 1/4 (Irak kökenli Yahudiler) e kadar bildirilmiştir (101).

Araplarda özellikle Fas, Tunus, Cezayir, Lübnan, Filistin, Libya, Mısır, Suriye ve Irak'taki ailelerde de sık bildirilmektedir (127).

FMF hastalığıyla ilgili Türkiye'den yapılan epidemiyolojik çalışmalarda taşıyıcılık 1/5 görülme sıklığı 1/1073 olarak bildirilmiştir (10,128).

Hastalığın Türkiye'deki sıklığının 1/1000 olduğu öngörülmektedir (19). Erkeklerde kadınlara oranla 1,5-2 kat fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (20). Türkiye için Söylemezoğlu ve arkadaşlarının 6 merkezde yaptığı çalışmada E/K oranını popülasyonda 1/1.16 olduğunu bildirmişlerdir (183). Özen ve

arkadaşlarının yaptığı 46.813 çocuğu içeren çalışmada, sadece daha önceden kesin FMF tanısı almış çocuklar göz önüne alındığında sıklık 2,8/10.000 olarak tespit edilmiştir.

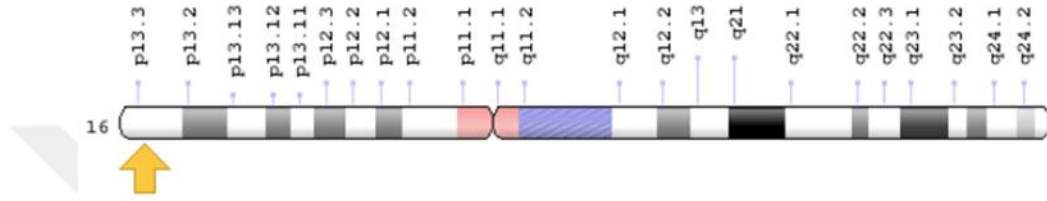
Olası FMF olarak değerlendirilen çocuklarda çalışma grubuna eklendiğinde sıklık 9,3/10.000 olarak bulunmuştur (22). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji bölümüne kayıtlı 933 çocuk hasta arasında da juvenil kronik arteritten sonra en sık görülen hastalık FMF olarak bildirilmiştir (23). Soylemezoglu ve Arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada sağlıklı kişilerde %8-10 arası taşıyıcılık mevcuttu (125). 2001 yılında yapılan bir çalışmada taşıyıcı oranının 1:5 olduğu bildirilmiştir (24).

Detaylı epidemiyolojik çalışmalara rağmen ülkemizde etnik dağılım üzerine yapılmış bir çalışma yoktur. Yapılan çalışmalara bakıldığında FMF hastalığından etkilenen popülasyonun Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, kökleri Ankara, Tokat, Sivas, Kayseri İç Anadolu; Kastamonu, Sinop gibi Batı Karadeniz; Gümüşhane, Giresun, Bayburt gibi Doğu Karadeniz; Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu'ya dayanan bireylerde daha sık olarak görülmektedir (10).

2.4. Genetik

FMF hastalığı genellikle otozomal resesif bir hastalık olarak geçmesine rağmen etkilenen kişiler iki alelin mutasyon özelliğini gösterebilir.1992 yılında Hastalık ile ilişkili olduğu saptanan MEFV geni iki farklı çalışma grubu tarafından (Uluslar arası FMF konsorsiyumu ve Fransız FMF konsorsiyumu) tarafından

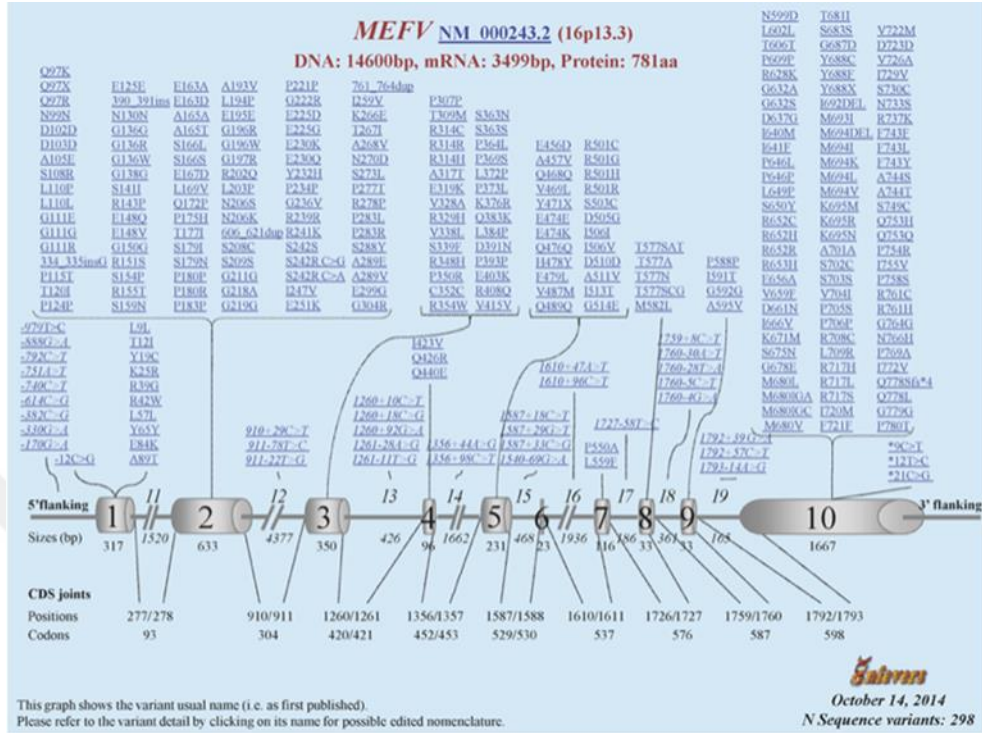
klonlanmış ve MEFV (MEditeraneanFeVer) geni olarak isimlendirilmiştir ve 1997 yılında yayınlanmıştır. MEFV geni 16. Kromozomun kısa kolunda (16 p 13.3) bulunan (Şekil 1)10 eksonluk bir gen olup 781 amino asitlik bir proteini kodlamaktadır (39,132).



Şekil 1. Kromozom kısa kolundaki MEFV gen lokasyonu

Günümüzde MEFV geninde hastalık ile ilgili 50’den fazla mutasyon saptanmıştır. Mutasyonlar 1,2,3,5 ve10. ekzonlar arasında dağılmıştır. MEFV geninde tanımlanmış mutasyonlardan 5’i (V726A, M694V, M694I, M680I ve E148Q) hastalığın sık görüldüğü Ermeni, Arap, Yahudi ve Türklerde tüm mutasyonların %75 - 85 ini oluşturur (112). Bu mutasyonların dördü 10. ekzonda iken (M694V, V726A, M694I, M680I), E148Q mutasyonu 2. ekzonda yer almaktadır (29). (Şekil 2).

M694V mutasyonu sıklıkla Yahudiler, Türkler ve Ermenilerde, M680I mutasyonu sıklıkla Ermenilerde, M694I mutasyonu Araplarda, E148Q mutasyonu ise sıklıkla Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda görülmektedir (3). Yılmaz ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı bir çalışmada Türk FMF hastalarında MEFV geninde en sık görülen mutasyonlar, M694V (%51.55), M680I (%9.22), E148Q (%3.55), V726A (%2.88), M694I (%0.44) olarak saptanmış ve Türk popülasyonunda FMF taşıyıcılığı %20 olarak bildirilmiştir (24).



Şekil 2. MEFV Geninde tanımlanan mutasyonlar

Bu mutasyonların için de M694V en sık görülen olup yapılan çalışmalarda %20 ila 65 oranında Sıklığı gösterilmiştir. Sadece tek alelade MEFV mutasyonu taşıyan kişilerde de fenotipik özellikler gösteren bir grup hasta mevcuttur (126). Bununla beraber FMF kriterlerine göre tanı alan ve tedaviden fayda gören hastalarında yapılan çalışmalarda %10 ila 20 sinde MEFV mutasyonu saptanamamıştır (74, 123).

Genotip Fenotip korelasyonu yapılan çalışmalarda M694V homozigot mutasyona sahip bireylerde artrit, renal amiloidoz, erizipel benzeri döküntü ve splenomegali daha sık bildirilmiş olup bu hastalarda atak sıklığı ve atak sırasında daha yüksek ateş olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak bu hastalarda atakları önlemek için daha yüksek doz kolşisin ihtiyacı olduğu da belirtilmektedir (74,76).Ancak ülkemizde Yalçinkaya ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları bir

çalışmada, Türklerde herhangi bir mutasyonun homozigot veya birleşik heterozigot taşıyıcılığının, hastalığın şiddeti ve amiloidoz gelişme riski ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Bir başka araştırmada Mustafa Tekin ve arkadaşları FMF hastalığına bağlı amiloidozu olan 18 hastanın hiçbirinde M694V homozigot mutasyonu saptanmamış, 11 hastada bir allele V726A mutasyonu bulmuştur, ayrıca bu çalışma ile aynı genotipten olan aile bireylerinin birinde amiloidoz gelişirken diğerinde gelişmeyebileceği de ortaya konulmuştur. Bu veriler ışığında mutasyonların amiloidoza yatkınlığı açıklamada mutasyon tipinin tek başına yeterli olmadığı, genetik analiz sonucuna bakılmaksızın tüm FMF hastaların amiloidoz açısından risk altında olduğu ve tedavi edilmeleri gerektiği söylenebilir şeklinde yorumlanmıştır (16,23,33-35,43, 44).

E148Q mutasyonu daha düşük penetransa sahiptir ve homozigot E148Q mutasyonu olan bireylerde hastalığın daha hafif seyrettiği ve amiloidozun nadir olduğu bildirilmiştir(131). Yine MEFV Geninde bir ya da hiç mutasyon içermeyen bireylerin her iki allele de mutasyon içeren bireylere göre hastalığı daha hafif geçirdiği bildirilmiştir(129). FMF hastalığı inkomplet penetrans ve değişken ekspresyon göstermekte olup MEFV geninde mutasyon saptanan bir kısım bireyde hastalık görünmeyebilir(134).

M694V mutasyonu kuzey Afrikalı Yahudilerin büyük bir kısmında pozitif olup daha yüksek amiloidoz sıklığı ile ilişkilidir (141). Aşkenazi Yahudileri, Dürziler ve Ermenilerde M694V mutasyonu daha düşük sıklıkta olup bu topluluklarda amiloidoz Sıklığı da düşüktür. Arap hastalarda 1yapılan çalışmada M694V homozigot mutasyona sahip olan bireylerin M694I homozigot mutasyon sahip olan bireylere göre hastalığı daha ağır geçirdiği görülmüştür (143)

Türk hastalarında M694V sıklığı %51,4, M680I %14,4, V726A %8,6 saptanmıştır. Irklara özel nadir mutasyonlar vardır, örneğin Lübnanlı bireylerde T1771, S108R ve E474K, Batı Avrupada 159İT, Yunanlı toplumda E225K, Giritli bireylerde S702C mutasyonları verilebilir (94-96).

2.4.1. Diğer Genetik faktörler

FMF hastalarındaki inkomplet penetrans ve değişken ekspresyon hastalık ekspresyonunda başka faktörlerin (büyük ihtimalle genetik) rol oynadığını düşündürmektedir. Bununla ilgili yapılan çeşitli çalışmalardan ilgi çekicidir.

Touitou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inflamatuvar hastalıklarda ortaya konmuş olan HLA genleri ve MHC ilişkili genler üzerinde durulmuştur. FMF hastalarında yapılan çalışmalarda HLA ilişkisinin saptanmaması (135-137) Major histokompatibilite class 1 zinc ilişkili gen A (MICA)'nın farklı allellere segregasyonu MEFV geninin başka bir geni modüle ettiğine işaret etmektedir. Touitou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bakılan en sık 5 MICA alelini içeren M694V homozigot kişilerde saptanan MICA-A9 kalıtım özelliği hastalığın erken başlaması riskini arttırmaktayken, MICA-A4 kalıtım özelliği saptanan hastalarda atak sıklığının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (138)

MEFV mutasyonu olan ve hastalık saptanan kişilerdeki değişken fenotipin FMF hastalığında rol oynayan proteinlerdeki heterojenite ile ilişkili olduğu üzerinde duran Cazeneuve ve Bakkaloğlu'nun yaptığı çalışmada incelenen Ermeni ve Türk hastalarda da Serum Amiloid A protein(SAA) polimorfizmi bakılmış olup

homozigot SAA1Alfa genotipi saptanan hastaların diğer SAA1 genotiplerine sahip hastalara göre 7 kat artmış renal amiloidoz riski olduğu saptanmıştır (139,140).

2.5. Etyopatogenez

FMF hastalığı ile ilgili son 20 yılda önemli gelişmeler olmasına rağmen hastalığın patofizyolojisi ile ilgili ortaya atılan hipotezlerin doğruluğu kanıtlanabilmiş değildir. Popülasyon çalışmalarına göre FMF penetransı beklenenden daha düşük olması tek başına mutasyonların atakları tetiklemeye yeterli olmadığını gösteriyor olabilir.

Hastalık ile ilgili ortaya konan başlıca patofizyolojik hipotezler Mutant MEFV gen ürünü olan pyrinin (marenostrin) bozulmuş fonksiyonu, lipokortin yetersizliği, katekolaminlerin depolanma ve salıverilmesinde dengesizlik, C5a inhibitör proteininin yetersizliğidir. Yine yapılan çalışmalarda fiziksel ve emosyonel stres, menstürasyon, enfeksiyonların ve yüksek yağlı diyetin ataklarda rolü olduğu öne sürülmüştür.

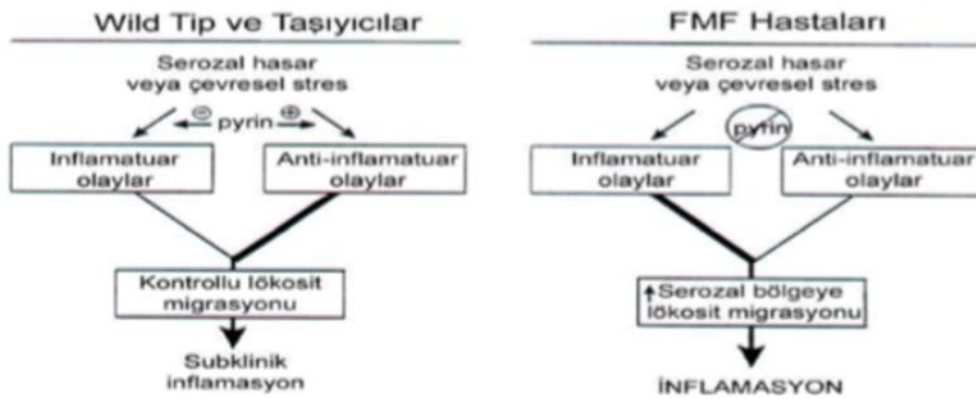
2.5.1. Bozulmuş Pyrin (Marenostrin) sentezi

FMF hastalığı ile ilişkisi ortaya konmuş olan MEFV geninin sentezlediği Pyrin proteininin patogeneizde rol oynadığı yaygın olarak düşünülmektedir (132)

Genetik mutasyona bağlı protein fonksiyonunun bozulması nedeniyle meydana geldiği kanıtlanmış orak hücreli anemi ve hiperkalemik periyodik paralizi gibi periyodik ataklarla seyreden hastalıklardan yola çıkarak FMF 'de de atakların

değişikliklere neden olması ve zaten hassas olan dengeyi bozmasına bağlı olabilir (132).

Pyrin proteini, nükleer lokalizasyon sinyali de içermektedir. Bu sinyal dizisinin varlığı proteinin çekirdekte lokalize olduğunu ve bir transkripsiyon faktörü olarak fonksiyon gördüğü görüşünü düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda, pyrinin monositlerde sitoplazmada, sinovyal fibroblastlar ve nötrofillerde ise çekirdekte lokalize olduğunu gösterilmiştir (152). Bu bulgular, pyrinin bulunduğu hücreye göre farklı proteinlerle etkileşime girerek, farklı fonksiyonları üstlenebileceğini göstermektedir. Atakların dokuya özgün olması bu proteinin farklı dokularda farklı işlevler görüyor olmasına bağlı olabilir (1). Mutasyona uğramış FMF geni ürünü, seröz zarları seven tetikleyici bir ekzojen ajanın buralara geçişini veya nötrofillerin üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu değiştirerek nötrofillerin bu dokulara yönelmesini kolaylaştırıyor olabilir (14).

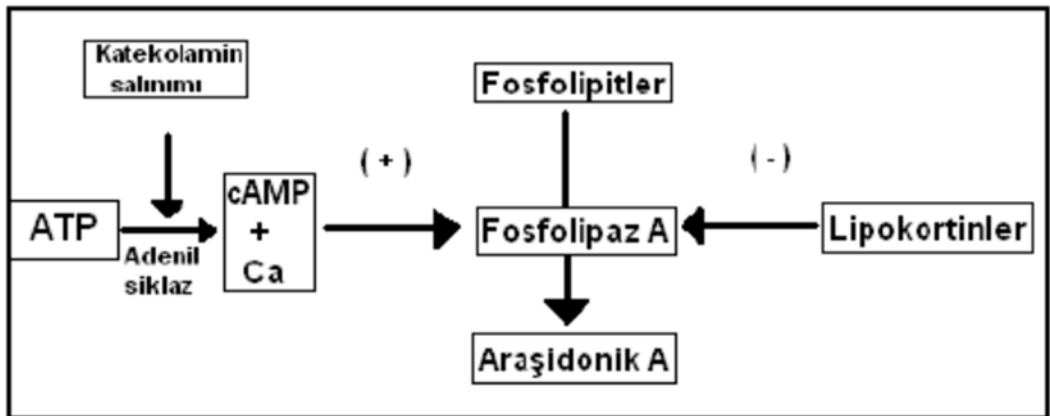


Şekil 3. Normal ve Mutant alellerin pyrin üzerinden inflamasyona etkisi

2.5.2. Lipokortin bozukluğu ve FMF

FMF hastalığının patogenezi ile ilgili ortaya atılan bir diğer teoride inflamatuvar düzenleyicilerin biyosentezinde görevli bir protein olan lipokortinin bozukluğu veya C1 esteraz inhibitör defektine bağlı olarak ile ortaya çıktığıdır. FMF hastalığı Herediter anjioödemdeki gibi C1 esteraz inhibitör defektine bağlı inhibitörü kodlayan genin defekti sonucu ortaya çıkıyor olabilir. Lipokortinler, fosfolipidleri araşidonik aside çeviren fosfolipaz A2'yi inhibe ederler. Fosfolipaz A2 siklik adenosin monofosfat etkisi ile aktive edilmektedir. İnflamatuvar düzenleyicilerin yapımında yer alan lipokortin proteinlerinden birinin eksikliği halinde, adenilat siklaz aktivitesini arttıran her uyarının (katekolamin salınımı, stres) lipokortinlerin inhibe edici etkisinin olmaması nedeniyle ağrı, ateş, enflamasyona neden olabileceği düşünülmüştür (43).

2.5.3. Lipooksijenaz yolu ve FMF



Enflamasyonun bir diğer yolu olan lipoksijenaz yolunun da FMF patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (45).FMF hastalarında hidroksi yağ asitleri olan 5-hidroksikozatetraenoik asit, 9-ve 13-hidroksikozatetraenoik asit

serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Hidroksi yağ asitlerinin artmasına lipooksijenaz yolundaki bir enzim defekti neden oluyor olabilir. Artmış hidroksi yağ asitleri nötrofillerin agregasyonu ve lizozomal enzimlerin salgılanmasını uyarak enflamasyonu tetikleyebilir(45).

2.5.4. Katekolamin metabolizma bozukluğu ve FMF

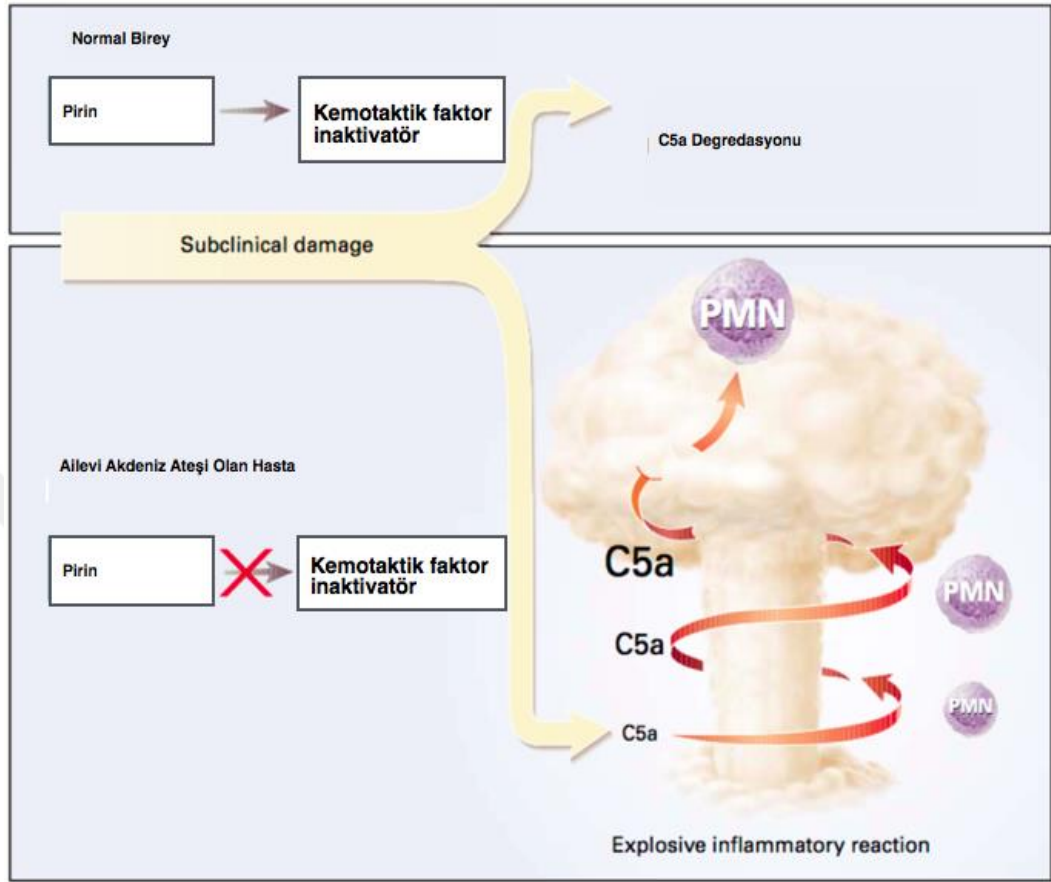
Emosyonel stresin FMF ataklarını tetiklemesinden yola çıkarak , patogenezin katekolamin metabolizmasındaki bozukluk ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Barakat ve arkadaşları katekolamin metabolizmasındaki olası bozukluğu ortaya koymak için sempatomimetik etkili metaraminol infüzyonu ile endojen katekolamin deşarjı oluşturarak FMF benzeri semptomlar oluşturulmaya çalışılmıştır. Metaraminol infüzyonlarının FMF hastalarında FMF ataklarına benzeyen, bunlardan daha hafif ve kısa seyirli ataklar gelişmesine rağmen sağlıklı olgularda ise hiçbir atak gelişmediğini göstermişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada metaraminol ile tetiklenen atakların kolşisin tedavisinden fayda gördüğünü göstermişlerdir (46)

Ülkemizde yapılan bir çalışmada FMF hastalarda katekolamin yıkımından sorumlu olan Dopamin Beta Hidroksilaz düzeylerinin atak sırasında, semptomsuz dönemdeki grup ve kontrol grubundaki değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulunması katekolamin deşarjının olduğunu göstermektedir (144).Literatürdeki bir bununla ilgili yapılan bir diğer çalışmada Kontrol grubunun metaraminol ile atak olmamasına rağmen FMF li olduğu bilinen hastaların tamamında provakasyon

testi ile atak oluşmadığı yaklaşık %50 hastanın provakasyona cevap vermediği saptanmıştır (145).

2.5.5. C5a inhibitör proteininin yetersizliği

Bir diğer teoride FMF hastalarında peritoneal sıvı ve eklemlerde C5a inhibitör aktivitesinin yetersizliğidir. C5a nötrofiller için oldukça güçlü bir kemotaktik bir polipeptiddir. Bu komplemanın inhibitör eksikliğinin akut enflamasyonel atak ile sonuçlanabileceğini bildirmektedirler. Sağlıklı kişilerin sinoviyal ve peritoneal sıvıları C5a'nın kemotaktik aktivitesini engelleyen bir inhibitör protein taşırlar. Bu protein normal koşullar altında çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı inhibe ederek enflamasyonu kontrol etmektedir, eksikliği durumunda ise seröz zarlarda enflamasyon ortaya çıkar (50).Matzner ve ark yapmış oldukları bir çalışmada FMF hastalığında eklemlerde ve periton sıvısında C5a inhibitör proteininin düşük olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada bu hastalardaki C5a inhibitör düzeylerinin başka nedenli artritli olgulara göre de düşük olduğu görülmüştür (48).Yine aynı ekip tarafından 10 yıl sonrasında yapılan çalışmada Pysin proteininin C5a / IL-8 inhibitör proteininin biyokimyasal yapısına tam uymamasına rağmen bu inhibitörün biyosentezini aktive ettiği öne sürülmüştür. Bundan yola çıkarak MEFV mutasyonu olan bireylerde, sağlıklı kişilerde serozada meydana gelen önemsiz bir proinflamatuvar uyarının, açığa çıkan kemotaktik faktörleri inhibe edebilecek yeterli inhibitör olmaması nedeniyle ataklara yol açabileceği öne sürmüştür (148).



