

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN
PEDİYATRİK HASTALARDA NÖROLOJİK BULGU VE
SEMPTOMLARIN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Polat Cengiz BEKTAŞ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2020

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN
PEDIATRİK HASTALARDA NÖROLOJİK BULGU VE
SEMPTOMLARIN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Polat Cengiz BEKTAŞ

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kürşat Bora ÇARMAN

ESKİŞEHİR
2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Polat Cengiz BEKTAŞ'a ait "Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ile takip edilen pediatrik hastalarda nörolojik bulgu ve semptomların araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğince kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Kürşat Bora ÇARMAN

İmza

Üye Doç. Dr. Aslı Kavaz TUFAN

İmza

Üye Dr. Öğr. Üyesi Emine Esin YALINBAŞ

İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulunun
ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Tarih

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tüm hocalarıma; tezimin her aşamasında büyük emek veren ve katkılarıyla tezime yardımcı olan tez danışman hocam Prof. Dr. Kürşat Bora Çarman'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım. Konu, kaynak ve yöntem konusunda bana zaman ayırıp büyük bir sabır ve ilgiyle yardımda bulunarak bilgilerini esirgemeyen tezime büyük katkıda bulunan Doç. Dr. Nuran Çetin, Doç. Dr. Aslı Kavaz Tufan ve Doç. Dr. Coşkun Yazar'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bektaş PC. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ile takip edilen pediatrik hastalarda nörolojik bulgu ve semptomların araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020.

Ailevi Akdeniz Ateşi ülkemizde sık görülen otozomal resesif geçiş gösteren; ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı şeklinde tekrarlayan ataklar ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Nörolojik tutulumlar AAA hastalarında nadir görülmektedir. Çalışmamızın amacı AAA hastalarında nörolojik bulguların değerlendirilmesiydi. Çalışmaya MEFV gen mutasyonu pozitif saptanmış 625 hasta dahil edildi ve retrospektif olarak dosyaları tarandı. Hastaların ortalama yaşı $13,02 \pm 5,18$ yıl idi. Hastaların %23,2'sinde nörolojik semptom belirlendi. En sık gözlenen nörolojik semptom baş ağrısı (%11,8) idi. Hastaların %6,19'unda AAA'ya eşlik eden nörolojik hastalık tanısı tespit edildi. Epilepsi en sık gözlenen nörolojik hastalık idi ve hastaların %2,88'inde bulundu. Nörolojik hastalıkların prevalansı topluma kıyasla daha yüksek bulundu. Tanı yaşı 5 yaşın altında olan çocuklarda nörolojik semptom görülme sıklığının daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). En az bir allelde E148Q mutasyonu olan hastalarda nörolojik semptom görülme sıklığı daha yüksek, M694V mutasyonu olanlarda ise daha düşük bulundu ($p<0,05$). Hastalığın fenotip özellikleriyle nörolojik bulgular arasında ilişki saptanmadı. Hastaların yaklaşık yarısında AAA'ya eşlik eden bir komorbid hastalık tanısı vardı. JİA ile kardiyak anomali ve ritim bozukluğuna sahip olan hastalarda daha sık nörolojik semptom belirlendi ($p<0,05$). Laboratuvar değerleri ve subklinik inflamasyon ile nörolojik bulgular arasında korelasyon saptanmadı. Sonuç olarak hastalığın erken tanınması ve tedaviye erken başlanması nörolojik semptom ve bulguların görülme sıklığını azaltmakta hastalığın uzun dönem seyrinde gözlenebilecek komplikasyonları önlemektedir. Bu nedenle hastaların izleminde sistemik sorgulamanın, nörolojik öykü ve muayenenin önemini vurgulamaktayız.

Anahtar Kelimeler: AAA, nörolojik bulgular, genotip, fenotip, çocuk

ABSTRACT

Bektaş PC. Investigation of neurological signs and symptoms in pediatric Familial Mediterranean Fever patients. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Specialization in Medicine Thesis, Eskişehir, 2020.

Familial Mediterranean Fever is common in our country, showing autosomal recessive transition; it is an inflammatory disease characterized by recurrent attacks in the form of fever, abdominal pain, joint pain, chest pain. Neurological involvements are rare in FMF patients. The aim of our study was to evaluate the neurological findings in FMF patients. 625 patients whose MEFV gene mutation was found positive, were included in the study and their files were scanned retrospectively. The mean age of patients was 13.02 ± 5.18 years. Neurological symptoms were detected in 23.2% of the patients. The most observed neurological symptom was headache (11.8%). Neurological disease accompanying FMF was detected in 6,19% of the patients. Epilepsy was the most common neurological disease and was found in 2.88% of patients. The prevalence of neurological diseases was higher than the society. It was observed that the frequency of neurological symptoms was lower in children under the age of 5 years ($p < 0,05$). The frequency of neurological symptoms was higher in patients with E148Q mutation in at least one allele; It was lower in those with M694V mutation ($p < 0,05$). No relation was found between the phenotype features of the disease and neurological findings. Approximately half of the patients had a comorbid disease accompanying FMF. Neurological symptoms were more frequent in patients with cardiac anomaly and rhythm disorder and JIA ($p < 0,05$). There was no correlation between laboratory values and subclinical inflammation and neurological findings. In conclusion, early recognition of the disease and early treatment reduce the frequency of neurological signs and symptoms, and prevent complications that may be observed in the long-term course of the disease. That's why we emphasize the importance of systemic questioning, neurological history and examination in the follow-up patients.

Key Words : FMF, neurological findings, genotype, phenotype, child

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Genetik	3
2.1.5. Patogenez	5
2.2. Klinik Bulgular	6
2.2.1. Ateş	8
2.2.2. Karın ağrısı	8
2.2.3. Göğüs ağrısı	9
2.2.4. Eklem ağrısı	10
2.2.5. Kas tutulumu	11
2.2.6. Cilt tutulumu	11
2.2.7. Akut skrotum	12
2.2.8. Vaskülit	12
2.2.9. Nörolojik Tutulum	14
2.3. Amiloidoz	18
2.4. Laboratuvar Bulguları	19
2.4.1. C-reaktif protein (CRP):	20
2.4.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR):	20
2.4.3. Fibrinojen (Faktör 1):	20

2.4.4. Serum Amiloid A (SAA):	20
2.5. Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi	21
2.6. Tanı	23
2.6.1. Tell-Hashomer Kriterleri (uzun versiyon):	24
2.6.2. Tell-Hashomer Kriterleri (kısa versiyon):	25
2.6.3. Livneh Tanı Kriterleri	26
2.6.4. Türkiye Pediatrik AAA kriterleri	24
2.7. Ayırıcı Tanı	26
2.7.1. Tümör nekrozis faktör reseptörü ilişkili periyodik ateş sendromu (TRAPS):	26
2.7.2. Kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromu (CAPS):	26
2.7.3. Hiperimmunglobulin D sendromu:	27
2.7.4. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu (PFAPA):	27
2.8. Tedavi	29
2.8.1. Kolşisin	29
2.8.2. Anakinra	32
2.8.3. Canakinumab	32
2.8.4. Rilonacept	33
2.8.5. Tocilizumab	33
2.8.6. TNF alfa inhibitörleri	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Olgular	34
3.2. Yaş, cinsiyet ve demografik verilerinin değerlendirilmesi	34
3.3. Mutasyonlar	35
3.4. Atakların özellikleri	35
3.5. Tedavi ile ilgili verilerin değerlendirilmesi	35
3.6. Nörolojik semptomlar ve hastalıklar ile ilgili veriler	35
3.7. Laboratuvar ve görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi	36
3.8. Hastalık şiddet skorlarının değerlendirilmesi	37
3.9. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	47

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ANA	: Anti nükleer antikor
ASC	: Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
BH	: Behçet Hastalığı
CAPS	: Cryopyrin-associated periodic syndromes
CARD	: Caspase activation and recruitment domains
CK	: Kreatinin kinaz
CRP	: C-reaktif protein
EEG	: Elektroensefalografi
EHD	: Endotel hücre disfonksiyonu
EMG	: Elektromyelografi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FMF	: Familian Mediterranean Fever
HIDS	: Hiperimmunglobulin D Sendromu
HLA B27	: Human leukocyte antigen B27
HSP	: Henoch Schönlein purpura
IL	: İnterlökin
İBH	: İnflamatuar barsak hastalığı
ISSF	: International Severity Score for FMF
JİA	: Juvenil İdiyopatik Artrit
ISSF	: International Severity Score
MEFV	: Mediterranean FeVer gene
MPV	: Mean platelet volume
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
NSAİD	: Non-steroidal anti-inflammatory drugs
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
OSS	: Otonom sinir sistemi
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PFAPA Adenitis	: Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical
RDW	: Red cell distribution width
PYD:	: Pyrin domaini
SAA	: Serum amiloid A
TNF	: Tümör nekroz faktör
TRAPS	: Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1 MEFV geninde mutasyon spektrumu	4
2.2. Türklerde MEFV mutasyon prevalansları	4
2.3. Pysin molekülünün fonksiyonel parçaları	5
2.4. MEFV mutasyonu olan hastalarda belirti ve bulgular	7
2.5. MEFV mutasyonu ile inflamasyon mekanizması	13
2.6. Kolşisinlerin anti-enflamatuvar ana etki mekanizmalarının özeti	31
4.1. Hastaların ilk tanı anındaki şikayetlerine göre dağılımı	39

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. AAA ilişkili vaskülitik hastalıklar	12
2.2. Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi (ISSF)	22
2.3. Monogenik otoinflamatuvar hastalıkların genel özellikleri	28
4.1. Hastaların tanı yaşı ve cinsiyetlerine göre dağılımları	38
4.2. Atak sıklıkları ve atak sürelerine göre hasta dağılımı	40
4.3. AAA hastalarında gözlenen komorbid hastalıkların dağılımı	41
4.4. Atak anı ve atak arası dönemde çalışılan laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılması	42
4.5. Hastalarda gözlenen nörolojik semptomların dağılımı	43
4.6. AAA ile izlenen hastalarda tespit edilen nörolojik hastalıkların dağılımı	44
4.7. M694V, E148Q, V726A, R202Q, M680I, P369S, K695R, R761H mutasyonları ile nörolojik semptom görülme durumları dağılımı	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateş, çocuklarda hastalıkların en sık görülen bulgularındandır. Epizodların çoğunluğu akut, kısa süreli ve genellikle üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir. Uzamış ve tekrarlayan ateş söz konusu olduğunda, kronik enfeksiyonlar dışlandığında akla romatolojik hastalıklar ve malignensiler gelmektedir.

Karakteristik bir frekansı olan ve belirli bulgular ile birlikte ortaya çıkan açıklanamayan ateş, rekürren ya da periyodik ateş sendromu terimi adı altında değerlendirilmektedir. Bu hastalıklar 6 aylık bir periyot içerisinde 3 ya da daha fazla açıklanamayan ateş epizodu ile tanımlanmaktadır (1).

Hereditör otoinflamatuar sendromlar tekrarlayan ateş ve inflamasyon ile birlikte görülen monojenik hastalıkları tanımlamaktadır (2). Otoinflamatuar hastalıklar inflamatuvar cevabın oluşumundan sorumlu gen mutasyonuna sekonder gelişmektedir (3). Doğal immün sistemin regülasyonundaki yetersizlik sonucu sistemik inflamasyon epizodları görülmektedir (4).

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) veya Familial Mediterranean Fever (FMF), tekrarlayan ataklar halinde görülen ateş ve ona eşlik eden seröz zarların inflamasyonu ile karakterize otozomal resesif geçişli hereditör bir hastalıktır ve monojenik otoinflamatuar hastalıklar arasında en sık görülenidir (5).

Hastalık, 16. kromozomun kısa kolunda yerleşim gösteren MEFV (Mediterranean Fever) gen lokusundaki otomezomal resesif mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır (6).

İlk klinik atak hastaların %90'ında çocukluk çağında ya da adölesan çağda görülmektedir (7).

Ailevi Akdeniz Ateşi atakları genellikle 12-72 saat kadar süren, 38 derece üzerinde seyreden ateş ve ağrı ile karakterizedir. Çocuk hastalar atak anında çok hasta görünebilir ve günlük aktivitelerini sürdüremeyebilirler. Ataklar çocuğu okuldan alıkoyacak kadar şiddetli olabilir (8).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının %95'i atak anında şiddetli karın ağrısı tariflemektedirler (7). Abdominal ağrının nedeni peritonun inflamasyonudur. Ağrı bazen akut batın tablosuyla karışabilmekte ve gereksiz cerrahi operasyonlara yol açabilmektedir.

Diğer klinik bulgular incelendiğinde plevranın inflamasyonuna bağlı olarak göğüs ağrısı, sinovite sekonder gelişen eklem ağrıları, erizipel benzeri cilt döküntüleri, myalji, perikardit, skrotal ağrı, renal tutulumu bağlı proteinüri, vaskülit görülebilmektedir. Nörolojik semptomlar ve hastalıklar AAA hastalarında nadir görülmektedir (9).

Bu çalışmamızda AAA hastalarında nörolojik bulgu ve semptomların sıklığını, dağılımlarını, hastaların genetik sonuçlarını, nörolojik hastalıklar ile laboratuvar bulguları, genotip ve fenotip arasındaki ilişkiyi sorgulamak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi, hem erkekleri hem de kızları etkileyen 16. kromozom kısa kolunda lokalize olan MEFV genindeki otozomal resesif mutasyonlara bağlı olarak gelişen; Türklerde, Araplarda, Yahudilerde, Kuzey Afrika'da, Ermenilerde sıklıkla görülen; tekrarlayan ateş yüksekliği ve seröz zarların inflamasyonuna bağlı ağrı ile karakterize herediter otoinflamatuvar bir hastalıktır (5-7, 10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi Türklerde, Ermenilerde, Kuzey Afrika kökenlilerde, Yahudilerde, Araplarda sık görülmesine rağmen Yunan, İtalyan ve hatta Japonlarda dahi rapor edilmiştir (7).

Türkiye'de Tunca M ve ark. (11) tarafından yapılan bir çalışmada AAA sıklığı 1000 kişide 1 olarak rapor edilmiştir. Taşıyıcılık oranı ise çalışmalarda %25'e kadar çıkmaktadır (12).

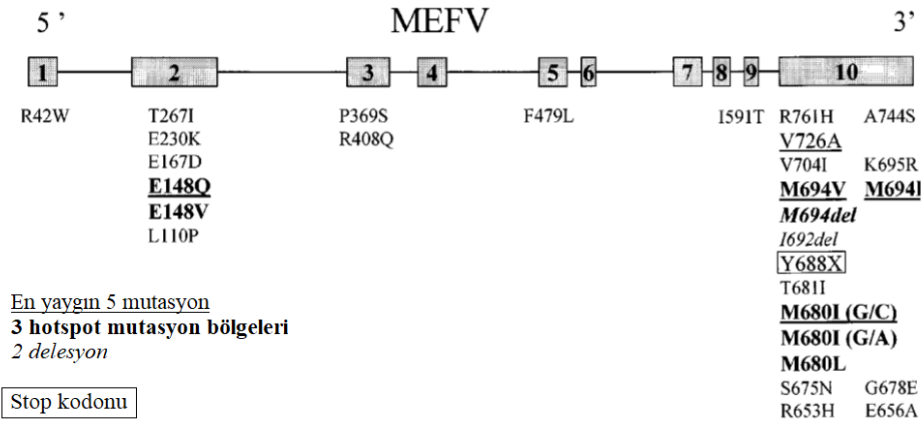
Türkiye'de AAA, Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok Batı ve Orta Karadeniz, İç ve Doğu Anadolu bölgelerinden köken alan hastalarda daha sık görülmektedir (13, 14).

2.1.3. Genetik

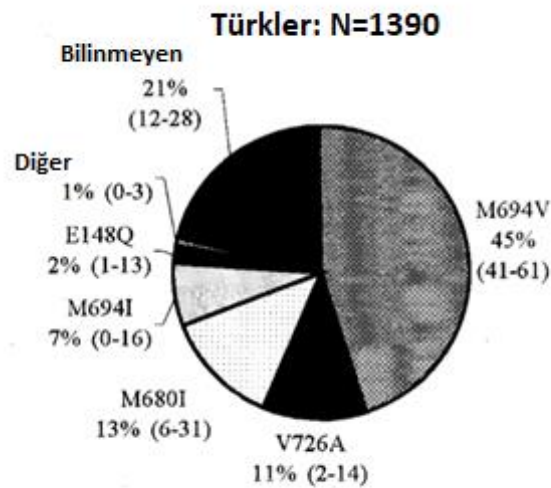
Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının geni MEFV, 16p13.3 kromozomunda bulunur. 1997'de pozisyonel klonlama ile tanımlanmıştır ve bu gen 10 ekzon içermektedir (15). Onuncu ekzon, AAA'da bildirilen ilk dört mutasyonu içerir (16, 17). Bu mutasyonlar Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından kendi çalışma gruplarında taşıyıcı kromozomların %85'inde hastalıkla ilgili gösterilmiştir. Bunlar: M694V, M680I, M694I, V726A mutasyonlarıdır (15).

Şu anda MEFV geninde 300'den fazla AAA hastalığı ile ilişkili birbirinden farklı dizi analizi rapor edilmiştir (18). Ekzon 10'da en yaygın mutasyonlar M680I, M694V, M694I ve V726A'dır ve ekzon 2'de E148Q olarak gösterilmiştir. Bunların Orta Doğu'daki tüm AAA vakalarının % 85'inden sorumlu olduğu bulunmuştur (6).

MEFV MUTASYON SPEKTURUMU



Şekil 2.1.: MEFV geninde mutasyon spektrumu (Yalçinkaya ve ark. (19)'dan alınmıştır.)



Şekil 2.2.: Türklerde MEFV mutasyon prevalansları (Yalçinkaya ve ark. (19)'dan alınmıştır.)

M694V mutasyonu Ermeni, Arap, Yahudi ve Türk popülasyonlarında en sık görülen mutasyondur ve prevalans aralığı %20 ile %65 arasında değişmektedir (16).

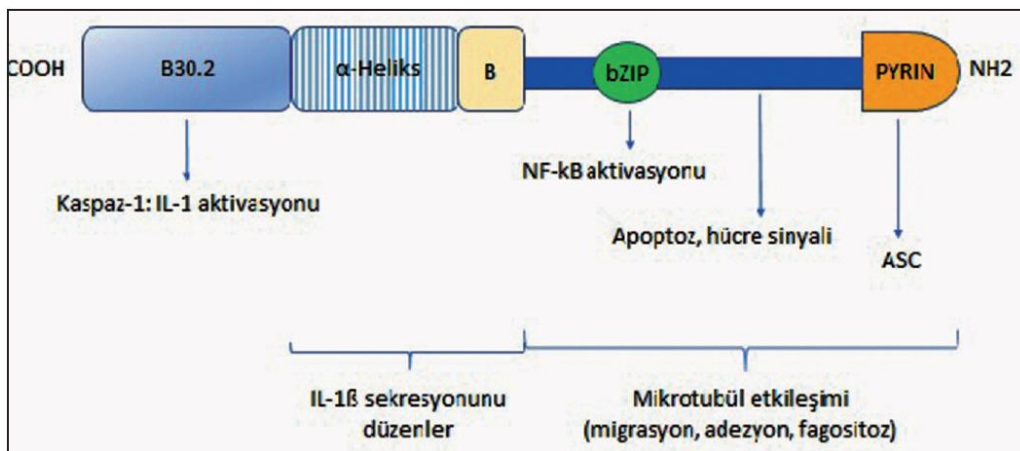
Tek MEFV mutasyon (heterozigot) bulunan AAA taşıyıcılarının %95'inden fazlasının asemptomatik olması hastalığının fenotipik olarak ortaya çıkması için ek genetik ve çevresel değişkenlerin gerekli olduğunu düşündürmüştür (20).

Genotip-fenotip korelasyonu incelendiğinde ekzon 10'da yer alan M694V ve M680I mutasyonlarının hastalığın ciddi formları ile ilişkide olduğu ekzon 2'de yer alan E148Q ve ekzon 3'de yer alan P369S mutasyonlarının hafif formlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (21).

2.1.4. Patogenez

MEFV geni 781 amino asitten oluşan bir protein olan pyrin veya diğer adıyla marenostrini kodlamaktadır. Pyrin proteini nötrofiller, eozinofiller, monositler, sinoviyal fibroblastlar ve dendritik hücrelerin sitoplazmasında üretilmektedir. Pyrin hücre içerisinde sitoplazmada mikrotübüller ve hücre iskeleti olan aktin ile birlikte bulunmaktadır, external patojenlere ve diğer zararlı ajanlara karşı birincil savunmada rol oynayan immun sistemde önemli bir role sahiptir ve inflamasyonu kontrol altında tutmaktadır (22, 23).

Pyrin, beş alt birimden oluşmaktadır. Bunlar: Pyrin domaini (PYD), bZIP parçası (Transcription factor basic domain), B30.2 parçası (C- terminal), B-Box parçası ve Coiled- coil (CC) parçasıdır.



Şekil 2.3. : Pyrin molekülünün fonksiyonel parçaları (24)

Pyrin molekülünün inflamasyon üzerindeki etkileri incelendiğinde en önemlisi pyrinin interlekin-1 β aktivasyonunu düzenlemesidir. Bu fonksiyonunu, kaspaz-1 ile ASC arasındaki etkileşimi engelleyerek göstermektedir. Pyrin ayrıca, NF-kB aktivasyonunu ve apoptozu inhibe ederek de etkisini gösterir (25).

Ailevi Akdeniz Ateşi ataklarında, kontrolsüz olarak üretilen IL-1 β sonucu oluşan inflamasyonda, C5a'nın pyrin tarafından inhibisyonu da yetersiz olması

nedeniyle nötrofil kemotaksisi yeterince kontrol edilemez. Ailevi Akdeniz Ateşi ataklarında, seröz sıvılarda ve sinovyal yüzeylerde bulunan nötrofil aktivasyonuna bağlı inflamasyon karın ağrısı, artrit, artralji vb. semptomlarına yol açar (26).