Şekil 4. C5a inhibisyonunun aksaması ve artmış inflamasyon yanıtının oluşumu

2.5.6. Diğer Hipotezler

Dizdar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada inhibitör protein eksikliğinden çok proinflamatuvar protein fazlalığı üzerinde durmuşlardır. FMF hastalığı ile “Macrophage inflammatory protein-1alpha” (MIP-1a) arasındaki ilişkiyi araştırmışlar akut atak sırasında ki kan MIP-1a düzeylerinin remisyondaki hastalar ve sağlıklı kontrollerden yüksek olduğunu bulmuşlardır (51).

TNF-Alfa’nın FMF hastalığındaki rolü tartışmalıdır. Yapılan çalışılmalarda ataklar sırasında TNF-Alfa düzeylerinde hafif yükselme, ataklar arasında ise normal/azalma eğiliminde seviyeler tespit edilmiştir (150).

Bunun yanında MEFV geninin TNF-alfa ile regülasyonunun arttırdığı bilinmektedir. FMF tedavisinde anti-TNF ajanlarının etkili olabileceğini göstermektedir (52,151).

Hastalığın temelinde otoimmün mekanizmaların bulunabileceği düşünülmüştür, fakat araştırmalar sonucunda saptanan bazı otoimmün değişikliklerin de primer değil sekonder değişiklikler olduğu anlaşılmıştır (153).

Spesifik otoantikörlerin tespit edilememiş olması ve FMF'lı hastalın steroide yanıt vermesinden dolayı hastalığın patogeneğinde otoimmün değişikliklerin rol oynadığı görüşü destek kazanmamıştır (154).

2.6. Tanı

Gelişmelere rağmen FMF hastalığı için kullanılabilecek spesifik laboratuvar tetkiki yoktur. Bunun için şikayetler, aile öyküsü, akut faz reaktanları gibi yönlendirici laboratuvar tetkikleri, genetik mutasyon varlığı ve kolşisin tedavisi ile şikayetlerin gerilemesi gibi durumlar göz önüne alınarak tanı koyulur. Bu nedenle tanı kriterleri, çeşitli puanlama ve algoritma yöntemleri oluşturulmuştur.

1997 yılında MEFV geni tanımlanana kadar olan süreçte şikayetler, aile öyküsü, akut faz reaktanları gibi yönlendirici laboratuvar tetkikleri değerlendiriliyor ve tanı koyuluyor ise kolşisin başlanıyor, tanı konulamayan vakalarda kolşisin tedavisi ile şikayetlerin gerilemesi gibi durumlar göz önüne alınarak tanı koyuluyordu. Bu nedenle tanı kriterleri, çeşitli puanlama ve algoritma yöntemleri oluşturulmuştur.

2.6.1. FMF tanı kriteri (Sohar ve arkadaşları, 1967)

FMF için oluşturulan ilk tanı kriteri 1967'de **Sohar** ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (55).

Çeşitli aralıklarla tekrarlayan kısa süreli ateş ataklar

Ateşe eşlik eden karın, göğüs ve eklem ağrısı ve deri lezyonu

İn-vivo ya da postmortem, bu tabloyu açıklayacak başka bir tablonun yokluğu

Sistemik heredofamilial amiloidoz kliniği ve serumda Amiloid A protein varlığı

Otozomal resesif kalıtım belirtileri

Akdeniz ülkelerinden, özellikle Sefardik Yahudi ve Ermeni halkından olma

2.6.2. Tel Hashomer Kriterleri (1997)

1997 yılında Sohar ve ekibi İsrail popülasyonu üzerinde yaptıkları çalışmada önceki kriterleri revize ederek adını Tel Hashomer hastanesinden alan yeni kriterleri tanımlamıştır. Bu kriter günümüzde en sık kullanılan FMF tanı kriteridir (156).

Tablo 1. Tel Hashomer Kriterleri (1997)

Major Kriterler:
1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör Kriterler:
1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritemin varlığı
3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör +2 minör kriter
Muhtemel tanı: 1 majör + 1 minör kriter

2.6.3. Livneh Kriterleri (Livneh ve Arkadaşları, 1997)

Aynı yıl Livneh ve Arkadaşları Tel Hashomer kriterlerini revize ederek yeni bir kriter tanımlamışlardır. Klinik özellikleri bu ekibin kriterlerinde yer almakta olup amiloidoz gelişimi kriterlerden çıkarılmıştır (97). Bu iki benzer kriterinde duyarlılık ve özgüllüğü >%95 dir ve birbirlerine üstünlükleri yoktur (158).

Tablo 2. Livneh Kriterleri (Livneh ve Arkadaşları, 1997)

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1-4'teki tipik ataklar	1. İnkomplet göğüs atakları
1.peritonit (generalize)	2. İnkomplet artrit atakları
2.plevrit (tek taraflı) veya perikardit	3. Egzersizle bacak ağrısı
3.monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	4. Kolşisine iyi yanıt
4.tek başına ateş	
5.inkomplet abdominal ataklar	
DESTEKLEYİCİ ÖLÇÜTLER	
1. Ailede AAA öyküsü	8. Lökosit, ESH, serum amiloid A,
2. Uygun etnik köken	fibrinojen düzeylerinden bir veya daha
3. Yirmi yaş öncesi başlama	fazlasında patolojik sonuçlar ile seyreden
4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak	geçici enflamatuvar yanıt.
5. Kendiliğinden geçmesi	9. Aralıklı proteinüri, hematüri
6. Ataklar arası bulgusuz dönem	10. Appendektomi veya tanısal laparotomi
7. Ailede akraba evliliği olması	öyküsü

Kesin tanı

1 major kriter veya;

En az 2 minör kriter veya;

1 minör 5 destekleyici kriter veya;

1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesi

2.6.4. Genetik Mutasyonların Tanıda Kullanımı

Genetik tetkik yöntemlerinin 21.yüzyılın başında yaygınlaşmasıyla genetik yöntemlerin tanıda kullanılabilirliği daha sık gündeme gelmiştir.

Tanımlanan çok sayıdaki mutasyona rağmen çoğu merkezde tüm mutasyonların bakılamaması, FMF hastalığının penetransının düşüklüğü (FMF semptomları olmayan sağlıklı kişilerde saptanan homozigot mutasyonlar ve serbest toplumda taşıyıcılık oranı çok yüksek olması) ve değişken ekspresyonu (klinik olarak FMF tanısı alan hastaların %15-20 kadarında tek mutasyon bulunmakta), etiyolojide suçlanan düzenleyici genlerin olması genetik tetkiklerin tek başına kesin tanı koymada ve FMF hastalığını ekarte etmede kullanılmasını engellemektedir. Bu nedenle FMF hastalığının tanısı genetikteki hızlı ilerlemelere rağmen halen klinik temellere dayanmaktadır (165).

Tipik ataklarla başvuran hastalarda tanı oldukça kolay olup klinik tanı kesinse genetik tanı ne olursa olsun tanı FMF olup ve tedaviye devam edilir (160).

Genetik mutasyonların saptanması hastalık tanısında tek başına kullanılamasa da, FMF hastalığının sık görüldüğü toplumlarda görülen ve çoğu merkezde bakılabilen mutasyonlar ele alındığında hastalarda mevcut olan mutant alellerin %85'inden fazlasının saptanabildiği görülmüştür. Bundan yola çıkarak Booty ve arkadaşları Tanı kriterleri ile genetik mutasyon sonuçlarını kombine etmenin sensiviteyi arttırdığını bildirmişlerdir (160).

Klinik kriterlere göre tanı alamayan fakat FMF hastalığından şüphelenilen bir hastada bu mutasyonların bileşik heterozigot ya da homozigot olarak bulunması tanı lehine kabul edilmektedir (158).

Bazı çalışmalarda klinik bulgular olmasa da kötü prognozu gösteren M694V mutasyonu saptanan hastaların tedavi edilmesini önermektedir.(157)

Tanıda hala klinik gidiş ve aile öyküsü genetik tanıya daha üstündür. Klinik şüphe varlığında olgularda genetik tanıya gidilmesi önemlidir. Genetik tanının minor veya destekleyici bir kriter olarak kabul edilmesi gerektiğini düşündürmektedir (39,111,158,165).

Tablo 3. Klinik FMF kriterlerini karşılamayan fakat FMF şüphesi olan hastalarda genetik mutasyonların kullanımı(168)

KLİNİK TANİ	GENETİK TANİ	SON TANİ	TEDAVİ KARARI
Kesin AAA	+/+;+/-;-/-	Kesin AAA	Kolşisin
Şüpheli AAA	+/+	Kesin AAA	Kolşisin
	+/-;-/-	Şüpheli AAA	Takip veya terapötik çalışma
AAA(-)	+/+	Preklinik veya düşük Penetrans.	Klinik ve proteinuri takibi
	+/-;-/-	Taşıyıcı, AAA(-)	Tedavi ve takip

Patojenik mutasyon için homozigot	Patojenik mutasyon için birleşik heterozigot	1 patojen mutasyon ve 1 Şüpheli mutasyon	2 Şüpheli mutasyon veya 1Patojenik mutasyon	1 Şüpheli mutasyon veya mutasyon yoksa
FMF tanısı için aile bireylerine bakılmaz	Mutasyonların farklı bireylerden geldiği saptanırsa	Mutasyonların farklı bireylerden geldiği saptanır ve artmış CRP veya SAA	Ayrıncı tanılar gözden geçirilir Atak sırasında yüksek CRP veya ataklar arasında yüksek SAA	
Kolşisin Başlanır	Kolşisin Başlanır	Kolşisin Başlanır	Kolşisin Başlanır	FMF Dışlanır

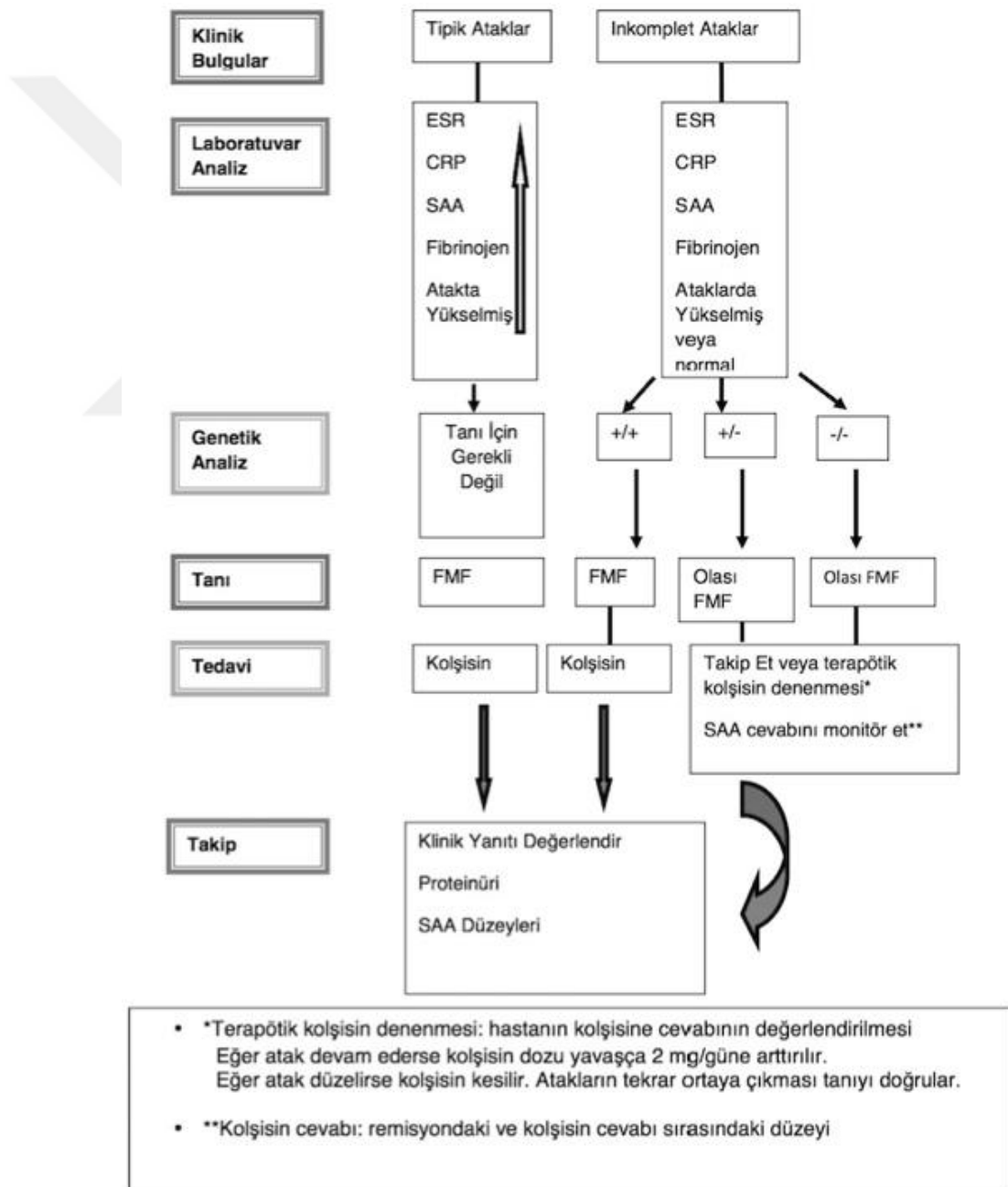
2.6.5. Pediatrik Populasyonda Tanı Kriterlerinin kullanımı

Günümüzde kullanılan klinik tanı kriterleri olan Tel Hashomer ve Livneh kriterleri erişkin hastalarda tanımlanmıştır. Pediatrik yaş grubunda bazı klinik özelliklerin erişkinlerden farklı olması (daha kısa atak, göğüs ağrısının her zaman tek taraflı olmaması, ateş sıklığının daha düşük olması ya da izole ateş ile seyredebilmesi) nedeniyle Yalçinkaya ve arkadaşları 2009 yılında Türk FMF Pediatrik kriterlerini tanımlamışlardır. Bu kriterin sensitivitesi %86.5 spesivitesi %93.5 olarak bildirilmiştir (169).Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışması Türk popülasyonu ile sınırlı olduğu için 2010 yılında Fransız araştırmacı Kondi ve arkadaşları 100 Fransız çocukta bu kriteri doğrulamıştır (170)

Tablo 4. Türk FMF Pediatrik kriterleri Yalçinkaya ve Ark. (2009)

TÜRK PEDİATRİK FMF KRİTERİ	
Kriter	Açıklama
Ateş	6-72 saat süren 3 veya daha fazla atak, Vücut ısısı Aksiler >38°C
Karın Ağrısı	6-72 saat süren 3 veya daha fazla atak
Göğüs Ağrısı	6-72 saat süren 3 veya daha fazla atak
Artrit	6-72 saat süren 3 veya daha fazla atak, oligoartrit
Ailede FMF öyküsü	
5 Kriterden 2 Ve Üstü Kriter Varlığında Fmf Tanısı İçin Sensivite (%86,5) Ve Spesivite (%93,6)	

2015 yılında yayınlanan çok merkezli bir kanıta dayalı öneri klavuzunda klinik FMF kriterlerinden herhangi birinden tanı almanın FMF hastalığı tanısı için yeterli olduğu, mevcut kriterlerin hiçbiri ile tanı koyulamayan hastalarda Akut faz reaktanları (ESR, CRP, Fibrinojen, SAA), genetik mutasyon varlığı ve kolşisin tedavisine cevabının kombine edilmesi önerilmektedir (171)



2.6.6. FMF Ağırlık Skorlaması

Günümüzde hastalık ağırlığının değerlendirilmesinde Pras Ağırlık skorlaması kullanılmaktadır (98, 173).

Mor ve arkadaşları 2005 yılında Pras ağırlık skorlamasına alternatif 2 adet istatistiksel olarak oluşturulmuş FMF Ağırlık Skoru (FSS-1/FSS-2) önerisinde bulunmuştur fakat şuan için kabul gören ağırlık skorlama protokolü 1998 yılında Pras ve arkadaşlarının oluşturduğu protokoldür (174).

Tablo 5. PRAS Hastalık Ağırlık Skorlaması Pras ve ark.

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

Ağırlık Skorlama:

Hafif hastalık: 2-5 puan

Orta hastalık: 6-10 puan

Ağır hastalık: ≥10 puan

2.7. Klinik Özellikler

Ailesel Akdeniz Ateş’li hastaların çok büyük bir kısmı ilk atağını erken çocukluk döneminde geçirir, ancak literatürde semptomları yenidoğan döneminde bildirilen vakalar mevcuttur. Atakların %80’i genellikle 5-15 yaşları arasında ortaya çıkar (106).Hastaların %90’ninden fazlasında ilk atak 20 yaşından önce ortaya çıkarken literatürde 50 yaş sonrası bildirilen vakalarda mevcuttur(1).

Çocuklarda yapılan çalışmalarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı beş olarak bildirilmiştir (53)Hastalığın daha çok erkeklerde görülebileceği (1.2/1) bildirilmektedir, fakat ülkemizde yapılan çalışmalar kız ve erkek hasta sayıları birbirine eşittir. İlk atağın ileri yaşlarda görülebildiğini bildiren çalışmalar olsa da 40 yaşın üzerinde ilk kez ortaya çıkan semptomlarda FMF tanısını koyarken çok dikkatli olunmalıdır (54).

Hastalıkta ataklar sporadik ve tahmin edilemeyen şekilde ortaya çıkar. Ataklarda ateş yüksekliği, serozal, sinovyal enflamasyon bağlı şikayetler görülür. Bu durum kliniğe çeşitli şekillerde yansıyabilmesine karşın en tipik özellikte görülen şekli karın ağrısı, göğüs ağrısı ve/veya eklem ağrısının eşlik ettiği akut ateş ataklarıdır (3) Yapılan çalışmalarda bazı hastalarda menstürasyon, soğuğa maruz kalma, cerrahi emosyonel stres veya aşırı fiziksel aktivite ile ve yağlı diyetin bu atakları arttırabildiği bildirilmiştir (14,39,155).

Çalışmalarda görülen bulgular sıklık sırasıyla ateş yüksekliği (%96) karın ağrısı (%91), göğüs ağrısı (%57), artrit ve artralji (%45), erizipel benzeri döküntü (%13) oranında görülmektedir. FMF çalışma grubunun 2005 yılında Türkiye’de

yaptığı 2838 hastayı içeren çok merkezli çalışmasında ateş %92,5, peritonit %93,7, artrit %47,4, plörezi %31,2, erizipel %20,9 bulunmuştur.

Atakların süresi oldukça değişkendir, çoğunlukla 2-4 gün arasında değişmesine karşın daha uzun ya da daha kısa süren atak şekilleri de olabilir. Artralji ve/veya artrit de ataklar daha uzun süreli olabilir. Ataklar, çoğunlukla herhangi bir ön bulgu vermeksizin ani olarak ortaya çıkar ve daha sonra kendiliğinden kaybolur.

Hastalıkta ataklar sporadik ve tahmin edilemeyen şekilde ortaya çıkmasına rağmen hastaların %20-30'u ataklar öncesi titreme gibi bazı belirtilerle prodromal bir dönem yaşadıklarını belirtirler. Hastalar ataklar arasında tamamen normaldir ve sağlıklı görünürler. Atakların sıklığı haftada bir ile 3-4 ayda bir veya daha seyrek olacak şekilde değişebilmektedir. Atakların arasında geçen süre öngörülemez. Bazen aylarca hatta yıllarca ataklar tekrarlamayabilir (1,39)

Enflamasyonun anatomik dağılımı, atakların süresi, klinik özellikleri aynı kişide ataklar arasında farklılık gösterebilir. Atakların sıklığı aynı ailede bulunan bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (53). Hastalık nadiren kronik bulgularla seyreder. Bu bulgular arasında fibrozis ile sonuçlanan peritonit ve özellikle dizleri ve kalçayı etkileyen kronik destrüktif artrit sayılabilir (53). FMF'in en ciddi komplikasyonu, amiloidin böbreklerde depolanması ve son-dönem böbrek hastalığına ilerleyip böbrek yetmezliğine yol açmasıdır (1). Tüm vücudu etkileyebilen bir protein olan amiloid ayrıca gastrointestinal sistem, adrenal glandlar, dalak, karaciğer, mide, tiroid bezi, kalp ve akciğerler, testisleri gibi çok çeşitli organları tutabilmektedir (55, 56).

FMF hastaları çalışmacıların gözlemlerine göre iki fenotipe ayrılmıştır. Fenotip I'i ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı gibi tipik atakların görüldüğü hastalar oluştururken fenotip II de tipik ateş ve karın ağrısı gibi hastalığa özgü ataklar olmadan amiloid nefropatisi gelişen hastalar bulunur (1,14).

2.7.1. Ateş

Yapılan çalışmalarda FMF hastalarında saptanan en sık klinik bulgu olarak bildirilmektedir. Ateş nadiren FMF ataklarının tek bulgusu olabilmesine karşın çoğunlukla diğer klinik bulgular ile birlikte görülür Genellikle 48-72 saat sürer, nadir de olsa 3 günden fazla süren ateş olguları bildirilmiştir (14).

Ataklar sırasında ateş 38 – 40 °C'ye kadar yükselebilir, hatta ateşli dönemlerde ateşli konvülziyon dahi görülebilir. Ancak hafif ataklar, daha düşük vücut sıcaklıkları ile birlikte görülebilmektedir. Bazı hastalarda ateş subfebril seyrettiğinden gözden kaçabilir. Ateş, atak boyunca yüksek kalır. Aynı hastanın bazı nöbetlerinde yüksek, bazılarında ise normal değerler ölçülebilir. Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda genellikle viral farenjit veya tonsillite bağlanarak tedavi başlanır. Bunun için yapılan çalışmalarda çocuk popülasyonda ateş sıklığı daha düşük bildirilmiştir(14).Ayrıca kolşisin başlanan hastalarda atakların ateş komponenti olmayabilir (1)

2.7.2. Peritonit

FMF'li hastaların %95'inde epizodik karın ağrısı mevcuttur (106).Hastaların %50'sinde karın ağrısı ilk semptom olarak ortaya çıkar. Karın

ağrısına yol açan aseptik peritonittir. Ağrı, sıklıkla lokalize başlayıp daha sonra tüm karına yayılır. Karın ağrısının şiddeti oldukça değişkendir, hafif bir ağrıdan, tahta karın, defans ve jeneralize hassasiyetle seyreden jeneralize peritonit tablosuna kadar değişebilir. Karın ağrısı genellikle ateşten birkaç saat önce başlar ve atak bitimine azalarak kadar sürer (14). Karın ağrıları oskültasyonda barsak seslerinin azaldığı ve direk karın grafisinde ince barsaklarda hava sıvı seviyelerinin görüldüğü akut peritonite benzer akut karın tablosunda karşımıza çıkabilir. Bu nedenle kimi vakada cerrahi akut karın nedenleri ile operasyon yapılmaktadır. Bundan dolayı hastaların ortalama % 30-40'ında tanı atlanmakta ve apendektomi veya kolesistektomi uygulanmaktadır (39).

Karın ağrısı olan hastalarda bulantı, kusma ve kabızlık görülebilir. Peritoneal enflamasyon peristaltizmi yavaşlatır ve hastalar kabızlıktan yakınırırlar(57). Buna karşılık çocuklar ishalden daha sık yakınırırlar ve ishal atakları sırasında gaitada gizli kan pozitifliği görülebilir (58).

FMF hastalarındaki her akut karın tablosunun hastalığa bağlı normal atak olarak değerlendirilmesi yanlıştır, FMF tanısının olması hastanın akut appendisit geçirmeyeceği anlamına gelmez. Bu yüzden FMF hastalarında uygun koşullarda laparoskopik apendektomi yapılmasını öneren araştırmacılar da vardır (39). Karın ağrısı nadir olarak posterior peritonun etkilenmesine bağlı renal koliği veya akut pelvik inflamatuvar hastalığı taklit edebilir.

2.7.3. Eklem Tutulumları

Eklem şikayetleri %75 gibi yüksek oranda bildirilmesine karşın (55),Yapılan çalışmalarda Türklerde, %55 Araplarda, %40, Ermenilerde %20 olarak bildirilmiştir (1, 14, 59, 60, 61).Eklem tutulumu hastaların %16-24'ünde ilk semptom olabilir ve hastaların %50'sinden fazlasında 10 yaşın altında başlar (14).Eklem şikayetleri minör travma ve uzun bir yürüyüş sonrası ortaya çıkabilir. Ateş ve karın ağrısı olmaksızın ortaya çıkabilir.

Eklem tutulumu olan hastaların büyük kısmında (%60-75), şişlik ve ısı artışı olmaksızın şiddetli eklem ağrısının görülmesi şeklinde artiritsiz artralji olarak da görülebilir (14). Çekilen direk grafide yumuşak doku şişliği dışında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmaz (39)

Eklem tutulumu olan vakaların %30-40 ında ataklarda tutulan eklem oldukça şiş ve kızarıklık görünümlü ve hareketi kısıtlıdır. Bununla beraber ayak bileğinde oluşan artritlerin yaklaşık yarısında ayak sırtında eritem gözlenebilir.

Artritli olguların eklem sıvısı incelendiğinde, polimorfonükleer lökositlerden zengin olduğu (hücre sayımı 200 ila >100.000 wbc/mm³) ve akışkanlığının azaldığı, buna karşılık mün pıhtısı parçalanmadığı, protein düzeyinin yüksek olduğu ve kültürün steril kaldığı görülür. Bu da akut artritinde yüzeysel bir sinovit olduğunu işaret eder.

FMF hastalarındaki eklem tutulumu genellikle monoartiküler veya oligoartiküler olup sıklıkla diz, dirsek, kalça gibibüyük eklemleri tutar. Ataklarda genellikle aynı eklem tutulur ancak her seferinde farklı eklemler de tutulabilir. Bazı vakalarda gezici poliartritde bildirilmiştir (45)

Artrit görülen vakaların büyük kısmı (%75) eklemlerde hasar bırakmadan 2-3 gün içinde geçmesine rağmen bir kısım olguda artrit haftalar yada aylar boyunca sürerek kronik destrüktif bir hal alabilir. Bu bulgulara göre FMF hastalarında görülen artrit 3 tipe ayrılmıştır (9):

Asimetrik, non-destrüktif artrit (%75)

En sık karşılaşılan formu asimetrik, non-destrüktif artrit, çoğunlukla alt ekstremitelere yerleşen bir veya iki eklemi tutan, şekel bırakmayan, gezici olmayan, hasara yol açmayan akut bir monoartrit şeklindedir. Atakları, sıklığı değişken olup, genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. En sık etkilenen eklemler diz, ayak bileği ve el bileğidir. Nadiren temporomandibüler ve sternoklaviküler eklem tutulumunda bildirilmiştir (14).

Sakroileit de dahil olmak üzere kronik destrüktif artrit (%2-5)

Akut artrit atağının bazen diğer tüm sistemik bulgular ortadan kalktığı halde gerilemediği aylarca hatta yıllarca gibi uzun bir süre devam edebildiğinde görülebilir (14,45). Bu durumda kronik artritten bahsedilir hastaların %2-5'inde görülür ve kronik artritlerde geriye dönüşümsüz değişiklikler ortaya çıkabilir ve artroplastik endikasyonu konabilir.

Kronik artritlerde en sık etkilenen eklemler kalçalar ve dizlerdir. Çok nadiren oligo veya poliartiküler tipte eklem tutulumu görülebilir.

FMF eklem tutulumlarından birisi de sakroiliyak eklem tutulumudur.

Seronegatif kronik destrüktif artrit, spondilartropati tablosunun FMF ilişkisi halen tartışmalıdır. İsrail’de yapılan bir çalışmada seronegatif spondiloartropati %0.4 oranında bildirilmiştir. Lomber omurga tutulumu olmadan gelişen alt-sırt ağrısı ile karakterizedir (1). HLA tiplendirmesi genellikle B27 açısından negatiftir (66).

Akut romatizmal ateşe benzer migratuar (gezici) artrit

FMF hastalarındaki artrit atakları yaş grubu ve semptom benzerliği açısından sıklıkla akut romatizmal ateş ve juvenil kronik artrit ile karıştırılmakta ve hastalara uzun yıllar gereksiz penisilin koruması uygulanmaktadır (3,62-65).

F. Yalçinkaya ve arkadaşları artrit atakları olan FMF hastalarının hastalarının %5 inde akut romatizmal ateşe benzer gezici artrit ve akut romatizmal ateşin klinik ve laboratuvar bulguları olduğunu bildirmişlerdir (71). Bu yüzden bazı olguların yanlışlıkla ARF tanısı alması kaçınılmazdır (72).

2.7.4. Myalji

Miyalji atakları çoğunlukla alt ekstremiteleri etkiler ama bazı olgulara difüz olduğu bildirilmiştir. Artrit ile birlikte görülebilir. FMF hastalarında oldukça şiddetli olan çoğunlukla kol ve bacaklarda olan uzamış febril myaljide bildirilmiştir. Bu myalji atakları 6 hafta kadar sürebilir (157) Febril miyaljili hastalarda artmış eritrosit sedimentasyon hızı saptanırken kreatin kinaz düzeyleri normaldir. Hastalarda kolşisine bağlı miyopati olabileceği de miyalji olan

hastalarda akılda tutulmalıdır. Kolşisine bağlı myaljid ve miyopati kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir (14)

2.7.5. Plörezi

FMF hastalarının yaklaşık %40 lık bir bölümü göğüs ağrısından şikayet etmektedir. Göğüs ağrısının çok büyük bir kısmı plevral enflamasyona bağlıdır. Yapılan araştırmalarda plevra tutulumu Yahudi, Arap hastalarda %40, Türk hastalarda %30, Ermeni hastalarda %50 oranında bildirilmektedir (1).

Plöreziye bağlı ağrı genellikle tek taraflı ani ve soluk alıp verirken artan bir ağrıdır. Oskültasyonda tutulan tarafta solunum seslerinin sıklıkla azalmıştır ve plevral sürtünme sesi duyulabilir. Radyografide kostofrenik sinüste geçici effüzyon veya atelektazi görülebilir (73).

Genellikle plörezi olan hastalarda karın ağrısı da mevcuttur. Bazı araştırmacılar göğüs ağrısının subdiafragmatik enflamasyona bağlı yansıyan ağrı olduğunu düşünmektedir (73). Göğüs ağrısı genelde 3 gün içine gerileyebilmesine rağmen şikayetler bir haftaya kadar uzayabilir.

2.7.6. Perikardit

Perikard tutulumu FMF hastalarında nadirdir. Yapılan çalışmalarda hastaların %0,5'inde bildirilmiştir (74). Hastalarda insidental olarak saptanabilecek minimal perikardiyal efüzyon olabileceği gibi perikardial tamponat gelişen vakalar da bildirilmiştir (74). Hastalarda plöreziiden ayırt etmek zordur. Fizik muayenede

perikardial sürtünme sesi ve EKG de yaygın ST segment elevasyonu plörezen
ayrıcı tanı yapılmasında faydalı olabilir (74).

2.7.7. Erizipel benzeri Eritem ve diğer cilt lezyonları

Hastalarda görülen en tipik cilt lezyonu erizipel benzeri eritemdir. FMF li
hastalarda yapılan çalışmalarda %7 ila %40 arasında bildirilmiştir (131)

Lezyon tipik olarak 10-35 cm² boyutlarında leylak rengine kaçan bir renk
alan hassas şiş bir görünümüdür. Genellikle ayağın arkasında ya da ayak bileğinin
hemen altında görülür. Çocuk hastalarda enfeksiyöz erizipel veya selülit ile
karıştırılabilir (123,126).

Ateşli bir epizodun, artrit gibi bir bulgunun ardından ya da bu bulgularla
birlikte eş zamanlı ortaya çıkabilir. Genellikle 2-3 gün içinde solar (75).

Ataklar sırasında miyalji ve erizipel benzeri eritem kliniği olan çocuklarda
ataksız dönemde akut faz reaktanlarının yüksek seyrettiği ve bu durumun subklinik
enflamasyonun devam ettiğini bildiren çalışmalar vardır (123)

FMF’li hastalarda bildirilen diğer dermatolojik lezyonlar arasında ürtiker,
subkutan nodüller, nonspesifik purpura, anjiyonörotik ödem sayılabilir.

2.7.8. Akut Skrotum

FMF hastalarında oldukça nadir olarak görülen bir durumdur
(2,76).Çocuklarda ve genç erişkinlerde tüm popülasyona göre daha sıktır. Tunika
vaginalis enflamasyonu ile genellikle tek yaraflı ağrı ve kızarıklıkla seyreden akut
skrotum tablosu ortaya çıkar. Bu vakalarda yaklaşık 12 saatte giderek artan ağrı,

ateş, skrotal şişme ve ödem oluşur. Torsiyon ile karışabilir. USG ve Doppler USG ile ekarte edilebilir. Nadiren tekrarlayan akut skrotal ataklar ile hidrosel, adezyon ve kan damarlarında strongülasyon ile nekroz gelişip orşiektomiye giden olgular bildirilmiştir (76,77,78). Erkek hastalarda amiloidin testislerde birikimi sonucu azospermi gelişerek infertiliteyi olumsuz etkileyebilir.

2.7.9. Nörolojik tutulum

Hastalarda santral sinir sistemi tutulumu sık değildir. Çoğunlukla ataklara eşlik eden baş ağrısından şikayet ederler. Nadir olgularda aseptik menenjit gelişebilir (133). Ayrıca ateşlere bağlı febril konvülzyon gelişen vakalar vardır (79)

2.7.10. Splenomegali, hepatomegali

Çocuk hasta grubuyla ilgili bir çalışmada splenomegali %34, hepatomegali %3 bulunmuştur (80). Hastalarda splenomegalinin enflamasyona sekonder olduğu düşünülmektedir. Nadiren, amyloid'in dalakta yada karaciğer birikmesine bağlıdır.

2.7.11. Pelvik tutulum

Kadın FMF hastalarında fertilitenin olumsuz olarak etkilendiği bildirilmiştir. Buna enflamasyona sekonder gelişen pelvik yapışıklıklar, abdominal ataklar sonucunda gelişen düşükler ve ovülatuar disfonksiyonun neden olduğu düşünülmektedir (81).

2.8. Amiloidoz

Progresif sekonder amiloidoz (AA) FMF hastalarındaki major mortalite nedenidir ve klinik gidişi belirleyen en önemli komplikasyonu (175) FMF hastaların bir kısmında hastalık atak gelişimi olmadan renal amiloidoz gelişimi ile saptanabilir (56)

AA tip amiloidozdan sorumlu olan amiloid A'nın enflamasyona cevap olarak karaciğerde üretilen öncü proteinin parçalanma ürünü olduğu düşünülmektedir (14)

AA amiloidoz tedavi edilmeyen hastalarda ve erkeklerde daha yüksektir ve %90 hastada 40 yaşından önce gelişir (1,14).Sıklığı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Seferadik yahudilerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (1).Son yıllarda yapılan çalışmalarda amiloidoz Türk FMF hastalarında%7-13 sıklıkta bildirilmiştir (86).En sık MEFV gen mutasyonlarından olan V726A ve M694V mutasyonu taşıyan hastalarda amiloidoz ve ciddi artrit bulgularının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (12,177).Ailede amiloidoz öyküsü bulunması amiloidoz gelişme riskinin 6 kat arttığı bildirilmiştir (10, 87,88).FMF'e bağlı oluşan amiloidozun atak sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.

FMF'e bağlı amiloidoz tipik akut ataklar sonrasında gelişebileceği gibi atak olmadan da gelişebilir. Amiloidoz gelişimine göre iki farklı klinik tablo tanımlanmıştır.

Fenotip I

Klasik ataklarla seyreden klinik tabloyu takiben amiloidoz gelişimi vardır.

Fenotip II

Amiloidozu açıklayacak herhangi bir klinik tablo ya da FMF bulguları olmadan hastanın doğrudan amiloidoz tablosu ile tanı aldığı durumdur. Prognozu fenotip 1 den göre daha kötüdür.

Amiloidozun en sık tuttuğu organ böbreklerdir, bundan dolayı FMF hastalarında sürekli proteinurinin varlığı amiloidoz gelişimini akla getirmelidir, fakat proteinüri miktarı ile amiloid birikiminin arasında bir korelasyon yoktur (14).Böbrek tutulumu 4 dönemde izlenir: preklinik, proteinurik, nefrotik ve uremik (90).Amiloidoz saptanmasından kronik böbrek yetmezliği gelişmesine dek geçen süre fenotip 1 hastalarda ortalama 4,8 yıl iken fenotip 2 hastalarda 3 yıl olarak bildirilmiştir (14).

Amiloidoz böbreklerin dışında barsaklar, karaciğer, dalak, böbreküstü bezleri, kalp, akciğer, mide, tiroit ve testisleri tutarak malabsorbsiyon, pulmoner hipertansiyon, adrenal yetmezlik ve kalp yetmezliğine neden olabilir, fakat diğer amiloidoz tiplerinin aksine nöropati veya artropatiye neden olmaz (14).

SAA'nın uzamış yüksek plazma seviyeleri AA proteinlerinin depolanmasına yol açmaktaysa da bu yüksek SAA konsantrasyonu amiloidoz gelişimini göstermez (89).Amiloidozun saptaması için renal, rektal biyopsi ya da gingival biyopsi kullanılmaktadır (sensitivite oranları renal biopside %88 ve rektal biopside %75, gingival biopside %19)

Düzenli kolşisin kullanımı amiloidoz gelişimini engellemektedir, hatta kolşisinin gelişen amiloidozu geriletmediği bildirilmektedir. Amiloidozlu hastalar tedavi almadığında gelişen kronik böbrek yetersizliğinin sonucu renal

transplantasyona gidiştir. Nakil sonrası kolşisin tedavisi nakledilen böbreği ikincil amiloidozdan korumaktadır (10, 3)

2.8.1. Amiloidoz Dışı Glomerulopatiler:

Ailevi Akdeniz Ateşli hastalarda ayrıca IgM nefropatisi, IgA nefropatisi, fokal ve difuz glomerulonefrit, mezenjial proliferatif glomerulonefrit ve hızlı ilerleyen glomerulonefrit gelişimi de bildirilmiştir (91).

2.9. Diğer inflamatuvar hastalıklar ile beraberlik

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), Poliarteritis nodosa (PAN) ve Behçet Hastalığı gibi granülomatöz olmayan vaskülitler FMF'li hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (13). Türk FMF çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada, FMF hastalarında Behçet hastalığı sıklığının (5/1000) Türkiye'deki tüm sıklığa oranla farklılık göstermediği ancak HSP ve PAN hastalığının genel topluma oranla daha sık izlendiği belirtilmiştir (10).

2.9.1. Henoch-Schönlein purpurası (HSP)

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), FMF hastalarında en sık görülen vaskülitidir. FMF hastalarının yaklaşık %2,6 ile %5'inde HSP görülmektedir (182). Vücutta tipik dağılımı ile palpe edilebilen purpura, gastrointestinal kanama ve glomerulonefrit, FMF hastalarında her zaman akılda tutulmalıdır. Tanı cilt biyopsisinde IgA immün depozitleri ile izlenen lökositoklastik vaskülitin gösterilmesi ile konur (178)

2.9.2. Poliarteritis Nodosa (PAN)

Çocukluk çağında ortaya çıkan PAN'lı hastaların mutlaka FMF açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. PAN daha küçük yaşlarda ve çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkar. Perirenal hematomla komplike olmaya meyillidir, miyalji ve deri altı nodüller daha sık görülür. Ciltten, sempatik sinirlerden veya kas dokusundan yapılan biyopsilerle PAN tanısı doğrulanır (58)

2.9.3. Behçet Hastalığı

Literatürde FMF ile Behçet hastalığının benzer özellikleri bulunduğu ve İsrail'de Behçet hastalığının fazla olduğu toplumlarda FMF hastalığının sıklığının da yüksek olduğunu bildirmişlerdir (184).

2.10. Ayırıcı Tanı

İlk kez atak geçiren bir hastaya FMF tanısı koymadan önce bazı hastalıklar ekarte edilmelidir. FMF düşünülen hastalarda özellikle ateş ataklarının maligniteler, karın ağrısının akut batın nedeni olan durumlar, eklem şikayetlerinin septik artrit, akut romatizmal ateş, göğüs ağrısının pnömoni ve pulmoner emboli ve testis tutulumunun testis torsiyonu ayırıcı tanısı açısından değerlendirilmesi hayatidir (185,186,57). Ayırıcı tanı yapılması gereken diğer durumlar Tablo. 6 'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Semptomlara göre FMF hastalarında ayırıcı tanı

Febril ataklar:	Periyodik ateş ve farenjit Hiperimmnglobulin D sendromu Febril Nötropeni Enfeksiyonlar (sıtma) Lenfoma
Abdominal ataklar:	Appendisit Divertikülit Böbrek Taş Hastalığı Tekrarlayan Pyelonefrit Pelvik İnflamatuvar Hastalık, endometrioz, Menstutasyon Ağrısı Kolesistit Ülseratif Kolit Behçet Hastalığı Porfiri Abdominal Epilepsi Peptik Hastalık
Eklem Atakları:	Septik Artrit Juvenil Romatoid Artrit Akut Eklem Romatizması Behçet Hastalığı Reiter Hastalığı Spondiloartropatiler Gut, pseüdogut
Göğüs Atakları	Prömoni Pulmoner Emboli Enfeksiyöz, idiyopatik, otoimmun perikardit/ Plörit
Skrotal Ataklar	Testis Torsiyonu Epididimit/ Orşit Behçet Hastalığı

FMF hastalarının takibinde diğer periyodik ateş sendromları ile ayrımının yapılması önemlidir. Tablo. 7’de periyodik ateş sendromlarının karşılaştırmalı özellikleri verilmiştir.

Tablo 7. Periyodik Ateş Sendromlarının Karşılaştırılması

	PFAPA	HIDS	TRAPS	FCU/MWS	AAA
Kalıtım	?	OR	OD	OD	OR
Gen	?	MVK	TNFSFIA	Pyrin	MEF-V
Başlangıç Yaşı	Okul Öncesi	Bebeklik	Değişken	Neonatal/ bebeklik	Çocukluk Çağı
Atakların Süresi	3-6 gün	3-5 gün	Günler-Haftalar	<24 saat	12-72 saat
Ataklar Arası Süre	3-6 hafta	Haftalar ile aylar	Haftalar ile aylar	Değişken	Haftalar ile aylar
Kusma	+	+			+
İshal	+	+	+		
Karın Ağrısı	++	+	+		
Peritonit	++		+		
Plörit	+		++		
Döküntü İşitme		++(değişken)	++(gezici) MVS'de sağırılık	++(ürtiker)	Erizipel Benzeri
Mukozal Tutulum	Aftöz Ülserler, farenjit	Aftöz Ülserler			
Eklemler Tutulumu	Artralji	Artralji,oligoartrit	Artralji	Artralji	Monoartrit
Baş Ağrısı	+	+	++	+	
Myalji		Nadir	++	+	Nadir
Lenfadenopati	++	++	+		
Splenomegali		+	+		
Amiloidoz			+	FCU+, MWS++	+
Faydalı Testler		Serum IgD ve IgA'da yükseklik	Serum çözünabilen TNFRSFIA		Kolşisin Cevabı

FMF özellikle bazı çocuklarda sadece artrit atakları ile seyredebilir. Doğu Akdeniz gibi beta hemolitik streptokokal enfeksiyonların yaygın olduğu yerlerde bu tip hastalar yanlışlıkla akut romatizmal ateş tanısı alabilir. Türk FMF çalışma grubu Türk toplumunda akut romatizmal ateş sıklığını %5 gibi yüksek bir değer olarak bildirmiştir. Bu hastalarda amiloidoz sıklığının fazla olmasının nedeni olarak ise hastaların çoğunun daha önce yanlış tanı almış olmasına bağlanmıştır (188)

2.11. Laboratuvar

Tüm moleküler gelişmelere rağmen FMF hastalarında kesin tanı koydurucu bir laboratuvar yoktur. Enflamasyona sekonder değişiklik gösteren akut faz reaktanları kliniği destekleyen fakat özgüllüğü tetkiklerdir.

Pozitif akut faz reaktanları olan beyaz küre sayısı (özellikle nötrofil hakimiyet) , eritrosit sedimentasyon hızı, C- reaktif protein, fibrinojen, beta-2 mikroglobulin 'in atak sırasında yükselmesi ve atağın bitimini takip eden birkaç gün içinde normal değerlere inmesi klinik uyumluluk varlığında oldukça anlamlıdır (2,4,30,55).

Bazı çalışmalar CRP'nin diğer akut faz reaktanlarına göre daha anlamlı bir belirteç olduğunu göstermektedir (56).

Serum Amiloid A değerleri ataklar arasında diğer belirteçlerin aksine yüksek kalabilir. Yapılan çalışmalar Serum Amiloid A (SAA)'nın bu özelliği nedeniyle subklinik enflamasyonu gösterme açısından kullanılabileceğini işaret etmektedir (30,57).

Ataklar sırasında serumda interlökin-1, 6, 8, Tümör Nekrozis Faktör- alfa (TNF- α) ve soluble IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeylerinin de atak dönemlerinde arttığı ileri sürülmüştür (30,58).

Tablo 8. Laboratuvar tetkiklerinin Duyarlılık ve Özgüllüklerinin karşılaştırılması

KRİTER	DEĞER	SENSİTİVİTE	SPESİFİSİTE
Lökosit sayısı	Yüksek	80%	Düşük
ESR	Yüksek	>%95	Düşük
CRP	Yüksek	>%95	Düşük
Fibrinojen	Yüksek	>%80	Düşük
Metaraminol Testi	Atak Oluşturur	Yüksek	Yüksek
MEFV Mutasyon Analizi	Allel Tanımlanması	%60-80	100%
Ekokardiografi	Perikardial Efüzyon	Orta	Orta
Kalça/diz Direkt Grafisi	Eklem Hasarı	Orta	Orta
İmmünoglobülin IgA	Yüksek	23%	Orta
İmmünoglobülin IgM	Yüksek	13%	Orta
İmmünoglobülin IgG	Yüksek	17%	Orta
İmmünoglobülin IgD	Yüksek	13%	Orta
Serum Amiloid A Protein	Yüksek	Yüksek	Orta
İdrar Analizi	Proteinüri	95%	Orta
	Kongo Kırmızısı		
	Boyamada elma yeşili	%80-95	
Doku Biyopsisi	çift kırılmalı	(böbrek için%95)	99%
SerumAmiloid B proteini	Nükleer tıp taraması (+)	>%95	>%95

2.12. Tedavi

FMF gerek morbidite gerekse mortalitesi nedeniyle yakın takip ve tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.

1972 ye kadar olan süreçte FMF tedavisine yönelik psikoterapi, antibiyotik tedavisi, düşük yağlı diyet, analjezik, klorokin, fenilbutazon gibi ilaçlar denenmesine rağmen belirgin bir sonuç alınamamıştır. 1967 yılında Sohar ve

arkadaşlarının yayınladığı çalışmada oral ve intravenöz kolşisin kullanımı etkisiz olarak belirtilmiştir (55).

1967 de yapılan çalışmada bildirilen kolşisinin etkisizliğinin tedavinin akut atak sırasında verilmesine bağlı olduğunu düşünen Emir Özkan ve Goldfinger’ın 1972 yılında, eşzamanlı olarak yayınladıkları çalışmalarında olumlu sonuçlar bildirmesinden günümüze kadar geçen süreçte FMF hastalarındaki ana tedavi Kolşisindir (13, 102).

2.12.1. Kolşisin

Kolşisin insanların yüzyıllardan beri bitkilerden elde ederek kullandığı bir ilaçtır. Özellikle *Colchicum autumnale* (acı çiğdem) bitkisinin toprak altında kalan soğan kısmı ve zambakgillerden *Gloriosa superba* kolşisin içerir. “*Colchicum*” adı bu bitkilerin bolca bulunduğu ve günümüz Gürcistan topraklarında bulunan efsanevi Colchis vadisinden gelmektedir.

2.12.2. Kolşisinin Tarihçesi

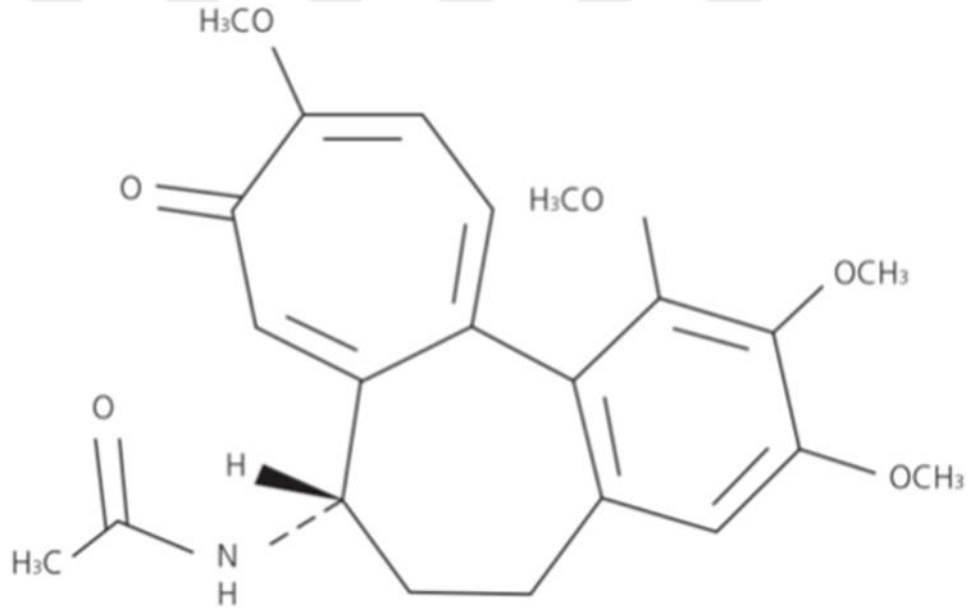
Kolşisin ile ilgili ilk yazılı belge Ebers papirüsüdür (MÖ 1500). Bugünkü Çukurova bölgesinde doğan Yunanlı botanikçi Pedanius Dioscorides, *De Materia Medica* kitabında “*colchicum*” isminde bildirdiği bitkinin artiküler ağrılar için kullanıldığını anlatmaktadır.

Baron von Störck (1763), kolşisinin gut ve ödem tedavisinde etkin olduğunu bildirmiş, kendisi de gut hastası olan Benjamin Franklin (1706- 1790) kolşisini ABD’ye tanıtan kişi olmuştur.

Pelletier ve Caventou (1820) bitkiden kolşisini izole etmişlerdir (190). Fakat ilacın kimyasal yapısı Corrodi ve Hardegger tarafından ancak 1955 yılında belirlenmiştir.

2.12.3. Kolşisinin etki mekanizması ve farmakokinetik özellikleri

Kolşisin nötral ve liposolubl bir trisiklik alkaloiddir. Albümine düşük affiniteyle bağlanır (%32), biyoyararlanım oranı %50'den azdır.



Şekil 5. Kolşisinin Biyokimyasal Görünümü

Oral tabletleri 0.5, 0.6 ve- ya 1.0 mg olarak üretilmektedir. Ortalama T_{1/2} oral alımı takiben 9-16 saattir. T_{1/2} renal veya hepatik yetmezlikte 2-3 kat, ikisinde birden yetmezlik varsa 10 kat uzar.

Çocuklarda tek yada 2 doz şeklinde verilebilir. Fakat 1.5mg/günden yüksek yada karaciğer böbrek yetmezliği var ise günlük doz ikiye bölünerek uygulanmalıdır (191).