Pyrimin C-terminal segmentinde yer alan B30,2 domaini AAA mutasyonlarının en fazla görüldüğü bölgedir. Pyrimin N-terminal parçası, PYD aracılığı ile ASC ile etkileşime girerek kaspaz-1'in proinflamatuvar otokatalizine yol açar. Bunun yanında B30.2 domain ile kaspaz-1'in doğrudan etkileşimi de çalışmalarda gösterilmiştir (27).

Tüm bunların sonucunda kaspaz-1 aktive olarak IL-1 beta prekürsöründen biyolojik olarak aktifleşmiş, ateş ve inflamasyondan sorumlu IL-1 beta şekline dönüşmektedir (28).

Pyrimin bir diğer fonksiyonu ise ASC ve kaspaz-8 arasındaki etkileşimi bloke ederek NFκB aktivasyonunu ve apoptozu engellemesidir (29).

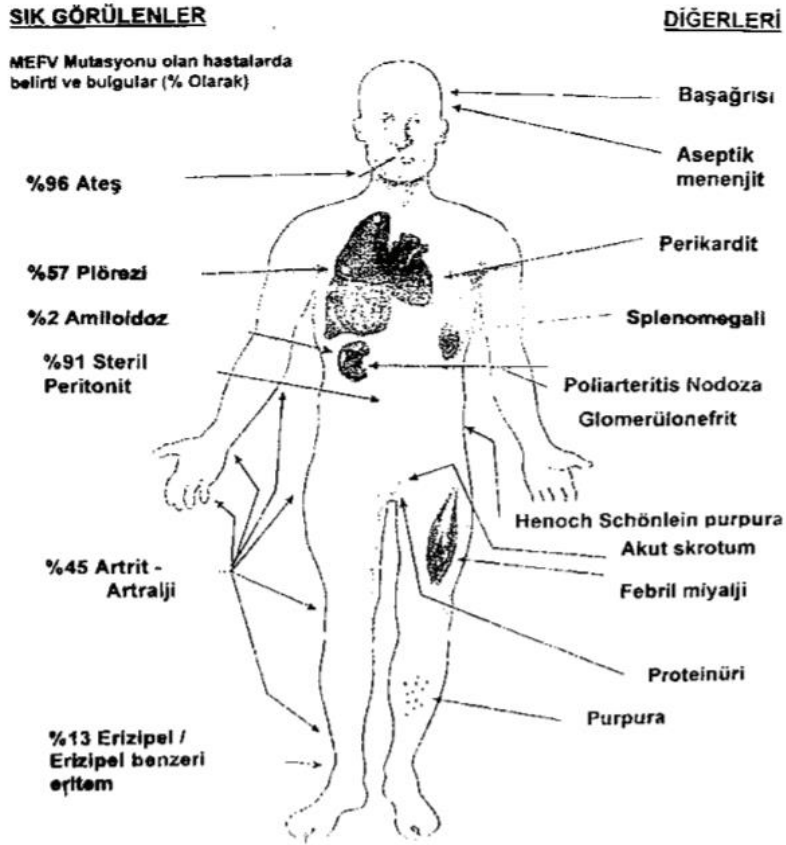
Ailevi Akdeniz Ateşi patogeneğinde rol alan sitokinlerden en önemlisi IL-1'dir. Bunun yanı sıra diğer sitokinler de araştırılmıştır. Hepatik akut faz proteinlerini uyarması ile bilinen immün ve inflamatuvar süreçte TNF-a ve IL-1'e cevap olarak üretilen IL-6, AAA hastalarında atakta ve remisyon döneminde araştırılmıştır. Atak sırasında IL-6'nın aniden yükseldiği ve remisyon döneminde de yüksek kalabildiği gözlenmiştir (30, 31).

Şimşek ve ark. (32) yaptıkları çalışmada AAA hastalarında serum IL-12 ve IL-18 düzeylerinin atak esnasında ve ataksız dönemde yüksek olduğunu bildirmişlerdir ve AAA'nın klinik olarak inaktif döneminde yüksek seyreden IL-12 ve IL-18 düzeylerinin, Th (T-helper) 1 aktivasyonunu gösterdiğini ve remisyonunda dahi subklinik bir inflamasyonun devam ettiğini belirtmişlerdir.

Tüm bu bulguların ışığında AAA'da devamlı olarak bir subklinik hastalık aktivitesi ve inflamatuvar aktivite mevcuttur.

2.2. Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı klinik olarak tekrarlayan ataklar halinde ateş yüksekliği ve seröz inflamasyona bağlı olarak gelişen karın ağrısı ve göğüs ağrısı ile karakterizedir. Çoğu hasta ilk atağı erken çocukluk çağında deneyimlemektedir. Vakaların %65-90'ı 10 ile 20 yaş arasında ilk atağını geçirmektedir (7).



Şekil 2.4. : MEFV Mutasyonu olan hastalarda belirti ve bulgular

Ataklar genellikle ani şekilde ortaya çıkan ateş ve karın ağrısı şeklindedir. Bulgular giderek artar ve pik yapar. Bazı hastalarda atak öncesinde stereotipik bir prodromal dönem görülebilmektedir. Lidar M ve ark. (33) 48 AAA hastasında yapmış oldukları bir çalışmada hastaların %50'sinin prodromal bir dönem deneyimlediği; bu hastalarda 20 saat kadar sürebilen rahatsızlık hissi veya fiziksel, duygusal, nöropsikiyatrik bulguların olduğunu gözlemişlerdir.

Bazı klinik serilerde fiziksel aktivite, stresli olaylar, öfke ve kaygı duyguları, heyecan ve keder, yağ içeriği yüksek bir diyet ve menstrüasyon dönemlerinin AAA ataklarını tetikleyebileceği belirtilmiş ancak tetikleyiciler ve AAA atakları arasındaki ilişki net olarak ortaya konmamıştır (34).

Ataklar kısa süreli olup 12-72 saat kadar sürer ve tedavi edilmeden kendiliğinden iyileşir. Ancak atağa eşlik edebilen artrit veya artralji daha uzun sürebilmektedir. Ateş yüksekliği ve tutulan organ, inflamasyon bölgesi bir ataktan diğerine farklılık gösterebilir. Atakların seyri hastalar arasında çeşitlilik

gösterebileceği gibi aynı ailenin bireylerinde bile farklı atak seyirleri görülebilmektedir. Ataklar arasında hasta kendini iyi hissetmektedir ve bir sonraki atağa kadar normal fonksiyonlarını yerine getirebilir. Ömür boyu süren bu hastalığın seyirinde bir hastanın, hastalığın çok çeşitli formları ile karşılaşması mümkündür ancak sıklıkla aynı hastada yıllar boyunca aynı tip atak görülmektedir (7).

Ailevi Akdeniz Ateşi, klinik olarak 2 fenotipte de değerlendirilmektedir. Migita K ve ark. (35) Japonya’da 311 AAA hastası ile yapmış oldukları bir çalışmada hastalar klinik olarak tipik ve Tel Hashomer kriterlerine göre atipik olmak üzere 2 fenotipte sınıflandırılmıştır. Tipik AAA fenotipine sahip olan hastalar; daha sık ateşli epizot sıklığı, daha kısa ateşli atak süreleri, daha sık torasik ağrı, karın ağrısı, pozitif aile öyküsü ve MEFV ekzon 10 mutasyonuna sahip olduğu bunun aksine atipik AAA fenotipli hastalarda atipik dağılım, miyalji, daha düşük ateş sıklığı, daha sık artrit bulguları olduğu ve MEFV ekzon 3 mutasyonuna sahip olduğu gözlenmiştir.

2.2.1. Ateş

Ateş, AAA hastalarında en sık görülen sabit karakteristik bulgudur ve hemen hemen tüm vakalarda atak süresince görülmektedir. Ben Chetrit ve ark. (36) 1558 AAA hastası ile yaptıkları bir çalışmada ateş vakalarının %100’ünde var olduğu görülmüştür. Ateş, genellikle 38 ile 40°C derecelere kadar yükselebilmesine rağmen, hafif seyirli ataklarda subfebril (37,5-38°C) de seyredebilmektedir. Hastalarda ateş yüksekliğinin gözleendiği süre 12 saatten 72 saate kadar uzayabilmektedir. Ateş, özellikle süt çocukluğu döneminde AAA atağında ilk ve hatta tek bulgu olabilir bu nedenle hastalık klinik olarak PFAPA ile de karışabilmektedir. Kolşisin ile tedavi edilen vakalarda ataklar ateşsiz de seyredebilmektedir (37).

2.2.2. Karın ağrısı

Karın ağrısı AAA hastalarında ateşten sonra en sık görülen semptomdur. Hastaların %95’i karın ağrısının ateş epizotları sırasında ana belirti olduğunu bildirirken, %50’sinde hastalığın ilk belirtisi gibi bir “abdominal atak” olduğu belirtilmektedir. Atak akut bir şekilde başlamaktadır, semptomlar 1-2 saat içerisinde hızlıca gelişmektedir. Karın ağrısı genellikle tüm karın boyunca yayılır ancak bazı durumlarda lokalize de olabilmektedir (6).

Karın ağrısına kabızlık (en sık), ishal gibi bağırsak aktiviteleri eşlik edebilmektedir. Hastaların fizik muayene bulguları akut karın ile karışabilmektedir: batında distansiyon, rijidite, doğrudan ve rebound hassasiyet ve azalmış peristaltizm (peritonite sekonder). Bu klinik bulgular hastalarda gereksiz cerrahi girişimler yapılmasına da neden olmaktadır.

Akut apandisit cerrahi tedavi gerektiren akut karın ağrısının en sık nedenidir. AAA'lı hastalar karın ağrısı atağının, akut batına olan benzerliği nedeniyle genel popülasyondan daha fazla apendektomi geçirmektedirler (11).

Ailevi Akdeniz Ateşi atağında inflamasyon bulguları ve semptomların şiddeti 12-24 saat içinde kendiliğinden azalmaktadır ve 48 saatin sonunda ortadan kaybolmaktadır. 3 gün sonunda hasta atak öncesi sağlıklı dönemdeki haline dönmektedir. Remisyon dönemlerinde inkomplet abdominal atak görülebilir. Bu ataklar tipik AAA atağından ateş yüksekliğinin olmaması, tipik atak süresinden uzun veya kısa olması (en az 6 saat, en fazla 7 gün olmak üzere), peritonit bulgularının olmaması, lokalize olması, artrit eşlik etmesi ile ayrılmaktadır (38).

Beşer O. ve ark. (39) yaptıkları bir çalışmada karın ağrısı, kanlı ishal yakınması olan 78 AAA hastası incelenmiş, 78 hastaya kolonoskopi yapılmış; bunların 20 tanesine biyopsi yapılmıştır. Histopatolojik inceleme sonucunda 78 hastanın 12'sinde (%15.4) inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) bulunmuştur. Çalışma sonucuna göre genel popülasyona göre AAA hastalarında İBH gelişme sıklığı daha yüksek bulunmuştur ve hepsinde MEFV gen mutasyonu saptanmıştır.

2.2.3. Göğüs ağrısı

Göğüs ağrısına yol açan mekanizma en sık olarak plevranın ve/veya perikardın inflamasyonudur. Bunların dışında pulmoner hemoraji, infarkt, infiltrasyon da AAA komplikasyonları olarak bildirilmiştir (40).

Plörit olarak tanımlanan plevranın inflamasyonu unilateral ya da bilateral olabilmektedir. AAA hastalarının %20-40'ı atak sırasında plörit geçirmektedir. Plörit atağında semptomlar aniden ortaya çıkar ve 48 saat içerisinde spontan düzelir. Hastalar etkilenen tarafta ağrılı solunum, nefes darlığı yaşamaktadırlar ve muayenede akciğer seslerinde azalma vardır. Takipne de görülebilir (41).

2.2.4. Eklem ağrısı

Sinovyal ataklar AAA'nın ana özelliklerinden biridir ve hastaların %70'inde deneyimlenmektedir. Ataklar, genellikle alt ekstremiteleri tutmakla birlikte geniş bir eklemi içeren akut monoartrit olarak görülmektedir. En sık tutulan eklemler dizler, ayak bilekleri, kalçalar ve dirseklerdir. Çoğunlukla ataklar periton veya plevral ataklara göre biraz daha uzun sürmektedir (üç ile yedi gün) (42).

Türkiye'de yapılmış olan kapsamlı Türk AAA çalışma grubu verilerine göre artrit sıklığı %42.4 olarak bulunmuştur (11).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde eklem tutulumu genellikle akut veya subakut formda kısa süreli ve %5'inde kronik seyirli olan iki farklı şekilde kendini göstermektedir. Akut eklem tutulumlu formu daha sık görülmektedir ve 3 karakteristik özelliği vardır:

1. Artrite ilk 24 saatte çok yüksek ateş eşlik eder.
2. Çoğunlukla diz, ayak bileği ve kalça gibi alt ekstremitenin büyük eklemlerinden birini etkiler.
3. Bulgular ve şikayetler çoğunlukla 24- 48 saat içinde zirveye ulaşır daha sonra hızla düzelir ve iz bırakmazlar (29).

Klinik olarak gözlemlendiğinde tutulan eklemler oldukça ağrılıdır, eklem hareketi kısıtlıdır. Kızarıklık ve ısı artışı artrit tablosunda beklenenden daha hafiftir.

Sinovyal sıvı bol polimorfoökler lökosit içermektedir ancak kültürler sterildir. Ayrıca görünümü bulanık veya pürülan da olabilir.

Ataklar genellikle 3-5 gün içerisinde gerilemektedir. Ancak bazen 1-4 haftaya kadar da sürebilir. Artritli olguların %6-10'unda ise aylarca sürebilen uzamış artrit tablosu vardır. Kısıtlılık aylarca sürebilmektedir. Ekleme komşu kaslarda atrofi izlenebilir. Artrit hariç myaljiiler de kas atrofisine neden olabilmektedir. Genellikle tutulan eklemlerde iz kalmaz ancak kalçada tam ankiloza gidebilen kronik artrit de gelişebilmektedir. Bazı olgularda aseptik nekroz bildirilmiştir. Bazı olgularda sakroileit görülebilmektedir. Bu vakalar HLA-B27 negatiftir. Ankilozan spondilitten ayrımı zor olabilmektedir. AAA'da hastaların %7'sinde seronegatif spondiloartropati görülebilmektedir (43).

2.2.5. Kas tutulumu

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında miyalji olarak adlandırılan kas ağrıları da görülmektedir. AAA olgularının yaklaşık yüzde 20'sinde görülmektedir (44). AAA hastalarında, ateş yüksekliği ve paraliziye neden olabilecek kadar ağır ve şiddetli seyreden miyalji ile karakterize, bazen de karın ağrısı, artrit ve döküntülerin eşlik edebileceği nadir gözlenen bir komplikasyon olan uzamış febril miyalji sendromu tanımlanmıştır. Genellikle bilateraldir ve hastaların alt ekstremité bölge kaslarını tutmaktadır. İlk tanı anında görülebileceği gibi kolşisin tedavisi altında izlem sırasında da görülebilmektedir. Çalışmalarda, AAA olgularının %1,2'sinde birlikte görüldüğü belirlenmiştir (45-47). Bu hastalarda CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı yüksek bulunurken kreatin fosfokinaz seviyeleri düşük olarak saptanmaktadır. AAA hastalarında görülen miyalji üç gruba ayrılmaktadır:

- 1- Spontan miyalji: Egzersiz ile ilgili olmayan hafif veya orta miyaljidir.
- 2- Egzersize bağılı miyalji: 1-3 gün süren egzersizden sonra 8 saat içinde şiddetli miyalji görülmektedir. Çoğu kez istirahatla düzelir ve nadiren nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımı gerektirir.
- 3- Tüm miyalji vakalarının %11'ini oluşturan Uzamış Febril Miyalji Sendromu'dur (48, 49).

Elektromiyelografik incelemelerde ve kas biyopsilerinde spesifik bulgusu yoktur. Magnetik rezonans (MR) görüntüleme non spesifik subkutan yağ dokusunda ödem görülebilmektedir (50). Bu sendromda hastalar Nonsteroid antiinflatuar ilaçlarla (NSAID) tedavi edilemez. Kolşisine de yanıtızdır. Steroide yanıtı iyidir. Pulse steroid (10-30 mg/kg/gün metilprednizolon) ve 4-6 hafta kadar 1 mg/kg/gün idame tedaviyle semptomlarda dramatik iyileşme görülmektedir.

2.2.6. Cilt tutulumu

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının %7-40'ında erizipel benzeri cilt lezyonları görülmektedir. Bunlar akut enfeksiyöz selülit taklit eden ve genellikle alt bacak, ayak bileği veya ayak üzerinde tek taraflı veya simetrik olarak ortaya çıkan hassas, ciltten kabarık, eritemli lezyonlardır. Büyüklüğü 15 cm çapa kadar ulaşabilmektedir. Lezyonlara eklem ağrısı eşlik edebilir. Bulgular genellikle kendiliğinden rezorbe olmaktadır, antibiyotik tedavisi gerektirmemektedir (51, 52).

Majeed ve ark. (53) 46 AAA'lı çocukta yaptıkları çalışmada 6 yıllık takipte çocukların %43'ünde tekrarlayan deri lezyonları tanımlamıştır. Bu lezyonların %26'sı spesifik olmayan purpurik döküntü, %22'si erizipel benzeri eritem, %13'ü Henoch Schönlein purpura, %11'i anjiyonörotik ödem, %9'u palmar ve plantar yaygın eritem, %4'ü palmar ve plantar deskuamasyon, %2'si Raynaud fenomeni ve %2 deri altı nodüllerdir.

2.2.7. Akut skrotum

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında tunika vajinalisin inflamasyonu sonucunda gelişen ateş yüksekliği, skrotal ağrı ve şişlik ile ortaya çıkan klinik bulgular ile birlikte epididimoorşit, testiküler torsiyon ile karışabilen akut skrotum durumu gelişebilmektedir (54).

2.2.8. Vaskülit

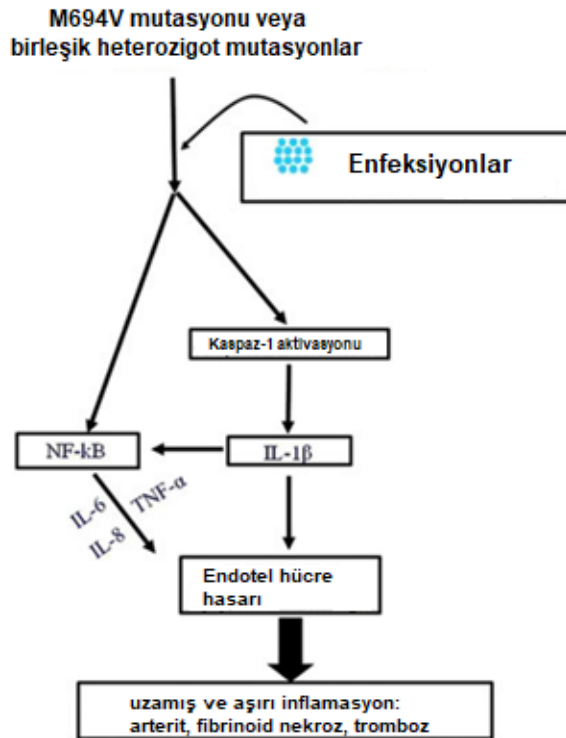
Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilişkili vaskülitin etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte altta yatan mekanizmalar muhtemelen çeşitli çevresel faktörlerin genetik yatkınlık bağlamındaki etkilerini içermektedir. AAA ile ilişkili vaskülit olgularının çoğunda MEFV gen mutasyonları olduğu göz önüne alınırsa bu mutasyonların vaskülit gelişimi için rol oynadığı patogeneze düşünülebilir ancak literatürdeki MEFV mutasyona sahip AAA vakalarının bir çoğunda vaskülit gelişimi olmaması nedeniyle vaskülit gelişimi yalnızca MEFV gen mutasyonlarının varlığı ile açıklanamamaktadır (42, 55).

Tablo 2.1. : AAA ilişkili vaskülitik hastalıklar

Küçük damar vaskülitleri
- Henoch-Schönlein Purpura
Orta damar vaskülitleri
- Poliarteritis Nodosa
Geniş damar vaskülitleri
- Rapor edilmemiş
Sınıflandırılmamış vaskülitler
- Kutanöz vaskülit
- Behçet hastalığı
- Uzamış febril myalji

Neredeyse tüm AAA hastalarında IL-1 β 'nin aşırı üretimi görülmesine rağmen vaskülitlerin neden sadece bu hastaların bir kısmında geliştiği bilinmemektedir. Belki ek genetik faktörlerin varlığı vaskülit gelişimine katkıda bulunabilir. Zaten yüksek IL-1 β seviyelerine sahip AAA hastalarında, IL-1Ra'da küçük bir düşüş bile IL-1 β ve IL-1Ra arasında daha fazla dengesizliğe neden olabilir ve muhtemelen vaskülit gelişimini kolaylaştırabilir. Son zamanlarda, Rafiq ve ark. (56) IL-1Ra geni (IL1RN) polimorfizmlerinin IL-1Ra seviyelerini azalttığını ve IL-1 β 'yi de arttırdığını göstermiştir. DIRA sendromu olarak bilinen ve bebeklerde görülen IL-1Ra'nın tam eksikliği, bu bebeklerde vaskülit gelişebileceğini göstermektedir. Bu gözlemlere dayanarak aşırı yüksek ve beklenmeyen IL-1 aktivitesinin vaskülit gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir.