Kolşisin anti inflamatuvar etkisini nötrofillerdeki tubulin proteinine bağlanarak proteinin yeni mikrotübüllere polimerize olmasını engeller. Bu etkisi anti mitotik etkidir. Membranda bulunan adhezyon molekülleri olan E-selektin ve L-selekrinlerin ekspresyonunu azaltarak nötrofil adhezyonunu engeller. Ayrıca nötrofillerin kemotaksisini de inhibe ettiği gösterilmiştir (192).

2011 yılında yapılan bir çalışmada kolşisinin purinerjik reseptörlerin IL-1 β salınımı ve Kaspaz-1 maturasyonunu sağlayan “pore” oluşumunu engelleyerek anti inflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (193).

2.12.4. FMF Hastalığında Kolşisin Kullanımı ve Dozajı

Kolşisinin mutlak endike olduğu tek hastalık FMF hastalığıdır. Düzenli kolşisin tedavisi oldukça önemlidir. Kolşisin sadece atak sırasında kullanılırsa, ya da o sırada doz arttırılırsa etkili değildir, esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. 1986 yılında Zemer ve arkadaşları kolşisinin düzenli kullanıldığında FMF hastalarında atakların ortaya çıkmasını engellediği gibi amiloidoz gelişmesini ve gelişen amiloidozun ilerlemesini de önlediğini bildirmişlerdir (194).

Literatürde Düzenli kolşisin kullanımı takip eden 3-6 ay içinde hastaların %60 ında nöbetler tamamen kaybolurken, % 30 kadarında belirgin iyileşme görülmektedir. % 10-15 kadarında ise ataklar tam kontrol altına alınamamaktadır. Remisyonun devamı için tedavinin ömür boyu devam etmesi gerekmektedir. Çoğu hastada ilacın alınmamasını takip eden birkaç gün içinde atak meydana gelebilmektedir (103).

Özkaya ve Yalçinkaya yaptıkları çalışmada vücut yüzeyine göre doz ayarlamasını önermişlerdir. Buna göre 5 yaşın altında ki çocuklarda 0.07 mg/kg/gün ya da 1.9 mg/m²/gün 5 yaşından daha büyük çocuklarda ise 0.03±0.02 mg/kg/gün ya da 1.16±0.45 mg/m²/gün olarak önerilmiştir (196).

Majeed ve arkadaşları ise 5 yaşından küçükler için 0.5 mg, 5-10 yaş için 1.0-1.5 mg, 10 yaşından büyükler için 1.5-2.0 mg kolşisin dozunun uygun olduğunu belirtmişlerdir (197).

2007 yılında Pediatrics'te yayınlanan bir derlemede 1 yaş altındaki çocuklarda vücut yüzeyine göre dozlama 1 yaş üstündeki çocuklarda ise yaşa göre dozlama önerilmektedir (198).

Almanya ve Avusturyadaki Pediatrik Romatojistler Bilim Derneği üyelerinin ortak konsensusu ile önerilen tedavi protokolü 5 yaş ve altı çocuklarda 0.5mg/gün ve altında bir dozda, 5-10 yaş arasında 1.0mg/gün, 10 yaşından büyük çocuklarda 1.5mg/gün şeklinde başlamak ve kolşisin dozunu 0.25mg lık dozlarla arttırarak şikayetlerin düzeldiği doza ulaşmak yönündedir. Konsensus maksimum çıkılacak dozu 2.0 mg/gün olarak belirtmiş, bu doz ile yanıt alınmamışsa doz artışının yararlı olmadığı ve yan etki riskinin arttığı bildirilmiştir (198).

Yapılan çalışmalar tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve doz ayarlanmasında hastanın kliniğinin yanı sıra Serum Amiloid A (SAA) düzeyi, ve serum kantitatif C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin de kullanılabileceğini göstermektedir (199).

Kolşisinin intravenöz formu da bulunmaktadır. Daha önceki yıllarda oral forma göre atak sırasında daha etkili olduğu düşünülmüşse de akut toksisiteye bağlı

mortalite nedeniyle kullanımından uzaklaşmıştır. İntravenöz formun önerildiği tek durum, oral yoldan alımın mümkün olmadığı perioperatif dönemdir (200).

2.12.5. Amiloidoz ve Kolşisin Kullanımı

Kolşisin amiloidoz gelişimini, gelişen amiloidozun ilerlemesini engellemektedir. Yapılan çalışmalarda amiloidoza bağlı gelişen proteinürinin hatta nefrotik sendromun bile kolşisin tedavisi ile gerilediği bildirilmiştir (201).

Kolşisinin bu etkisi sayesinde amiloid yapı taşlarının amiloid fibriline dönüşümünü engellediği düşünülür (81, 105, 107).

Amiloid nefropatisi gelişen çocuklarda kolşisinin atakların kontrol edilmesine bakılmaksızın(202). daha yüksek günlük dozlar (1.5-2mg/gün) ile verilmesi hastaların 2/3 ünde böbrek fonksiyonlarının düzelmesini sağlamaktadır (203).Bazı bilim adamları kolşisin dozunun amiloidozlu hastalarda atakların düzelmei 2.5mg/gün kolşisin kullanımını önermektedir (181).

2.12.6. İlaç Yan Etkileri

Kolşisin tedavisi hastaların büyük kısmı tarafından iyi tolere edilir ve oral tedavi uzun dönemde güvenli bir tedavidir.

İlacın gastrointestinal etkileri görece daha sıktır. Daha nadir olan yan etkiler geçici lökopeni ve trombopeni, miyozit, aminotransferazlarda yükselmedir. Literatürde ağır intoksikasyon olan vakalarda multipl organ yetmezliğine hatta ölüme bile neden olabildiği bildirilmiştir (200).

Kolşisinin çoğu yan etkisi doz bağımlıdır. En sık ve ilk görülen yan etkiler bulantı, kusma, karında kramp ve diyare gibi gastrointestinal sistem yan etkilileridir. Genellikle kolşisin dozu arttırıldıkça ortaya çıkarlar. Gastrointestinal sistem yan etkileri ortaya çıktığında doz azaltımına gidilmelidir. İlaç dozu şikayetler geçtikten sonra tekrar yukarı yönde titre edilebilir (181).

Kolşisine bağlı miyopati genellikle böbrek ve karaciğer yetmezliği olan yüksek riskli hastalarda görülür. Karaciğer yetmezliğinde doz %50 azaltılabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Kolşisin Doz Ayarlanması

GFR mL/dk/m ²	Öneriler
> 60	Normal dozu kullanılır
20-60	Normal dozun %65-75'i kullanılır
< 20	Normal dozun %50'si kullanılır

Nadiren, görünürde hiçbir predispozisyonu olmayan hastalarda da miyopati oluşabilir (28, 29). Şiddetli proksimal güçsüzlük, artmış kreatin kinaz (CPK) düzeyleriyle tanı konur ve kolşisin kesildikten 4-6 hafta içinde tümüyle düzelir.

Nöropati (disestesia, azalmış tendon refleksleri) klinik olarak daha siliktir fakat düzelme daha yavaş ve bazen tam değildir. Daha ağır durumlarda asending paralizi, delirium ve koma görülebilir (30).

İlaç etkileşimleri kolşisin kullanan hastalarda miyonöropatinin başlıca nedenidir. Özellikle statinler ve makrolid grubu antibiyotiklerde miyopati ve rabdomyoliz şeklinde toksisite bildirilmiştir (31,34)

Her ne kadar terapötik dozlarda nadir olsalar da lökopeni, trombositopeni ve hemolitik anemi gibi hematolojik yan etkiler görülebilir.

Kolşisinin yan etkileri sıklıkla ishal ve karın ağrısı olup özellikle yüksek dozlarda kullanımda gözlenir. Diğer görülen yan etkiler kaşıntı, saç dökülmesi, lökopeni, trombositopeni, nöropati, myopati, karaciğer toksisitesi ve testis fonksiyon bozukluklarıdır ve nadirdir (66).

İlacın bilinen bir başka yan etkisi de erkek hastalarda geçici azospermi yapmasıdır. İlacın kesilmesiyle bu durum düzelir (109, 110).

2.12.7. Kolşisin Kullanan FMF Hastasının izlenmesi

Klinik yanıt tatminkar ise hastanın 6-12 ayda bir kez tam kan sayımı, AST, ALT, kreatinin, CRP ve basit idrar incelemesi ile izlenmesi; 2 yılda bir vitamin B12 düzeyine bakılması yeterlidir (180).

Klinik olarak iyi yanıt veren ama ataksız dönemde akut faz reaktanları yüksek giden hastalar amiloidoz açısından risk altındadır. Bu hastalarda serum CRP ve SAA ölçümleriyle tedavinin “optimize” edilmesi uygun olabilir (180,195).

2.12.8. Diğer Tedavi yöntemleri

FMF’de kolşisin tedavisine yanıtızsızlık %5-10 oranında bildirilmiş olup atakların kontrol altına alınamadığı bu vakalarda, IL-1 reseptör antagonisti (Anakinra) ve IL-1 β monoklonal antikoru (Canakinumab) gibi biyolojik ajanlar da kullanılabilmektedir (95). Türkiye’de yapılan bir araştırmada kolşisin tedavisinden fayda sağlanamayan 7 hastaya atak anında Anakinra verilmiş ve atak şiddetinde

belirgin azalma saptanmıştır (108). Her iki ilaç da subkutan uygulanmakla birlikte Anakinra'nın her gün, Canakinumab'ın ise 8 haftada bir uygulanması gerekmektedir.

Şiddetli ağrı ve ateşle birlikte uzamış febril miyalji atakları olan hastalarda 6 hafta kadar steroid (1mg/kg) verilebilir (165).

Egzersizle oluşan alt ekstremitte kas ağrısı olan hastalar istirahatla düzelirler.

Spondiloartropati gelişen hastalar non-steroid antiinflatuar ilaçlarla tedavi edilir.

3. MATERYAL METOD

Bu araştırma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve çalışma Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun, çalışma onayı alınmış hastalar ile yapılmıştır.

Çalışmamızın amacı Gazi Üniversitesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Polikliniğinde FMF tanısı ile takipli hastaların demografik ve klinik özelliklerinin incelenmesi ve genetik mutasyonların bu özelliklere her hangi bir etkisinin olup olmadığının gösterilmesidir.

Çalışmamız 2006 - 2016 yılları arasında Gazi Üniversitesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Polikliniğimizde takipli Livneh ve arkadaşlarının modifiye ettiği Tel Hashomer kriterlerine göre (85) Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanısı alıp izlenmekte olan 800 üzerinde yapılması planlanmıştır. Teknik nedenler dolayısıyla demografik, klinik özellikleri doğrulanamayan 2009 öncesinde görülmüş 18 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen 782 Hastanın yaşları, cinsiyetleri, doğum yerleri, başvuru tarihleri, FMF ile ilgili yakınmalarının başlangıç yaşı, FMF tanı yaşı, başlangıç ile tanı arasında geçen süre, MEFV gen mutasyon analiz sonucu, kolşisin yanıtı, atakları kontrol eden kolşisin dozu, karın ağrısı varlığı, ateş varlığı, göğüs ağrısı varlığı, erizipel benzeri eritem varlığı, artralji varlığı, artrit varlığı (varsa tipi), amiloidoz varlığı , eşlik eden vaskülit (geçirdi ise hangisi), ailede FMF varlığı, atak sayısı, atak süresi ve Pras Ağırlık Skorları kaydedildi. Pras Ağırlık Skorları (98) Kantitatif ve Hafif (2-5 puan), Orta (6-10), Ağır (>10) olarak gruplandırılarak değerlendirildi.

Kolşisin tedavi cevabı değerlendirmesi (179) atakların kolşisin tedavisi sonrası görülmemesine ve atak sıklığı veya süresinde yaşa uygun maksimum dozu veya çıkılabilecek maksimum tedavi dozu olan 2mg/günün altında ve yan etki olmadan belirgin olarak azalması (<4/yıl) kolşisine cevap olarak değerlendirildi. Atak sıklığı 2mg/gün doza çıkılmasına yada yan etki gelişmeden çıkılabilen en yüksek doza rağmen >4/yıl olması tedaviye yanıtızsızlık olarak değerlendirildi.

Hastalardaki genetik mutasyon Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji ve Doku Laboratuvarında EDTA'lı tüpe alınan periferik kan örneğinden saflaştırılan DNA'nın, MEFV geninin 2., 3., 5. ve 10. ekzonlarına özgül primerler kullanılarak pozitif ve negatif kontrollerle birlikte PCR yöntemi ile amplifiye edilmesi sonucu elde edilen PCR ürünlerini Pyro Sekans DNA analiz sistemiyle bakılmıştır. Hastalarda mutant alellerin %75-80'ini oluşturan 12 MEFV gen mutasyonu bakılmıştır. Hastalarda bakılan 12 MEFV mutasyonu alfabetik sıra ile A744S, E148Q, F479L, I640M, K695R, M680I(G/C), M680I(G/A), M694I, M694V, P369S, R761H, V726A'dır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 15.0 İstatistik Paket programında değerlendirildi. Bağımsız iki grubu normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler açısından karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler açısından bağımlı iki grup arasındaki fark Wilcoxon testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon Spearman's rho katsayısı ile incelendi. Klinik bulgular açısından farklılık olup olmadığı Cochran Q testi ile incelendi. İki bağımlı grup arasındaki farklılık Mac Nemar Testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Hastaların başvuru sırasındaki yaşlarının ortalaması 8,26 yıl olarak saptandı. Başvuru sırasındaki hastaların en küçüğü 3 aylık iken en büyük hasta 18 yaşında saptandı. Hastaların şikayetlerinin başlama yaşı 6,36 idi. Şikayetleri en erken başlayan hasta 1 aylık iken şikayetleri en geç başlayan hastanın yaşı 16 idi. Hastalar ortalama 8,14 yaşında tanı almış olarak bulundu. En erken tanı alma yaşı 1 ay olarak saptanmıştı. (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların şikayet başlama, başvuru ve tanı alma yaşlarının değerlendirilmesi

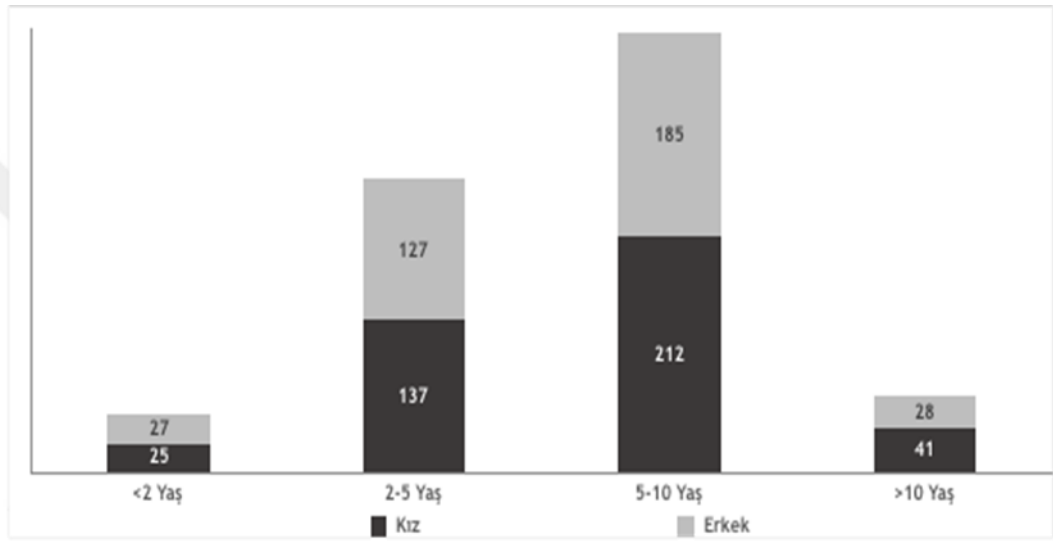
n=782	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Çalışma Sırasında Yaş (yıl)	11,29	11,00	4,570	2,0	26,0
Başvuru Yaşı (yıl)	8,26	8,00	4,310	0,3	18,0
Tanı Yaşı (yıl)	8,14	8,00	3,976	0,1	18,0
Şik. Başlangıç Yaşı (yıl)	6,36	6,00	3,189	0,0	16,0

Hastaların %53.1 erkek (n=415), %46.9'u kız (n=367) hastalar oluşturmaktaydı. E/K oranı 0.88/1 saptandı.

Tablo 11. Hastalarımızın cinsiyet dağılımı

Cinsiyet (n=782)	Sayı	Yüzde
Kadın	415	53,1
Erkek	367	46,9

Hastalar PRAS ağırlık skorlamasında kullanılan şekilde yaş gruplarına ayrıldı. Yaş grupları kız/erkek oranları açısından dokümente edildi. En sık 5-10 yaş arası grup (n=397) görülürken bu grubu 2-5 yaş arası grup (n=264) izledi. Tüm gruplardaki cinsiyet dağılımı genel popülasyon ile uyumluydu. (Grafik 1)



Grafik 1. Şikayetlerin başlama yaşına göre gruplar ve gruplardaki kız erkek oranları

Hastalar aile öyküsü açısından değerlendirildiğinde tüm popülasyonun %47,1 ine denk gelen kısımda birinci, ikinci veya üçüncü derece akrabalarının en az birinde tanımlı FMF hastalığı vardı.

Tablo 12. Aile öyküsü olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Aile Öyküsü (n=782)	Sayı	Yüzde
Yok	414	52,9
Var	368	47,1

4.2. Başvuru Özellikleri

Hasta başvurularının illere göre dağılımının çok geniş bir aralıkta olması nedeniyle hastalar Türkiye İstatistik Kurumunun belirlediği nüfus bazlı bölge ayrımı kullanılarak gruplandırıldı. Buna göre içinde Ankara'nın bulunduğu Batı Anadolu bölgesi başvuruların %56,4'ünü oluştururken bu bölgeyi hastaların büyük bir bölümünün başvurduğu Çorum ve Çankırı'nın içinde bulunduğu Batı Karadeniz bölgesi oluşturmaktaydı. Başvuran hastaların hiç biri Batı Marmara bölgesinden değildi. 4 hastamız 2 nesildir Avrupa'da (2 kişi Fransa, 2 kişi Almanya) yaşayan kişilerdi. Bu kişilerden 1 hastanın Annesi Fransız asıllıydı.

Tablo 13. Bölgelere göre başvuru sayıları

Bölge (n=782)	Sayı	Yüzde
Batı Anadolu	441	56,4
Batı Karadeniz	141	18,0
Ege	62	7,9
Orta Anadolu	45	5,8
Akdeniz	23	2,9
Güneydoğu Anadolu	19	2,4
İstanbul	14	1,8
Doğu Karadeniz	9	1,2
Ortadoğu Anadolu	9	1,2
Kuzeydoğu Anadolu	9	1,2
Doğu Marmara	6	0,8
Avrupa	4	0,5
Batı Marmara	0	0,0

Başvuran hastalar tanı alışı şekillerine göre gruplandırıldığında 782 hastanın 553'ü (%70,7) FMF şikayetleri ile başvurduğu ve ilk düşünülen tanının FMF olduğu görüldü. Hastaların 216'sı (%27,6) dış merkezde tanı almış olup takip ve genetik çalışma için hastanemize yönlendirilmişti. 13 hasta (%1,7) ise başka nedenlerle (9'u idrar yolu enfeksiyonu, 3'ü enürezis nokturna, 1'i PAN) takip edilirken FMF tanısı almıştı.

Tablo 14. Hastaların tanı alışı şekilleri

Başvuru (n=782)	Sayı	Yüzde
FMF Ön Tanısı ile Başvuran ve Tarafımızca tanı konulan	553	70,7
FMF Tanısını Dış Merkezde Alan	216	27,6
Başka Neden ile takip edilirken FMF Tanısı Alan	13	1,7

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda anamneze göre belirlenen şikayetlerin başlangıç tarihinden tanı koyulup kolşisin tedavisi başlanan tarihe kadar geçen süre ay olarak hesaplandı. İki tarih arasında geçen süre tanı gecikmesi olarak tanımlandı. Bu gruba dış merkezde tanı alan hastalarda dahil edildi ve dış merkez tanı gecikme süreleri kullanıldı. Tüm popülasyondaki tanı gecikmesi ortalama 21.39 ay saptandı. En erken tanı alan hasta başvuru tarihinde tanı almıştı. En geç tanı alan hasta 132 ay ile dış merkezde tanı alan bir hastaydı.

Tablo 15. Şikayetlerin başlangıcı ile tanı koyulması arasında geçen sürenin değerlendirilmesi

Tanı alan hasta (n=782)	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Tanı Gecikmesi (ay)	21,39	12,00	21,474	0,0	132,0

Hastalardan ilk başvuruda alınan anamnezde FMF ön tanısı düşündürecek şikayetleri olan ve daha önceden tanı almayan hastalar seçildiğinde elde edilen 553 kişilik kümede başvuru tarihi ile tanı koyularak kolşisin başlanma tarihi arasında geçen süre hesaplandı. Bu grupta başvuru ile tanı arasında geçen süre ortalama 3.23 ay bulundu. Bu hasta grubunda en erken tanı alan hasta başvuru günü tanı alır iken en geç tanı alan hasta 18. ayın içinde tanı almış bir hastaydı.

Tablo 16. Poliklinik başvurusu ile tanı arasındaki süre

Başvuru (n=553)	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
FMF Ön Tanısı ile Başvuran ve Tarafımızca tanı konulan hastalarda Tanı Gecikmesi (ay)	3,23	3,00	3,471	0,0	18,0

4.3. Klinik Özellikler

Hastalar PRAS skorlamasında kullanılan şekilde atak sıklıklarına göre ayrıldı. Buna göre hastaların yarısından çoğu (%52,8) ayda 1-2 atak geçirmekteydi. Hastaların küçük bir kısmı(%3,3) ayda 2'den fazla atak geçirmekteydi. Hastaların yıllık atak sayıları ortalaması 11,2 atak/yıl olarak saptandı.

Tablo 17. Atak Sıklığına Göre Dağılımlar

Atak Sıklığı (n=782)	Sayı	Yüzde
Ayda 1'den Az	343	43,9
Ayda 1-2	413	52,8
Ayda 2'den Fazla	26	3,3

Hastaların atak sürelerinin medyanı 2 gün (ortalama 2,25gün) olarak saptandı. En kısa atak 12 saat iken en uzun atak ise 1 haftaydı.

Tablo 18. Hastalarda atak süresinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

n=782	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Atak Süresi (gün)	2,25	2,00	0,984	0,5	7,0

Hastalar literatürde yapılan çalışmalarda bildirilen atak süreleri göz önüne alınarak 4 gruba ayrıldığında hastaların %42,3'lük kısmının ataklarının 24-48 saat arasında sürdüğü görüldü. Hastaların %90'ından büyük bir kısmında ataklar 72 saatten kısa sürmekteydi.

Tablo 19. Atak Süresine Göre Dağılımlar

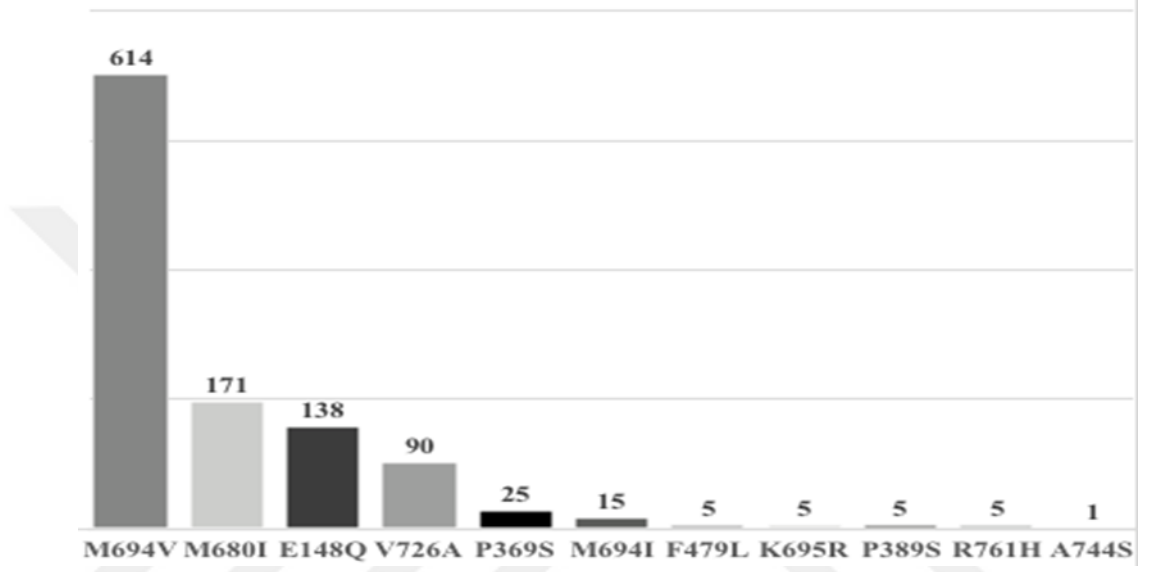
Atak Süresi (n=782)	Sayı	Yüzde
<24 Saat	168	21,5
24-48 Saat	331	42,3
48-72 Saat	236	30,2
>72 saat	47	6,1

Çalışma değerlendirilen 782 hastada bakılan MEFV gen mutasyon analizinde 747 hastada (%95,5) hastalık ile ilişkisi bilinen 12 mutasyondan biri en az bir alelde saptanmıştır.

Tablo 20. Hastaların MEFV mutasyonlarının Alellere dağılımı

Mutant Alel (n=1074)	Sayı	Yüzde
M694V	614	57,2
M680I	171	15,9
E148Q	138	12,8
V726A	90	8,4
P369S	30	2,8
M694I	15	1,4
F479L	5	0,5
K695R	5	0,5
R761H	5	0,5
A744S	1	0,1

Hastalarda mutant alellerde saptanan mutasyonların oranları bakıldığında en sık M694V (%57,2) saptanırken, en az bulunan mutasyon ise tek alelde saptanmış olan A744S mutasyonuydu.



Grafik 2. Mutasyon Saptanan Alellerin Dağılımı

Çalışmaya katılan hastalar arasında %30,8 oran ile en sık heterozigot M694V mutasyonu görülmüştür. 2. En sık görülen mutasyon homozigot M694V mutasyonu (%17.1) olurken %9,5 hasta heterozigot M680I, %8.2 hasta heterozigot E148Q mutasyonuna sahipti. Hastaların %4,7 si heterozigot V726A mutasyonuna sahipti.

Tablo 21. Hastaların Saptanan Mutasyonlara Göre Oranları

Mutasyon (n=782)	Sayı	Yüzde
M694V/M694V	134	17,1
M680I/M680I (G/C)	20	2,6
E148Q/E148Q	10	1,3
M694I/M694I	5	0,6
M694V/-	241	30,8
M680I/-	74	9,5
V726A/-	37	4,7
E148Q/-	64	8,2
F479L/-	5	0,6
P369S/-	5	0,6
M694V/M680I	37	4,7
M694V/V726A	36	4,6
M694V/E148Q	16	2,0
E148Q/P369S	15	1,9
E148Q/V726A	12	1,5
E148Q/M680I	5	0,6
M680I/V726A	5	0,6
M680I/E148Q	5	0,6
M680I/P369S	5	0,6
M694V/K695R	5	0,6
M694V/M694I	5	0,6
M694V/R761H	5	0,6
E148Q/A744S	1	0,1
MUT SAPTANMADI	35	4,5
Toplam	782	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların 35'inde (%4.5) Tel-Hashomer kriterlerini sağlamalarına ve kolşisin tedavisine olumlu yanıt vermelerine rağmen mutasyon saptanmadı.

Hastalarımızın klinik özelliklerine bakıldığında en sık karın ağrısı %90.5 sıklıkla görülmekteydi. Ateş,%88,6 hastada ikinci sıklıkla görülen yakınmaydı. Üçüncü sıklıkla eklem bulguları yer alıyordu. 85 olguda ataklarda göğüs ağrısı mevcuttu. En az bulgu olan erizipel benzeri döküntü 62 hastamızda izlendi.

Tablo 22. Klinik Bulguların dağılımı

Klinik Bulgu (n=782)	Sayı	Yüzde
Karın Ağrısı	708	90,5
Ateş	692	88,6
Artralji	431	55,1
Artrit	98	12,5
Göğüs Ağrısı	85	10,8
Erizipel Benz. Döküntü	62	7,9

Hastalar kolşisin tedavisine cevap açısından değerlendirildiğinde uygun kolşisin dozu verilmesine rağmen yılda 4 den fazla atak geçiren hastalar tedaviye cevapsız olarak değerlendirildi. Hastalarımızın %1 den azı (0,9) kolşisin tedavisine rağmen yılda 4'den fazla atak geçirmekteydi.

Tablo 23. Hastaların Kolşisin Cevabına Göre Dağılımları

Kolşisin Cevabı (n=782)	Sayı	Yüzde
Var	775	99,1
Yok	7	0,9

Hastalarada tedavi edici olarak saptanan kolşisin doz medyanı 1 mg/gün (ortalaması 1,13 mg/gün) olarak saptandı. En düşük alınan kolşisin dozu 0,25 mg/gün iken en yüksek 2 mg/gün kolşisin kullanıldığı görüldü.

Tablo 24. Hastalarda tedavi edici Kolşisin Dozu Tanımlayıcı İstatistikleri

n=782	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Kolşisin Dozu (mg/gün)	1,13	1,00	0,249	0,25	2,0

Çalışmamızda bakılan PRAS Hastalık Ağırlık Skor'unun ortalaması 5,28 medyanı 5.0 bulundu. En düşük ağırlık skoru 3 puan saptanırken en yüksek ağırlık skoru 12 olarak saptandı.

Tablo 25. Ağırlık Skorlaması İçin Tanımlayıcı İstatistikleri

n=782	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Hastalık Ağırlık Skoru	5,28	5,00	1,451	3,0	12,0

Hastalar ağırlık skoruna göre Hafif, Orta ve Ağır şeklinde 3 gruba bölündüğünde hastaların yarısından çoğunun (%60,5) hafif olduğu saptandı. Hastaların %38 i orta ağırlık skoruna sahipken geri kalan %1,3 lük hastanın ağırlık skoru Ağır olarak saptandı.

Tablo 26. Ağırlık Skorlaması İçin Dağılımlar

Ağırlık Skorlaması (n=782)	Sayı	Yüzde
Hafif	473	60,5
Orta	299	38,2
Ağır	10	1,3

Uygulanan Mann Whitney u testi sonucunda başvuru tarihi 2010 öncesi ve 2010 sonrası olan kişiler arasında tanı gecikmesi süreleri bakımından anlamlı istatistik farklılık saptanmamasına rağmen p değeri 0,068 olması ve median değerler arasındaki 6 aylık fark tanı gecikmesinin 2010 yılı sonrası çok belirgin olmamakla beraber azaldığını gösteriyor olabilir.

Tablo 27. Başvuru Yılları ile Skor ve Tanı Gecikmesi Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

Başvuru Tarihi	2010 Öncesi		2010 ve Sonrası		p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Tanı Gecikmesi (ay)	23,6	18,0	21,2	12,0	0,068
Skor	5,8	6,0	5,2	5,0	0,014*

Hastaların PRAS hastalık skoru değerleri incelendiğinde 2010 öncesi ağırlık skorunun anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı bir fark bulundu ve bu durumun rastlantısal olabileceği düşünüldü. Bunun nedenlerinin değerlendirilmesi için hastalarda PRAS hastalık skorunu hesaplamak için kullanılan parametrelerin başvuru yılları ile ilişkisi değerlendirildi.

Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda başvuru tarihi 2010 öncesi ve sonrası olan kişiler arasında başlangıç yaşı ve kolşisin dozu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Buna göre başvuru tarihi 2010 ve öncesi olan kişilerde semptomlar anlamlı derecede erken yaşlarda başlamakta ve başvuru tarihi 2010 öncesi başvuran hastaların kullandığı kolşisin dozu anlamlı düzeyde daha yüksektir. Bu ik neden dolayısıyla başvuru yılı 2010 öncesi olan hastaların PRAS hastalık skoruları 2010 yılı ve sonrası başvuran hastalara göre anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 28. Başvuru Tarihi ile hastalık skoru Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Başvuru Tarihi		2010 Öncesi		2010 ve Sonrası		P
		Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Şik. Başlangıç Yaşı	(yıl)	5,1	4,0	6,5	7,0	0,001*
Kolşisin Dozu	(mg/gün)	1,23	1,00	1,12	1,00	0,003*
	Ayda<1	33	53,2	310	43,1	
Atak Sıklığı	Ayda 1-2	27	43,5	386	53,6	0,295
	Ayda >2	2	3,2	24	3,3	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Erizipel Benzeri	Yok	57	91,9	666	92,5	0,803
Döküntü	Var	5	8,1	54	7,5	
ARTRİT	Yok	56	90,3	628	87,2	0,479
	Var	6	9,7	92	12,8	

*:p<0,05

Hastalar değerlendirildiğinde 33 hastada literatürde FMF ile birlikteliği düşünülen hastalıklardan biri saptandı.

Tablo 29. Ek vaskülit veya diğer Romatolojik hastalık Olma Durumu

Ek Hastalık (n=782)	Sayı	Yüzde
Var	33	4,2
Yok	749	95,8

En sık Henoch - Schonlein Purpurası 21 kişi ile görülürken en az kawasaki saptandı. Birlikteliği düşünülen hastalıklardan Behçet Hastalığı olan hasta ise yoktu.

Tablo 30. Ek vaskülit veya diğer Romatolojik Hastalıklara Göre Dağılımlar

Ek Hastalık (n=782)	Sayı	Yüzde Tüm Populasyon(Yüzde n=33)
HSP	21	2,7 (63,6)
JRA	9	1,1 (27,3)
KAWASAKİ	1	0,1 (3,0)
PAN	2	0,3 (6,1)

Hastalarımızın sadece 2 sinde amiloidoz saptanmıştı. Bu hastaların ikisinde de klinik fenotip 1 özellikte saptandı.

Tablo 31. Amiloidozis Görülme Durumlarına Göre Dağılımlar

Amiloidozis (n=782)	Sayı	Yüzde
Var	2	0,3
Yok	780	99,7

4.4. Demografik, Genetik ve Klinik Özelliklerin Birbirine olan etkisi

Uygulanan ki kare analizi sonucunda kız ve erkekler arasında klinik semptom görülme oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 32. Cinsiyet ile Semptomlar Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Cinsiyet		Kız		Erkek		P
		Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Ateş	Yok	126	30,4	100	27,2	0,338
	Var	289	69,6	267	72,8	
Erizipel Benz. Döküntü	Yok	389	93,7	334	91,0	0,150
	Var	26	6,3	33	9,0	
Artralji	Yok	178	42,9	173	47,1	0,233
	Var	237	57,1	194	52,9	
Artrit	Yok	366	88,2	318	86,6	0,515
	Var	49	11,8	49	13,4	
Karın Ağrısı	Yok	74	17,8	56	15,3	0,335
	Var	341	82,2	311	84,7	
Göğüs Ağrısı	Yok	372	89,6	328	89,4	0,904
	Var	43	10,4	39	10,6	

Tablo 33. Aile Öyküsü ile Başlama Yaşı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Aile Öyküsü		Yok	Var	p
<2 Yaş	Sayı	23	29	0,483
	Yüzde	5,6	7,9	
2-5 Yaş	Sayı	145	119	
	Yüzde	35,0	32,3	
5-10 Yaş	Sayı	207	190	
	Yüzde	50,0	51,6	
>10 Yaş	Sayı	39	30	
	Yüzde	9,4	8,2	

Uygulanan ki kare analizi sonucunda aile öyküsü ile başlangıç yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 34. Aile Öyküsü ile Semptomlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Aile Öyküsü		Yok		Var		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ateş	Yok	117	51,8	109	48,2	0,676
	Var	297	53,4	259	46,6	
Erizipel Benz. Döküntü	Yok	382	52,8	341	47,2	0,836
	Var	32	54,2	27	45,8	
Artralji	Yok	201	57,3	150	42,7	0,738
	Var	213	49,4	218	50,6	
Artrit	Yok	365	53,4	319	46,6	0,533
	Var	49	50,0	49	50,0	
Kanın Ağrısı	Yok	73	56,2	57	43,8	0,422
	Var	341	52,3	311	47,7	
Göğüs Ağrısı	Yok	374	53,4	326	46,6	0,425
	Var	40	48,8	42	51,2	

Uygulanan Mann Whitney u testi sonucunda aile öyküsü olan ve olmayanlar arasında tanı gecikmesi, skor bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 35. Aile Öyküsü ile Skor ve Tanı Gecikmesi Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

Aile Öyküsü		Var		Yok	
		Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan
Tanı Gecikmesi	12,0	21,2	12,0	21,6	0,109
Skor	5,0	5,2	5,0	5,4	0,448

Uygulanan ki kare analizi sonucunda aile öyküsü ile genetik mutasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Buna göre aile öyküsü olanlarda genetik mutasyonu homozigot ve heterozigot olanların oranı aile öyküsü olmayanlardan anlamlı derecede daha yüksektir. Aile öyküsü olanlarda genetik mutasyonu Birleşik Heterozigota olanların oranı aile öyküsü olmayanlardan anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 36. Aile Öyküsü ile Genetik Mutasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Aile Öyküsü		Yok	Var	Toplam	p
Homozigot	Sayı	68	109	177	0,000*
	Yüzde	17,8	29,8	23,7	
Birleşik Heterozigot	Sayı	106	57	163	
	Yüzde	27,8	15,6	21,8	
Heterozigot	Sayı	207	200	407	
	Yüzde	54,3	54,6	54,5	

*:p<0,05

Uygulanan Kruskal Wallis testi sonucunda genetik mutasyon grupları arasında başlangıç yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Buna göre heterozigotların başlangıç yaşı homozigotlardan anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 37. Genetik Mutasyon ile Başlangıç Yaşı Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

Başlangıç yaşı (yıl)		Medyan	Ortalama	p
Genetik Mutasyon	Homozigot	6,0	5,5	0,001*
	Birleşik Heterozigot	6,0	6,2	
	Heterozigot	7,0	6,8	

Uygulanan Kruskal Wallis testi sonucunda genetik mutasyon grupları arasında tanı gecikmesi ve skor bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Buna göre genetik mutasyonu heterozigot olan kişilerin tanı gecikmesi homozigot olanlardan anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 38. Genetik Mutasyon ile Tanı Gecikmesi Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

Tanı Gecikmesi (ay)		Medyan	Ortalama	p
Genetik Mutasyon	Homozigot	12,0	19,9	0,021*
	Birleşik Heterozigot	12,0	21,6	
	Heterozigot	12,0	22,1	

Uygulanan Kruskal Wallis testi sonucunda genetik mutasyon grupları arasında atak süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Buna göre homozigotların atak süresi Birleşik Heterozigot ve heterozigotlardan anlamlı derecede daha fazladır.

Tablo 39. Genetik Mutasyon ile Atak Süresi Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

Atak süresi (gün)		Medyan	Ortalama	p
Genetik Mutasyon	Homozigot	2,0	2,4	0,005*
	Birleşik Heterozigot	2,0	2,1	
	Heterozigot	2,0	2,2	

*:p<0,05

Uygulanan ki kare analizi sonucunda genetik mutasyon ile atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 40. Genetik Mutasyon ile Atak Sıklığı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

			Homozigot	Birleşik Heterozigot	Heterozigot	p
Atak Sıklığı	Ayda <1	Sayı	67	62	196	0,076
		Yüzde	37,9	38,0	48,2	
	Ayda 1-2	Sayı	102	96	199	
		Yüzde	57,6	58,9	48,9	
	Ayda >2	Sayı	8	5	12	
		Yüzde	4,5	3,1	2,9	

Uygulanan Mann Whitney U analizi sonucunda ağırlık skoru hafif ve orta/ağır olan kişiler arasında tanı gecikmesi ve atak süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Buna göre ağırlık skoru orta/ağır olan kişilerin yaşları ağırlık skoru hafif olan kişilerden anlamlı derecede daha düşüktür. Buna göre ağırlık skoru hafif olan kişilerin atak süresi ağırlık skoru orta/ağır olan kişilerden anlamlı derecede daha fazladır.

Tablo 41. Ağırlık Skoru ile Tanı Gecikmesi, Atak Süresi Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

Tanı Gecikmesi (ay)		Medyan	Ortalama	p
Ağırlık Skoru	Hafif	12,0	21,4	0,132
	Orta/Ağır	12,0	21,4	
Atak Süresi (gün)		Medyan	Ortalama	p
Ağırlık Skoru	Hafif	2,0	2,3	0,046*
	Orta/Ağır	2,0	2,2	

*:p<0,05

Uygulanan ki kare analizi sonucunda ağırlık skoru ile genetik mutasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Buna göre ağırlık skoru hafif olanlarda homozigot olanların oranı ağırlık skoru orta/ağır olan kişilerden anlamlı derecede daha düşüktür. Ağırlık skoru hafif olanlarda heterozigot olanların oranı ağırlık skoru orta/ağır olan kişilerden anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 42. Ağırlık Skoru ile Genetik Mutasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Ağırlık Skoru			Hafif	Orta / Ağır	p
Genetik Mutasyon	Homozigot	Sayı	84	93	0,000*
		Yüzde	18,4	32,0	
	Birleşik Heterozigot	Sayı	103	60	
		Yüzde	22,6	20,6	
	Heterozigot	Sayı	269	138	
		Yüzde	59,0	47,4	

*:p<0,05

Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda ateş olan ve olmayanlar arasında tanı gecikmesi, skor bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 43. Ateş Semptomu Görülme Durumu ile Tanı Gecikmesi, Skor Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

Ateş	Var		Yok		p
	Medyan	Ortalama	Medyan	Ortalama	
Tanı Gecikmesi	12,0	21,6	12,0	20,9	0,930
Skor	5,0	5,3	5,0	5,3	0,989

Uygulanan ki kare analizi sonucunda ateş semptomu görülme durumu ile genetik mutasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 44. Ateş Semptomu Görülme Durumu ile Genetik Mutasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Ateş			Yok	Var	p
Genetik Mutasyon	Homozigot	Sayı	46	131	0,368
		Yüzde	20,7	25,0	
	Birleşik Heterozigot	Sayı	47	116	
		Yüzde	21,2	22,1	
	Heterozigot	Sayı	129	278	
		Yüzde	58,1	53,0	

Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda Karın Ağrısı olan ve olmayanlar arasında tanı gecikmesi ve skor bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 45. Karın Ağrısı Semptomu Görülme Durumu ile Tanı Gecikmesi, Skor Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

Karın Ağrısı	Yok		Var		p
	Medyan	Ortalama	Medyan	Ortalama	
Tanı Gecikmesi	12,00	22,7	12,0	21,1	0,639
Skor	6,0	6,0	6,0	5,9	0,540

Tablo 46. Karın Ağrısı Semptomu Görülme Durumu ile Genetik Mutasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Karın Ağrısı			Yok	Var	p
Genetik Mutasyon	Homozigot	Sayı	12	159	0,034*
		Yüzde	10,4	25,1	
	Birleşik Heterozigot	Sayı	28	141	
		Yüzde	24,3	22,3	
	Heterozigot	Sayı	75	332	
		Yüzde	65,2	52,5	

Uygulanan ki kare analizi sonucunda Karın Ağrısı semptomu görülme durumu ile genetik mutasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Buna göre homozigot mutasyonu olan kişilerde Karın Ağrısı semptomu görülme oranı anlamlı derecede daha fazladır.

Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda artralji olan ve olmayanlar arasında tanı gecikmesi, skor bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 47. Artralji Semptomu Görülme Durumu ile Tanı Gecikmesi ve Skor Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

Artralji	Yok		Var		P
	Medyan	Ortalama	Medyan	Ortalama	
Tanı Gecikmesi	12,00	21,3	12,0	21,5	0,618
Skor	5,00	5,4	5,0	5,2	0,134

Uygulanan ki kare analizi sonucunda artralji semptomu görülme durumu ile genetik mutasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Buna göre artralji semptomu görülenlerde genetik mutasyonu heterozigot olanların oranı artralji semptomu görülmeyenlerden anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 48. Artralji Semptomu Görülme ile Genetik Mutasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Artralji			Yok	Var	p
Genetik Mutasyon	Homozigot	Sayı	92	85	
		Yüzde	27,5	20,6	0,014*
	Heterozigot	Sayı	80	83	
		Yüzde	23,9	20,1	
	Heterozigot	Sayı	163	244	
		Yüzde	48,7	59,2	

*:p<0,05

Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda artrit olan ve olmayanlar arasında tanı gecikmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 49. Artrit Semptomu Görülme Durumu ile Tanı Gecikmesi ilişkisinin İncelenmesi

Artrit	Yok		Var		P
	Medyan	Ortalama	Medyan	Ortalama	
Tanı Gecikmesi	12,00	21,2	12,0	22,7	0,558

Uygulanan ki kare analizi sonucunda artrit semptomu görülme durumu ile genetik mutasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 50. Artrit Semptomu Görülme Durumu ile Genetik Mutasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Artrit			Yok	Var	p
Genetik Mutasyon	Homozigot	Sayı	151	26	0,530
		Yüzde	23,1	28,3	
	Birleşik Heterozigot	Sayı	145	18	
		Yüzde	22,1	19,6	
	Heterozigot	Sayı	359	48	
		Yüzde	54,8	52,2	

Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda Göğüs Ağrısı olan ve olmayanlar arasında tanı gecikmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Göğüs Ağrısı olan ve olmayanlar arasında skor bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Buna göre Göğüs Ağrısı olan kişilerin skor düzeyi Göğüs Ağrısı olmayan kişilerden anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 51. Göğüs Ağrısı ile Tanı Gecikmesi, Skor Arasındaki ilişkinin İncelenmesi

Göğüs Ağrısı	Yok		Var		P
	Medyan	Ortalama	Medyan	Ortalama	
Tanı Gecikmesi	12,00	21,2	12,0	23,1	0,930
Skor	5,0	5,2	6,0	6,0	0,000*

*,p<0,05

Uygulanan ki kare analizi sonucunda Göğüs Ağrısı semptomu görülme durumu ile genetik mutasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 52. Göğüs Ağrısı ile Genetik Mutasyon Şekli Arasındaki İlişkinin incelenmesi

Göğüs Ağrısı			Yok	Var	p
Genetik Mutasyon	Homozigot	Sayı	153	24	0,254
		Yüzde	23,0	29,6	
	Birleşik	Sayı	150	13	
		Yüzde	22,5	16,0	
	Heterozigot	Sayı	363	44	
		Yüzde	54,5	54,3	

*,p<0,05

4.5. Sık Görülen MEFV Mutasyonlarının Fenotipe Etkisi

4.5.1. M694V İçin Genetik Mutasyona Göre Bölge Dağılımları

M694V mutasyonu olan hastaların bölgelere göre dağılımında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 53. M694V mutasyonu saptanan hastaların bölgesel dağılımı

Bölgeler	Homozigot		Birleşik Heterozigot		Heterozigot		Diğer	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
İstanbul	1	0,7	2	1,8	3	1,3	8	2,8
Batı Marmara	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Doğu Marmara	0	0,0	1	0,9	1	0,4	4	1,4
Ege	7	4,8	9	7,9	25	10,5	21	7,4
Batı Anadolu	91	61,9	70	61,4	134	56,1	146	51,8
Orta Anadolu	6	4,1	5	4,4	16	6,7	18	6,4
Batı Karadeniz	32	21,8	20	17,5	38	15,9	51	18,1
Doğu Karadeniz	3	2,0	0	0,0	4	1,7	2	0,7
Akdeniz	1	0,7	5	4,4	9	3,8	8	2,8
Ortadoğu Anadolu	1	0,7	0	0,0	3	1,3	5	1,8
Kuzeydoğu Anadolu	1	0,7	1	0,9	2	0,8	5	1,8
Güneydoğu Anadolu	4	2,7	1	0,9	4	1,7	10	3,5
Avrupa	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	1,4

4.5.2. M694V mutasyonu saptanan hastaların genotip-fenotip ilişkisi

Uygulanan ki kare analizi sonucunda M694V için genetik mutasyon ile aile öyküsü, atak sıklığı, skor ve ek hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Buna göre homozigotlarda aile öyküsü ve atak sıklığı ayda 1-2 olanların oranı diğer gruplardan anlamlı derecede daha fazladır. Homozigotlarda skoru hafif olanların oranı birleşik heterozigot, heterozigot ve diğer mutasyonlara sahip hastalardan skoru hafif olanların oranından anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 54. M694V mutasyonu saptanan hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

		Homozigot		Birleşik Heterozigot		Heterozigot		Diğer		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Kadın	73	49,7	70	61,4	125	52,3	147	52,1	0,259
	Erkek	74	50,3	44	38,6	114	47,7	135	47,9	
Aile Öyküsü	Yok	55	37,4	70	61,4	128	53,6	161	57,1	0,000*
	Var	92	62,6	44	38,6	111	46,4	121	42,9	
Atak Sıklığı (atak/ay)	<1	55	37,4	69	60,5	113	47,3	135	47,9	0,043*
	1-2	85	57,8	40	35,1	116	48,5	143	50,7	
	>2	7	4,8	5	4,4	10	4,2	4	1,4	
Hastalık Ağırlık Skoru	Hafif	70	47,6	73	64,0	161	67,4	169	59,9	0,001*
	Orta ve Üzeri	77	52,4	41	36,0	78	32,6	113	40,1	
Ek Hastalık	Yok	144	98,0	113	99,1	222	92,9	270	95,7	0,059
	Var	3	2,0	1	0,9	17	7,1	12	4,3	

*:p<0,05

Uygulanan Kruskal Wallis testi sonucunda M694V için genetik mutasyon grupları arasında başlangıç yaşı, tanı gecikmesi, atak süresi ve skor bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Buna göre homozigotların başlangıç yaşı düzeyi heterozigot ve diğer mutasyonlara sahip hastalardan anlamlı derecede daha düşüktür. Homozigotların tanı gecikmesi anlamlı derecede daha düşüktür. Homozigotların atak süresi heterozigot ve diğer mutasyonlara sahip hastalardan anlamlı derecede daha yüksektir. Homozigotların skor düzeyi heterozigot, birleşik heterozigot ve diğer mutasyonlara sahip hastalardan anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 55. M694V İçin Genetik Mutasyon İle Hasta Özellikleri Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

Klinik Özellik	Homozigot		Birleşik Heterozigot		Heterozigot		Diğer		p
	Ort.	Med.	Ort.	Med.	Ort.	Med.	Ort.	Med.	
Şik. Başlangıç Yaşı (yıl)	5,3	5,0	6,3	6,0	6,8	7,0	6,5	6,0	0,000*
Tanı Gecikmesi (ay)	19,2	12,0	21,7	12,0	20,8	12,0	22,9	18,0	0,034*
Atak Süresi (gün)	2,4	2,0	2,3	2,0	2,2	2,0	2,2	2,0	0,008*
Kolşisin Dozu (mg/gün)	1,15	1,00	1,08	1,00	1,12	1,00	1,15	1,00	0,061
Hastalık Ağırlık Skoru	5,7	6,0	5,2	5,0	5,1	5,0	5,3	5,0	0,000*

*:p<0,05

Uygulanan ki kare analizi sonucunda M694V için genetik mutasyon ile Karın Ağrısı görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Buna göre diğer mutasyonlara sahip hastalarda bakılan Karın Ağrısı oranı homozigot, Birleşik Heterozigot ve heterozigotlardan anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 56. M694V İçin Genetik Mutasyon İle Klinik Özellikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Klinik Bulgu	Homozigot		Birleşik Heterozigot		Heterozigot		Diğer		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ateş	110	74,8	82	71,9	168	70,3	196	69,5	0,692
Erizipel Benz. Döküntü	12	8,2	7	6,1	16	6,7	24	8,5	0,795
Artralji	73	49,7	66	57,9	133	55,6	159	56,4	0,506
Artrit	21	14,3	9	7,9	26	10,9	42	14,9	0,197
Karın Ağrısı	131	89,1	102	89,5	206	86,2	213	75,5	0,000*
Göğüs Ağrısı	18	12,2	10	8,8	21	8,8	33	11,7	0,568

*:p<0,05

4.5.3. E148Q mutasyonu saptanan hastaların genotip-fenotip ilişkisi

Uygulanan ki kare analizi sonucunda E148Q mutasyonu için aile öyküsü görülme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Buna göre E148Q mutasyonu taşıyan hastalarda aile öyküsü oranı diğer mutasyonu taşıyan hastalara göre anlamlı oranda düşüktür.