IL-1 β 'nin yanı sıra IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-33, interferon-c (INF-c), makrofaj göçünü inhibe edici faktör dahil olduğu pro-inflamatuvar sitokinler ve çözünebilir hücre içi adezyon molekülü-1 ile lökotrien B4 de AAA hastalarında kronik inflamasyonda rol oynamaktadır (32, 57-59).



Şekil 2.5. : MEFV mutasyonu ile inflamasyon mekanizması

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ile en çok birlikteliği bulunan vaskülit Henoch-Schönlein (HSP) vaskülitidir. Özdoğan ve ark. (60) yaptıkları çalışmada AAA hastalarında HSP sıklığı %7.2 olarak bulunmuştur ve genel pediatrik popülasyondaki HSP sıklığından (%0.8) yüksektir. Ailevi Akdeniz Ateşi Türk Çalışma Grubu tarafından ülke çapında yapılan çok merkezli bir çalışmada ise 2938 Türk AAA hastasının analizinde HSP sıklığının %2,7 olduğu da bildirilmiştir (11).

Ailevi Akdeniz Ateşi Türk Çalışma Grubu'nun yaptığı çalışmada PAN sıklığı %0,9 bulunmuştur. Genel popülasyonda ise PAN sıklığı 100.000'de altıdır (60). İzole PAN hastalarıyla karşılaştırıldığında, AAA ile ilişkili PAN'da başlangıç yaşı daha gençtir, daha sık perirenal hematoma (%47) ve santral sinir sistemi tutulumu görülmektedir ve genel olarak daha iyi prognozludur (61).

Schwartz ve ark. (62) yaptıkları bir çalışmada 4000 AAA hastası retrospektif olarak incelenmiş 16 Behçet hastalığı (BH) vakası bulunmuştur. Türkiye, İran, Çin'in dahil olduğu ipek yolu ülkelerinde BH sıklığı 20/100.000 saptanmıştır ve AAA hastalarında BH görülme sıklığı normal popülasyona göre artmış bulunmuştur. Çalışmalarda MEFV mutasyonu olan veya olmayan BH grupları klinik belirtileri ve hastalık seyri bakımından benzer bulunmuştur. Çalışmalarda ciddi vasküler komplikasyonların BH hastalarının yalnızca MEFV mutasyonuna sahip olanlarında ortaya çıktığı gözlenmiştir. Diğer klinik bulgular açısından ise fark bulunmamıştır (63).

Hem AAA hem de BH bazı coğrafyalarda yaygın olduğundan ve bazı ortak ve benzer klinik ve genetik özelliklere sahip olduğundan bu iki hastalık muhtemelen tesadüfen bir arada bulunabilir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda en azından bazı BH hasta gruplarında, bu mutasyonların varlığı, ciddi vasküler tutulum ve tromboz ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

2.2.9. Nörolojik Tutulum

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında nörolojik tutulum nadir görülmekle birlikte literatürde AAA'ya eşlik eden çok çeşitli nörolojik semptom ve bozukluklar bildirilmiştir. Bunlar arasında nöbet, sinüs ven trombozu, psödötümör serebri, optik nörit, demiyelinizan lezyonlar ve multipl skleroz (MS), iskemik inme ve tekrarlayan

aseptik menenjit yer almaktadır. Bunun dışında AAA hastalarında görülen nörolojik belirtiler hastaların kullandığı ilaçların yan etkilerini de yansıtabilir (9).

Yapısal baş ağrısı ve çeşitli myalji formları dışındaki nörolojik bulgular AAA hastalığının bir parçası olarak kabul edilmemektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında görülen kas ağrısı formları 4 temel gruba ayrıldığında, ilk iki form kısa süreli (1-5 gün) ve uzun süreli (8-12 hafta) miyalji atağı olup üst ve alt ekstremitelerdeki kaslarını etkilemektedir. Ekstremitelerdeki ağrı çok şiddetlidir, dayanılmazdır ve hareketle daha da artar. Kreatin kinaz (CK) ve elektromiyografi (EMG) normaldir. Ateş yüksekliği eşlik eder ve akut faz reaktanları belirgin şekilde yükselmiştir. Uzayan kas ağrısının bir vaskülit olduğu düşünülmektedir ve genellikle AAA'da en ciddi mutasyon olan M694V MEFV mutasyonunun homozigositesi ile ilişkilidir. Üçüncü form, egzersiz kas ağrılarıdır. Baldır ve uyluk kaslarını etkiler ve yatak istirahati ile hafiflemektedir. Dördüncü form, AAA ateşli atağı ile birlikte olabilen yapısal kas ağrısıdır (45, 64).

Multipl Skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin kronik, otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. Çalışmalar MS'nin primer nedeninin merkezi sinir sistemindeki hücrel ve moleküler bileşenlerin oluşturduğu nöroinflamasyon olduğunu göstermiştir (65). Literatürde MS ile AAA arasındaki ilişki pek çok çalışmada araştırılmıştır. Akman G ve ark. (66) yaptıkları 2268 MS hastasında yaptıkları çalışmada AAA sıklığı genel popülasyondan daha yüksek oranda bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada MS hastalarında MEFV mutasyon taşıyıcılığının genel popülasyondan daha yüksek olduğu gözlenmiştir (%38'e karşılık %11, p <0.001). Aynı çalışmada MEFV mutasyon taşıyıcısı olanların olmayanlara göre daha fazla atak geçirdiği ve MS seyrini kötüleştirdiği tespit edilmiştir (67).

Ailevi Akdeniz Ateşi ve MS arasındaki ilişkinin mekanizmaları incelendiğinde MS patogenezinde rol oynadığı bilinen Kaspaz-1 ve IL-1b moderatörlerinin aktivasyonu ile açıklanabilir (68).

Bir çalışmada, MS hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) IL-1 birikimi (tümör nekroz faktörü ile birlikte (TNF)) tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada MS'nin hayvan modelinde demiyelinizasyon IL-1b'nin kronik ekspresyonu ile indüklenmiştir (69, 70). Tüm bu bilgiler doğrultusunda IL-1b'nin anormal üretimine

yol açan mutasyona uğramış MEFV taşıyıcısının MS'yi hızlandırabileceği öne sürülebilir.

Multipl skleroza ek olarak sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, BH ve Sjögren sendromunun bir belirtisi olabilen MS olmayan otoimmün demiyelinizasyon olarak adlandırılan nadir görülen bir antite de çalışmalarda tanımlanmıştır (71).

İnme ile AAA arasında ilişki incelendiğinde Kalyoncu U ve ark. (72) yaptıkları çalışmada inme sıklığı genel popülasyondan yüksek bulunmuştur (0,2 vs. 0,005–0,01%, <50 yaş). Çalışmada tüm hastalarda MEFV homozigot pozitif bulunmuştur. Çetin G ve ark. (73) AAA hastalarında sistemik inflamasyonun ateroskleroza neden olduğunu göstermişlerdir. Gelişen ateroskleroz inme riskinde artış ile ilişkilidir.

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde erken ateroskleroza gösteren vasküler belirteçlerin artışı ile ilgili yayınlanmış çalışmalar da mevcuttur. Çalışmalarda karotid arterde intima-media kalınlığı, endotelyal disfonksiyon, aortik duvar sertliğinin arttığı gösterilmiştir (74).

Bazı çalışmalarda AAA olmayan popülasyondaki inme ile yüksek serum fibrinojen düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur. İnflamasyonun protrombotik bir durum olduğu bilinmektedir. AAA'da mevcut olan bu inflamasyon yine bu hastalığın bir komplikasyonu olan ve trombofilik duruma neden olduğu bilinen reaktif amiloidoz hariç tutulsa bile arteriyel ve venöz tromboz sıklığını artırmaktadır (75, 76).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Mollaretin menenjitleri olarak bilinen ve AAA gibi başvuran, kendini sınırlayan, 3-5 gün süren tekrarlayan aseptik menenjit formu tanımlanmıştır. Aseptik menenjit ayrıca BH'nın ve kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromlar gibi diğer bazı otoinflamatuar hastalıkların da dışavurumu olabilmektedir (77-79). Genel popülasyonda saptanmamış aseptik menenjit sıklığı net olarak bilinmediğinden menenjitin AAA ile ilişkili olarak görülmesine yönelik epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca Mollaretin menenjitini taklit edebilen HSV-1 ve 2 gibi viral etiyolojili menenjitlerin de dışlanması gerekmektedir.

Hafif şiddette baş ağrıları genellikle AAA atakları sırasında yaygın gözlenen yapısal bir semptom olarak kabul edilmektedir. Gedalia ve ark. (80) yaptıkları

çalışmada 101 AAA tanılı hastanın 13'ünde akut ataklar sırasında baş ağrısı yaşadığı bildirilmiştir.

Baş ağrıları sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı (BH), romatoid artrit ve AAA gibi kronik romatolojik bozukluklarda sessiz nörolojik tutulum için bir ipucu verebilmektedir.

Epilepsi, beynin bir bölgesindeki hücrelerin anormal elektriksel aktivitesi sonucunda meydana gelen nöbetlere veya alışılmadık vücut hareketlerine, duyulara ve bazen de bilinç kaybına neden olan bir merkezi sinir sistemi bozukluğudur. Epileptogenezin nöronal hasar, glioz ve mikroglioz ile birlikte nöral dokunun mikro ortamında artmış, güçlü ve kalıcı inflamatuvar durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir (81). Beyinde düşük miktarlarda bulunan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-2 ve IL-6) nöbetlerden sonra arttığı gösterilmiştir. Periferik ve santral inflamasyon inflamatuvar mediyatörlerin up regülasyonu ile kan beyin bariyerinin bozulmasına yol açar. Kan beyin bariyerinin yıkımı inflamatuvar mediyatörlerin daha da artmasına neden olan lökosit infiltrasyonuna izin verir. Düzenlenmemiş periferik ve santral inflamasyon ve kan beyin bariyerinin bozulması, hipokampusta morfolojik sinaptik değişikliklere ve en sonunda epilepsi gelişimine yol açar (82). Ailevi Akdeniz Ateşi ile nöbetler arasında ilişki kurmak amaçlı çalışmalar yapılmıştır. Ertekin V ve ark. (83) yaptıkları çalışmada 52 Türk AAA tanılı çocuğun anketinde iki nöbet vakası kaydedilmiştir. Sargsyan H ve ark. (84) AAA ve epilepsi arasında olası bir ilişkiyi inceleyen bir vaka raporlamışlardır. Bu hastalıkların sadece genlerin ilişkisi ile değil, aynı zamanda morfogenezde mezenkimal dokudaki majör patolojik gelişimle de bağlantılı olduğunu varsaymışlardır.

Febril nöbet çocukluk çağında en sık görülen nöbet bozukluğudur. Epilepside olduğu gibi febril nöbet ile AAA arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar literatürde mevcuttur. Çomak E ve ark. (85) yaptıkları çalışmada AAA hastalarında febril nöbet sıklığını genel popülasyondan anlamlı olarak daha yüksek rapor etmişlerdir (%13,4-%5).

Otonom sinir sistemi (OSS) fonksiyonları ile AAA arasındaki ilişki de bir çok çalışmada araştırılmıştır. OSS'nin AAA hastalarında klinik olarak sağlam olduğu düşünülmektedir. AAA hastalarında kardiyak otonomik disfonksiyonun araştırılmasına yönelik yapılan çalışmalarda kalp hızı değişkenliği parametreleri,

kan basıncı değışkenlikleri, elektrokardiyografi (EKG) bulguları değeriendirilmiş; AAA olmayan kontrol gruplarına göre anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. alışmalar yalnızca ileri evre amiloidozun, AAA hastalarında OSS disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (9).

En güncel çalışmalara bakıldığında 2020’de Salehzadeh F. ve ark. (86) yapmış olduğu ‘‘Ailesel Akdeniz Ateşinde Nörolojik Bulgular Bir Genotip-Fenotip Korelasyon alışması’’nda 311 AAA hastası değeriendirilmiş, MEFV mutasyonuna sahip olan hastalarda epilepsi sıklığı (%2,7), MEFV mutasyona sahip olmayanlara (%1,6) kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu çalışmada baş ağrısı, duyu değiğikliklikleri, nefes tutma atakları, ataksi ise MEFV mutasyonu negatif olanlarda daha yüksek sıklıkla bulunmuştur.

2.3. Amiloidoz

Amiloidozlar, znr proteinlerin kümelendiği ve ekstraselüler olarak çözünmeyen fibriller olarak dokularda biriktiği ve ilerleyen organ işlev bozukluğuna neden olduğu bir bozukluklar grubudur. Böbrek, vücutta en sık görülen amiloid birikim bölgelerinden biridir. Kolşisin ile tedavi olmadığı takdirde, genellikle erişkin dönemde amiloidoz ile ilişkili böbrek hastalığı son dönem böbrek hastalığına ilerler (87).

Amiloid fibril oluşumu, bir amiloidojenik nc proteinin yanlış katlanmasıyla başlar. Yanlış katlanmış varyantlar çok düzenli bir şekilde kendi kendine toplanır ve fibriller oluşturmak üzere etkileşime giren protofilamentler oluşturur. İnsanda amiloid oluşturmak için 30’dan fazla protein tanımlanmıştır, ancak son zamanlarda amiloidi tanımlamak için kütle spektrometrisi kullanımı daha birçok proteinin amiloidojenik olabileceğini göstermektedir (88).

Amiloidlerin sınıflandırılması, amiloid fibrillerini oluşturan prekürsör proteine ve amiloid birikiminin sistemik veya lokalize olarak dağılımına dayanır. Başlıca sistemik amiloidoz tipleri, Ig hafif zincir (AL), Ig ağır zincir (AH), amiloid A (AA), ailevi veya kalıtsal amiloidositlerdir (TTR, fibrinojen A α , lisozim, apolipoprotein AI [apoAI], apoAII, jelsolin, ve sistatin), senil sistemik amiloidoz ve β 2-mikroglobulin (β 2m) amiloidozu). AAA görülen fibriller varolan inflamasyona sekonder AA amiloid yapısındadır (87).

Serum amiloid A (SAA), amiloid A'nın öncüsüdür ve bu nedenle amiloidozun patogeneğinde aktif olarak rol oynamaktadır. SAA, serumda bulunan küçük bir hidrofobik proteindir (9 ila 14 kDa). İnsanlarda, ayrı gen ürünleri olan dört izoform tanımlanmıştır: SAA1, SAA2, SAA3, SAA4 (89).

Amiloidozlu hastaların yaklaşık %25'inde bu hastalarda en sık görülen ölüm nedeni olan böbrek tutulumu ortaya çıkmaktadır. Proteinüri, böbrek amiloidozu olan bireylerin çoğunda bulunur ve 20 ile 30 g/gün gibi yüksek idrar protein atılım oranları ile non-nefrotik düzeyden masif nefrotik düzeye kadar uzanır. Üriner protein çoğunlukla albüminden oluşur ve proteinüri genellikle nefrotik sendromun diğer bileşenleri ile birlikte görülür. Hipoalbüminemi derin olabilir ve ödem sıklıkla ağırdır ve diüretiklere dirençlidir. Başlangıçta proteinüri hafif ve aralıklı olabilir ancak daha sonra devam eder ve nefrotik aşamaya yükselir ve böbrek yetmezliğine ilerler (90, 91).

Kaşıfoğlu T ve ark. (92) yaptıkları çalışmada AAA hastalarının %8,6'sında amiloidoz tespit edilmiştir. Yine bu hastalarda M694V homozigotluğun en sık görülen mutasyon olduğu gösterilmiştir.

Amiloidoz gelişiminin, belli MEFV mutasyonları, ailede amiloidoz öyküsü, erkek cinsiyeti, çevresel faktörler ve ikamet ettiği ülke dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (93).

Amiloidoziste tutulum en sık böbrek, karaciğer, dalak, adrenal bezlerde olmaktadır ancak nadiren kalp, akciğerler, tiroid, testis, kas-iskelet sistemi, sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde de tutulabilmektedir (94).

2.4. Laboratuvar Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında tanı konulmasında klinik bulgular kadar laboratuvar bulguları da önem arz etmektedir. AAA için spesifik bir laboratuvar testi olmamasına rağmen inflamasyonun da bir göstergesi olarak kabul edilen akut faz reaktanları (c-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen) atak anında ve ataklar arasındaki sessiz dönemde istatistiksel olarak yüksek bulunmaktadır. Bunların dışında atak anında serum amiloid A proteini (SAA), haptoglobulin, seruloplazmin, tam kan sayımında lökosit sayısı ve bir takım sitokinlerin (IL-1 β , IL-6 vs.) arttığı gösterilmiştir. Bu belirteçler AAA başlangıcında tanısının konulmasında olduğu gibi hastalık aktivitesinin izlenmesinde de rol oynamaktadır (95, 96).

2.4.1. C-reaktif protein (CRP): CRP adı, akut inflamasyon görülmekte olan hastaların serumunda ilk olarak pnömokok kapsülünün "c" karbonhidrat antikoru ile reaksiyona giren bir madde olarak tanımlandığı için ortaya çıkmıştır. İnflamasyona tepki olarak karaciğerde üretilmekte olan pentamerik bir proteindir. Vücutta klasik kompleman yolunu aktive edebilmekte, hücrenel birikintilerin ve hasarlı veya apoptotik hücrelerin ve yabancı patojenlerin ortamdaki giderilmesini hızlandırmak için Fc reseptörleri aracılığıyla fagositik hücreleri aktive edebilmekte, kemotaksisi arttırabilmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızına (ESR) ile karşılaştırıldığında inflamatuvar uyaran ile birlikte kandaki seviyesi hızla yükselmekte, 2-3 günde pik yapmakta ve sonrasında hızlıca düşmektedir. Yarılanma ömrü 18 saattir. Enfeksiyon durumlarında, inflamatuvar hastalıkların akut döneminde olduğu gibi kronik inflamatuvar süreçlerde de yüksek CRP düzeyleri izlenebilmektedir. Ataksız dönemde yüksek seyreden CRP düzeyleri subklinik inflamasyonun da göstergesidir (97).

2.4.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR): Antikoagüle edilmiş tam kandaki kırmızı kan hücrelerinin bir saatlik süre içerisinde çökme hızıdır. Yaygın bir hematoloji testidir ve spesifik olmayan bir inflamasyon belirtecidir. ESR, AAA atak döneminde yükselebilmektedir ancak enfeksiyon, kronik hastalık, onkolojik durumlarda da yüksek seyredebilmektedir. Özgüllüğü ve özgünlüğü düşüktür bu nedenle semptomatik olan hastalarda klavuz test amacıyla kullanılmaktadır (98, 99).

2.4.3. Fibrinojen (Faktör 1): Karaciğerde sentezlenen, suda çözünebilen koagülasyon faktörü olan bir glikoprotein kompleksidir. Doku ve vasküler hasar sırasında trombin ile birlikte fibrine dönüştürülür. Oluşturulan fibrin pıhtıları kan damarlarını tıkayarak kanamanın durdurulmasını sağlar. Fibrinojen aynı zamanda bir akut faz proteindir. Sistemik inflamasyon durumlarında kandaki seviyesi artmaktadır. Fibrinojen düzeyleri AAA atakları sırasında 3-5 gün süre ile yüksek seyredebilmektedir, atak sonlandıktan sonra düzeyler normale dönmektedir. Fibrinojen ayrıca eritrositlerin sedimentasyonuna en çok katkıda bulunan proteinlerdendir bu nedenle fibrinojen düzeylerinde artış ESR'de artışa neden olabilmektedir (97).

2.4.4. Serum Amiloid A (SAA): Plazmada yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili bir apolipoprotein ailesidir. Karaciğerde sentez edilmektedir.

Vücutta bakterilerin opsonizasyonu, inflamatuvar hücrelerinin göçünün hızlandırılması, süperoksit radikallerinin üretimin artırılması; kolesterolün karaciğere transportu ve safraya atılımı gibi çok çeşitli etkileri bulunmaktadır (100). CRP'ye benzer şekilde akut inflamasyonda SAA düzeyleri, inflamatuvar uyarandan sonraki saatler içinde artmaktadır ve artışın büyüklüğü, CRP'den daha büyük olabilir.

Bu belirteçlerin dışında AAA hastalarında tam kan sayımındaki parametreler inflamasyonun göstergesi olarak anlamlı olabilmektedir. Beyaz küre sayısının atak sırasında yüksek saptanması önemli kabul edilmektedir ancak son yıllarda nötrofil lenfosit oranı (NLO) sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren ucuz ve kolay hesaplanabilir bir indeks olarak öne çıkmaktadır (101). NLO'nun değerlendirilmesi, iki farklı bağışıklık yolu hakkında bilgi vermektedir: Birincisi, kalıcı inflamasyondan sorumlu olan nötrofillerle, ikinci yol ise düzenleyici fonksiyon gösteren lenfositlerle ilgilidir. Bu yüzden NLO, vücudun genel inflamatuvar durumunun bir göstergesidir. Çelikkalek ve ark. (96) yaptıkları çalışmada aktif AAA olan hastalarda NLO'nun remisyon dönemdeki AAA hastalarına göre daha yüksek olduğunu ve aktif AAA'lı hastaları tanımlamak için 2,63 kesme değerinin kullanılabileceğini göstermişlerdir.

RDW anemi yapan nedenlerin (thalasemi, demir eksikliği vb.) ayrılmasında kullanılan bir parametredir. Yapılan çalışmalarda RDW'nin inflamatuvar parametrelerle güçlü korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu korelasyonun nedeninin inflamasyonda ortaya çıkan sitokinlerin eritrosit maturasyonunu bozup RDW değerlerini etkilemesi olarak düşünülmektedir (102).

Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit aktivasyonunu belirlemek için kullanılan bir parametredir. MPV'nin artması trombositlerin hacimleri dışında hem metabolik hem de enzimatik olarak aktivitelerinin arttığını göstermektedir. Kemik iliğinin uyarıldığı sistemik inflamasyon durumlarında MPV düzeylerinde değişiklikler görülmektedir. Doğruel ve ark. (103) yaptıkları çalışmada AAA hastalarında atak esnasında ölçülen MPV değerleri daha düşük bulunmuştur.

2.5. Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi

Son yıllarda kronik hastalığı olan hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmek, hastalıkların şiddet derecesini ve farklı yönlerini (tedaviye uyumluluk, maliyet etkinliği, tedavinin güvenliği, kronik sekel, beklenen klinik seyir, sağlık sektörüne olan yükü

değerlendirmek için araçlar oluşturma gereksinimi doğmuştur. Bu gereksinim sağlık politikalarında önemli bir konu haline almıştır.

Şiddet skorlama sistemleri, hem terapötik hem de prognostik amaçlar için hastalık şiddetini objektif olarak ölçmek için geliştirilmiştir (104).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde en az üç şiddet skorlaması tanımlanmıştır. Bunlar içinde en yaygın olarak kullanılanlar Pras ve ark. ile Mor ve ark. tarafından geliştirilenlerdir. Ancak bunlar arasında bir fikir birliği bulunmamaktadır, ek olarak bu skorlamalar erişkin hastalar için geliştirilmiştir (105, 106).

Kalkan ve ark. (107) bu iki skorlama sisteminin istatistiksel olarak tutarlı olmadığını göstermişlerdir. Bu nedenle klinik uygulamalarda kolayca uygulanabilen AAA olan çocuklar ve yetişkin hastalar için yaygın kabul gören uluslararası şiddet skorunu geliştirmeyi amaçlamışlardır.

Uluslararası AAA uzmanları grubu, AAA hastalarında hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kabul edilebilir ve yol gösterecek bir şiddet skorlama aracı geliştirmek için uluslararası bir konsorsiyum kurmuştur. Konsorsiyum hem klinik uygulamalarda hem de çocuklarda ve yetişkinlerde ilaç çalışmalarında kullanılması uygun kriterler geliştirmişlerdir (108, 109).

Tablo 2.2. : Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi (ISSF) (Demirkaya ve ark (109)'ndan alınmıştır.)

	Kriter	Puan
1	Kronik sekel (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali dahil)	1
2	Organ disfonksiyonu (nefrotik düzeyde proteinüri, AAA ile ilişkili)	1
3	Organ yetmezliği (kalp, böbrek vb. AAA ile ilgili)	1
4a*	Atak sıklığı (ayda 1 ile 2 arasında ortalama atak sayısı)	1
4b*	Atak sıklığı (ayda >2 ortalama atak)	2
5	Akut faz reaktanlarında artış (herhangi bir C-reaktif protein, serum amiloid A, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen), atak olmayan dönemde, son ataktan 2 hafta sonra (en az iki kez 1 ay arayla)	1

6	Akut atak sırasında ikiden fazla bölgenin katılımı (perikardit, pleurit, peritonit, sinovit, ELE, testis tutulumu, miyalji vb.)	1
7	Hastalığın seyri sırasında ikiden fazla farklı atak tipi (izole ateş, perikardit, pleurit, peritonit, sinovit, ELE, testis tutulumu, miyalji vb.)	1
8	Atak süresi (72 saatten fazla süren yılda en az 3 atak)	1
9	Bacak ağrısı (diğer nedenler hariç, egzesiz sonrası ve uzun süreli ayakta duruşlar ile birlikte)	1
Toplam skor		10

Şiddetli hastalık ≥ 6 , orta şiddetli hastalık 3-5, hafif şiddetli hastalık ≤ 2 , Kriter 4a / 4b, tanıma göre tamamen 0 veya 1 veya 2 puan verebilir.

2.6. Tanı

Ailevi Akdeniz Ateşi genellikle yaşam boyu tedavi gerektirdiğinden (başta uzun dönem amiloid birikimine bağlı komplikasyonları önlemek amacıyla), zamanında ve doğru bir tanı koymak çok önemlidir. AAA tanısı temel olarak klinik bulgulara dayanır ve MEFV geninin moleküler analizi genetik doğrulama sağlamaktadır.

Ailevi Akdeniz Ateşi, öncelikle Akdeniz kökenli bireylerde bulunan epizodik bir hastalık olduğundan, hastanın tıbbi geçmişi, aile öyküsü, etnik köken ve fiziksel muayene bulguları en belirgin bulgulardır (110).

Ailevi Akdeniz Ateşi için spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Genel olarak akut faz reaktanlarının seviyeleri (C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, amiloid A proteini, fibrinojen) atak anında yükselir. İdrar çalışmalarında, proteinüri olası amiloidoz hakkında bir endişe uyandırmalıdır. Bilinmeyen nedenlerden dolayı, hematüri hastaların %5'inde görülür. Gaitada gizli kan pozitif saptanabilir. Atak sırasında artritli hastalarda, sinovyal sıvı enflamatuvar özelliğindedir, hücre sayımı 100.000/ μ L'ye kadar çıkmaktadır (111).

Günümüzde AAA tanısı koymak için klinik bulgular, aile öyküsü ve moleküler tarama birlikte kullanılmaktadır. Tanı için değişik kriterler geliştirilmiştir.

Bunlar içerisinde en çok kullanılan Tell-Hashomer kriterleridir (7). Tell-Hashomer kriterlerinin dışında kullanılan bir başka kriter de Livneh ve ark. tarafından önerilen yeni kriterlerdir (112).

Yalçinkaya F ve ark. (113) yaptıkları çalışmada Tel Hashomer kriterlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %98,8 ve %54,6 bulunmuştur. Tel Hashomer kriterleri çocukluk çağına AAA hastalarının tanısında başarılı olmasına rağmen çocuklarda özgüllüğünün kesinlikle düşük olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden çocuk AAA hastalarına özgüllüğü daha yüksek bir tanı kriter seti belirlemeye çalışmışlardır. Oluşturdukları beş kriterin iki veya daha fazlasının varlığı AAA hastalığını %86,5 duyarlılık ve %93,6 özgüllük ile teşhis etmiştir. Yeni kriter dizisinin AAA teşhisi için yüksek bir hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğu ve günlük olarak kullanımının pratik olduğu belirtilmiştir.

2.6.1. Türkiye Pediatrik AAA kriterleri

- Ateş (aksiller $>38^{\circ}\text{C}$, (6-72 saat süren ≥ 3 atak)
- Karın ağrısı (6-72 saat süren ≥ 3 atak)
- Göğüs ağrısı (6-72 saat süren ≥ 3 atak)
- Artrit (oligoartrit, 6-72 saat süren ≥ 3 atak)
- AAA için aile öyküsü

Tanı: 5 kriterden en az 2'si

2.6.2. Tell-Hashomer Kriterleri (uzun versiyon):

Major Kriterler:

Tipik ataklar (≥ 3 benzer tip, rektal ısı $\geq 38^{\circ}\text{C}$, atak süresi 12 s-3 g)

- Peritonit
- Plörit (tek taraflı) ya da perikardit
- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği eklemi)
- Tek başına ateş yüksekliği

Minör Kriterler:

- İnkomplete ataklar (karın ve göğüs bölgelerini içeren tipik ataklar ya da aşağıdaki bir ya da iki kriteri karşılayan eklem tutulumu)

- 1- Ateş $\leq 38^{\circ}\text{C}$
- 2- 6-12 saat veya 3-7 gün süren ataklar

- 3- Abdominal atak sırasında peritonit bulguları olmaması
- 4- Lokalize karın ağrısı
- 5- Kalça, diz veya ayak bileği dışındaki eklemlerde artrit bulguları
 - Egzersizle gelişen bacak ağrısı
 - Kolşisine karşı olumlu yanıt

Destekleyici Kriterler

- AAA'nın aile öyküsü
- Uygun etnik köken
- Hastalığın 20 yaş altında başlaması

Aşağıdaki ilk dört kriter saldırıların özellikleriyle ilgilidir.

- Ağır yatak istirahati gerektiren
- Spontan remisyon
- Semptomsuz ara dönem
- Beyaz kan hücresi sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve / veya fibrinojen için bir veya daha fazla anormal test sonucuyla birlikte geçici enflamatuvar yanıt
- Epizodik proteinüri / hematüri
- Yanıtsız laparotomi veya beyaz apandisin çıkarılması
- Ebeveynlerin akrabalığı

Tanı: ≥ 1 major ya da ≥ 2 minör kriter ya da 1 minör + 5 destekleyici kriter ya da 1 minör + 5 destekleyici kriterin ilk 4'ü

2.6.3. Tell-Hashomer Kriterleri (kısa versiyon):

Major Kriterler

- Peritonit, sinovit veya plörit ile giden tekrarlayıcı ateşli ataklar
- Kolşisine olumlu cevap
- AA tipi amiloidoz

Minör Kriterler

- Tekrarlayıcı ateş atakları
- Erizipel benzeri eritem
- Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Kesin tanı: 2 major veya 1 major + 2 minor kriter

Şüpheli tanı: 1 major +1 minor kriter

2.6.4. Livneh Tanı Kriterleri

Majör Kriterler:

- Peritonit (yaygın)
- Plörit (tek taraflı) ya da perikardit
- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
- Tek başına ateş
- Tam olmayan karın ağrısı atakları

Minör kriterler:

Tam olmayan ataklar iki ya da tek bölgeyi tutabilen

- Göğüs
- Eklem
- Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
- Kolşisin tedavisine iyi yanıt

2.7. Ayırıcı Tanı

Ailevi Akdeniz Ateşinde görülen klinik bulgular çok çeşitli olduğundan ayırıcı tanı yapmak zordur.

Hastalığın tekrarlayan ateş yüksekliği atakları ile seyretmesi nedeniyle enfeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, immun yetmezlikler, vaskülitler ayırıcı tanıda akla gelmektedir. Bunun yanı sıra diğer tekrarlayan ateş sendromları AAA ile karışabilmektedir.

2.7.1. Tümör nekrozis faktor reseptörü ilişkili periyodik ateş sendromu (TRAPS): TNFRSF1A genindeki(hücre membranında bulunan tümör nekroz faktör reseptör 1 olarak adlandırılan proteini kodlamaktadır) mutasyonlar sonucu meydana gelir. Otozomal dominant geçiş göstermektedir. Tekrarlayan ateş epizotlarına neden olmaktadır; bunun yanı sıra makulopapüler-ürtiker tipte döküntü, ödem, miyalji, abdominal ağrı bu hastalığa eşlik eden diğer semptomlardır. Hastaların %25'inde amiloidoz gelişmektedir (114, 115).

2.7.2. Kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromu (CAPS): Bu gruptaki hastalıklar NLRP3 genindeki (kriyopirin olarak adlandırılan vücudun enflamatuar yanıtında rol alan bir proteini kodlamaktadır) mutasyonların sonucunda ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtılan nadir görülen bir hastalık grubudur. Bu grupta yer alan

hastalıklar: Ailesel Soğuk Otoenflamatuvar Sendromu (FCAS), Muckle–Wells Sendromu (MWS) ve Kronik İnfantil Nörolojik Kütanöz Artiküler Sendrom (CINCA)'dur. CINCA'nın diğer adı Neonatal Başlangıçlı Multisistemik Enflamatuvar Hastalık (NOMID)'dir. En hafif formu FCAS'dır, en ağır formu CINCA (NOMID), MWS ise orta ağırlıktaki formudur. Her 3 hastalıkta da gezici makulopapüler döküntü mevcuttur. Santral sinir sistemi anomalileri bu hastalarda sıklıkla görülebilmektedir. Kronik aseptik menenjit ve bu kronik enflamasyon sonucu oluşan kafa içi basınç artışına bağlı semptomlar görülebilmektedir (kronik baş ağrısı, kusma, huzursuzluk, papil ödem, nöbetler vs.) (114).

2.7.3. Hiperimmunglobulin D sendromu: Bir diğer adı Mevalonat Kinaz eksikliğidir. Mevalonat Kinaz Geni'nde (MKD) oluşan mutasyonlar sonucunda Mevalonat Kinaz enzim aktivitesinde yetersizlik görülür ve vücutta mevalonik asit birikir. Genetik geçiş otozomal resesiftir. Ataklar 3-7 gün sürer ve hastanın yaşı ilerledikçe sıklığı azalır. Atak sırasında yüksek ateş görülmektedir; ürtiker benzeri döküntüler, artrit/artralji, lenfadenopati, karın ağrısı, kusma, ishal, oral aftlar gözlenir (114).

2.7.4. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu (PFAPA): Bu sendromda periyotlar halinde tekrarlayan ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenopati görülmektedir. 21-28 günde bir periyotlar tekrarlamaktadır. Vakaların çoğu 5 yaşın altındadır. Bu sendromun tanısı diğer olası nedenleri ekarte edilerek konulur. Etyoloji kesin belli değildir, viral ve otoimmün mekanizmalar düşünülmektedir. Genetik geçiş kesin olarak gösterilememiştir. Kortikosteroidlere dramatik yanıt vermektedir. Steroid ile şikayetler 2-4 saat içerisinde gerilemektedir (116).

Behçet Hastalığı ülkemizin tarihi ipek yolu üzerine bulunması nedeniyle AAA gibi yüksek prevalansa sahip bir hastalıktır. 1937 yılında Türk Dermatolog Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Kliniğinde oral-genital ülserler, üveit ön planda olmakla birlikte birçok sistemi etkilemektedir. Sıklıkla genç erişkin döneminde görülmekte birlikte çocuklarda da vakalara rastlanmaktadır. Karın ağrısı, eklem ağrısı gibi inflamasyon sonucu meydana gelen semptomların olması nedeniyle

AAA ayırıcı tanısında yer almaktadır. Ayrıca AAA-BH birlikteliği de görülmektedir. Tanıda HLA doku antijenleri (HLA-B) ve paterji testi yardımcı olmaktadır (117).

Akut romatizmal ateş, juvenil idiyopatik artrit, septik artrit, spondiloartropati gibi eklem tutulumu ile seyreden hastalıklar eklem tutulumu ile seyreden AAA ile karışabilmektedir.

Pnömoni, perikardit, SLE karditi, pulmoner emboli AAA'da gözlenen göğüs ağrısı ile karışabilmektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH) -ülseratif kolit, Crohn hastalığı- eklem tutulumu ve tekrarlayan karın ağrıları görülebilmektedir. Ayrıca AAA ile takip edilen hastalarda İBH sıklığında diğer otoinflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi artış söz konusudur (39).

Testis torsiyonu, epididimoorşit skrotal ataklarda ayırıcı tanıda yer almaktadır (54).

Tablo 2.3. : Monogenik otoinflamatuvar hastalıkların genel özellikleri (114-116)

Hastalık	Gen lokusu	Protein	Kalıtım	Klinik Özellikler
AAA	MEFV	Pirin	OR	Tekrarlayan ateş, serözit, artrit/artralji, erizipel benzeri eritem, kolşisin tedavisine yanıt (+), amiloidoz (+) Atak süresi: 1-3 gün
TRAPS	TNFRSF1A	P55 TNF reseptör-1	OD	Ateş, ağır gezici eklem ve kas tutulumu, konjonktivit, periorbital, ödem, tekrarlayan serozal tutulum, steroid yanıtı ateş atakları, amiloid (+) Atak süresi: 1-3 hafta
CAPS FCAS 1q44				Ateş, soğukla indüklenen ürtiker benzeri döküntü
MWS CINCA	NLRP3	Kriyopirin	OD	Ateş, ürtiker benzeri döküntü, üveit, papilödem, büyük eklemlerde artrite bağlı deformite, nörosensorial işitme kaybı, aseptik kronik menenjit, amiloid (+)
HIDS	MVK	Mevalonat Kinaz	OR	Ateş, halsizlik, yaygın döküntü, artralji, karın ağrısı, diyare, lenfadenopati, oral aft, aşılarla ilişki (+) Atak süresi: 3-7 gün

Tüm bu hastalıkların ayırıcı tanısı yapılırken aile öyküsünün olması, duyarlı etnik grupta yer almak, bulguların başlangıç yaşı, atakların süreleri, sıklığı; AAA hastalığında tipik olarak gözlenmesi beklenmeyen semptomlar gibi ipuçları sorgulanmalıdır. Genellikle otoinflamatuvar hastalıkların klinik spektrumu birbirine benzemektedir. Bu nedenle bazı özgül bulgular ayırıcı tanı yapmada fayda sağlamaktadır. Örneğin monositik fasiit TRAPS'a özgül bir bulgu iken erizipel benzeri eritem AAA hastalığına özgüdür. Kusma ve erken başlangıç HIDS için tanımlayıcı olmaktadır. İnflamatuvar belirteçler (CRP, ESH, fibrinojen) ataklar sırasında ayırıcı tanıda yer alan bu hastalıkların tümünde artış göstermektedir. Bu nedenle bu hastalıklardan birden fazlası düşünülürse genetik test yapılarak tanı doğrulanmalıdır.

2.8. Tedavi

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının tedavisindeki iki temel amaç:

- 1) Atakları önleyerek ve/veya sıklığını azaltarak yaşam kalitesini artırmak,
- 2) İnflamasyonu baskılayarak ileride gelişebilecek amiloidozu önlemektir veya gelişmiş amiloidozun ilerlemesini durdurmaktadır.

Ailevi Akdeniz Ateşi tedavisinde kullanılan temel ilaç kolşisinidir. Kolşisin; Colchicum autumnale ve Gloriosa superba gibi bitkilerden elde edilen bir alkaloiddir. Kolşisin özütü insanlık tarafından MS 1.yy'dan beri gut tedavisinde kullanılmıştır ancak ilk kez 1820'de Fransız kimyager P.S. Pelletier ve J.B. Caventou tarafından izole edilmiştir (118).

2.8.1. Kolşisin

Kolşisin, 1972 yılından itibaren AAA tedavisinde kullanıma girmiştir (119).

Bu zamana kadar yapılmış olan çalışmalarda, vaka serilerinde kolşisin tedavisinin AAA hastalarında atak sıklığını, şiddetini azalttığı; süresini de kısalttığı gösterilmiştir. Ek olarak, kolşisine yanıtı olup daha önce tanı almamış ya da tedaviye uyum göstermeyen hastalarda düzenli ve yeterli kullanıldığında amiloidozu önleyebildiği hatta var olan amiloidozun ilerlemesini durdurabildiği, geriletebildiği gösterilmiştir (120, 121).

Kolşisin vücutta beyaz kan hücrelerinde birikmektedir ve çeşitli şekilde onları etkilemektedir. Motiliteyi, hemotaksiyi ve adezyonu azaltmaktadır (122).

Kolşisinin en çok bilinen ve araştırılan terapötik etki mekanizması, tubulinlere bağlanma ve böylece mikrotübüllerin toplanmasını ve polimerizasyonunu inhibe etme kapasitesidir. Mikrotübüllerin hücre içersinin çeşitli rolleri vardır: hücre şeklinin korunması, hücre içi moleküllerin transportu, sitokin ve kemokin sekresyonu, hücre göçü ve iyon kanallarının düzenlenmesi ve hücre bölünmesi. Kolşisin tubuline geri dönüşümlü olmayan bir şekilde bağlanarak tubulin-kolşisin kompleksleri oluşturur. Daha sonra mikrotübül polimerinin uzamasını engellemek için mikrotübüllerin uçlarına bağlanmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda, kolşisin mikrotübül büyümesini durdurmakta ve daha yüksek konsantrasyonlarda ise mikrotübül depolimerizasyonunu desteklemektedir (123).

Kolşisin, NACHT-LRRPYD içeren protein 3 (NALP3) inflamazomları ve IL-1 β üretim ve salınımını inhibe eder. Nötrofil kemotaksisi, adezyon, mobilizasyon ve süperoksit üretimini engellemektedir (124).

Profilaktik dozda kullanılan kolşisin, E-selektinin endotel hücre yüzeylerindeki dağılımını değiştirerek nötrofillerin adezyonunu engellemektedir. Daha yüksek dozlarda kolşisin ise endotel yüzeyinden L-selektin dökülmesine neden olur ve sonuç olarak nötrofil alımını önler (125).

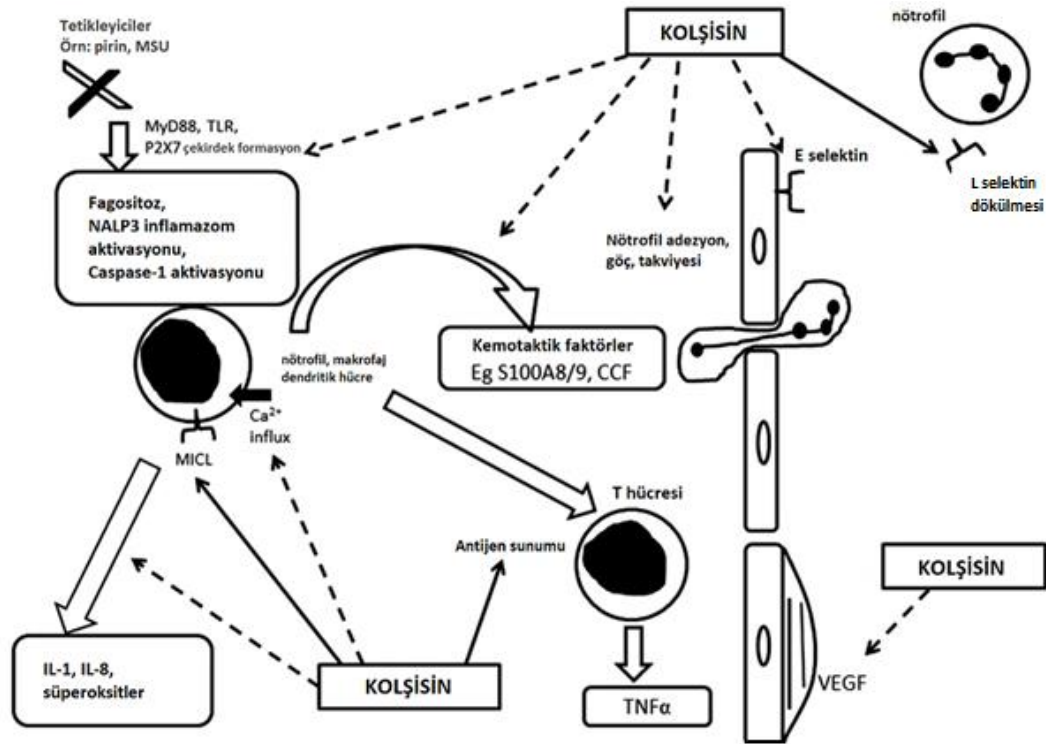
Kolşisin, mikrotübül inhibisyonu aracılığı ile nötrofillerden MSU ile indüklenen süperoksit üretimini engellemektedir (126).