Tablo 57. E148Q İçin Genetik Mutasyon İle Hasta Özellikleri Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

		Homozigot ve Birleşik Heterozigot		Heterozigot		Diğer		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Kadın	30	50,8	41	64,1	344	52,2	0,181
	Erkek	29	49,2	23	35,9	315	47,8	
Aile Öyküsü	Yok	36	61,0	46	71,9	332	50,4	0,002*
	Var	23	39,0	18	28,1	327	49,6	
Atak Sıklığı (atak/ay)	<1	24	40,7	28	43,8	291	44,2	0,779
	1-2	34	57,6	35	54,7	344	52,2	
	>2	1	1,7	1	1,6	24	3,6	
Hastalık Ağırlık Skoru	Hafif	35	59,3	33	51,6	405	61,5	0,297
	Orta ve Üzeri	24	40,7	31	48,4	254	38,5	
Ek Hastalık	Yok	59	100,0	58	90,6	632	95,9	-
	Var	0	0,0	6	9,4	27	4,1	

Uygulanan Kruskal Wallis testi sonucunda E148Q için genetik mutasyon grupları arasında kolşisin dozu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Buna göre homozigot mutasyon saptanan hastalarda tedavi için kullanılan kolşisin dozu düzeyi heterozigot, birleşik heterozigot ve diğer mutasyonlara sahip hastalardan anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 58. E148Q İçin Genetik Mutasyon İle Hasta Özellikleri Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

Klinik Özellik	Homozigot		Birleşik Heterozigot		Heterozigot		Diğer		p
	Ort.	Med.	Ort.	Med.	Ort.	Med.	Ort.	Med.	
Şik. Başlangıç Yaşı (yıl)	6,8	7,0	6,4	6,0	7,2	8,0	6,3	6,0	0,157
Tanı Gecikmesi (ay)	33,6	24,0	20,2	12,0	25,9	18,0	21,0	12,0	0,304
Atak Süresi (gün)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,3	2,0	2,3	2,0	0,124
Kolşisin Dozu (mg/gün)	1,00	1,00	1,06	1,00	1,34	1,50	1,12	1,00	0,000*
Hastalık Ağırlık Skoru	5,4	6,0	5,2	5,0	5,7	5,0	5,2	5,0	0,208

Uygulanan ki kare analizi sonucunda E148Q mutasyonu saptanan hastalarda Karın Ağrısı görülme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Buna göre heterozigot mutasyon saptanan hastalarda karın ağrısı görülenlerin oranı diğer gruplardan anlamlı olarak düşüktür.

Tablo 59. E148Q İçin Genetik Mutasyon İle Klinik Özellikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Klinik Bulgu	Homozigot ve Birleşik Heterozigot		Heterozigot		Diğer		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ateş	38	64,4	39	60,9	479	72,7	0,070
Erizipel Benz. Döküntü	5	8,5	4	6,3	50	7,6	0,892
Artralji	26	44,1	41	64,1	364	55,2	0,083
Artrit	9	15,3	12	18,8	77	11,7	0,213
Karın Ağrısı	49	83,1	41	64,1	562	85,3	0,000*
Göğüs Ağrısı	6	10,2	12	18,8	64	9,7	0,079

*:p<0,05

4.5.4. M680I mutasyonu saptanan hastaların genotip-fenotip ilişkisi

Uygulanan ki kare analizi sonucunda M680I mutasyonu saptanan hastalarda aile öyküsü ve skor açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Buna göre birleşik heterozigotlarda aile öyküsü olanların oranı homozigot, heterozigot ve diğer mutasyonlara sahip hastalarda aile öyküsü olanlardan anlamlı derecede daha düşüktür. Heterozigotlarda hastalık skoru hafif olanların oranı homozigot, birleşik heterozigot, ve diğer mutasyonlara sahip hastalarda hastalık skoru hafif olanların oranından anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 60. M680I İçin Genetik Mutasyon İle Hasta Özellikleri Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

		Homozigot		Birleşik Heterozigot		Heterozigot		Diğer		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Kadın	9	45,0	32	58,2	36	47,4	338	53,6	0,541
	Erkek	11	55,0	23	41,8	40	52,6	293	46,4	
Aile Öyküsü	Yok	5	25,0	41	74,5	20	26,3	348	55,2	0,000*
	Var	15	75,0	14	25,5	56	73,7	283	44,8	
Atak Sıklığı (atak/ay)	<1	10	50,0	26	47,3	40	52,6	267	42,3	-
	1-2	9	45,0	28	50,9	35	46,1	341	54,0	
	>2	1	5,0	1	1,8	1	1,3	23	3,6	
Hastalık Ağırlık Skoru	Hafif	10	50,0	37	67,3	57	75,0	369	58,5	0,021*
	Orta ve Üzeri	10	50,0	18	32,7	19	25,0	262	41,5	
Ek Hastalık	Yok	20	100,0	54	98,2	74	97,4	601	95,2	-
	Var	0	0,0	1	1,8	2	2,6	30	4,8	

*:p<0,05

Uygulanan Kruskall Wallis testi sonucunda M680I için genetik mutasyon grupları arasında kolşisin dozu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Buna göre heterozigotların kolşisin dozu düzeyi diğer mutasyonlara sahip hastalardan anlamlı derecede daha düşüktür.

Uygulanan ki kare analizi sonucunda M680I için genetik mutasyon ile artralji arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Buna göre homozigotlarda artralji olanların oranı heterozigot, birleşik heterozigot ve diğer mutasyonlara sahip hastalarda artralji olanlardan anlamlı derecede daha azdır.

Tablo 61. M680I İçin Genetik Mutasyon İle Hasta Özellikleri Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

Klinik Özellik	Homozigot		Birleşik Heterozigot		Heterozigot		Diğer		p
	Ort.	Med.	Ort.	Med.	Ort.	Med.	Ort.	Med.	
Şik. Başlangıç Yaşı (yıl)	6,0	6,0	5,9	6,0	6,2	6,0	6,4	7,0	0,550
Tanı Gecikmesi (ay)	22,2	18,0	24,2	12,0	20,5	24,0	21,2	12,0	0,653
Atak Süresi (gün)	2,4	2,0	2,4	2,0	2,3	2,0	2,2	2,0	0,715
Kolşisin Dozu (mg/gün)	1,18	1,00	1,08	1,00	1,07	1,00	1,14	1,00	0,017*
Hastalık Ağırlık Skoru	5,4	5,5	5,1	5,0	4,9	5,0	5,3	5,0	0,076

*:p<0,05

4.5.5. V726A mutasyonu saptanan hastaların genotip-fenotip ilişkisi

Uygulanan ki kare analizi sonucunda V726A için genetik mutasyon ile aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Buna göre Birleşik Heterozigotlarda aile öyküsü olanların oranı heterozigot ve diğerlerde aile öyküsü olanlardan anlamlı derecede daha düşüktür. V726A’larda homozigot bulunmamaktadır.

Tablo 62. V726A İçin Genetik Mutasyon İle Hasta Özellikleri Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi

		Birleşik Heterozigot		Heterozigot		Diğer		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Kadın	31	64,6	8	42,1	376	52,6	0,170
	Erkek	17	35,4	11	57,9	339	47,4	
Aile Öyküsü	Yok	33	68,8	7	36,8	374	52,3	0,032*
	Var	15	31,3	12	63,2	341	47,7	
Atak Sıklığı (atak/ay)	<1	18	37,5	8	42,1	317	44,3	-
	1-2	29	60,4	11	57,9	373	52,2	
	>2	1	2,1	0	0,0	25	3,5	
Hastalık Ağırlık Skoru	Hafif	30	62,5	12	63,2	431	60,3	0,927
	Orta ve Üzeri	18	37,5	7	36,8	284	39,7	
Ek Hastalık	Yok	48	100,0	16	84,2	685	95,8	-
	Var	0	0,0	3	15,8	30	4,2	

*:p<0,05

Uygulanan Kruskal Wallis testi sonucunda V726A için genetik mutasyon grupları arasında kolşisin dozu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Buna göre birleşik heterozigot mutasyon saptanan hastalarda tedavi edici kolşisin dozu heterozigot ve diğer mutasyonlara sahip hastalardan anlamlı derecede daha azdır. V726A homozigot mutasyonu olan hasta bulunmamaktadır.

Tablo 63. V726A İçin Genetik Mutasyon ve Hasta Özellikleri ilişkisinin İncelenmesi

Klinik Özellik	Birleşik Heterozigot		Heterozigot		Diğer		p
	Ort.	Med.	Ort.	Med.	Ort.	Med.	
Şik. Başlangıç Yaşı (yıl)	6,0	6,0	7,3	7,0	6,4	7,0	0,293
Tanı Gecikmesi (ay)	20,7	24,0	32,2	24,0	21,1	12,0	0,353
Atak Süresi (gün)	2,0	2,0	2,2	2,0	2,3	2,0	0,051
Kolşisin Dozu (mg/gün)	1,01	1,00	1,16	1,00	1,14	1,00	0,001*
Hastalık Ağırlık Skoru	5,1	5,0	5,2	5,0	5,3	5,0	0,891

*:p<0,05

Uygulanan ki kare analizi sonucunda V726A için genetik mutasyon ile ateş görölme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Buna göre birleşik heterozigot ve heterozigotlarda ateş görülen hastaların oranı diğer mutasyonlara sahip hastalarda ateş görülenlerin oranından anlamlı derecede daha fazladır. V726A homozigot mutasyonu olan hasta bulunmamaktadır.

Tablo 64. V726A için genetik mutasyon ile semptomlar arasındaki ilişkinin incelenmesi

Klinik Bulgu	Birleşik Heterozigot		Heterozigot		Diğer		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ateş	29	60,4	9	47,4	518	72,4	0,014*
Erizipel Benz. Döküntü	3	6,3	2	10,5	54	7,6	-
Artralji	24	50,0	7	36,8	400	55,9	0,195
Artrit	4	8,3	3	15,8	91	12,7	0,612
Karın Ağrısı	44	91,7	15	78,9	593	82,9	0,253
Göğüs Ağrısı	1	2,1	3	15,8	78	10,9	0,116

*:p<0,05

5. TARTIŞMA

FMF tekrarlayan ataklar ile seyreden, ataklar sırasında ateş, peritonit, plörit, tek yada çoklu eklem tutulumunun olduğu artralji ve artrit ve/veya gelip geçici özellikte deri döküntüleri ile seyredebilen otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır (1).

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) dünya genelinde nadir bir hastalık olmasına rağmen taşıyıcılık ve hastalık insidansı bizim de içinde bulunduğumuz Doğu Akdeniz Kuşağı toplumlarında oldukça yüksektir (1-3). Akraba evliliğinin ülkemizde oldukça sık olduğunu düşünürsek FMF ile ilgili farkındalığın artması hastalığa bağlı morbidite ve mortalite riskini azaltmak için oldukça önemlidir.

Gelişmelere rağmen kullanılabilecek FMF hastalığına özel bir laboratuvar tetkiki yoktur. Bunun için şikayetler, aile öyküsü, akut faz reaktanları gibi yönlendirici laboratuvar tetkikleri, genetik mutasyon varlığı ve kolşisin tedavisi ile şikayetlerin gerilemesi gibi durumların tamamının göz önüne alınması oldukça önemlidir. Tanı koymadaki güçlüklerden dolayı 1967 yılından bu yana çeşitli çalışmalarca tanı kriterleri ve algoritmalar tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların tamamının bu kriterlerden en yaygın kullanılan Livneh ve arkadaşlarının modifiye ettiği Tel Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı almış olan 2006 - 2016 yılları arasında Gazi Üniversitesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Polikliniğimizde takipli 800 hastadan oluşması planlanmıştır. Teknik nedenler dolayısıyla demografik, klinik özellikleri doğrulanamayan 2009 öncesinde başvuran 18 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

FMF hastalarında cinsiyet dağılımı yapılan çalışmalarda farklı oranlarda saptanmıştı. Majeed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kız/erkek oranı 1,1/1 iken Türk FMF çalışma grubunun (25) araştırmasında oran 1/1,4 erkek cinsiyet lehinedir. Söylemezoğlu ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada kız/erkek oranı 1.16/1 saptanmıştır (125) Çalışmamızda cinsiyetler açısından dağılımı değerlendirdiğimizde kız hastalarımızın sayısı 415 (%53,1) saptandı, geri kalan 367 (%46,9) hasta erkekti. Bulgularımız Türk FMF çalışma grubunun bulgularından çok (kız/erkek oranı 1.1/1) Söylemezoğlu ve Majeed in yaptığı çalışmalardaki gibi kızlar lehine hafif bir yükseklik söz konusuydu. Bulgularımız ve literatür bilgilerinden yola çıkarak FMF hastalığında belirgin bir cinsiyet baskınlığı olmadığını söyleyebiliriz.

Hastalarımız cinsiyete göre başlangıç yaşı, hastalık skoru, tanı gecikmesi klinik bulgular açısından incelendi. Literatürde bildirilen kız hastalarda karın ağrısının daha sık görüldüğüne yönelik bulgular ile uyumlu bir sonuç saptanmadı. Özellikle menstürasyon ağrısı ile karışabileceği göz önüne alınarak 10 yaş sonrası kız hastalarda bakılan karın ağrısı sıklığı diğer popülasyon ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Yine kız hastalarda menstürasyonun atak sıklığı üzerine etkisi açısından bu grupta atak sıklığı incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmadı.

Yapılan çalışmalar ve derlemelerde hastaların %60-80'inin 10 yaş önce tanı aldığı bildirilmekle beraber hastaların %90'ının 20 yaş önce tanı aldığı genel kabul gören bilgidir (11,14,15) Hastalarımızın yakınmalarının başladığı yaş ortalaması $5,6 \pm 3.3$ yıl, tanı alma yaşı 8.0 ± 3.5 yıldır. Hastaları PRAS ağırlık skorlamasında

tanımlanan şikayetlerin başladığı yaşlara göre gruplandırıdığımızda en çok hastanın 5-10 yaş grubunda (%50,7) yer aldığını saptadık. 2 ile 5 yaş arasında olan hastalar %33,7'lik oran ile ikinci sırayı izlemekteydi. 2 yaş öncesi şikayetleri başlayan hastaları da (%6,6) dahil ettiğimizde çalışma hastalarımızın %90 dan fazlasının 10 yaş öncesi şikayetlerinin başladığını söyleyebiliriz.

Hastaların şikayet başlangıcı ve tanı alma yaşı ile ilgili yapılan çalışmaları değerlendirdiğimizde 2 - 10 yaş arası hastalarda FMF ön tanısının akılda bulundurulmasının oldukça önemli olduğunu söyleyebiliriz.

M694V homozigot-heterozigot grupta diğer mutasyonlar saptanan gruba göre; homozigot mutasyon saptanan grupta diğer mutasyon saptanan gruba göre, hastalık daha erken yaşta ortaya çıkmıştı. M694V homozigot mutasyona sahip olmanın hastalığın daha erken yaşta başlamasında bir etken olabileceği daha önceki çalışmalarda da gösterilmişti (93,166).

Literatürde yayınlarda homozigot M694V mutasyonu olan hastalarda semptomların başlangıç yaşını daha erkene çektiğine yönelik çalışmalardan yola çıkarak hastalarda genetik mutasyon tipinin başlangıç yaşı üzerine etkisini araştırdık. Hastalarda homozigot mutasyonu olan grupta (ort. 5,5 yaş) heterozigot olan gruba (ort. 6,8 yaş) göre hastalık başlama yaşı daha erken saptandı (p:0,001)

FMF hastalığı 1997 yılında ilişkili gen mutasyonu saptanmış kalıtsal bir hastalıktır (1) Bundan yola çıkarak aile öyküsünün önemi birçok çalışmada vurgulanmıştır (3,12-14). Otozomal resesif kalıtım paterni gösterdiği için akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. Ülkemizde akraba evliliği sıklığı %24-33 olarak bildirilmiştir

(14,61,78). Soylemezoglu ve Arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada sağlıklı kişilerde %8-10 arası taşıyıcılık mevcuttu (125). Bu nedenle aile öyküsünün tanı ve takip açısından önemli bir yönlendirici olduğu kanaatindeyiz. Literatürde çeşitli etnik gruplarda yapılmış çalışmalarda FMF hastalarında aile öyküsü %20-60 arasında pozitiflik olarak bildirilmiştir (7,124,125). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak 414 (%52,9) hastanın birinci veya ikinci derece akrabalarında FMF tanısı mevcuttu (7,124)

Literatürde aile öyküsünün kliniğe ve hastalığın ağırlığına etkisini bildiren çalışmalar vardır (3,12-14) Buna yönelik çalışmamızda aile öyküsü başlangıç yaşı, tanı gecikmesi, ağırlık skoru ilişkisine bakıldı anlamlı bir bulgu saptanmadı. Aile öyküsü ile genetik mutasyon arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Homozigotlarda aile öyküsünün daha sık olduğu saptanırken bu anlamlı ilişkiyi oluşturan mutasyon incelendiğinde M694V olarak saptanmıştır (p:0,000)

Hastalarımızın yakınmalarının başladığı yaş ile tanı alma yaşı arasında geçen süre 2 yıldan kısa ($21,39 \pm 21,4$ ay) olarak saptanmıştı. Yalçinkaya ve arkadaşlarının (126) 2000 yılında yaptıkları çalışmada tanı yaşı $11,9 \pm 9,61$ yıl, tanıda gecikme süresi $5,67 \pm 2,7$ yıl, 2005 yılında Topaloğlu R. ve arkadaşlarının (61) çalışmasında tanı yaşı 8,5 (3,5-16) yıl, tanıda gecikme süresi 2,5 yıl, 2008 yılında Düşünsel ve arkadaşlarının (78) çalışmasında ise tanı yaşı $9,7 \pm 3,7$ yıl tanı gecikme süresi 2 yıl bulundu. Tanı yaşının gecikmesi klinik bulguların belirgin olmamasına veya FMF hastalığının ayırıcı tanılarda yeterince düşünülmemesine bağlı olabilir. Son yıllarda FMF farkındalığının ve klinik tecrübelerin artması destekleyici bir bulgu olan genetik tetkiklere erişimin kolaylaşması nedeniyle tanı

gecikmesine yönelik bildirilen değerler azalmaktadır. Biz çalışmamızda başvuruda dış merkezde tanı almış(n=216) ve başka bir nedenle takip edilirken FMF hastalığına ait bulgular gelişmiş (n=13) hastaları dışlayarak elde ettiğimiz hasta popülasyonunda (n=553) başvuru dan kolşisin başlanmasına kadar geçen süreyi ortalama 3,2 ay bulduk. Tüm hastaları 2010 yılı öncesi ve 2010 yılı sonrasında tanı gecikmesi açısından incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıza rağmen (p=0,068) ortalama 23,6 ay /21,2 ay median 18 ay/ 12 ay olarak bulduk. Bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının nedeni 2010 öncesi hasta sayısının (n=62) 2010 yılı sonrasına (n=720) göre belirgin fark olması olabilir.

Çalışmamızda hastalar genetik özelliklerine göre değerlendirildiğinde heterozigot (ortalama 22,1 ay) olan hastalarda tanı gecikmesi homozigotlara (ortalama: 19,9ay) göre anlamlı derecede daha fazla saptandı (p:0,021).

Literatürde detaylı bölgesel taşıyıcılık çalışması olmamasına rağmen hasta dağılımları ile ilgili yapılan çalışmalarda (10) Yapılan çalışmalara bakıldığında FMF hastalığından etkilenen popülasyonun Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, kökleri Ankara, Tokat, Sivas, Kayseri İç Anadolu; Kastamonu, Sinop gibi Batı Karadeniz; Gümüşhane, Giresun, Bayburt gibi Doğu Karadeniz; Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu’da bulunduğu bildirilmiştir (10, 14). Bizim hasta dağılımımız her ne kadar Ankara’nın coğrafik konumundan etkilense de başvuran hastalar Türkiye İstatistik Kurumunun nüfusa göre düzenlediği coğrafi 12 bölgeye göre gruplandırıldığında hastaların büyük kısmının (%56) Batı Anadolu ve Batı Karadeniz (%18) den geldiği saptanmıştır. Ankara’dan

(%35,9) sonra en sık başvuru olan iller Çorum (%6) Çankırı (%4,8) İzmir (%4,4) olarak saptanmıştır. Bölgeler içinde Batı Marmara başvuru olmayan tek bölgeydi. Bunun nedeni hastalık ve taşıyıcı oranlarının düşük olması yanı sıra İstanbul'a yakınlık olabilir.

FMF hastalarında atak süresi net olmamakla beraber birkaç kaç saatten birkaç güne kadar değişebilmektedir (1). Ataklar genelde 12-96 saat kadar sürer. Bizim çalışmamızda ataklar 48-72 saat aralığında saptandı. En kısa atak 12 saat iken en uzun atak 1 hafta sürmüştü. hastalık genetik olarak yaygın olduğu toplumlar olan Türk Ermeni Yahudi ve Arap toplumlarında dünya ortalamasına göre daha sık görülmektedir (2). Pras ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada M694V Mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında erizipel benzeri eritem dışında farklılık saptanmamıştır (114). Atak süresi açısından değerlendirildiğinde mutasyonu olan grupta atak süresi 3 gün, mutasyonu olmayan grupta 5-6 gün olup fark anlamlı kabul edilir.

Çalışmamızda atak süresi ve genetik mutasyon özelliği değerlendirildiğinde homozigot mutasyon saptananların atak süreleri ortalaması (2,4 gün) birleşik heterozigot mutasyon saptananlar (2,1 gün) ve heterozigotlara (2,2 gün) göre anlamlı derecede daha uzun olduğu saptandı (p:0,005).

Ağırlık Skorunun hesaplanmasında sadece atak sıklığı kullanılmasına rağmen atak skoru hafif olan hastaların atak süresi (ort. 2,2 gün) orta ve ağır olan gruba göre (ort. 2,3 gün) anlamlı düzeyde kısaydı.

Literatürde atak sıklığı haftada bir ile 3-4 ayda sıklıkta bildirilmiştir. Bazı vakalarda aylarca hatta yıllarca atak olmayabilir. Atakları stres, enfeksiyon, menstürasyon, cerrahi, ağır egzersiz tetikleyebileceği gibi herhangi öngörülebilir

bir neden olmadan da ataklar ortaya çıkabilir. Bizim çalışmamızda hastaların atak sıklığı ortalama 11.2 atak/yıl saptandı. Atak sıklığı PRAS ağırlık skorlamasına göre gruplandırıldığında hastaların ortalamayla uyumlu olarak en sık ayda 1-2(%52,8) ve ayda <1 atak (%43,9) grubunda olduğu görüldü. Çalışmamızda en sık atak geçiren hasta haftada 1 atak geçirmekte iken en az atak geçiren hasta ise 6 ay ataksız dönem tariflemişti. Hastalar genetik mutasyonun atak sıklığına etkisi açısından değerlendirildiğinde mutasyonun homozigot heterozigot yada birleşik heterozigot mutasyon saptanmasının atak süresine bir etkisi olmadığı görüldü. Fakat M694V homozigot hastalar değerlendirildiğinde diğer hastalar ayda <1 atak geçirme eğiliminde iken homozigot M694V mutasyonu saptanan hastalar ayda 1-2 atak geçirme eğiliminde saptandı (p: 0,043).

1997 de ilk MEFV geninin saptanmasından bu yana MEFV geninde hastalık ile ilgili 50’den fazla mutasyon saptanmıştır. Mutasyonlar 1,2,3,5 ve10. ekzonlar arasında dağılmıştır. MEFV geninde tanımlanmış 5 mutasyon (V726A, M694V, M694I, M680I ve E148Q) hastalığın sık görüldüğü Ermeni, Arap Yahudi ve Türklerde tüm mutasyonların %75 - 85 ini oluşturur (112). Touitou 2001 yılında yaptığı çalışmada MEFV gen mutasyon sıklıklarını araştırmıştır. Bu çalışmada Türkleri konu alan diğer çalışmalarda M694V mutasyon prevalansı %48, %52, %43 ve %71.3 olarak rapor edilmişti (25). Çalışmamızdaki mutant alellerdeki mutasyon oranlarını değerlendirdiğimizde en sık görülen 5 MEFV mutasyonunun mutant alellerin neredeyse tamamını oluşturduğunu (%95,3) söyleyebiliriz.

Türk’ler de 1390 hastadan M694V mutasyonu % 45 oranıyla en sık tespit edilirken, M680I mutasyonu % 13, V726A mutasyonu % 11, M694I mutasyonu % 7 ve E148Q mutasyonu % 2 sıklıkta saptanmıştır. Çalışmamıza dahil olan hastaların %90 dan fazlası (737 kişi) en sık görülen 5 mutasyondan en az birini taşımaktadır.