Kolşisin nötrofillerin içerisine kalsiyum akışını azaltarak oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (127).

Kolşisin esas olarak karaciğerde sitokrom P450 3A4 bağımlı yol ile metabolize olmaktadır ve hepatobiliyer sistem aracılığı ile atılmaktadır. Bunun yanı sıra kolşisinin %15-30'u idrar yoluyla atılmaktadır. Biyoyararlanım %24-88 arasında değişmektedir. Oral yol ile alındıktan 1-2 saat içerisinde maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır, yarılanma ömrü 10-20 saat kadar sürmektedir (122).

Etkin kolşisin dozu ile ilgili olarak çeşitli çalışmalarda mg/kg veya mg/m² formulleri kullanılmıştır (128). Majeed ve ark. 5 yaşına kadar olan çocuklarda 0,5 mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklar 1 mg, 10 yaşın üzerindeki çocuklarda 1,5 mg/gün kolşisin kullanımının çocukların çoğunda etkin ve başarılı olduğunu bildirmişlerdir (129).

Atakların kontrol edilemediği vakalarda günlük doz 2 mg'a kadar arttırılabilir. Kolşisin zehirlenmesi doz bağımlıdır. Kolşisinin terapötik indeksi düşüktür. Bununla birlikte kolşisinin çocuklarda veya yetişkinlerde toksik olmayan, toksik ve öldürücü dozları arasında net bir çizgi yoktur. 0,5-0,8 mg/kg doz alımlarında %10 mortalite bildirilmiştir. Bildirilen en düşük ölümcül kolşisin dozları 7 ile 26 mg arasında değişmektedir. Kolşisinin antidotu yoktur ve vücuttan diyaliz yöntemi ile uzaklaştırılmaz bu nedenle toksisite konusunda dikkatli olunmalıdır (130).



Şekil 2.6. : Kolşisinlerin anti-enflamatuar ana etki mekanizmalarının özeti (Kesik çizgiler kolşisinin inhibe edici aktivitelere atıfta bulunmaktadır, devamlı çizgiler ise aktive edici aktivitelere atıfta bulunmaktadır.) (131)

İleride amiloidozis gelişiminin önlenmesi için AAA hastaları ömür boyu kolşisin tedavisi almak zorundadır. Tedaviye uyum sağlandığında amiloidozis gelişimi önlenmekte ve proteinüri evresindeki amiloid hastalarında proteinürinin

kaybolmasını sağlamaktadır. Renal fonksiyonlardaki bozulmayı yavaşlatmaktadır (122).

Kolşisinin terapötik dozlarda en sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem etkileridir. Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, kramplar görülebilmektedir. Bunun dışında kaslarda güçsüzlük, kas ağrıları, baş ağrıları, parmaklarda uyuşma, duyu değişiklikleri, avuç içlerinde, dil ve dudakta soluklaşma, anemi, nötropeni, trombositopeni, miyotoksisiteye bağlı kreatin kinaz yüksekliği, karaciğer enzimlerinde yükseklik, azo-oligospermi, makulopapüler döküntü uzun dönem kullanımda görülebilmektedir (132, 133).

Kolşisin kullanan AAA hastalarının %5'inde tedaviye yanıtızsızlık bildirilmiştir ancak bunlarında da %95'inde ilaç uyumsuzluğu söz konusudur (11).

Çocuklarda tolere edilebilen maksimum doz olan 2 mg/gün kolşisin kullanımına rağmen ayda en az 1 veya yılda 6'dan fazla veya 4-6 ayda 3'ten fazla tipik özellikte atak olması direnç olarak kabul görmektedir. Bu hastalara alternatif tedavi kullanımları söz konusu olmaktadır (134).

Ailevi Akdeniz Ateşi patogenezinin IL-1, IL-6, TNF-alfa aracılı inflamasyon sorumlu olması nedeniyle tedavide bu yolların biyolojik ajanlar kullanılarak inhibe edilmesi yaklaşımı uygulanmıştır.

2.8.2. Anakinra

İlk geliştirilen interlökin-1 (IL-1) antagonistidir. IL-1 β ve IL-1 α 'nın yarışmalı olarak IL-1 reseptörüne bağlanmasını engeller. AAA hastalarında ilk defa 2007 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Vaka serilerinde tam yanıt %76,5 olarak bildirilmiştir. Subkutan enjeksiyon ile kullanılmaktadır. Genellikle iyi tolere edilmektedir. Hastaların %8'inde ciddi nötropeni, %2'sinde ciddi enfeksiyon bildirilmiştir (135-137).

2.8.3. Canakinumab

Etki mekanizması Anakinraya benzer ancak farklı olarak IL-1 β 'ye spesifiktir. 2009 yılında otoenflamatuar hastalıkların tedavisi için Amerikan İlac ve Gıda Dairesi (FDA) onayı almıştır. 2016 yılında ise AAA için onay almıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 9 hastanın 8'inde tam yanıt alınmıştır (138-140).

2.8.4. Rilonacept

IL-1 α ve IL-1 β 'nin ekstrasellüler bölgelerine bağlanan insan dimerik füzyon proteindir. Yapılan çif kör plasebo kontrollü bir çalışmada 14 hastanın 2'sinde ilk 3 ay tam yanıt, 8'inde kısmi yanıt, 4 hastada yanıt alınmadığı bildirilmiştir (136, 141).

2.8.5. Tocilizumab

Hem membrana bağlı hem de çözünür halde bulunan IL-6 reseptörlerine bağlanarak sinyal iletimini engeller. Tocilizumab klinikte, özellikle sekonder amiloidoz olan AAA hastalarında kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada 15 AAA hastasında kullanılmış, 13 hastanın 10'unda proteinürinin azaldığı gösterilmiştir. Hastaların 14'ünde ataklar sona ermiştir (142-144).

2.8.6. TNF alfa inhibitörleri

Bu grupta en bilinen ajanlar infliksimab, etanersept ve adalimumab olmuştur. Yine de bu ajanların AAA hastalarında kullanımına yönelik sistematik çalışmalar kısıtlıdır. Veriler vaka raporlarına dayanmaktadır. TNF alfa inhibitörleri genellikle AAA'ya eşlik eden spondiloartropatisi veya inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda denenmiştir. Yakın zamanda 29 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada 23'ünde iyi, 5'inde kısmi yanıt elde edilmiştir. Amiloidozu olan 10 hastanın 8'inde de proteinüride gerileme kaydedilmiştir (145, 146).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14.01.2020 tarihi 17 sayılı karar ile onay alındı.

3.1. Olgular

Çalışma için Ocak 2010'dan Ocak 2020'ye kadar Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi'nde takip edilen ve hastane veri tabanında AAA hastalığı için tanımlanmış özgül bir ICD tanı kodu olmaması nedeniyle bu hastaları tanımlamak için M35, M35.8, M35.9, M36, M36.8, E85, E85.8, E85.9 ICD tanı kodları kullanılarak girişleri yapılan tüm hastalar taranıp MEFV gen mutasyon pozitifliği saptanan, Yalçinkaya ve ark. (113) oluşturmuş oldukları kriterlere göre AAA tanısı alarak takip edilen toplam 625 hasta değerlendirildi.

Hastaların verilerine HBYS'deki elektronik dökümanlar ve hastane arşivinde mevcut olan dosya materyalleri incelenerek ulaşıldı.

MEFV mutasyonu pozitif saptanmasına rağmen, Yalçinkaya kriterlerini karşılamaması nedeniyle AAA olarak değerlendirilmeyen hastalar ve Yalçinkaya kriterlerine göre AAA olarak kabul edilip izleme alınsa dahi herhangi bir MEFV gen mutasyon pozitifliği saptanmayan hastalar çalışmadan çıkartıldı.

3.2. Yaş, cinsiyet ve demografik verilerinin değerlendirilmesi

Çocukların çalışmaya alındığı 1 Ocak 2020 itibariyle olan yaşları, hastalığın ilk semptomlarının ortaya çıktığı yaşları ve tanı konup izleme alındığı yaşları ve nörolojik semptomların başlangıç yaşları kayıt altına alındı. Daha sonra çocukların yaşları 5 yaş ve altı, 6 yaş ve üzeri-9 yaş ve altı, 10 yaş ve üzeri olmak üzere gruplara ayrıldı. Yaş grupları ve görülen mutasyon tipleri analiz edildi. Cinsiyet özelliklerinin de yaş gruplarına göre dağılımı analiz edildi.

Çocukların demografik özellikleri de araştırıldı; anne-baba arasında akrabalık ilişkisi olup olmadığı, ailede AAA öyküsü bulunup bulunmadığı kaydedildi.

3.3. Mutasyonlar

Çocukların mutasyon analizleri periferik kandan pyrosequencing yöntemi ile yapıldı. Hastaların total genomik DNA'sı izole edilerek MEFV geni 10., 5., 3., 2. ekzonlar incelendi. İncelenen ekzonlarda M694V, M694I, M694L, M680I, F479L, E148Q, S675N, M680L, R717S, V722M, I192del, K695R, K695M, V726A, A744S, R761H, P369S, H478Y, G6978E, T681I, I720M mutasyonlarına bakıldı. Saptanan mutasyonlar homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot olmak üzere 3 temel gruba ayrıldı. Tüm mutasyonlar incelendiğinde en sık gözlenen 8 mutasyon (M694V, E148Q, M680I, R202Q, V726A, P369S, K695R, R761H) da ayrıca değerlendirildi. Tüm mutasyonların frekans analizi yapıldı. Mutasyon tiplerinin atak özellikleri, hastalık şiddeti ve nörolojik semptom görülme sıklığı ile olan ilişkileri incelendi.

3.4. Atakların özellikleri

Çocukların AAA tanısı aldığı dönemdeki atak sıklığı, atak süresi ve atak sırasında gözlenen ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, erizipel benzeri döküntü kaydedildi. Bunların dışında hastalarda bulantı, kusma, ishal, kabızlık, aft, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulgular da belirlendi.

Atak sıklıkları yılda 1 ve daha seyrek atak, yılda 6'dan az, yılda 6 ile 12 arasında, ayda 1 veya 2 atak, ayda 2'den fazla olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

Atak süreleri 24 saatten az, 24-48 saat, 48 saatten fazla olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

3.5. Tedavi ile ilgili verilerin değerlendirilmesi

Çocukların AAA nedeniyle aldıkları tedavi incelendi; kolşisini düzenli kullanıp kullanmadıkları, kaç tablet kullandıkları, kolşisin kullanımından önce nörolojik semptomu olup olmadığı, kolşisin tedavisinden sonra semptomların gerileyip gerilemediği kaydedildi. Bunun dışında kolşisine bağlı gözlenmiş yan etkiler de not edildi. Hastaların kolşisin dışında kullandıkları ilaçlar da ayrıca not edildi.

3.6. Nörolojik semptomlar ve hastalıklar ile ilgili veriler

Çocukların izlemi süresince hastalığa eşlik eden nörolojik semptomların olup olmadığı kaydedildi. Çalışmamızda hastalarda gözlenen nörolojik semptomlar 12 ana grup altında sınıflandırıldı. Akut-kronik, zonklayıcı-saplanıcı-gerilim tip, frontal-

okspital-parietal bölgede lokalize her tip baş ağrısı, baş ağrısı grubuna alındı. Herhangi bir ekstremitedeki kas-tendon-ligament ağrıları kas ağrıları grubuna alındı. Çift görme, bulanık görme, renk değişiklikleri, görme kayıpları görme bozuklukları grubuna alındı. İşitme kayıpları, çınlama, koku-tat değişiklikleri işitme, koku, tat bozuklukları grubuna alındı. Herhangi bir ekstremitede gözlenen kas gücü kayıpları kas güçsüzlüğü grubuna alındı. Vücudun herhangi bir dermatomunda gözlenen his kayıpları, parestezi, hipo veya hiperestezi, parestezi, hiperaljezi, termoanestezi, her türlü nöropatiler duyu bozuklukları grubunda incelendi. Distoni, tremor, koreiform hareketler, atetoz, ballismus, akinezi/bradikinezi, tikler vb. hareketler hareket bozuklukları altında incelendi. Vestibüler ya da santral nedenli olsun olmasın meydana gelen denge kayıpları, baş dönmeleri, ataksik yürüme gibi bulgular baş dönmesi, dengesizlik grubunda incelendi. Hafıza problemleri, algılma, problem çözme sorunları, ders başarısında düşüklük bilişsel fonksiyon bozuklukları grubunda değerlendirildi. Depresyon, mani, hiperaktivite, otizm gibi psikiyatrik sorunlar psikososyal bozukluklar grubu altında incelendi. Herhangi bir nedene bağlı AAA hastalığının seyri sırasında görülen ani bilinç kaybı senkop öyküsü altında değerlendirildi. Salivasyon ve terleme bozuklukları, çarpıntı/bradikardi, kronik diyare/kabızlık, yutma güçlüğü, miksiyon güçlüğü veya idrar kaçırma gibi otonom sinir sistemi ile ilgili sorunlar otonom fonksiyon bozuklukları altında incelendi. Hastalar hastanemiz veya dış merkezde Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde görevli Çocuk Nöroloji Uzmanı tarafından değerlendirilmeleri açısından incelendi ayrıca eşlik eden epilepsi, febril konvülsiyon, multipl skleroz, aseptik menenjit gibi nörolojik hastalıkları da kaydedildi.

Çocukların AAA'ya eşlik eden anemi, hipotiroidi, juvenil idiyopatik artrit, Henoch-Schönlein purpurası, Crohn hastalığı vb. hastalıkları gruplandırılarak kaydedildi. Bu hastalık gruplarının nörolojik semptom görülme sıklığı ile korelasyonu da araştırıldı.

3.7. Laboratuvar ve görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi

Hastaların laboratuvar parametreleri olarak AAA atak anı sırasında ve ataktan sonraki 3. ayda, sessiz dönemde çalışılan CRP, ESH, fibrinojen, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı absolü nötrofil sayısı, absolü lenfosit sayısı, NLO, RDW, MPV değerleri ile anti nükleer antikor (ANA), HLA-B27 sonuçları

kaydedildi. Laboratuvar parametreleri atak anı ve atak arası dönemde olmak üzere iki grupta karşılaştırıldı ve veriler analiz edildi.

Hastaların akut faz reaktanları (CRP, ESH, fibrinojen) için ayrı ayrı gruplar oluşturuldu ve atak anı ile ataktan sonraki 3. aydaki (ataksız, sessiz dönem) düzeyleri karşılaştırıldı. Atak arasındaki sessiz dönemde olmasına rağmen CRP, ESH ve fibrinojen olarak belirtilen akut faz reaktanlarındaki yükseklik durumu subklinik inflamasyon olarak tanımlandı. Çalışmamızda CRP için 0,5 mg/dl; ESH için 10 mm/saat, fibrinojen için 420 mg/dl değerlerini sınır değerler kabul edildi; bu sınır değerlerin üzerindeki tüm değerler subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edildi ve yüksek olarak tanımlandı.

Hastaların EEG, EMG, MR gibi görüntüleme ve nörolojik tetkikleri de not edildi. AAA hastalarında dikkat çeken ortak bir bulgu olup olmadığı incelendi.

3.8. Hastalık şiddet skorlarının değerlendirilmesi

Son olarak hastalar, Uluslararası AAA Şiddet Skorum Sistemi kullanılarak aldığı skorlara göre Hafif Hastalık, Orta Düzey Hastalık, Şiddetli Hastalık olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve başta nörolojik semptomlar ile olan ilişkisini kıyaslamak amacıyla analizlerde kullanılmıştır.

3.9. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi istatistik paket programı ile yapıldı. Nicel (nümerik) değişkenlere ait özet değerler ortalama±standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak, nitel (kategorik) değişkenlere ait özet değerler ise frekans ve yüzde ile gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan iki grup karşılaştırması t testi ile, dağılmayan iki grup karşılaştırması ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Atak arası ve atak anı sırasında tekrarlı olarak ölçülen nicel değişkenler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenler arası ilişki ise Ki kare analizler ile incelendi. Analiz sonucu $p < 0.05$ olarak elde edilen değerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 320 kız (%51,2) ve 305 erkek (%48,8) olmak üzere toplam 625 hasta dahil edildi. Olguların ortalama yaşı $13,02 \pm 5,18$ yıl saptandı.

Hastaların şikayet başlangıç yaşı ortalama $5,12 \pm 3,51$, tanı gecikmesi ortalama 1,73 yıl olarak saptandı. Hastaların ortalama tanı alma yaşı $7,27 \pm 3,9$ yıl olarak saptandı. Hastaların ilk şikayet başlangıç yaşları ve tanı alma yaşları <5, 5-10, >10 yaş olmak üzere üçerli gruplara ayrıldı ve cinsiyet ile birlikte dağılımları Tablo 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.1: Hastaların tanı yaşı ve cinsiyetlerine göre dağılımları

Tanı yaşı (yıl)	Cinsiyet		Toplam
	Kız	Erkek	
<5	90 (%15,7)	93 (%16,2)	183 (%31,8)
5-10	139 (%24,2)	118 (%20,5)	257 (%44,7)
>10	71 (%12,3)	64 (%11,1)	135 (%23,5)
Toplam	300 (%52,2)	275 (%47,8)	575

Tanı gecikmesini değerlendirebilmek amacıyla hastaların hem tanı alma yaşları hem de şikayetlerin başlangıç yaşları birlikte değerlendirildi. 198 hastada (%65,6) tanı gecikmesi <2 yıl idi. Tanı gecikmesi ile hastalık başlangıç yaşları da karşılaştırıldığında şikayetleri 5 yaş altında başlayan hasta grubunda tanı gecikmesi diğer yaş gruplarına kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu.

Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde 51 hastada (%9,7) anne ile baba arasında akrabalık ilişkisi bulunmaktaydı. Hastaların 208’inde (%39,5) ailede AAA öyküsü bulunmaktaydı.

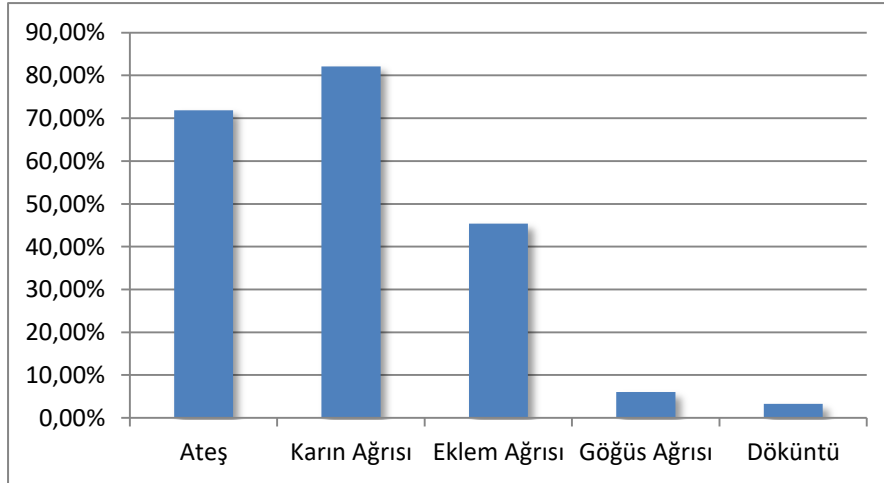
Hastaların mutasyon tipleri öncelikli olarak homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot olarak 3 grupta incelendi. 89 hastada (%14,3) homozigot mutasyon, 369 hastada (%59,4) heterozigot mutasyon, 163 hastada (%26,2) ise birleşik heterozigot mutasyon mevcuttu.

Toplam 610 hastada mutasyon türünün hasta dosyalarında belgelendirildiği gözlemlendi. 14 hastada ise mutasyon pozitifliği bilinmesine rağmen mutasyon türüne ulaşılamadı. Saptanan tüm mutasyonlar arasında 8 mutasyon türünün diğerlerinden

daha baskın olduğu gözlemlendi: M694V, E148Q, M680I, R202Q, V726A, P369S, K695R, R761H. Mutasyon tipleri farketmeksizin en az bir allelde bu mutasyonları içeren hastaların frekans analizleri yapıldı. 314 hastada (%51,5) M694V mutasyonu en fazla sıklıkta saptandı. Diğer mutasyonlar sıklık sırasına göre: E148Q mutasyonu 150 hastada (%24,6), V726A mutasyonu 85 hastada (%13,9), R202Q mutasyonu 77 hastada (%12,6), M680I mutasyonu 66 hastada (%10,8), P369S mutasyonu 32 hastada (%5,2), K695R mutasyonu 23 hastada (%3,8), R761H mutasyonu 22 hastada (%3,6) saptandı.

M694V mutasyonuna sahip hastalar incelendiğinde 75 hastada (%23,9) M694V homozigot mutasyon, 130 hastada (%41,4) M694V heterozigot mutasyon, 109 hastada (%34,7) M694V birleşik heterozigot mutasyon bulunduğu tespit edildi. Diğer sık gözlenen 7 mutasyon da benzer şekilde incelendi.

Hastaların AAA atakları sırasında gözlenen semptomları kaydedildi. Semptomlar 5 ana grupta ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, erizipel benzeri döküntü incelendi. 410 hastada (%71,9) atak sırasında ateş, 468 hastada (%82,1) karın ağrısı, 259 hastada (%45,4) eklem ağrısı, 35 hastada (%6,1) göğüs ağrısı ve 19 hastada (%3,3) erizipel benzeri döküntü tespit edildi (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. : Hastaların ilk tanı anındaki şikayetlerine göre dağılımı

Atak sıklıkları incelendiğinde 36 hastada (%7,2) atak sıklığı yılda 1 ve daha seyrek, 80 hastada (%16) yılda 6'dan azdı, 90 hastada (%18) yılda 6 ile 12 arasındaydı, 234 hastada (%46,8) ayda 1 veya 2 kezdi, 59 hastada (%11,8) ayda 2'den fazla idi.

Atak süreleri incelendiğinde 54 hastanın (%11,7) atakları 24 saat az sürdüğü tespit edildi. 250 hastanın (%54,1) atak süresi 24-48 saat, 158 hastanın (%34,2) ise atak süresi 48 saatten uzun sürdüğü görüldü (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. : Atak sıklıkları ve atak sürelerine göre hasta dağılımı

Atak sıklığı	n	%
Yılda 1 ve daha seyrek	36	7,2
Yılda 6 dan az	80	16
Yılda 6 ile 12 arasında	90	18
Ayda 1 veya 2	234	46,8
Ayda 2 den fazla	59	11,8
Atak süresi		
24 saatten az	54	11,7
24-48 saat	250	54,1
48 saatten fazla	158	34,2

Hastaların AAA tedavisine yönelik ilaç kullanımları incelendiğinde hastaların tamamı kolşisin tedavisi almaktaydı. Hastalar kolşisinin düzenli kullanımını açısından incelendiğinde hastaların %86,8'inin kolşisini düzenli kullandığı, %13,2'sinin düzenli kullanmadığı görüldü. Hastaların %19,8'inin kolşisine ek olarak farklı bir ilaç kullandığı tespit edildi.

Hastaların kolşisin dışında kullandıkları ilaçları kaydedildi. 15 hasta metotreksat, 16 hasta steroid (prednizolon veya metilprednizolon), 3 hasta hidrosiklorokin, 1 hasta azatiyopürin, 1 hasta etanercept, 2 hasta anakinra, 4 hasta mesalazin kullanmaktaydı.

Kolşisin kullanımına bağlı hastalarda gözlenen yan etkiler de bu çalışmada incelendi. Kolşisin kullanmakta olan tüm hastalar incelendiğinde 52 hastadan

(%8,32) kolşisine bağlı yan etki bildirildiği görüldü. En sık gözlenen yan etki 19 hastada (%3,04) saptanmış kreatin kinaz yüksekliğinin de eşlik ettiği myopati/myalji idi. Çalışmamızda kolşisin kullanmış olan 8 hastada (%1,28) nötropeni; 12 hastada (%1,92) bulantı, kusma, ishal vb. gastrointestinal sempoılar; 6 hastada (%0,96) karaciğer enzimlerinde yükseklik tespit edildi. Kolşisin kullanımına bağlı alerjik döküntü 4 hastada (%0,64) gözlemlendi. Diğer tespit edilen yan etkiler: Baş ağrısı, eklem ağrısı, aşırı kilo alımı, nefes darlığı ve çarpıntı idi.

Çalışmamıza alınan AAA hastaları eşlik eden komorbid hastalıklar yönünden de araştırıldı. 284 hastada (%49,9) AAA'ya eşlik eden en az bir komorbid hastalık mevcuttu. Tüm komorbid hastalık dağılımları Tablo 4.3.'de gösterildi.

Tablo 4.3. : AAA hastalarında gözlenen komorbid hastalıkların dağılımı

	n	%
Juvenil İdiyopatik Artrit	20	3,5
Henoch-Schönlein Purpurası	25	4,4
Akut Romatizmal Ateş	6	1,1
Behçet Hastalığı	6	1,1
Sistemik Lupus Eritematozus	3	0,5
PFAPA*	6	1,1
Hipertansiyon	3	0,5
Kardiyak anomaliler, ritim boz.	10	1,8
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	5	0,9
Hematolojik hastalıklar	50	8,8
Böbrek ve üriner sistem hastalıkları	60	10,5
Alerjik ve immünoojik hastalıklar	27	4,7
Endokrin sistem hastalıkları	34	6
Gastrointestinal sistem hastalıkları	42	7,4
Metabolik hastalıklar	17	3
B12, folik asit, D vitamini eksikliği	4	0,7

* Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu

Hastaların AAA atak sırasındaki ve atak arası, sessiz dönemdeki laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. İncelenen tüm parametreler, ortalama değerleri ve birbirleriyle ilişkileri Tablo 4.4.'de gösterildi.

Hastaların AAA atak anları ve atak arasında çalışılan laboratuvar tetkikleri incelendiğinde; atak anında CRP, ESH, fibrinojen, beyaz küre sayısı, absolu nötrofil sayısı, absolu lenfosit sayısı, NLO, RDW değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Hemoglobin, hematokrit, MPV değerlerinde ise atak anında anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.4. : Atak anı ve atak arası dönemde çalışılan laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılması

	Atak anı	Atak arası	P*
CRP² (ng/dl)	7,84 (1,83-27,6)	0,4 (0,3-1,1)	<0,001
ESH³ (mm/saat)	35 (24-51)	10 (6-15)	<0,001
Fibrinojen (mg/dl)	447,5 (379-513)	265,5 (229-318)	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	12,2 (11,3-13)	13,2 (12,3-13,9)	<0,001
Hematokrit (%)	36,2 (34,2-38,5)	39,2 (37,1-41,6)	<0,001
Beyaz küre sayısı (μ l/ml)	9500 (7500-12400)	7100 (5900-8600)	<0,001
Absolu nötrofil sayısı (/mm ³)	5600 (3800-8100)	3400 (2600-4600)	<0,001
Absolu lenfosit sayısı (/mm ³)	2400 (1900-3400)	2600 (2100-3200)	<0,001
NLO⁴	2,29 (1,29-3,92)	1,33 (0,9-1,9)	<0,001
RDW⁵ (%)	14,2 (13,4-15,3)	13,5 (12,8-14,4)	<0,001
MPV⁶ (fl)	8,2 (7,5-9)	9,5 (8,6-10,2)	<0,001

Parametreler normal dağılım göstermemesi nedeniyle medyan (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

*Wilcoxon Signed Rank Test, ²C Reaktif Protein, ³Eritrosit Sedimentasyon Hızı, ⁴Nötrofil lenfosit oranı, ⁵Red Cell Distribution Width, ⁶Mean Platelet Volume

Bu parametrelerin dışında hastalarda atak anında ve atak arası dönemde ANA ve HLA-B27 tetkikleri incelendi. Toplam 312 hastadan gönderilmiş olan ANA tetkikinin 83 hastada (%26,6) pozitif saptandığı tespit edildi. Diğer yandan 217

hastadan gönderilmiş olan HLA-B27 tetkikinin 17 hastada (%17,8) pozitif saptandığı tespit edildi.

Atak sıklığı ile subklinik inflamasyon arasında anlamlı fark bulunamadı. Atak süreleri incelendiğinde atak süresi 24-48 saat süren grupta subklinik inflamasyon anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Mutasyon tipi ile subklinik inflamasyon incelendiğinde homozigot mutasyona sahip hastalarda subklinik inflamasyon anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Bununla birlikte çalışmamızda belirttiğimiz en sık gözlenen 8 mutasyon incelendiğinde yalnızca M694V mutasyonu subklinik inflamasyon ile anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$), diğer mutasyonlarda anlamlı fark saptanmadı.

Hastalar nörolojik semptom görülme durumları açısından incelendi. 142 hastada (%23,2) izlemlerinin herhangi bir döneminde nörolojik semptom mevcuttu.

Çalışmamızda hastalarda gözlenen nörolojik semptomlar 12 ana grup altında sınıflandırıldı. Tüm AAA hastaları incelendiğinde en sık görülen nörolojik semptom 72 hastada (%11,8) tespit edilen baş ağrısı idi, bunu 50 hastada (%8,2) gözlenen kas ağrısı izlemekteydi. Bu temel 12 gruba ait verilerin dağılımı Tablo 4.5'te gösterildi.

Tablo 4.5. : Hastalarda gözlenen nörolojik semptomların dağılımı

	n	%
Baş ağrısı	72	11,8
Kas ağrısı	50	8,2
Görme bozuklukları	16	2,6
İşitme, koku, tat bozuklukları	2	0,3
Kas güçsüzlüğü	16	2,6
Duyu bozuklukları	26	4,2
Hareket bozuklukları	7	1,1
Baş dönmesi, dengesizlik	38	6,2
Bilişsel fonksiyon bozuklukları	10	1,6
Psikososyal bozukluklar	11	1,8
Senkop öyküsü	22	3,6
Otonom fonksiyon bozuklukları	7	1,1

Takiplerde herhangi bir nörolojik hastalık tanısı almış 35 (%6,19) hasta mevcut idi. Çalışmamızda AAA ile eşlik eden en sık nörolojik hastalık epilepsi tespit edildi. 16 hastada (%2,88) epilepsi mevcuttu. Epilepsiyi ikinci sıklıkla 6 hastada (%1,08) febril konvülsiyon izledi. Bu hastalarda tespit edilen nörolojik hastalıklar aşağıdaki Tablo 4.6.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. : AAA ile izlenen hastalarda tespit edilen nörolojik hastalıkların dağılımı

	n	%
Epilepsi	16	2,88
Febril konvülsiyon	6	1,08
Aseptik/viral menenjit	2	0,36
Serebral vaskülit	2	0,36
Transvers myelit	1	0,18
KİBAS*	1	0,18
Serebrovasküler olay	2	0,36
Hidrocefali	1	0,18
Yürüme bozuklukları	2	0,36
Araknoid kist	1	0,18
Hipoksil spell	1	0,18
CK** yüksekliği	1	0,18

*Kafa içi basınç artışı sendromu, **Kreatin kinaz

Hastalar tanı alma yaşlarına göre kategorize edildi ve yaş gruplarına göre nörolojik semptom gözlenme sıklıkları incelendi. Tanı alma yaşı 5 yaşın altında olan hastalarda nörolojik semptom görülme sıklığı anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$). Tanı alma yaşı 5 ile 10 yaş arasında olan hastalar ile 10 yaşın üzerine olan hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tanı gecikmesi < 2 , $2-5$, > 5 yıl olarak gruplara ayrıldığında ve nörolojik semptom görülme sıklığı bu gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Akrabalık ilişkileri ve aile öyküsü ile nörolojik semptom görülme sıklığı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hastalar mutasyon tiplerine (homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot) göre 3 grupta incelendiğinde mutasyon tipleri ile nörolojik semptom görülme durumu arasındaki ilişki incelendi. Heterozigot mutasyona sahip hastalarda nörolojik semptom görülme durumu diğer mutasyon tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Çalışmamızda en sık gözlediğimiz 8 mutasyon türüne sahip olma ile nörolojik semptom görülme durumu ile arasında ilişki incelendi. En az bir allelde M694V mutasyonu görülen hastalar incelendiğinde 50 hastada (%36,8) nörolojik semptom görüldüğü tespit edildi, en az bir allelde M694V mutasyonu olan hasta grubunda mutasyon olmayanlara kıyasla nörolojik semptom görülme durumu anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). En az bir allelde E148Q mutasyonu olan hastalar incelendiğinde; 46 hastada (%33,8) nörolojik semptom görüldüğü saptandı. En az bir allelde E148Q mutasyon olan hastalarda olmayanlara göre nörolojik semptom görülme durumu anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Diğer mutasyon türleri (V726A, M680I, R202Q, K695R, P369S, R761H) benzer şekilde analiz edildiğinde mutasyon olanlarda olmayanlara göre nörolojik semptom görülme durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. : M694V, E148Q, V726A, R202Q, M680I, P369S, K695R, R761H mutasyonları ile nörolojik semptom görülme durumları dağılımı

	Nörolojik semptom var	Nörolojik semptom yok	p
M694V	50 (%36,8)	257 (%55,7)	<0,001
E148Q	46 (%33,8)	103 (%22,3)	<0,05
V726A	14 (%10,3)	68 (%14,8)	0,236
R202Q	11 (%8,1)	64 (%13,9)	0,1
M680I	15 (%11)	51 (%11,1)	1
P369S	6 (%4,4)	26 (%5,6)	0,732
K695R	6 (%4,4)	15 (%3,3)	0,595
R761H	7 (%5,1)	13 (%2,8)	0,182

Atak sıklığı ve atak süreleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ve gruplara ayrıldığında nörolojik semptom görülme sıklığı ile bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Kolşisin kullanımı ile nörolojik semptom görülme durumunu incelediğimizde kolşisini düzenli kullanmayan hastalar ile düzenli kullanan hastalar arasında nörolojik semptom görülme durumunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Yine benzer şekilde günlük alınan kolşisin dozlarına göre hastalar gruplandırıldığında aralarında nörolojik semptom görülme durumu açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Hastalarda, AAA'ya ek gözlenen komorbid hastalıkların nörolojik semptom görülme durumları ile ilişkisi tek tek incelendi. AAA'ya ek olarak JİA tanısı alan 20 hastanın 9'unda (%6,8) nörolojik semptom gözlemlendi. Kardiyak anomali ve ritim bozukluğu gözlenen 10 hastanın 5'inde (%3,8) nörolojik semptom gözlemlendi. Hem JİA hem de kardiyak anomali ve ritim bozukluğuna sahip olan hastalarda nörolojik semptom görülme durumu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer belirtilen komorbid hastalık gruplarında ise nörolojik semptom görülme durumu açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Nörolojik semptom görülme durumu ile ANA ve HLA-B27 pozitifliği incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$).

Hastaların görüntüleme bulguları incelendiğinde 14 hastada pozitif MRG bulgusu tespit edildi. Sekiz hastada FLAİR ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens lezyonlar mevcuttu. İki hastada araknoid kist mevcuttu. EEG bulguları incelendiğinde 8 hastada epileptiform özellikte EEG bulgusu vardı. Epileptik deşarjlar 2 hastada temporosentral alandan, 2 hastada temporoparietal alandan, 1 hastada ise parietookspital alandan kaynaklanmaktaydı.

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi karın, göğüs veya eklemlerde ağrının eşlik ettiği tekrarlayan ateş ataklarıyla seyreden inflamatuvar yanıt ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın oluşumundan 16. kromozomda bulunan MEFV gen mutasyonlarının otozomal resesif kalıtımı sorumlu tutulmaktadır. Ülkemiz AAA'nın yoğun olarak görülüşü bir ülkedir, prevalansı ise 1/1000'dir. Cinsiyet dağılımı yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda 1/1'e yakındır (11, 147). Çalışmamızda da erkek/kız oranı 1,05/1 bulunmuş; çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Ailevi Akdeniz Ateşinin genetiği incelendiğinde tespit edilen mutasyonlar içerisinde literatürde en sık gözlenen mutasyonlar M694V, M680I, V726A, E148Q olarak belirlenmiştir. Peynircioğlu ve ark. (148) yapmış oldukları çalışmaya göre Türk AAA hastalarında en sık görülen MEFV mutasyonların oranları; M694V için %51,55; M680I için %9,22; E148Q için %3,55; V726A için %2,88; M694I için %0,44 olarak tespit edilmiş ve Türk popülasyonundaki AAA taşıyıcılığı %20 olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte Yalçınkaya, Topaloğlu, Akar, Canpolat, Coşkunpınar ve ark. yaptıkları çalışmalarda da buna benzer mutasyon dağılımları raporlanmıştır (19, 149-152). Çalışmamızda en sık tespit edilen 8 mutasyon varyantı belirlendi. Bunlar içinde M694V mutasyonu %51,5 oranla en fazla sıklıkta saptandı. Bu oran daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumlu olarak gözlemlendi.

Çalışmamızda hastaların fenotipik özellikleri incelendiğinde literatürde daha önce yayınlanmış çalışmaların verileriyle uyumlu olduğu görüldü (153, 154).

Ailevi akdeniz ateşi hastalığı başta eklemler, seröz zarlar, cilt olmak üzere vücudun bir çok sistemini tutabilen sistemik bir hastalıktır. Tutulan sistemler içerisinde santral ve periferik sinir sistemi ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur. Nörolojik bulgular ve AAA arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Canpolat ve ark. (155) 2017'de 104 AAA hastası üzerinde yaptıkları çalışmada 22 hastada (%21) nörolojik belirtiler tespit etmişlerdir. 22 hasta nörolojik hastalıklar açısından incelendiğinde 16 hastada baş ağrısı (%72,7), 6 hastada (%27,3) epilepsi, 2 hastada (%9,1) psödötümör serebri, 2 hastada (%9,1) tremor ve 1 hastada (%4,5) multipl skleroz tespit edilmiştir. Nörolojik belirtileri olan hasta grubunda, olmayan gruba kıyasla M694V homozigot mutasyon görülme oranı daha yüksek bulunmuş

ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Gedalia ve Zamir (80) yaptıkları çalışmada AAA tanısı olan 101 çocuğun 13'ünde nörolojik belirtiler bildirmiştir. On hastada atak sırasında baş ağrısı, ikisinde konvülziyon ve başka bir hastada aseptik menenjit bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların %23,2'sinde nörolojik belirtiler olduğu saptanmıştır. Nörolojik bulguların sıklığının Canpolat ve ark. (155) yaptıkları çalışma ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Epilepsi ile AAA arasındaki ilişki araştırıldığında Mrktchyan ve ark. (156) Ermenistan'da yaptıkları çalışmada 2300 AAA hastası incelenmiş, 12 hastada (%0,5) epilepsi saptanmıştır. Yedi hastada epilepsi tanısı AAA tanısından sonra konulmuş, 5 hastada ise AAA tanısından önce epilepsi mevcut olduğu belirtilmiştir. Bu 5 vakada nöbetlerin antiepileptik ilaçlara dirençli olduğu ve kolşisin tedavisinden sonra ise nöbet sıklığında belirgin azalma olduğu raporlanmıştır. Epilepsi tanısı olan AAA hastalarını genetik yapıları incelendiğinde çoğunda M694V mutasyonu ve şiddetli homozigot genotip taşıyıcıları olduğu belirtilmiştir. Canpolat ve ark. (157) ülkemizde 10742 çocuğu analiz etmiş ve epilepsi prevalansını %0,77 bulmuşlardır. Çalışmamızda AAA hastalarında epilepsi sıklığı %2,88 bulunmuştur. Çalışmamızda AAA hastalarındaki epilepsi sıklığının normal popülasyona göre 4 kat fazla olduğu saptanmıştır. Epilepsi, çalışmamızda nörolojik hastalıklar içerisinde en büyük grubu oluşturmaktadır. Çalışmamızda AAA'ya eşlik eden 16 epilepsi hastası belirledik. Bu hastaların AAA tanı medyan yaşı 7,5; çalışmaya dahil edildiği medyan yaşı 15 olup; çalışmamızın ortalamasına göre daha büyük saptanmıştır. Bu hastaların genetik mutasyon tipleri incelendiğinde baskın olarak 8 hastada en az bir allelede M694V mutasyonu saptanmıştır. Bunun dışında 6 hastada E148Q, 2 hastada V726A, 2 hastada R202Q, 1 hastada M680I ve 1 hastada da K695R mutasyonu saptanmıştır. Hastaların ilk nöbet zamanları incelendiğinde 4 hastada AAA tanısından sonra nöbet geliştiği, 8 hastada AAA tanısından önce nöbet öyküsünün olduğu; 4 hastada ise aynı yıl içerisinde hem ilk nöbetinin görüldüğü hem de AAA tanısı aldığı tespit edilmiştir. Epilepsi ve AAA arasındaki ilişki incelendiğinde AAA'nın epileptogenez riskini kesin olarak arttırdığına dair net bir görüş birliği yoktur ancak AAA gibi inflamatuvar hastalıkların seyrinde görülen kronik inflamasyonun epilepsi gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Epileptogenezin hücresel ve moleküler mekanizmaları net olmasa da fokal veya sistemik düzensiz inflamatuvar süreçlerin anormal nöral bağlantıya ve epilepsinin başlangıcına aracılık eden hiper-uyarılabilir nöronal ağa yol açtığı varsayılmaktadır (82). Romatoid artrit tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada non steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisi süresinin epilepsi gelişimi ile negatif korelasyon gösterdiği, minimal NSAİİ tedavisi alan hastalarda epilepsi gelişme riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, romatoid artrit tarafından indüklenen inflamatuvar sürecin sınırlandırılmasının epileptogenez riskini azalttığını göstermektedir (158). Buna benzer şekilde AAA hastalarında da artmış inflamasyonun epilepsi gelişimini arttırdığı ve bu nedenle epilepsi sıklığının normal popülasyondan daha fazla olmasını açıklayabilir. Çalışmamızda 15 epilepsi tanılı hasta tespit edilmiştir. Hastaların 4 tanesinin AAA tanısından sonra nöbet geçirdiği, 7 tanesinin AAA tanısından önce epilepsi tanısının olduğu, 4 tanesinde ise AAA tanısı ile aynı yıl içerisinde ilk nöbet öyküsünün olduğu görülmüştür.