Saptanan mutasyonlar incelendiğinde %30,8’lik oran ile en sık heterozigot M694V mutasyonu görülmüştür. 2. En sık görülen mutasyon homozigot M694V mutasyonu (%17.1) olurken bu mutasyonu heterozigot M680I (%9.5), heterozigot E148Q (%8.2) mutasyonları seyretti. Heterozigot V726A %4.7 sıklıkta bulundu. Çalışmaya dahil edilen 35 (%4.5) hastamızda Tel-Hashomer kriterlerini sağlamalarına ve kolşisin tedavisine olumlu yanıt vermelerine rağmen mutasyon saptanmadı.

Çalışmamızda 1074 mutant alel incelendiğinde %57,2(614 M694V, 171 (%15,9) M680I, 138 (%12,8) E148Q, 90 (%8,4) V726A mutasyonu saptanmıştır. En az görülen mutasyon ise sadece 1 (%0,1) mutant alel de saptanan A744S idi. Bu bulgular literatürde belirtildiği gibi M694V mutasyonunun Türk hastalar arasında büyük bir oranda hastalığın nedeni olduğunu doğrulamaktadır.

FMF hastalarının atak sırasındaki klinik bulguları ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterizedir. Yapılan çalışmalarda farklı oranlarda saptanmasına rağmen çalışmaların neredeyse tamamında ateş veya karın ağrısından birisi en sık görülen semptom olarak bildirilmektedir (1,25,31,61,77) Türk FMF çalışma grubunun yaptığı çalışmada (25) ateş semptomu %100 sıklıkta bulunmuş olup bizim çalışmamızda ateş semptomu %88,6 oran ile en sık 2. bulgu olarak saptanmıştı. Literatür tarandığından çocuk hastalarda ateş şikayetlerinin erişkinlere göre daha düşük saptandığı görülmekte (61,77). 38,5 – 40 C° arası yüksek ateş FMF hastalığının önemli bir bulgusu olup 1–3 gün sürmektedir. Ağrı ya da başka lokalize enflamasyon bulgularının eşlik etmediği kısa süreli izole ateş yükselmeleri özellikle çocuk hastalarda görülüp birkaç saat sürebilir, bu nedenle bazı ataklar viral üsye, farenjit

gibi nedenlere bağlanmakta ve bundan dolayı çocuklarda ateş oranı düşük saptanıyor olabilir. Ateş bulgusu ile genetik mutasyonların karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Yine ateş şikayeti olan hastaların hastalık ağırlık skoru ve erken/geç tanı açısından ateş şikayeti olmayan hastalara göre anlamlı bir farkı yoktu.

FMF ataklarında görülen karın ağrıları Klinik tablo ve laboratuvar bulguları ile akut peritoniti taklit edebilir. Bu nedenle apendektomi yapılan çok sayıda hasta vardır. Hatta bazı çalışmalarda bu hastalarda gerçek apandisit atlamamak için profilaktik apendektomi yapılması önerilmektedir. Hastalarımızın klinik özelliklerine bakıldığında en sık görülen semptom %90.5 ile karın ağrısı olmuştur sıklıkla görülmekteydi. Karın ağrısı sıklığını Sohar ve arkadaşları %92,7 , Türk FMF çalışma grubuna göre %93.7 (31) Karın ağrısı olan hastalar genetik mutasyonları açısından değerlendirildiğinde homozigot mutasyonu olan grupta karın ağrısı şikayeti daha fazla bulundu ($p:0,034$). Sık görülen 4 mutasyon karın ağrısına etkisi açısından değerlendirildiğinde M694V Homozigot mutasyonun karın ağrısı şikayetleri ile anlamlı bir ilişkisi saptandı. Karın ağrısı şikayeti olan hastaların hastalık ağırlık skoru ve erken/geç tanı açısından ateş şikayeti olmayan hastalara göre anlamlı bir farkı yoktu.

Üçüncü sıklıkla eklem bulguları yer alıyordu bazı çalışmalarda artralji artrit ayırımı yapılmadan bildirilmiş ve %40-60 oranında bulunmuştur. Yapılan farklı çalışmalarda Artrit oranını Kone ve arkadaşları %34, Rawashdeh ve arkadaşları %37, Yalçinkaya ve arkadaşları %46 (71,120,121) Bizim hastalarımızda %55 artralji şikayeti, %12,5 oranında artrit saptanmıştır. Türk FMF hastalarında eklem

tutulumu %33-55 olarak bildirilmiştir ve de bu çalışmalarda bizim çalışmamıza en yakın sonuçları bildirmiştir (14,61,77,78,81,82). Artralji semptomu görülenlerde genetik mutasyonu M680I heterozigot mutasyon saptananların oranı homozigot mutasyon saptanan artralji semptomu görülmeyenlerden anlamlı derecede daha yüksektir. Artrit ve artralji olan hastaların erken tanı alma ile ilişkisi saptanmadı. Olgun ve arkadaşlarının (70) yaptıkları çalışmada ise M694V homozigot olan hastalarda artrit oranı %71, heterozigot olanlarda %29,4 bulunmuştur.

Plevra ve perikard tutulumuna bağlı göğüs ağrısı FMF hastalarında sık başvuru şikâyetlerinden biridir. Sohar ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada FMF hastalarında göğüs ağrısı ile kliniğe başvuru oranı %25-50 olarak bulunmuştur. Zimand ve arkadaşlarının (64) çalışmasında da sonuçlar benzerdir. Farklı çalışmalarda ağrının sıklıkla tek taraflı olduğu belirtilmektedir, ancak çift taraflı da Klinik bulgularda sıklık sırasına göre dördüncü sırada saptanan göğüs ağrısı, hastalarımızın 85'inde (%10,8) mevcuttu. Yapılan çalışmalarda Türk toplumundaki FMF hastalarındaki plörezi sıklığı %4,9-31,2 olarak bildirilmiştir ve de bu oran da bizim hastalarımızdaki sıklıkla benzerlik göstermekteydi (1,14,61,77,78).

Medlej ve arkadaşlarının çalışmasında (29) göğüs ağrısı hem homozigot hem de heterozigot genotip M694V mutasyonu taşıyan hastalarda artmıştı. Göğüs ağrısı olan hastalar değerlendirildiğinde bu hastaların klinik ağırlık skorunun göğüs ağrısı olmayan(ortalama 5,2) hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek (ortalama 6,0) saptandı.

Çalışmamızda en az saptanan bulgu erizipel benzeri döküntüydü. 62 (%7,9) hastamızda izlendi. Sohar ve arkadaşları ile Samuels ve arkadaşlarının yaptıkları

Çalışmalarda %20 civarında saptanarak benzer sonuçlar alınmıştır. (1,14) Hastalarımızdaki döküntü sıklığı önceki klinik çalışmalar ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Pras ve arkadaşları ile Kone ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da M694V mutasyonunun homozigot olması ile erizipel benzeri eritem sıklığının korele olduğu gösterilmiştir (17,47,115).

Kolşisin FMF hastalarında etkinliği tartışmasız tek tedavi yöntemidir. Literatürde kolşisin tedavisine cevabını değerlendirmek için ortaya konmuş birkaç tedavi etkinlik yöntemi olmasına rağmen tam anlamıyla çalışılmış bir tedavi cevabı değerlendirme kriteri saptanmadı. Kimi ekoller Uygun doz kolşisin ile atakların en az %50 azalması gerektiğini bildirirken bizimde kullandığımız ilaç tedavisini takip eden 3 ay içinde atak sıklığının <4 atak yıl olacak şekilde kriterleri karşılamayacak düzeye inmesini kabul eden klinikler de vardır. Bir kısım çalışmada romatoid artritte kullanılan ACR20 kriterlerinde olduğu gibi atakların %20 - %50 azalmasını kriter olarak kabul etmektedir. Bizim hastalarımız kolşisin tedavisine cevap açısından değerlendirildiğinde %99,1 hasta kolşisin tedavisine yanıt vermekteydi.

Hastalarda tedavi edici olarak saptanan kolşisin dozunun ortalaması 1,13mg/gün medyan değeri 1 mg/gün olarak saptandı. En düşük alınan kolşisin dozu 0,25 mg/gün iken en yüksek 2 mg/gün kolşisin kullanıldığı görüldü. Biz kliniğimizde literatürde çocuklar için önerilen vücut yüzeyine göre yapılan doz hesaplamasını kullandık. Bazı bilim adamları kolşisin dozunun en az 1mg/gün olmasının amiloidoz gelişimini azalttığını savunmaktadır. Amiloidozda kolşisinin belirgin etkisi olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Genel öneri amiloidoz gelişimi olan hastalarda ilaç dozunun ataklardan bağımsız olarak verilebilecek en yüksek

dozda verilmesi önerilmektedir. Bazı çalışmalarda amiloidoz gelişen hastalarda 2,5mg/gün doz kullanımı önerilmektedir.

Çalışmamızda bakılan PRAS Hastalık Ağırlık Skor'unun ortalaması 5,28 medyanı 5.0 bulundu. En düşük ağırlık skoru 3 puan saptanırken en yüksek ağırlık skoru 12 olarak saptandı. Hastalar ağırlık skoruna göre Hafif, Orta ve Ağır şeklinde 3 gruba bölündüğünde hastaların yarısından çoğunun (%60,5) hafif olduğu saptandı. Hastaların %38 i orta ağırlık skoruna sahipken geri kalan %1,3 lük hastanın ağırlık skoru Ağır olarak saptandı. Hastaların klinik değişimini değerlendirmek 2010 öncesi ve sonrasında ağırlık skorları incelendi Hastaların PRAS hastalık skoru değerleri incelendiğinde 2010 öncesi ağırlık skorunun anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı bir fark bulundu ve bu durumun nedenlerinin değerlendirilmesi için hastalarda PRAS hastalık skorunu hesaplamak için kullanılan parametrelerin başvuru yılları ile ilişkisi değerlendirildi. Hastalarda 2010 öncesinde saptanan ağırlık skor düşüklüğü hastalarda hastalık bulgularının erken yaşta başlaması ve daha yüksek dozda kolşisin alması nedeniyle olduğu saptandı. Bunun nedeni daha düşük skorlu hastaların birinci basamakta atlanması ve saptanan hastaların daha gürültülü klinik tabloya sahip olması olabilir.

M694V homozigot hastalarda hastalığın daha ağır seyrettiği ve hastalık ağırlık skorunun da yüksek ($8\pm1,9$) olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (78). Ülkemizde yapılmış iki çalışmada tüm MEFV mutasyonları açısından bakılan Hastalık ağırlık skoru ortalaması $6,1\pm1,9$ ve $7,3\pm2$ olarak saptanmıştır (77,78). Yine ülkemizde yapılmış başka bir çalışmada da belli mutasyonlar açısından ayrı ayrı incelenmiş ve M694V homozigot mutasyon saptanan olguların ortalama ağırlık

skorunun 8,25 iken, M694V/N heterozigot mutasyon saptanan olguların ortalama ağırlık skoru 6,6 ve E148Q/N heterozigot mutasyon saptanan olguların ağırlık skorunun 5,1 olduğu saptanmıştır. E148Q homozigot mutasyon saptanan tek olgunun ağırlık skoru ise 5 olarak bildirilmiştir. Ortalama hastalık ağırlık skoru 4,5 olarak saptanan V726A/N heterozigot mutasyon saptanan olgular olarak bildirilmiştir (117).

Çalışmamızda genetik mutasyonun hastalık ağırlık skoruna etkisini değerlendirdiğimizde homozigot hastaların orta ağır hastalık ağırlığına heterozigotların ise hafif hastalık ağırlığına sahip olduklarını saptadık (p:0,000)

Bunun üzerine M694V mutasyonu içeren hastalarda hastalık ağırlık skoruna bakıldı. Bu hasta grubunda homozigotların hastalık ağırlık skoru (ort. 5,7), heterozigot M694V (ort. 5,1) birleşik heterozigot M694V (ort. 5,2) ve M694V mutasyonu içermeyen diğer hastalara göre belirgin olarak yüksekti.

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), Poliarteritis nodosa (PAN) ve Behçet Hastalığı gibi granulomatöz olmayan vaskülitler FMF hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (13). Türk FMF çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada, FMF hastalarında Behçet hastalığı sıklığının (5/1000) Türkiye’deki tüm sıklığa oranla farklılık göstermediği ancak HSP (%2,7) ve PAN(%0,9) hastalığının genel topluma oranla daha sık izlendiği belirtilmiştir (10). Özdoğan ve arkadaşları 207 FMF hastası çocuğun 15’inde (% 7,2) HSP, 2’sinde (% 0,9) PAN olduğunu bildirmişlerdir (23). Yine son çalışmalar PAN saptanan hastaların da FMF açısından değerlendirilmesini önermektedir.

Tekin ve ark., HSP FMF birlikteliği bildirdiği 11 çocuk hastanın 2'sinde M694V homozigot, üçünde yine M694V birleşik heterozigot, 4'ünde heterozigot bir mutasyon saptanırken, 2'sinde hiç mutasyon saptanmamıştır (193). Bizim çalışmamızda da saptanan 21 HSP'li hastanın 3'ü M694V homozigot 13 ü heterozigot M694V mutasyonu içeriyordu. 4 hastada E148Q heterozigot ve bir hastada M680I saptandı. Ki kare testiyle bakıldığında HSP ve M694V genotip arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni hasta popülasyonunun yeterli olmaması olabilir (p:0,059).

Diğer taraftan PAN sıklığı 6/100.000 olarak bildirilirken (194), Özdoğan H ve ark. nın çocuklarda yaklaşık % 1 oranında PAN ile FMF birlikteliği saptaması, yine FMF'de yüksek oranda PAN olabildiğini göstermiştir (23) Bizim hastalarımız arasında 2 adet PAN tanılı hasta mevcuttu (%0,3).

Progresif sekonder amiloidoz (AA) FMF hastalarındaki en önemli mortalite nedenidir ve klinik gidişi belirleyen en önemli komplikasyonu(175). FMF hastaların bir kısmında hastalık atak gelişimi olmadan renal amiloidoz gelişimi ile saptanabilir (56). AA amiloidoz tedavi edilmeyen hastalarda ve erkeklerde daha yüksektir ve %90 40 yaşından önce gelişir (1,14). Son yıllarda yapılan çalışmalarda amiloidoz Türk FMF hastalarında %7-13 sıklıkta bildirilmiştir (86). En sık MEFV gen mutasyonlarından olan V726A ve M694V mutasyonu taşıyan hastalarda amiloidoz ve ciddi artrit bulgularının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (12,177). Ailede amiloidoz öyküsü bulunması amiloidoz gelişme riskinin 6 kat arttığı bildirilmiştir (87,88,10). FMF'e bağlı oluşan amiloidozun atak sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.

Hastalarımız sadece 2'si (%0,3) Amiloidoz tanısı alan hasta vardı. Risk faktörleri açısından yorum yapmaya yetecek bir küme olmadığı için birliktelikleri değerlendirilemedi. Hastalarımızın ikisi de fenotip 1 şeklinde prezente oldu. Amiloidoz sıklığının bu kadar düşük olması çocuk popülasyonda hastalığın bulgu verecek kadar gelişmemiş olması olabilir.

M680I birleşik heterozigotlarda aile öyküsü olanların oranı homozigot, heterozigot ve diğerlerde aile öyküsü olanlardan anlamlı derecede daha düşüktür. Heterozigot M680I mutasyonu olan hastalarda hastalık skoru hafif olanlar homozigot, birleşik heterozigot, ve diğerlerde skoru hafif olanların oranından anlamlı derecede daha yüksektir. Buna göre homozigotlarda artralji olanların oranı heterozigot, birleşik heterozigot ve diğer mutasyonlarda artralji olanlardan anlamlı derecede daha azdır.

M680I mutasyonunu homozigot, heterozigot ve hiçbir alelde taşımayan 3 grup oluşturulmuş, homozigot grupta artrit sıklığının anlamlı oranda düşük olduğu görülmüş, diğer klinik bulgular açısından fark saptanmamıştır (101).

V726A birleşik heterozigotların tedavi edici kolşisin dozu heterozigot ve diğerlerden anlamlı derecede daha azdır. V726A mutasyonu herhangi bir alelde saptanan hastalarda ateş görülme oranı diğer mutasyonlardan anlamlı derecede daha fazladır.

Aşkenazi Yahudileri, Dürzîler ve Ermeniler 'de yapılan Bir çalışmada daha sık görülen V726A mutasyonunun bu etnik grupları amiloidoz oluşumuna karşı koruyor olabileceği belirtilmiştir (48)

6. SONUÇLAR

1. Hastalarımızda şikayet yaş ortalaması 6,3 yıl saptanmıştı. Hastaların ilk bulgularının çıktığı ve tanı aldığı yaş değerlendirildiğinde 5 ile 15 yaş arası belirgin olarak sayının arttığını görüyoruz bu bilgiler ışığında bu yaş grubu hastalarda ayırıcı tanılarda FMF hastalığını düşünmenin oldukça önemli olduğunu söyleyebiliriz.
2. Türkiye’de çalışmalarda da gösterildiği gibi en sık mutasyon M694V mutasyonudur. Bu mutasyon M680I, E148Q ve V726A mutasyonları izlemektedir. Bu mutasyonlar tüm hastaların %80 inden fazlasını oluşturmaktadır.
3. Amiloidoz %0,03 (n:2) hastada düşük oranda görüldü. Bu durum kısmen hastalarımızın çocukluk yaş grubundaki hastalar olmasına, kısmen de hastalık hakkında ve kolşisin tedavisini düzenli yapılması gerektiğinin önemi konusunda yapılan bilgilendirmeleri görüşmelerinin etkisine bağlanabilir.
4. PRAS Hastalık Ağırlık Skoru’nu göğüs ağrısı olan hastalarda daha yüksek bulundu. Ayrıca PRAS skoru yüksek hastaların ataklarının daha uzun sürdüğü saptandı.
5. Sık görülen mutasyonları taşıyan olgularda atakları kontrol etmek için kolşisinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek dozlarda kullanıldığı görüldü.
6. Homozigot mutasyon saptanan hastaların atak süresi, sıklığı, hastalık ağırlık skoru diğer hastalara göre anlamlı düzeyde yüksektir. Bu açıdan homozigot mutasyon saptanan hastaların daha yakın takip edilmesi faydalı olabilir.

7. M694V homozigot mutasyon taşıyan hastalarda diğer tüm hastalara göre hastalık daha erken başlamakta, ataklar daha uzun sürmekte ve daha sık. Bu hastaların PRAS ağırlık skorları anlamlı derecede diğer FMF hastalarından yüksektir. Bu hastalarda karın ağrısı diğer hastalara göre daha sıktır
8. V726A Birleşik Heterozigotların tedavi edici kolşisin dozu heterozigot ve diğerlerden anlamlı derecede daha azdır.V726A mutasyonu herhangi bir alelde saptanan hastalarda ateş görülme oranı diğer mutasyonlardan anlamlı derecede daha fazladır.

7. ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tekrarlayan ataklar ile seyreden, ataklar sırasında ateş, peritonit, plörit, tek yada çoklu eklem tutulumunun olduğu artralji ve artrit ve/veya gelip geçici özellikte deri döküntüleri ile seyreden otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Çalışmamızda FMF tanılı hasta grubumuzda MEFV gen mutasyonu dağılımının belirlenmesi ve MEFV gen mutasyon fenotipe etkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji polikliniğinde 2006 - 2016 yılları arasında Livneh ve arkadaşlarının modifiye ettiği Tel Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı koyulan 782 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak demografik veriler, MEFV gen mutasyon analizleri kayıt edildi. Tüm Hastalara Pras ağırlık skorlaması yapıldı.

Bulgular: Tüm FMF olgularının %53.1'ünü erkek (n=415), %46.9'unu kız (n=367) hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların başvuru sırasındaki yaşlarının ortalaması 8,26 yıl saptandı. Şikayetlerin başlama yaşı 6,36 yıl olarak saptandı. Türkiye'de çalışmalarda da gösterildiği gibi en sık mutasyon M694V mutasyonudur. Bu mutasyon M680I, E148Q ve V726A mutasyonları izlemektedir. Bu mutasyonlar tüm hastaların %80 inden fazlasını oluşturmaktadır. M694V taşıyan hastalarda hastlığın başlama yaşı ve Pras ağırlık skorunu belirgin olarak yüksek olup daha yüksek dozda kolşisin dozuna hastalık aktivitesini kontrol etmek için ihtiyaç vardı.

Sonuç: Her ne kadar genotipik benzer olan hastaların klinik bulguları farklılık gösterebilir M694V mutasyonuna sahip hastalar belirgin olarak daha ağır ataklar geçirmektedir. Bu hastaların yakın takibi ve izlem protokollerinin diğer mutasyonlara göre daha farklı olması faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: FMF, Çocuk, M694V, Ailevi Akdeniz Ateşi

8. ABSTRACT

Introduction: Familial Mediterranean fever (FMF; OMIM no.608107) is an autosomal recessive inherited multisystemic disorder characterized by recurrent episodes of fever accompanied by sterile peritonitis, arthritis, pleuritis, and a typical inflammatory skin rash called erysipelas-like erythema. The development of renal amyloidosis type AA is the most devastating manifestation of the disease and it could occur without presence of typical attacks.

Materials and Methods: This study was performed respectively in the Gazi University Pediatric Nephrology Department. A clinical diagnosis of FMF was made according to Tel Hashomer criteria. Of the 261 unrelated patients investigated, 191 patients had 1 or 2 mutations by FMF strip assay. In 70 of patients without identified mutation by strip assay had polymorphism by DNA sequencing assay. Pras scoring was made. The Aim was to demonstrate the phenotype and genotype relationship of FMF.

Results: Of the 261 patients, 136 (52%) were girls, 125 (48%) were boys, and the age ranged from 104,8±49 months. There were common seen mutations in 191 patients, 70 patients had MEFV polymorphisms. The most frequent mutation was the M694V/M694V. Fever, abdominal pain and arthritis were seen statistically significant in patient carrying M694V mutation and they had high Pras scores and colchicine dosage in order to control disease activity. R202Q mutation was the common expressed polymorphism in 70 patients without any identified mutation by strip assay. We demonstrate coexpression of R314R single nucleotide polymorphism present on 3th exon and D102D, G138G, A165A subhaplotypes and R314R single nucleotide polymorphism and E474E, Q476Q, D510D subhaplotypes.

Conclusion: The DNA sequence analysis will become common with the progressions made in the field of molecular genetic. We will understand better the phenotype and genotype relationship.