Çomak E. ve ark. (85) yaptıkları çalışmada febril nöbet sıklığı AAA hastalarında genel popülasyona göre daha yüksek oranda bulunmuştur ayrıca genetik mutasyonlar incelendiğinde ekzon 2 mutasyona sahip olan grupta nöbet sıklığı ekzon 10 mutasyon olan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Canpolat ve ark. (196) yapmış oldukları farklı bir çalışmada febril konvülsiyon için ülkemizdeki prevalansı %4,3 saptanmıştır. Çalışmamızda çocuk AAA hastalarında febril konvülsiyon sıklığı %1,08 saptanmış, genel toplum prevalansından düşük saptanmıştır. Febril konvülsiyon öyküsü olan altı hastanın ikisinde nöbetlerin birden fazla kez tekrarladığı, komplike olduğu gözlenmiştir. AAA hastalarında epilepsi sıklığı yüksek bulunmasına rağmen febril konvülsiyon sıklığında düşük saptanması AAA hastalarının poliklinikte alınan anamnezinde febril konvülsiyon öyküsünün hasta hakkında bilgi veren hasta ebeveynleri tarafından ihmal edilmesi olduğu düşünülmüştür.

Kılıç ve ark. (159) yaptıkları çalışmada AAA ve PFAPA tanısı alan hastalarda febril nöbet görülme sıklığını (AAA/PFAPA:%8,4/%8,6) normal popülasyona göre daha sık bulmuşlardır. Çalışmamızda 6 PFAPA hastası mevcut olup 1 hastada PFAPA'ya febril nöbet hikayesinin eşlik ettiği tespit edilmiştir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında nöbetler veya çeşitli EEG anormallikleri ile ilgili başka raporlar da vardır ancak bu nadir veriler AAA ve nöbetler arasında bir ilişki kurmak için yeterince güçlü bir temel teşkil etmemektedir (9).

Canpolat ve ark. (155) yaptıkları çalışmada en sık görülen nörolojik semptom baş ağrısı (%11,8) olduğu saptanmıştır. Diri ve ark. (160) yaptıkları çalışmada baş ağrısı şikayeti M694V mutasyonuna sahip olmayan hastalarda olanlara kıyasla fazla olduğu ancak AAA tespit edilen hastaların yalnızca %8.1'inde baş ağrısı olması nedeniyle AAA tanısında baş ağrısının yeri olmadığı düşünülmüştür. Coşkun S. ve ark. (161) yaptıkları çalışmada MEFV gen varyasyonları ile migren riski arasındaki ilişki incelenmiştir; bu çalışmada migren ve kontrol grupları arasında MEFV gen mutasyon sıklığı ve allellerin frekansları arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ancak homozigot ve bileşik heterozigot genotip taşıyıcısının frekansları hasta grubunda daha yüksek saptanmış ve buna ek olarak mutasyonlar, hasta ve kontrol grupları arasında ayrı ayrı değerlendirildiğinde, kontrollerde sadece heterozigot E148Q mutasyonu hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda 72 hastada AAA'ya baş ağrısı semptomunun eşlik etmekte olduğu gözlenmiştir. Bu hasta grubunda genotip incelendiğinde heterozigot mutasyonlar baş ağrısı olmayan hastalara göre daha yüksek, homozigot mutasyonlar ise daha az sıklıkta gözlenmiştir. Yirmi beş hastada herhangi bir allelde M694V, 24 hastada ise E148Q mutasyonu baskın olarak tespit edilmiştir.

Kalyoncu ve ark. (72) yaptıkları çalışmada en az 1 MEFV mutasyonuna sahip 4911 hasta incelenmiş, demiyelinizan ve serebrovasküler hastalıkların en sık görülen klinik durumlar olduğu, hastaların %70'inde M694V homozigot mutasyon olduğunu ve bu mutasyonun en çok posterior reversibl ensefalopati sendromu ve serebrovasküler hastalık gözlenen olgularda belgelendiğini tespit etmişlerdir. Akman ve ark. (66) yaptıkları çalışmada kesin MS tanısı olan hastalarda AAA oranı normal popülasyondaki AAA prevalansından 4 kat fazla saptanmıştır. Yahalom ve ark. (162) yapmış oldukları çalışmada AAA hastalarında MS sıklığı genel popülasyondan daha yüksek saptanmış, M694V homozigot mutasyonun AAA hastalarında MS gelişimine yatkınlığa neden olabileceği, mevcut olan MS fenotipini de ağırlaştırabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda hiçbir hastada MS ile AAA birlikteliği saptanmamıştır.

Ailevi akdeniz ateşi ile tekrarlayan periferik fasyal paralizi arasındaki ilişki Yılmaz ve ark. (163) tarafından incelenmiştir, çalışmada bu durumun AAA'ya bağlı serebral vaskülit veya amilodiyoz birikimine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda periferik fasyal paralizi tanısı konulan hasta gözlenmemiştir.

İşitme kaybı ile AAA arasındaki ilişki Salimov ve ark. (164) yaptıkları çalışmada incelenmiş, AAA hastalığının Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Değerleri Üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla çoğu frekansta daha düşük sinyal/gürültü oranları tespit etmişler, AAA hastalarında atak döneminde ataksız döneme kıyasla odyometride işitme eşiklerinin bazı frekanslarda arttığını saptamışlardır. Atak döneminde işitme eşiklerindeki akut değişikliklerin, akut inflamasyonun koklea üzerindeki etkisini düşündürüyor olabileceği; AAA hastalarında işitme test sonuçlarındaki farklılıkların ise tekrarlayan inflamasyon ataklarının koklea üzerindeki kümülatif etkisini göstermekte olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda sadece 2 hastada işitme kaybı izlenmiştir. Bu hastalardan birinde işitme kaybı adenoid hipertrofisi ile ilişkili bulunmuş, adenoidektomi sonrası izlemlerde şikayetleri geçmiş; diğer hastada işitme kaybına eşlik eden baş dönmeleri olması nedeniyle kraniyal MRG istenmiş, sağda geniş ve lateral semisirküler kanal ile füzyone vestibül, solda geniş vestibül, dar lateral semisirküler kanal anomalisi olduğu rapor edilmiş, işitme kaybının Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı tarafından konjenital nedene bağlı olduğu belirtilmiştir.

Tekrarlayan aseptik menenjit ya da diğer adıyla Mollaret menenjiti iki ile beş gün süren tekrarlayan menenjit atakları ile karakterizedir ve spontan iyileşme görülmektedir. HSV-1 veya HSV-2 gibi viral enfeksiyonlar rol oynamakla birlikte AAA gibi otoinflamatuvar hastalıklar da etyolojide gösterilmektedir (165). Bizim çalışmamızda 2 hastada menenjit gözlenmiş; hastaların birinde beyin omurilik sıvısı kültüründe koagülaz negatif stafilokok üremesi saptanmış; izleminde hemofagositik lenfositler tanısı almış; diğer hasta dış merkezde ensefalit, menenjit tanıları almıştır.

Tanı alma yaşları ile nörolojik semptom görülme durumu arasında ilişki sorgulanmış, 5 yaş altındaki grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Yine çalışmamızda hastalık şikayetleri 5 yaşın altında başlayan hasta grubunda tanı

gecikmesinin diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak düşük saptanması; bu yaş grubundaki hastalara daha erken tanı konulması ve tedaviye daha erken başlanmasını sağlamıştır. Erken tedavi kronik inflamasyona bağlı gelişen olumsuz etkileri engellemiştir. Bu grupta nörolojik belirtilerin daha az görülmesi, inflamasyona daha az mağruziyet ile açıklanabilir.

Tedavi edilmeyen AAA hastalarında amiloidin beyin damarlarında birikimine bağlı olarak lobar hemorajiler gelişebilmektedir. Amiloid birikimine bağlı gelişen nöropatiler erişkinlerde en şiddetli görülen nöropati nedenlerinden biridir ve prognozu kötüdür (166). Çalışmamızda tanı gecikmesi ile nörolojik semptom arasında ilişki incelendiğinde korelasyon saptanmamıştır. Bu durum pediatrik hastalarda uzun süren tanı gecikmesi ve bu sebeple amiloid birikimine bağlı olarak amiloid nöropati gelişmesinin genellikle erişkin yaş grubunda gözlemlenmesi olabilir.

Literatürdeki bazı çalışmalarda MEFV mutasyonları ile nörolojik belirtiler ve komorbiditeler araştırılmıştır. Salehzadeh ve ark. (86) 2020 yılında AAA hastalarında nörolojik belirtiler, genotip-fenotip korelasyonu ile ilgili yaptıkları çalışmada hastaları MEFV mutasyonu olan ve olmayan olarak iki gruba ayırmış; grupları nörolojik belirtilerin görülme sıklıkları açısından karşılaştırmışlardır. Çalışmada AAA hastaları arasında nöbet sıklığının genel popülasyondan önemli ölçüde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ancak nörolojik belirtilerden baş ağrısı, parestezi, nefes tutma (hipoksik spell) ve ataksinin MEFV gen mutasyonu negatif hasta grubunda daha yaygın olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda mutasyon tipleri (homozigot, heterozigot, birleşik) ile nörolojik semptom görülme durumu arasındaki ilişki incelenmiş, heterozigot mutasyona sahip hastalarda nörolojik semptom görülme durumu diğer mutasyon tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu mutasyon tipinde (heterozigot) nörolojik semptom görülme sıklığının diğerlerine kıyasla daha yüksek olması yine çalışmamızda en sık gözlenen mutasyon tipinin %59,4 ile aynı heterozigot grubu oluşturması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda en sık gözlenen 8 mutasyon ile nörolojik semptom görülme durumu ile korelasyon incelenmiş; bir allelde M694V mutasyon taşıyan hasta grubunda olmayanlara göre kıyasla nörolojik semptom görülme sıklığı daha düşük

bulunmuş ancak E148Q mutasyonu incelendiğinde ise E148Q mutasyona sahip hastalarda olmayanlara göre sıklık daha yüksek saptanmıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi tedavisi ile nörolojik belirtiler arasında ilişki incelenmiştir. Kolşisin tedavisinin düzenli kullanılmaması nedeniyle meydana gelen kronik inflamasyon süreci ve amiloid birikimine bağlı gelişebilecek nörolojik komorbiditeler nedeniyle kolşisin düzenli kullanımı çalışmamızda sorgulanmıştır. Düzenli kullanım ile nörolojik belirtiler arasında korelasyonu incelemek amacıyla kolşisin tedavisini düzenli kullanan ve düzenli kullanmayan hastalar karşılaştırılmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Kolşisin vücutta böbreklerden ve karaciğerden metabolize edilmektedir ve çocuk hastalarda iyi tolere edilmektedir. Kolşisin net olarak belirlenmiş toksik ve letal doz sınırının olmamasına rağmen antidotunun olmaması, hemodiyaliz yöntemi ile uzaklaştırılamaması kolşisini riskli bir ilaç grubuna sokmaktadır. Özellikle böbrek ve karaciğer yetmezliği öyküsü olan hastalarda standart doz uygulamalarında dahi toksisite gelişebileceğinden kolşisin tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Altıparmak ve ark. (167) yaptıkları bir çalışmada kolşisin tedavisi başlanmasından sonra nöromiyopati gelişen 6 hasta incelenmiştir. İncelenen hastaların 4'ünde böbrek yetmezliği öyküsü mevcut olduğu ve bu hastalarda ilacın terapötik dozlarında toksisite geliştiği; bir hastanın intihar amacıyla yüksek doz kolşisin aldığı, diğer hastanın ise yüksek doz kolşisin ile tedavi gördüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların kolşisin tedavisine bağlı gelişen belirti ve bulguları not edilmiştir. Çalışmamızda hastaların %8,32'sinde kolşisine bağlı yan etki bildirildiği gözlenmiştir. En sık gözlenen yan etki kreatin kinaz yüksekliğinin de eşlik ettiği myopati/myalji olmuştur ve hastaların %3,04'ünde saptanmıştır. Ailevi akdeniz ateşi hastalarının izleminde gözlenebilecek nörolojik bulguların kolşisin yan etkisi nedeniyle de gelişebileceğinden, ilaç kullanımının sorgulanmasının önemini vurgulamaktayız.

Hastaların kolşisin dışında ilaç kullanımları incelendiğinde hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar üzerine yoğunlaşmıştır. Metotreksat tedavisi almakta olan 15 hastanın 9'unda, steroid tedavisi almakta olan 16 hastanın 8'inde, hidrosiklorokin tedavisi alan 3 hastanın 1'inde, mesalazin tedavisi alan 4 hastanın 1'inde, anakinra tedavisi alan 2 hastanın birinde nörolojik belirti saptanmıştır. Bu

grup tedavi alan hastalarda gözlenen yüksek nörolojik bulgu sıklığı bu ilaçların bilinen yan etkilerine ek olarak altta yatan JİA, HSP, SLE vb. romatizmal hastalıklara da bağlı olabilir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının tanısında laboratuvar parametrelerinin yeri olmamakla birlikte tanıya destekleyicidir. Hastaların çoğunda atak anı sırasında CRP, ESH, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarında artış olmaktadır. Çalışmalarda hangi akut faz reaktanının daha önemli ve izlemde daha çok kullanılabilir olduğu konusunda net bir fikir birliği yoktur. Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak akut inflamasyonun göstergeleri olarak kabul edilen CRP, ESH ve fibrinojen düzeyleri atak anı dönemde sessiz döneme kıyasla pozitif olarak korele bulunmuştur ancak nörolojik belirtiler ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Akut gelişen ya da kronik zeminde yer alan intrakranyal patolojiler vücutta çeşitli nörolojik bulgulara yol açabilmektedir. Bu nedenle nörolojik hastalıkların tanısında bu patolojileri tanımlamaya yardımcı olan kranyal görüntülemeler (kranyal bilgisayarlı tomografi (BT), kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), EEG, EMG rutinde sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda özellikle nörolojik hastalığı olan ve nörolojik belirtileri olan hastaların nörolojik tetkikleri kaydedilmiştir. 14 hastada kraniyal görüntülemelerde pozitif bulgulara rastlanmıştır. 8 hastanın MRG'lerinde T2 ve FLAIR ağırlıklı incelemelerde hiperintens olarak izlenen sinyal odakları tespit edilmiştir. Literatürde AAA tanılı erişkin hastalarda serebral amiloid birikimleri, amiloid anjiyopati ve mikrohemorajiler gözlenmektedir. Çalışmamız çocuk hasta grubunu temel aldığından ve görüntülemelerde pozitif bulguları olan hastaların eşlik eden komorbid nörolojik ve inflamatuvar hastalıkları olduğundan bu bulguların AAA'ya bağlı olmadığı, altta yatan hastalıklara sekonder geliştiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle kısıtlılıkları mevcuttur. Ailevi Akdeniz Ateşi ateş yüksekliği; karın, eklem, göğüs ağrısı ve cilt bulguları gibi romatolojik şikayetlerin ön planda olduğu bir hastalık olduğundan poliklinik ziyaretlerinde genellikle bu semptomlar sorgulanmakta, nörolojik belirtiler hasta yakınları tarafından göz ardı edilmekte ve ifade edilmemektedir.

Çalışmamızda nörolojik semptomlar ve hastalıklar AAA hastalarında normal popülasyona göre literatürle uyumlu olarak daha yüksek oranda saptanmıştır; bu

nedenle AAA hastalarında poliklinikte nörolojik öykü ve muayene oldukça önem kazanmaktadır.

Daha küçük yaşlarda nörolojik semptom görülme sıklığının ileriki yaşlara göre az saptanması, bu yaş grubunda tanı gecikmesinin de diğer yaşlara göre az olması erken yaşlarda tanı koymanın ve tedaviye başlamanın önemini vurgulamaktadır. İnflamasyon sürecinin erken yaşlarda baskılanmasının ileride gelişebilecek nörolojik hastalıkları önleyebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız çocuk hastalarda AAA hastalığı ile nörolojik semptom ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi genetik mutasyon tiplerini de göz önünde bulundurarak araştıran en geniş çalışmadır. Çalışmamızda M694V mutasyonu ile nörolojik semptom arasında negatif korelasyon, E148Q ile nörolojik semptom arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuca rağmen özellikle epilepsi olmak üzere nörolojik hastalıklarda ise M694V mutasyonu en sık saptanan mutasyon olmuştur.

Çalışmamız nörolojik semptomların ve hastalıkların AAA hastalarında toplum popülasyonuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hastaların uzun dönem izleminde nörolojik değerlendirmenin önemini vurgulamaktayız.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2010 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında AAA tanısı ile takip edilmekte olan 625 hasta dahil edildi.
2. Cinsiyet ile nörolojik semptom görülme arasında ilişki incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.
3. Hastaların çalışmaya dahil edildiği yaş ortalama $13,02 \pm 5,18$, AAA'ya yönelik şikayetlerinin başlangıç yaşı ortalama $5,12 \pm 3,51$, tanı alma yaşı ortalaması ise $7,27 \pm 3,9$ yıl gözlemlendi.
4. Ortalama tanı gecikmesi 1,73 yıl olarak saptandı. Şikayetleri 5 yaş altında başlayan hasta grubunda tanı gecikmesi diğer yaş gruplarına kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$).
5. Hastaların 51'inde (%9,7) anne ile baba arasında akrabalık ilişkisi, 208'inde (%39,5) ise ailede AAA öyküsü bulunmaktaydı.
6. Hastaların 89'unda (%14,3) homozigot mutasyon, 369'unda (%59,4) heterozigot mutasyon, 163'ünde (%26,2) ise birleşik heterozigot mutasyon mevcuttu.
7. Sekiz mutasyon türünün diğerlerinden daha baskın olduğu gözlemlendi: M694V, E148Q, M680I, R202Q, V726A, P369S, K695R, R761H.
8. En az bir allelde bu mutasyonları içeren hastaların frekans analizleri yapıldığında 314 hastada (%51,5) M694V mutasyonu en fazla sıklıkta saptandı.
9. Hastaların 142'sinde (%23,2) izlemlerinin herhangi bir döneminde nörolojik semptomu mevcuttu.
10. Tüm AAA hastaları incelendiğinde en sık görülen nörolojik semptom 72 hastada (%11,8) tespit edilen baş ağrısı idi, bunu 50 hastada (%8,2) gözlenen kas ağrısı izlemekteydi.
11. Nörolojik hastalık tanısı almış 35 (%6,19) hasta mevcut idi. Çalışmamızda AAA'ya eşlik eden nörolojik hastalıklar içinde en sık 16 hastada (%2,88) ile epilepsi tespit edildi. Epilepsiyi ikinci sıklıkla 6 hastada (%1,08) febril konvülsiyon izledi.
12. Tanı alma yaşı 5 yaşın altında olan hastalarda nörolojik semptom görülme sıklığı anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$).
13. Heterozigot mutasyona sahip hastalarda nörolojik semptom görülme durumu diğer mutasyon tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$).

- 14.** En az bir allelde M694V mutasyonu olan hasta grubunda mutasyon olmayanlara kıyasla nörolojik semptom görülme sıklığı anlamlı olarak düşük ($p<0,05$) saptanırken, en az bir allelde E148Q mutasyon olan hastalarda ise anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).
- 15.** Atak sıklıkları ve atak süreleri ile nörolojik semptom görülme durumu arasındaki ilişkiler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
- 16.** Hastaların %86,8'inin kolşisini düzenli kullandığı, %13,2'sinin düzenli kullanmadığı görüldü ayrıca hastaların %19,8'inin kolşisine ek farklı bir ilaç kullandığı tespit edildi.
- 17.** Kolşisinin düzenli-düzensiz kullanımı ve kolşisin dozları ile nörolojik semptom görülme sıklığı arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
- 18.** Kolşisin kullanmakta olan tüm hastalar incelendiğinde 52 hastadan (%8,32) kolşisine bağlı yan etki bildirildiği görüldü. En sık gözlenen yan etki 19 hastada (%3,04) saptanmış kreatin kinaz yüksekliğinin de eşlik ettiği myopati/myalji idi.
- 19.** Epilepsi hastalarının çalışmaya alındığı medyan yaş 15 idi, tanı yaşı 7,5 idi. Bu grupta en sık M694V mutasyonu gözlemlendi. 4 hastada AAA tanısından sonra nöbet geliştiği, 4 hastada AAA tanısının ve ilk nöbet öyküsünün aynı yıl içinde olduğu; 8 hastada ise nöbetlerin AAA tanısından önce mevcut olduğu gözlemlendi.
- 20.** Hastaların 284'ünde (%49,9) AAA'ya eşlik eden en az bir komorbid hastalık mevcuttu. Hastalıklar içerisinde en sık gözlenen Henoch-Schönlein purpurası idi ve 25 hastada (%4,4) gözlemlendi. Bunu 20 hastada (%3,5) juvenil idiyopatik artrit izledi.
- 21.** Hem JİA hem de kardiyak anomali ve ritim bozukluğuna sahip olan hastalarda nörolojik semptom görülme durumu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).
- 22.** Hastaların atak anında CRP, ESH, fibrinojen, beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı, absolü lenfosit sayısı, NLO, RDW değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Hemoglobin, hematokrit, MPV değerlerinde ise atak anında anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$).
- 23.** ANA tetkikinin 83 hastada (%26,6) pozitif saptandığı, HLA-B27 tetkikinin ise 17 hastada (%17,8) pozitif saptandığı tespit edildi. Nörolojik semptom görülme

durumu ile ANA ve HLA-B27 pozitifliği incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$).

24. Atak süresi 24-48 saat süren grupta subklinik inflamasyon anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Homozigot mutasyona sahip olan hastalarda ve M694V mutasyonuna sahip olan hastalarda subklinik inflamasyon anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

25. Nörolojik semptom ile subklinik inflamasyon arasında ve buna ek olarak CRP, ESH, fibrinojen ile ayrı ayrı ilişki incelendiğinde anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

26. RDW cut-off değeri AAA atak anı için %13,4; AUC 0,636 saptandı. Duyarlılık %73,2; özgüllük ise %49,8 bulundu ($p<0,001$).

27. Hastaların görüntüleme bulguları incelendiğinde 14 hastada pozitif MRG bulgusu tespit edildi. 8 hastada FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens lezyonlar mevcuttu. 2 hastada araknoid kist mevcuttu. EEG bulguları incelendiğinde 8 hastada epileptiform özellikte EEG bulgusu vardı.

KAYNAKLAR

1. Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. Textbook of Pediatric Rheumatology. 7 ed: Elsevier; 2016.
2. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. The New England journal of medicine. 2009;360:2426-37.
3. Zeff AS, Spalding SJ. Autoinflammatory syndromes: fever is not always a sign of infection. Cleveland Clinic journal of medicine. 2012;79:569-81.
4. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. Journal of clinical immunology. 2008;28:73-83.
5. Sav T, Ozbakir O, Kelestimur F, Gursoy S, Baskol M, Kula M, et al. Adrenal axis functions in patients with familial Mediterranean fever. Clinical rheumatology. 2006;25:458-61.
6. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. Arthritis and rheumatism. 2009;61:1447-53.
7. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. The American journal of medicine. 1967;43:227-53.
8. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. The New England journal of medicine. 2001;345:1748-57.
9. Feld O, Yahalom G, Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: published and own experience. Best practice & research Clinical rheumatology. 2012;26:119-33.
10. Livneh A, editor Familial Mediterranean Fever (FMF) and Beyond: . The 4th International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases; 2005; Maryland.

11. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;84:1-11.
12. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European journal of human genetics : EJHG*. 2001;9:553-5.
13. Onen F, Sumer H, Turkey S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22:S31-3.
14. Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, Ozyurt H, Ozyurt B, Yuce S, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatology international*. 2009;29:1307-9.
15. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics*. 1997;17:25-31.
16. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90:797-807.
17. Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Klinik Romatoloji: Deniz Matbaası*; 1999. p. 467-74.
18. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Human mutation*. 2004;24:194-8.
19. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, Tumer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2000;39:67-72.
20. Aldea A, Campistol JM, Arostegui JI, Rius J, Maso M, Vives J, et al. 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? *American journal of medical genetics Part A*. 2004;124a:67-73.
21. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*. 2012;91:337-43.
 22. Tidow N, Chen X, Muller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood*. 2000;95:1451-5.
 23. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *British journal of haematology*. 2009;146:467-78.
 24. Erken E, Erken E. Ailesel Akdeniz Ateşinin Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics*. 2017;10:8-12.
 25. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nature reviews Rheumatology*. 2011;7:105-12.
 26. Wang DQH, Bonfrate L, de Bari O, Wang T, Portincasa P. Familial Mediterranean fever: From pathogenesis to treatment. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*. 2014;5:248.
 27. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103:9982-7.
 28. Erken E. Ailevi Akdeniz Ateşinin genetiği ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2006;2:9-11.
 29. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2006;26:489-96.

30. Bagci S, Toy B, Tuzun A, Ates Y, Aslan M, Inal A, et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2004;23:333-7.
31. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1999;26:890-7.
32. Simsek I, Pay S, Pekel A, Dinc A, Musabak U, Erdem H, et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2007;27:807-11.
33. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2006;33:1089-92.
34. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine*. 1974;53:453-62.
35. Migita K, Agematsu K, Yazaki M, Nonaka F, Nakamura A, Toma T, et al. Familial Mediterranean fever: genotype-phenotype correlations in Japanese patients. *Medicine*. 2014;93:158-64.
36. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28:48-59.
37. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, et al. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *The Journal of rheumatology*. 2010;37:865-9.
38. Bashardoust B. Familial Mediterranean Fever; diagnosis, treatment, and complications. *Journal of nephro pharmacology*. 2015;4:5-8.
39. Beser OF, Kasapcopur O, Cokugras FC, Kutlu T, Arsoy N, Erkan T. Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;56:498-502.
40. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs--a study of 175

- patients and review of the literature. *The Quarterly journal of medicine.* 1986;60:837-47.
41. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* 1997;90:643-7.
 42. Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, Gunes F, Akyurek O, Ozbek M, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish Familial Mediterranean Fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatology international.* 2010;30:911-5.
 43. Cobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2000;310-9.
 44. Schapira D, Ludatscher, R., Nahir, M., Lorber, M., & Scharf, Y. . Severe myalgia in familial Mediterranean fever: clinical and ultrastructural aspects. *Annals of the rheumatic diseases.* 1988;47:80-3.
 45. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with Familial Mediterranean Fever. *The Journal of rheumatology.* 1994;21:1708-9.
 46. Ozturk C, Halicioglu O, Coker I, Gulez N, Sutcuoglu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clinical rheumatology.* 2012;31:493-501.
 47. Peru H, Karagül C, Ertoy Karagöl H, Elmacı A. A Case Of Familial Mediterranean Fever Presenting With Protracted Febrile Myalgia Syndrome. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2008:93-5.
 48. Majeed HA, Al-Qudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with Familial Mediterranean Fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2000;30:138-43.
 49. Majeed HA, Rawashdeh M, El-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HM. Familial Mediterranean Fever in children: the expanded clinical profile. *QJM: An International Journal of Medicine.*, 1999;92:309-18.

50. Rom E, Amarilyo G, Levinski Y, Bilavsky E, Goldberg O, Amir J, et al. Protracted febrile myalgia syndrome treated with pulse of corticosteroids. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2018;47:897-9.
51. Braun-Falco M, Ruzicka T. Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2011;9:232-46.
52. Kanazawa N, Furukawa F. Autoinflammatory syndromes with a dermatological perspective. *The Journal of dermatology*. 2007;34:601-18.
53. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *The Quarterly journal of medicine*. 1990;75:607-16.
54. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int*. 2000;16:72-4.
55. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean Fever. *The Journal of rheumatology*. 2003;30:185-90.
56. Rafiq S, Stevens K, Hurst AJ, Murray A, Henley W, Weedon MN, et al. Common genetic variation in the gene encoding interleukin-1-receptor antagonist (IL-1RA) is associated with altered circulating IL-1RA levels. *Genes and immunity*. 2007;8:344-51.
57. Ben-Zvi I, Livneh A. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 7: 105-112. *Nature reviews Rheumatology*. 2010;7:105-12.
58. Yang XF, Yin, Y., Wang, H. Vascular inflammation and atherogenesis are activated via receptors for PAMPs and suppressed by regulatory T cells *Drug discovery today Therapeutic strategies*. 2008;5:125-42.
59. Keller M, Ruegg A, Werner S, Beer HD. Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion. *Cell*. 2008;132:818-31.

60. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in Familial Mediterranean Fever. *The Journal of rheumatology*. 1997;24:323-7.
61. Akpolat T, Özkaya O, Özen S. Familial Mediterranean Fever, Polyarteritis Nodosa and MEFV Mutations. *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal*. 2013;22:68-71.
62. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Praas M, Livneh A. Increased incidence of Behcet's disease (BD) in familial Mediterranean fever (FMF). *Freund Publishing House*. 1997:148-50.
63. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21:S35-7.
64. Sidi G, Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Pras M, Pras E. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever: Mutation analysis and clinical correlations. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2000;29:174-6.
65. Jacek L. Is MS an inflammatory or primary degenerative disease? 2013;120:1459-62.
66. Akman-Demir G, Gul A, Gurol E, Ozdogan H, Bahar S, Oge AE, et al. Inflammatory/demyelinating central nervous system involvement in Familial Mediterranean Fever (FMF): coincidence or association? *Journal of neurology*. 2006;253:928-34.
67. Unal A, Dursun A, Emre U, Tascilar NF, Ankarali H. Evaluation of common mutations in the Mediterranean fever gene in Multiple Sclerosis patients: is it a susceptibility gene? *Journal of the Neurological Sciences* 2010;294:38-42.
68. Furlan R, Filippi M, Bergami A, Rocca M, Martinelli V, Poliani P, et al. Peripheral levels of caspase-1 mRNA correlate with disease activity in patients with multiple sclerosis; A preliminary study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1999;67:785-8.
69. Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, Brown RH, Dinarello CA. Cytokine accumulations in CSF of multiple sclerosis patients: frequent detection of

- interleukin-1 and tumor necrosis factor but not interleukin-6. *Neurology*. 1990;40:1735-9.
70. Ferrari CC, Depino AM, Prada F, Muraro N, Campbell S, Podhajcer O, et al. Reversible demyelination, blood-brain barrier breakdown, and pronounced neutrophil recruitment induced by chronic IL-1 expression in the brain. *The American journal of pathology*. 2004;165:1827-37.
 71. Cikes N, Bosnic D, Sentic M. Non-MS autoimmune demyelination. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2008;110:905-12.
 72. Kalyoncu U, Eker A, Oguz KK, Kurne A, Kalan I, Topcuoglu AM, et al. Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: a case series. *Medicine*. 2010;89:75-84.
 73. Çetin G, Uygur U, Atilla N, Kadir G, Sayarlioglu M. Changes in cerebral blood flow in patients with familial mediterranean fever. 2017;54:105.
 74. Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, Arslan EB, Kalyoncu U, Sahiner L, et al. Are Familial Mediterranean Fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:2351-3.
 75. Aksu G, Ozturk C, Kavakli K, Genel F, Kutukculer N. Hypercoagulability: interaction between inflammation and coagulation in familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2007;26:366-70.
 76. Demirel A, Celkan T, Kasapcopur O, Bilgen H, Ozkan A, Apak H, et al. Is Familial Mediterranean Fever a thrombotic disease or not? *European journal of pediatrics*. 2008;167:279-85.
 77. Sakakibara R, Koide N, Kishi M, Ogawa E, Shirai K. Aseptic meningitis as the sole manifestation of Behcet's disease. *Neurological Sciences* 2009;30:405-7.
 78. Bir LS, Sabir N, Kilincer A, Celiker A, Erdogan BS. Aseptic meningitis, venous sinus thrombosis, intracranial hypertension and callosal involvement contemporaneously in a young patient with Behcet's disease. *Swiss medical weekly*. 2005;135:684.

79. Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A, Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010;74:1267-70.
80. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatric neurology*. 1993;9:301-2.
81. Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms. 2017;29:1-16.
82. Rana A, Musto A. The role of inflammation in the development of epilepsy. *Journal of Neuroinflammation*. 2018;15.
83. Ertekin V, Selimoğlu A, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. 2005;47:640-4.
84. Sargsyan H. PReS-FINAL-2223: The relationship between FMF, BD and epilepsy. 2013;11:213.
85. Çomak E, Tüfekçi Ö, Kılıçbay F, Isıyel E, Sever AH, Aslanger A, et al. Febrile seizures in children with familial Mediterranean fever: Coincidence or association? *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19:572-6.
86. Salehzadeh F, Azami A, Motezarre M, Nematdoust HR, Ahmadabadi F. Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: a Genotype-Phenotype Correlation Study. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:15-9.
87. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts). *The New England journal of medicine*. 1980;302:1283-92.
88. Joo Kim M BD, Truong L, Ro J. Pathologic Findings of Amyloidosis: Recent Advances. 2019. In: *Amyloid Diseases* [Internet]. IntechOpen. Available from: <https://www.intechopen.com/books/amyloid-diseases/pathologic-findings-of-amyloidosis-recent-advances>.
89. Tóthová C, Nagy O, Kovac G, Janciauskiene S. The use of acute phase proteins as biomarkers of diseases in cattle and swine. 2013;103:138.
90. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17:3458-71.

91. Montoli A, Minola E, Stabile F, Grillo C, Radaelli L, Spanti D, et al. End-stage renal failure from renal amyloidosis of the AA type associated with giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *American journal of nephrology*. 1995;15:142-6.
92. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53:741-5.
93. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in Familial Mediterranean Fever. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56:1706-12.
94. Bilginer Y, Bakkaloğlu A. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel Sayısı*. 2006;8:33-40.
95. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet (London, England)*. 1998;351:659-64.
96. Celikbilek M, Dogan S, Akyol L, Borekci E, Zararsiz G, Kozan M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with familial Mediterranean fever. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2015;29:80-3.
97. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:79-81.
98. Sox HC, Jr., Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med*. 1986;104:515-23.
99. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *The American journal of medicine*. 1985;78:1001-9.
100. Ye RD, Sun L. Emerging functions of serum amyloid A in inflammation. *Journal of leukocyte biology*. 2015;98(6):923-9.

- 101.Kılıç E, Rezvani A, Erek TA, Erman H, Ayhan S, Poyraz E, et al. Romatoid Artritte Nötrofil/ Lenfosit ve Platelet/ Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. *Dicle Medical Journal*. 2016;43:241-7.
- 102.Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133:628-32.
- 103.Dogrueel D, Ekinçi RM, Balci S, Yılmaz M, Altıntaş D. Clinical Importance of Mean Platelet Volume In Children With Family Mediterranean Fever. *Acibadem Universitesi Saglik Bilimleri Dergisi*. 2019;10:589-92.
- 104.E. D, Livneh A. Evaluation of the Current Disease Scoring Systems in Familial Mediterranean Fever. 2015. In: *Familial Mediterranean Fever Rare Diseases of the Immune System [Internet]*. Springer, Cham; [107-18].
- 105.Pras E, Livneh A, Balow JE, Jr., Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with Familial Mediterranean Fever. *American journal of medical genetics*. 1998;75:216-9.
- 106.Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, et al. Evaluation of disease severity in Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:57-64.
- 107.Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH, Polat A, Peru H, Karaoglu A, et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51:743-8.
- 108.Livneh A. Diagnosis. Severity scoring system for paediatric FMF. *Nature reviews Rheumatology*. 2012;8:309-10.
- 109.Kalkan G, Demirkaya E, Ozen S. Severity scoring system for paediatric FMF. *Nature reviews Rheumatology*. 2012;8:621.
- 110.Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of Familial Mediterranean Fever: integrating medical genetics in a dedicated

- interdisciplinary clinic. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2011;13:263-9.
111. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbane A. Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante (Montrouge, France)*. 2004;14:261-6.
112. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40:1879-85.
113. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48:395-8.
114. Laxer RM, Sherry D, Hashkes PJ. Autoinflammatory Syndroms. *Pediatric Rheumatology in Clinical Practice*. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2016. p. 189-207.
115. Cattalini M, Soliani M, Lopalco G, Rigante D, Cantarini L. Systemic and organ involvement in monogenic autoinflammatory disorders: a global review filtered through internists' lens. *Intern Emerg Med*. 2016;11:781-91.
116. Kurtaran H, Karadag A, Catal F, Aktas D. PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. *The Turkish journal of pediatrics*. 2004;46:354-6.
117. Aytugur E, Pekiner FN. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences* 2011;1:65-73.
118. Caventou Pa. *Annales de Chimie et de Physique* 1860. 69-81 p.
119. Goldfinger SE. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. *The New England journal of medicine*. 1972;287:1302.
120. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1974;291:932-4.
121. Simsek B, Islek I, Simsek T, Kucukoduk S, Cengiz K. Regression of nephrotic syndrome due to amyloidosis secondary to familial mediterranean fever

- following colchicine treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15:281-2.
- 122.Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119:e474-83.
- 123.Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in arthritis and rheumatism. Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:341-50.
- 124.Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Current rheumatology reports*. 2008;10:218-27.
- 125.Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96:994-1002.
- 126.Roberge CJ, Gaudry M, de Medicis R, Lussier A, Poubelle PE, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation. IV. Specific inhibition of tyrosine phosphorylation by colchicine. *The Journal of clinical investigation*. 1993;92:1722-9.
- 127.Korkmaz S, Erturan I, Naziroglu M, Uguz AC, Cig B, Ovey IS. Colchicine modulates oxidative stress in serum and neutrophil of patients with Behcet disease through regulation of Ca(2)(+) release and antioxidant system. *The Journal of membrane biology*. 2011;244:113-20.
- 128.Ozkaya N, Yalcinkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2003;22:314-7.
- 129.Majeed HA, Carroll JE, Khuffash FA, Hijaz Z. Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). *J Pediatr*. 1990;116:997-9.

130. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*. 2010;48:407-14.
131. Tong DC, Wilson AM, Layland J. Colchicine in cardiovascular disease: an ancient drug with modern tricks. *Heart (British Cardiac Society)*. 2016;102:995-1002.
132. Gurkan A, Oguz MM, Boduroglu CE, Senel S. Dermatologic Manifestations of Colchicine Intoxication. *Pediatric emergency care*. 2018;34:e131-e3.
133. Colchicine. 2006. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet] [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501213/>.
134. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:387-91.
135. Waugh J, Perry CM. Anakinra: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *BioDrugs*. 2005;19:189-202.
136. Portincasa P. Colchicine, Biologic Agents and More for the Treatment of Familial Mediterranean Fever. *The Old, the New, and the Rare. Current medicinal chemistry*. 2016;23:60-86.
137. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50:1412-9.
138. Blech M, Peter D, Fischer P, Bauer MM, Hafner M, Zeeb M, et al. One target-two different binding modes: structural insights into gevokizumab and canakinumab interactions to interleukin-1beta. *Journal of molecular biology*. 2013;425:94-111.
139. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *The New England journal of medicine*. 2009;360:2416-25.

140. Gul A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:243.
141. Hashkes PJ, Spalding SJ, Hajj-Ali R, Giannini EH, Johnson A, Barron KS, et al. The effect of rilonacept versus placebo on health-related quality of life in patients with poorly controlled familial Mediterranean fever. *BioMed research international*. 2014;2014:854842.
142. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS letters*. 2011;585:3699-709.
143. Umeda M, Aramaki T, Fujikawa K, Iwamoto N, Ichinose K, Terada K, et al. Tocilizumab is effective in a familial Mediterranean fever patient complicated with histologically proven recurrent fasciitis and myositis. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20:1868-71.
144. Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, Sumida K, Mise K, Hayami N, et al. Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by Familial Mediterranean Fever. *Modern rheumatology*. 2016;26:610-3.
145. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, et al. 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 : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2011;17:358-62.
146. Koga T, Migita K, Kawakami A. Biologic therapy in familial Mediterranean fever. *Modern rheumatology*. 2016;26:637-41.
147. Yaşar Bilge Ş, Sarı İ, Solmaz D, Şenel S, Emmungil H, Kılıç L, et al. The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. *Turkish journal of medical sciences*. 2019;49:472-7.

148. Peynircioğlu B, Yılmaz EA. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2006;37:223-9.
149. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Human mutation*. 2000;15:118-9.
150. Topaloglu R, Ozaltin F, Yılmaz E, Ozen S, Balci B, Besbas N, et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:750-2.
151. Canpolat U, Dural M, Aytemir K, Akdoğan A, Kaya EB, Sahiner L, et al. Evaluation of various cardiac autonomic indices in patients with Familial Mediterranean Fever on colchicine treatment. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. 2012;167:70-4.
152. Coşkunpınar E, Özvarnalı A, Çefle K, Palanduz A, Gül A, Öztürk D, et al. Ailevi Akdeniz Ateşinde Moleküler Tanı Deneyimi: MEFV Geninde Sık Görülen Mutasyonlar. *Med Bull Haseki*. 2018;56:42-9.
153. Kazancı E, Korkmaz MF, Arica V, Kurtoglu A. Demographic, clinic, and genetic characteristics in 149 children diagnosed with Familial Mediterranean Fever. 2020;9:241.
154. Duşunsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dundar M. Genotype-phenotype correlation in children with Familial Mediterranean Fever in a Turkish population. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2008;50:208-12.
155. Canpolat M, Gumus H, Gunduz Z, Dusunsel R, Kumandas S, Bayram AK, et al. Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: Results of 22 Children from a Reference Center in Kayseri, an Urban Area in Central Anatolia, Turkey. *Neuropediatrics*. 2017;48:79-85.
156. Mkrtychyan N, Amaryan G, Aghababyan N, Mirzabekyan K, Sarkissian T, editors. *Epilepsy in Armenian children with FMF*. Pediatric Rheumatology; 2013: Springer.

- 157.Canpolat M, Kumandas S, Poyrazoglu HG, Gumus H, Elmali F, Per H. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in Kayseri City Center, an urban area in Central Anatolia, Turkey. *Seizure*. 2014;23:708-16.
- 158.Chang KH, Hsu YC, Chang MY, Lin CL, Wu TN, Hwang BF, et al. A Large-Scale Study Indicates Increase in the Risk of Epilepsy in Patients With Different Risk Factors, Including Rheumatoid Arthritis. *Medicine*. 2015;94:e1485.
- 159.Kilic H, Gurup A, Barut K, Pehlivan E, Sahin S, Adrovic A, et al. Increased frequency of febrile seizures in two periodic fever syndromes: familial mediterranean fever and pfapa syndrome. 2018;77:481.
- 160.Diri N. Bölgemizdeki Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı ile Takip Edilen Çocuk Hastaların Sonuçlarının Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları; 2010.
- 161.Coşkun S, Varol S, Özdemir HH, Çelik SB, Balduz M, Camkurt MA, et al. Association between sequence variations of the Mediterranean Fever gene and the risk of migraine: a case-control study. 2016;12:2225.
- 162.Yahalom G, Kivity S, Lidar M, Vaknin-Dembinsky A, Karussis D, Flechter S, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) and multiple sclerosis: an association study in one of the world's largest FMF cohorts. *Eur J Neurol*. 2011;18:1146-50.
- 163.Yılmaz U, Gülez N, Cubukçu D, Güzel O, Akinci G, Oztürk A. Recurrent peripheral facial palsy in a child with Familial Mediterranean Fever. *Pediatric neurology*. 2013;49:289-91.
- 164.Salimov A, Akyol U, Cildir B, Batu ED, Ozen S. Evaluation of hearing in pediatric Familial Mediterranean Fever patients during attack period and attack-free period. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2019;119:185-92.
- 165.Shalabi M, Whitley RJ. Recurrent Benign Lymphocytic Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43:1194-7.
- 166.Gökçay F, Çelebisoy N. Nervous System and Amyloidosis. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics*. 2008;1:70-7.

167. Altıparmak MR, Pamuk ON, Pamuk GE, Hamuryudan V, Ataman R, Serdengecti K. Colchicine neuromyopathy: a report of six cases. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20:S13-6.