Key Words: FMF, Pediatric, M694V, Familial Mediterranean Fever

9. KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998. 351(9103): p. 659-64.
2. Bodar, E.J., et al., Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes. *Br J Haematol*, 2009. 144(3): p. 279-302.
3. Kasapçopur Ö, Arısoy N; Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases. *Türk Pediatri Arşivi*, 2006;41:9- 17.
4. French FMF Consortium; Localization of the Familial Mediterranean Fever Gene (FMF) to a 250-kb interval in non-Askenazi Jewish founder haplotypes; *Am J Hum Genet* 1996;59:603-12
5. Janeway TC, Mosenthal HO: An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians* 23:504-518, 1908
6. Siegal S. Familial paroxysmal polyserositis: analysis of fifty cases. *Am J Med* 1964; 36: 893- 918.
7. Marmarali A; Garip bir karın sendromu. *Türk Tıp Cemy Mecm* 1946;12:436-443
8. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J et al: Mutation and haplotype studies in Familial Mediterranean Fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazy Jewish population *Am J Hum Genet* 1999;64:949-962
9. Bhat A, Naguwa S M, Gershwin E Genetics and New Treatment Modalities for Mediterranean Fever *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:201-208
10. Turkish FMF study group Familial Mediterranean Fever in Turkey: results of a nationwide study *Medicine* 2005;84:1- 11
11. Mamou H, Cattani R La maladie periodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliques de nephropathies) *Sem Hop Paris* 1952;28:1062-1070
12. International FMF Consorsium Ancient missense mutations in a new member of RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever *Cell* 1997;90: 797-807 French FMF Consorsium A candidate gene for familial Mediterranean fever *Nature Genet* 1997;17:25-31
13. Goldfinger SE Colchicine for familial Mediterranean fever *N Engl J Med* 1972;287:1302 Ozkan E, Okur O, Ekmekçi A, Özcan R, Tağ T A new approach to the treatment of periodic fever *Med Bull Istanbul* 1972;5:44-49

14. Dilşen N Ailevi Akdeniz Ateşi Editör: Prof Dr Kemalettin Büyüköztürk İç hastalıkları Nobel Tıp Kitapevi 2007:2767-2773
15. Rogers DB, Shohat M, Peterson GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, Rotter JI Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency Am J Med Genet 1989;34:168-172
16. Torosyan L, Aksentijevich I, Sarkisian T A population based survey reveals an extremely high FMF carrier frequency in Armenia suggesting heterozygote advantage Am J Hum Genet 2000;67:404
17. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M Dominant inheritance in two families with FMF Am J Med Genet 1995;57:455-57
18. Daniael M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in İsrail Am J Med Genet 1995;55:311-314
19. Tunca M Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a Nationwide Multicenter Study Medicine 2005;84:1
20. John Meyerhoff, MD Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever Article Last Updated 2008:18
21. Dinca A, Pay S, Turan M, Simsek I Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men Clin Exp Rheum 1997;40:1879-85
22. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloğlu A, Koroğlu E, Tezcan S Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study J Rheumatol 1998;25:2445-2449
23. Yazıcı H, Özdoğan H Familial Mediterranean fever in Turkey Freund publishing House 1997:66-71
24. Yılmaz E, Ozen S, Balcı B, Duzova A, Topaloğlu R, Besbas N, Saatçi U, Bakkaloğlu A, Ozguç M Mutation frequency of Familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population Eur J Hum Genet 2001; 9: 553-555
25. Bareli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever) Am J Med Sci 1981;281(1):15-8
26. Daniel LK Intermittent and periodic arthritic syndromes Editor: Kopman JK Arthritis and Allied Conditions A Textbook of Rheumatology, 13 ed Williams and Wilkins Comp 1997:1279-1306

27. Bar-Eli M, Wilson L, Peters RS, Schwabe AD, Territo MC *Microtubules in PMNs from patients with FMF* *Am J MED Sci* 1982;284;2-7
28. Anton PA, Targan SR, Vigna SR, Durham M, Schwabe AD, Shanahan F *Enhanced neutrophil chemiluminescence in FMF* *J Clin Immunol* 1998;8: 148-56
29. Bar-Eli M, Territo MC, Peters RS, Schwabe AD *A Neutrophil lysozyme leak in patients with FMF* *Am J Hematol* 1981;11:387-95
30. Matzner Y, Partridge RE, Levy M, Babior BM *Diminished activity of chemotactic inhibitor in synovial fluids from patients with Familial Mediterranean Fever* *Blood* 1984;63:629-33
31. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al *The B30.2 domain of pyrin, Familial Mediterranean Fever Protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 production* *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9982-7
32. Fietta P *Autoinflammatory diseases: The hereditary periodic fever syndromes* *Acta Biomed* 2004;75:92-9
33. Musabak U, Sengul A, Oktenli C, et al *Does immune activation continue during an attack-free period in Familial Mediterranean Fever* *Clin EXP Immunol* 2004;138:526-533
34. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, Kingma DW, Horwitz M E, Mansfield E, Holland S M *Blood* 2000;95:3223-3231
35. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Lui PP *Targeted disruption of pyrin the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis* *Mol Cell* 2003;11:591-604
36. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, Kastner DL *The Familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments* *Blood* 2001;98:851-859
37. Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner D L , and Matzner J *Diagnosis of Familial Mediterranean Fever by a Molecular Genetics Method* *Ann Int Med* 1998;129 (7):243-251
38. Pras M *Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene* *Scand J Rheumatol* 1998;27:92-97
39. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R and Kastner L Daniel *Familial Mediterranean Fever at the Millennium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health* *Medicine* 1998;77:268-97

40. Matsumoto J, Dowds TA, Schaner P, Chen FF, Ogura Y, Li M, Zhu L, Katsumaya T, Sagara J, Taniguchi S, Gumucio DL, Nunez G, Inohara N, ASC is an activating adaptor for NF-kappa B and Caspase-8-dependent apoptosis *BiochemBiophys Res Commun* 2003;303:69-73
41. Erdoğan Ö, Öner A *Türkiye klinikleri pediatri* 2002;11:160-170
42. Medlej-Hashim M, Rawashded M, Chouery E: Genetic screening of fourteen mutations in Jordanian FMF patients *Hum Mutat* 2000;15:384-390
43. Cook GC: Periodic disease, recurrent polyserositis, FMF or simply 'FMF' *QJ Med* 1986;233:819-823
44. Acar B, Yalçınkaya F, Ekim M *Ailevi Akdeniz Atesi Patogenezi Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2006;15:151-155
45. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH: The arthritis of FMF *Semin Arth Rheum* 1992;22:139-150
46. Barakat MH, Mahlas LN, Gumaa KK *Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis Pathogenesis of acute inflammation: The retention leakage hypothesis Biomed Pharmacother* 1989;43:763-69
47. Özel A, Demirtürk L, Yazgan Y *Familial Mediterranean Fever A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients Dig Liver Dis* 2000;32:504-9
48. Matzner Y, Ayeshe S, Hochner-Celniker D, et al *Proposed mechanism of inflammatory attacks in familial Mediterranean fever Arch Intern Med*, 1990;150: 1289-1291
49. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H *Serum soluble intercellular adhesion molecule-1 and IL-3 levels in FMF J Rheumatol* 1999;6(9):1983-6
50. Eisenberg, S, Urieli-Shoval, S, Azar, Y et al: C5a inhibitor and Pyrin/Marenostrin: possible relationship *Familial Mediterranean Fever The official book of 1st International Conference on FMF* 1997;275-277
51. Dizdar O, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Kiraz S, Ertenli I, et al *Macrophage inflammatory protein- 1: A link between innate immunity and familial mediterranean fever? Cytokine* 2007;30
52. Ozgocmen S, Ozcakar L, Ardicoglu O, Kocakoc E, Kaya A, Kiris A *Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience Clin Rheumatol* 2006;25: 83-7

53. G Grateau *Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes Rheumatology* 2004;43: 410-415
54. Rozenbaum M, Rosner I *The clinical features of FMF of elderly onset Clin Exp Rheumatol* 1984;12:347-48
55. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H (1967) *Familial Mediterranean fever A survey of 470 cases and review of literature Am J Med* 1967;43:227-253
56. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J *Amyloidosis in FMF An independent genetically determined character Arch Intern Med* 1961;107:539-50
57. Mor A, Gal R, Livneh A *Abdominal and digestive system associations of Familial Mediterranean Fever Am J Gastroenterol* 2003;98:2594- 604
58. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur O, et al *Vasculitis in Familial Mediterranean Fever J Rheumatol* 1997;24:323-7
59. Schwabe AD, Peters RS, *FMF in Armenians Analysis of 100 cases Medicine (Baltimore)* 1974;53:453-62
60. Ozer FL, Kaplaman A, Zileli S *FMF in Turkey report of twenty cases Am J Med* 1971;50:336-39
61. Yalçınkaya F, Akar N, Mısırlıoğlu M. *Familial Mediterranean fever-amyloidosis and the Val726 Ala mutation. N Engl J Med* 1998; 338: 993-94.
62. Ince E, Cakar N, Tekin M, et al *Arthritis in children with Familial Mediterranean Fever Rheumatol Int* 2002;21:213- 7
63. Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, Yazıcı H, Özdoğan H *The clinical features of childhood familial Mediterranean Fever in Turkey In: Sohar E, Gafni J, Pras M, (eds) Familial Mediterranean Fever London and Tel Aviv Freund Publishing House Ltd, 1997;169- 72*
64. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, et al. *The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. J Rheumatol* 2006; 33:1089.
65. Heller H, Gafni J, Michaeli D, Shahin N, Sohar E, Erlich G, Karten I, Skoloff I *The arthritis of FMF Arthritis Rheum* 1966;9: 1-17
66. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, *Seronegative spondyloarthropathy in FMF Arthritis Rheum* 1994;37:S203
67. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shanin N, Gafni J *Protracted arthritis in FMF Rheumatol Rehabil* 1977;16:102-6

68. Salai M, Zemer D, Segal E, Corat A, Heyman Z, Davidson B, Langevitz P, Livneh A Chronic massive knee effusion in FMF *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 169-72
69. Yalçinkaya F, Tekin M, Turner N, Ozakaya N Protracted arthritis of FMF *Br J Rheum* 1997;36:1228-30
70. Sakenik S, Horowitz J, Boehm R, Bar-Ziv J Cervical spine involvement in FMF *J Rheumatol* 1985;12:603-4
71. M Tekin, F yalçinkaya, N Tümer, N Çakar and H Koçak FMF and Acute Rheumatic Fever: A Pathogenetic Relationship? *Clinical Rheumatology* 1999;18: 446-449
72. Imamoglu A, Ozen S Epidemiology of rheumatic heart disease *Arch Dis Child* 1988;63:1501-3
73. Brenner-Ullman A, Melzer-Ofir H, Daniels M, Shohat M Possible protection against asthma in heterozygotes for familial Mediterranean fever *Am J Med Genet* 1994 Nov 1;53(2):172-5
74. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever *QJ Med* 1997; 90(10):643-7
75. Muhn CY, Rosental D Browne C, Jakubovic H, Fisher BJ: Familial Mediterranean Fever *Arch dermatol* 1998;134:929-31
76. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children *Br J Surg* 1994;81:894-96
77. Lineh A, Madgar I, Langevitz P, Zemer D Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever *J Urol* 1994;151:431-32
78. Moskovitz B, Bolker M, Nativ O Acute orchitis in recurrent polyserositis *J Pediatr Surg* 1995;30:1517-18
79. Gedalia A, Zamir S Neurologic manifestations of familial Mediterranean] fever *Clin Exp Rheumatol* 20 [Suppl 26]: S92
80. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects *BMC Med Genet* 2004;5(4):1-6
81. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, sohar E, Mashiach S Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one, pregnancies in

patients with familial Mediterranean fever *Am J Reprod Immunol* 1992;28:245-46

82. Henckes M, Roskams T, Vanneste S, Van Damme B, Vanrenterghem Y Polyarteritis nodosa type vasculitis in a patient with familial Mediterranean fever treated with cyclosporin A *Transpl Int* 1994;7:292-296
83. Ben-Chetrit E, Yazici H Thoughts on the proposed links between Behcet's disease and familial Mediterranean fever *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 [Suppl 26]: 1-2
84. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Pras M Protracted febrile myalgia in patients with Familial Mediterranean Fever *J Rheumatol* 1992;21:1708-9
85. Livneh A Diagnostic and Treatment concern in familial mediterranean fever *Bailliere's Clinical Rheumatology Tel Hashomer Israel* 2000;14 (3)477-93
86. Sezer İ, Kocabaş H, Melikoğlu MA Ailesel akdeniz Ateşi *Selçuk Tıp Dergisi* 2007;4(23):210-216
87. Padeh S Periodic fever syndromes *Pediatr Clin N Am* 2005;52:577- 609
88. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, et al Autoinflammatory syndromes *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:S79- 85
89. Benson MB, Cohen AS Serum Amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic and neoplastic diseases *Arthritis Rheum* 1979;22:36-42
90. Said R, Hamzeh Y, Said S, Tarawneh M, Al-Khateb M Spectrum of renal involvement in Familial Mediterranean *Kidney Int* 1992;412:414-8
91. Ansel B, Bacon PA, Lie JT, Yazıcı H, eds *The vasculitides, science and practice* London, Chapman and Hall Medical, 1996;412-6
92. V P Papadopoulos, S Giaglis, I Mitroulis and K Ritis *The Population Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Meta-Analysis Study Annals of Human Genetics* 2008;72:752–761
93. Booth DR, Gillmore JD, Booth SE, Pepys MB, Hawkins PN Pyrin/marenostrin mutations in Familial MediterraneanFever *Q J Med*1998;91:603-606
94. Medlej-Hashim *Familial Mediterranean fever (FMF) in Lebanon and Jordan: a population genetics study and report of three novel mutations Eur J Med Genet* 2005;48 (4): 412-20

95. Aldea A, Calafell F, Arostegui JJ et al The west side story: MEFV haplotype in Spanish FMF patients and controls, and evidence of high LD and a recombination 'hot spot' at the FMF locus *Hum Mutat* 2004;23:399-406
96. Zonios et al A novel mutation of the familial Mediterranean fever gene in a Greek family related to a non-classical, variably expressed FMF phenotype *Rheumatol Int* 2007;28 (2):167-9
97. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al Criteria for diagnosis of Familial Mediterranean Fever *Arth Rheum* 1997;40:1879- 85
98. Pras E, Livneh A, Balow JE, et al Clinical differences between north African Jews and Iraqi Jews with Familial Mediterranean Fever *Am J Med Genet* 1998;75: 216- 9
99. Long SS Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes *Ped Clin N Am* 2005; 52:811-835
100. Keleş S , Özdemir C , Bahçeciler N , Barlan I Periodik ateş sendromları *Güncel Pediatri* 2007;557-61
101. Lidar M Livneh A Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements *The Journal of Medicine* 2007;65: 9
102. Özkan E, Okur Ö, Ekmekci A, Özcan R, Tağ T A new approach to the treatment of periodic fever *Med Bull Istanbul* 1972;5:44- 9
103. Ben-Chetrit E, Levy N Colchicine:1998 Update *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59
104. Mor A, Pillinger MH, Kishimoto Abeles M, Livneh A, familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept *J Clin Rheumatol* 2007;13:38-40
105. Ureten K, Calguneri M, Onat MA, Ozcakar L, Ertenli I, et al Interferon alfa in protracted arthritis of familial Mediterranean fever: a robust alternative for synovectomy *Ann Rheum Dis* 2004;63:1527
106. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43:227.
107. Chetrit EB, Levy M Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview *Ann Rheum Dis* 2003;62:916-9
108. Ben-Chetrit E, T ouitou I *Arthritis Rheum* 2009 Oct 15;61(10):1447-53 *Familial mediterranean Fever in the world*

109. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M Genotype-phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: Evidence for mutation-independent amyloidosis *Rheumatology* 2000;39:67-72
110. Düşünsel R, Dursun İ, Gündüz Z, Poyrazoğlu H, Gürgöze MK, DüNDAR M Genotype,- phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in Turkish population *Pediatrics International*, 2008;50:208-212
111. Bakkaloglu A Familial Mediterranean Fever *Pediatr Nephrol* 2003;18:853
112. Touitou I The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations *Eur J Hum Genet* 2001; 9:473-83
113. Masters S, Simon A, Aksentijevich I, Kastner D *Horror Autoinflammatoricus: The Molecular Pathophysiology Annu Rev Immunol* 2009;27:621–68
114. Domingo C, Touitou I, Bayou A: FMF in the Chuetas of Mallorca A question of Jewish origin or genetic heterogeneity? *Eur J Genet* 2000;8:242-246,
115. Medlej-Hashim M, Rawashdeh M, Chouery E: Genetic screening of fourteen mutations in Jordanian FMF patients *Hum Mutat* 2000;15:384-390
116. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C: MEFV gene analysis in Armenians patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value, unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype, genetic and therapeutic implications *Am J Hum Genet* 1999;65:88-9
117. Papadopoulos V, Mitroulis I, Giaaglis S MEFV heterogeneity in Turkish Familial Mediterranean Fever Patients *Mol Biol Rep* 2010;37(1):355-8
118. Topaloğlu R, Ozaltın 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
119. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R *Eur J Hum Genet* 2001 Aug;9(8):634-7 Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift
120. Pras E, Langevitz P, Livneh A et al Genotype-phenotype correlation in familial mediterranean fever (a preliminary report) In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds *Familial Mediterranean Fever* Tel Aviv: Freund Publishing House,1997: 260
121. Demirkaya E, Tunca Y, Gök F, Özen S, Gül D A very frequent mutation and remarkable association of R761H with M694V mutations in Turkish familial Mediterranean fever patients *Clin Rheumatol* 2008 Jun;27(6):729-32

122. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doumas M, Tsironidou V, Rafail S, Kartalis G, Speletas M, Ritis K MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever *Clin Genet* 2007 May;71(5):458-67
123. Bayram MT, Çankaya T, Bora E, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2015; 35:1393.
124. KonéPaut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *J Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(11):1275.
125. Soylemezoglu O1, Kandur Y2, Duzova A3, Ozkaya O4, Kasapcopur O5, Baskin E6, Fidan K2, Yalcinkaya F7. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Nov-Dec;33(6 Suppl 94):S152-5. Epub 2015 May 25.
126. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, et al. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *Q J Med* 1990; 75:607.
127. Baraat MH, Karnik AM, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean Fever(recurrent hereditary polyserositis) in Araps - a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986; 60(223): 837-847.
128. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkınay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep* 2010;37:93-98.
129. Bar-Eli M, Wilson L, Peters RS, Schwabe AD, Territo MC Microtubules in PMNs from patients with FMF *Am J MED Sci* 1982;284;2-7
130. Anton PA, Targan SR, Vigna SR, Durham M, Schwabe AD, Shanahan F Enhanced neutrophil chemiluminescence in FMF *J Clin Immunol* 1998;8: 148-56
131. Lidar M, Doron A, Barzilai A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:912.
132. French FMF Consorsium A candidate gene for familial Mediterranean fever *Nature Genet* 1997;17:25-31

133. Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31:127.
134. Pras M. Amyloidosis of familial mediterranean fever and the MEFV gene. *Amyloid* 2000; 7:289.
135. Chaouat Y, Tormen JP, Godeau P, Camus JP, Kahn MF, Ryckewaert A, et al. HLA markers and periodic disease (familial Mediterranean fever, FMF). *Nouv Presse Med* 1977;6: 2949–53.
136. Fradkin A, Zemer D, Pras M, Gazit E. Familial Mediterranean fever: no association of HLA with amyloidosis or colchicine treatment response. *Isr J Med Sci* 1985;21:757–8.
137. Shohat T, Shohat M, Tyan DB, Wang SJ, Sparkes AD, Swabe J, et al. Familial Mediterranean fever-linkage studies with genetic markers on chromosome 6. *Tissue Antigens* 1990;36:103–7.
138. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever.
139. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, Papazian M, Sarkisian A, Babloyan A, Boissier B, Duquesnoy P, Kouyoumdjian JC, Girodon-Boulandet E, Grateau G, Sarkisian T, Amselem S Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am Hum Genet.* 2000;67(5):1136.
140. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol.* 2004;31(6):1139.
141. Centola M, Kastner D, and the International FMF Consortium. Cloning of MEVF: Implications for the pathophysiology of familial Mediterranean fever. In: *Familial Mediterranean Fever*, Sohar E, Gafni J, Pras M (Eds), Freund Publishing House, London 1997.
142. Livneh A Diagnostic and Treatment concern in familial mediterranean fever *Bailliere's Clinical Rheumatology Tel Hashomer Israel* 2000;14 (3)477-93
143. Majeed HA, El-Shanti H, Al-Khateeb MS, Rabaiha ZA. Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:371.

144. KARAOVA, SAVAŞ, et al. "Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Dopamin Beta Hidroksilaz Aktivitesi." *Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology* 6.3 (1995): 180-184
145. Huppertz HI1, Michels H. The metaraminol provocation test in the diagnosis of familial Mediterranean fever. Huppertz HI1, Michels H.
146. Yılmaz E, Ozen S, Balcı B, Duzova A, Topaloğlu R, Besbas N, Saatçi U, Bakkaloğlu A, Özguç M Mutation frequency of Familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 553-555
147. Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med* 2004; 200:551.
148. Yaacov Matzner, Suzan Abedat, Eli Shapiro, Shlomit Eisenberg, Ariela Bar-Gil-Shitrit, Polina Stepensky, Sima Calco, Yehudit Azar and Simcha Urieli-Shoval Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures *Blood* 2000 96:727-731
149. Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, et al. Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial Mediterranean fever regulates translocation of the marenostin/pyrin protein to the nucleus. *Hum Mol Genet* 2000; 9:3001.
150. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI, et al. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol*. 2003;22:99Y101.
151. Sule Apras Bilgen, MD, Levent Kilic, MD, Ali Akdogan, MD, Sedat Kiraz, MD, Umut Kalyoncu, MD, Omer Karadag, MD, Ihsan Ertenli, MD, Ismail Dogan, MD, and Meral Calguneri, MD Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents for Familial Mediterranean Fever Patients With Chronic Arthritis and/or Sacroiliitis Who Were Resistant to Colchicine Treatment *Journal of Clinical Rheumatology & Volume 17, Number 7, October 2011*
152. Matzner Y, Partridge RE, Levy M, Babior BM. Diminished activity of a chemotactic inhibitor in synovial fluids from patients with familial Mediterranean fever. *Blood* 1984; 63:629.
153. Anna Aldea, Josep M. Campistol, Juan I. Arostegui, Josefa Rius, Montserrat Maso, Jordi Vives, Jordi Yagu A severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: an unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? *Am J Med Genet A*. 2004 Jan 1;124A(1):67-73.

154. Broide E, Klinovsky E, Aladjem M: Steroid treatment in myalgia due to familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 149:448, 1990
155. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2014; 57:97.
156. Sohar Ezra, Gafni Joseph PM. Tel Hashomer criteria for the diagnosis of FMF. *First International Conference on FMF. London and Tel Aviv: Freund Publishing House, 1997:207.*
157. Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H, Yilmaz N. Familial Mediterranean fever protracted febrile myalgia in children: report of two cases. *Rheumatol Int* 2005; 25:398.
158. Giancane G, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–7. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206844
159. McDermott MF, Aksentijevich I. The autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2: 511-6.
160. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, Barron KS, Holland SM, Kastner DL, Aksentijevich I Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1851.
161. Yilmaz E, Ozen S, Balci B et al (2001) Mutation frequency of Familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 9:553–555. doi:10.1038/sj.ejhg.5200674 174.
162. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M et al (2000) Genotype–phenotype correlation in a large group of Turkish patients with Familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology* 39:67–72. doi:10.1093/rheumatology/ 39.1.67
163. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F et al (2000) MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean fever. *Hum Mutat* 15:118–119. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(200001)15:1<118::AID-HUMU29>3.0.CO
164. Hull KM, Shoham N, Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15: 61-9.
165. Ertekin, V., Selimoğlu, M.A., Alp, H. et al. *Rheumatol Int* (2005) 25: 398. doi:10.1007/s00296-004-0535-0

166. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis* 2001;60:146–9.
167. Z.Birsen Özçakar ve ark., 'Familial Mediterranean Fever in Siblings', *J Rheumatol* 2012;39;2170-2174
168. Ertekin V, Selimoglu MA, Pirim I (2005) Familial Mediteranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int* 47:640–644. doi:10.1111/j.1442-200x.2005.02140.x
169. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:395–8.
170. Kondi A, Hentgen V, Piram M, et al. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2200–3
171. Gabriella Giancane, Nienke M Ter Haar, Nico Wulffraat, Sebastiaan J Vastert, Karyl Barron, Veronique Hentgen, Tilmann Kallinich, Huri Ozdogan, Jordi Anton, Paul Brogan, Luca Cantarini, Joost Frenkel, Caroline Galeotti, Marco Gattorno, Gilles Grateau, Michael Hofer, Isabelle Kone-Paut, Jasmin Kuemmerle-Deschner, Helen J Lachmann, Anna Simon, Erkan Demirkaya, Brian Feldman, Yosef Uziel, Seza Ozen Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–7. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206844
172. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH: The arthritis of FMF *Semin Arth Rheum* 1992;22:139-150
173. Pras E. FMF: past, present and future *Clin Exp Rheumatol*, 20 (suppl. 26) (2002), pp. S1–S66
174. Adam Mor, Yael Shinar, Nurit Zaks, Pnina Langevitz, Angela Chetrit, Shmuel Shtrasburg, Einat Rabinovitz, Avi Livneh, Evaluation of Disease Severity in Familial Mediterranean Fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, August 2005
175. van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005; 5:87.
176. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, et al Autoinflammatory syndromes *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:S79- 85

177. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004; 5:4.
178. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, et al. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clin Rheumatol* 2015; 34:1503.
179. E. Ben-Chedrit & H. Ozdogan Non-response to colchicine in FMF *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jul-Aug;26(4 Suppl 50):S49-51.
180. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, 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.
181. Tunca M. Kolşisin 2011Review,RAED Dergisi 2012;4(1):11-16 © 2012
182. Aysin Bakkaloglu. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:853–859. DOI 10.1007/s00467-003-1185-2. ,Shohat M, Halpern Gabrielle J. Familial Mediterranean fever. *Genet Med*. 2011;13(6):487– 498.
183. Soylemezoglu O1, Kandur Y2, Duzova A3, Ozkaya O4, Kasapcopur O5, Baskin E6, Fidan K2, Yalcinkaya F7. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Nov-Dec;33(6 Suppl 94) Epub 2015 May 25.
184. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behcet's disease in familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29:286–295)(Ben-Chetrit E, Yazici H. Thoughts on the proposed links between Behcet's disease and familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 [Suppl 26]: 1-2. Henckes M, Roskams T, Vanneste S, Van Damme B, Vanrenterghem Y. Polyarteritis nodosa type vasculitis in a patient with familial Mediterranean fever treated with cyclosporin A. *Transpl Int* 1994;7:292-296.
185. Baskin E, Saatçi Ü. Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*, 2006; 2:101-108.
186. Simon A, van der Meer JWM, Drenth JP. Familial Mediterranean Fever a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 199- 213.
187. Soylemezoglu O1, Arga M, Fidan K, Gonen S, Emeksiz HC, Hasanoglu E, Buyan N. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):182-9. doi: 10.3899/jrheum.090273. Epub 2009 Dec 15.

188. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006;26:489–496. DOI 10.1007/s00296-005-0074-3.
189. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Peru H, Çetinyurek A, Yıldız N, Donmez O, Buyan N, Mir S, Arisoy N, Gur-Guven A, Alpay H, Ekim M, Aksu N, Soylu A, Gok F, Poyrazoglu H, Sonmez F, Henoch-Schönlein Nephritis: A Nationwide Study. *Nephron Clin Pract* 2009;112:c199-c204
190. Graham W, Roberts JB. Intravenous colchicine in the management of gouty arthritis. *Ann Rheum Dis* 1953;12:16-9.
191. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1992; 116: 426.
192. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, et al. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest* 1995;96:994-1002.
193. Marques-da-Silva C, Chaves MM, Castro NG, Coutinho-Silva R, Guimaraes MZ. Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-expressing cells: implications for its therapeutic action. *Br J Pharmacol* 2011; 163:912-26.
194. 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 Eng J Med* 1986; 314(16): 1001-1005.
195. Düzova A, Bakkaloglu A, Beftbafl N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21: 509-14.
196. Özkaya, N.; Yalçınkaya, F. *Clin. Rheum.*, 2003, 22, 314-317.)
197. Majeed HA, Carroll JE, Khuffash FA, Hijazi Z. Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). *J Pediatr.* 1990;116:997–999
198. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119: e474-83.
199. Seza, O. *Eur. J. Pediatr.*, 2003, 162 (7-8), 449-454.
200. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths from intravenous colchicine resulting from a compounding pharmacy error – Oregon and Washington, 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:1050-2.

201. *Öner A, Erdoğan O, Demircin G, Bülbül M, Memiş L. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. Pediatr Nephrol 2003;18:521-6*
202. *Öztürk MA, Kanbay M, Kasapoğlu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. Clin Exp Rheumatol 2011;29:S77-86.*
203. *Oner A, Erdogan O, Demircin G, Bulbul M, Memis L. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. Pediatr Nephrol. 2003;18:521–526*

