

Ailevî Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi

Müferet Ergüven, Rüstem Üçel, A. Nurcan Cebeci, Meltem Pelit

Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Pediatri Uzmanları

SUMMARY: Ergüven M, Üçel R, Cebeci AN, Pelit M. (Department of Pediatrics, Ministry of Health Göztepe Training Hospital, İstanbul, Turkey). Demographical, clinical and genetical features and responses to treatment of 120 cases with familial mediterranean fever: single center experience. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 283-290.

Familial Mediterranean fever (FMF) is a hereditary disease characterized by recurrent attacks of fever, peritonitis, pleuritis and/or synovitis. We retrospectively evaluated clinical findings, genetic features and responses to colchicine treatment in 120 children (60 female, 57 male) with FMF from 1999-2004. The diagnosis was based on Tel-Hashomer criteria. Demographic data and genetical features were collected from patient interviews and medical records. Average age was 11.58 ± 4.01 years. Fever was present in 120 (100%) patients, followed by abdominal pain in 112 (93.3%), articular involvement in 78 (65%), chest pain in 27 (22.5%), hepatomegaly in 25 (20.8%), splenomegaly in 22 (18.3%), erysipelas-like erythema in 16 (13.3%) and vasculitis in 12 (10%) patients. Amyloidosis was present in 11 patients (9.1%; 9 girls, 2 boys). Genetic analysis for M694V, M680I and V726A mutations revealed that 42.5% of the patients were homozygous for M694V, 20% were heterozygous for M694V, and 7.5% were compound heterozygous (M694V/M680I), 11.6% of patients had none of the investigated mutations, 41.7% of all patients had consanguinity between the parents. Familial mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease of childhood which is frequently seen in Turkey. Clinical findings and responses to colchicine treatment of Turkish children do not differ from that observed in children of other countries.

Key words: familial mediterranean fever, genetic mutation, clinical features, colchicines.

ÖZET: Ailevî Akdeniz Ateşi (AAA). tekrarlayan ateş ve peritonit, artrit, plörit gibi poliserozıt atakları ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Bu çalışma ile merkezimizdeki AAA'li çocuklarda klinik bulguların dağılımı, genetik özellikleri ve tedaviye yanıtlarının saptanması amaçlanmıştır. 1999-2004 yılları arasında hastanemizin Çocuk Dahiliye Romatoloji Polikliniği'nde izlenen ve Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı alan 120 hasta; retrospektif olarak klinik bulgular, aile anamnezleri ve genetik özellikleri açısından hasta aileleri ile görüşülerek ve tıbbi kayıtlar incelenerek değerlendirildi. Hastaların 63'ü kız, 57'si erkek olup; ortalama yaşları 11.6 ± 4.0 yıldır. Aile öyküsü 53 hastada (%44.2) pozitif. Ateş 120 (%100), karın ağrısı 112 (%93.3), eklem tutulumu 78 (%65), göğüs ağrısı 27 (%22.5), hepatomegali 25 (%20.8), splenomegali 22 (%18.3), erizipele benzer eritem 16 (%13.3), vaskülit 12 (%10) hastada vardı. Amiloidoz %9.1 oranında saptandı (dokuz kız, iki erkek hasta). Eklem tutulumu 40 (%51.2) hastada monoartiküler tipte idi. Yapılan genetik analizler (M694V, M680I, V726A) sonucu hastaların %42.5 inde M694V geni homozigot, %20'inde M694V geni heterozigot, %7.5'inde M694V/M680I birleşik heterozigot, %11.6 normal olarak bulundu. Hastaların %41.7'sinde anne-baba arasında akrabalık vardı. AAA ülkemizde sık görülen, özellikle çocukluk çağında ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Aile öyküsü oranı yüksektir. Ülkemiz çocuklarında görülen AAA'nin klinik bulguları ve tedaviye yanıtları diğer ülke çocuklarından farklılık göstermemektedir.

Anahtar kelimeler: ailevî Akdeniz ateşi, genetik mutasyon, klinik özellikler, kolşisin.

Ailevî Akdeniz ateşi (AAA), özellikle Akdeniz etrafında yerleşim gösteren Sefardim (Sefarad) Yahudileri, Arapları, Türkleri ve Ermenileri etkileyen, fakat dünyanın değişik bölgelerinde de sporadik olarak rastlanabilen kalıtsal bir hastalıktır¹⁻⁶. Hastalık tipik olarak tekrarlayan ateş ve peritonit, artrit, plörit gibi poliserözit atakları ile karakterizedir. Daha seyrek olarak perikardit, orşepididimit, miyozit, menenjit gibi ataklar da görülebilir. Atakların süre ve

Ailevî Akdeniz ateşi AAA için tanı koydurucu fizik muayene bulgusu ve özgün bir laboratuvar testi yoktur. Hastalık geninin tanımlanması tanıya yardımcı olmakla birlikte; esas olarak öykü, karakteristik klinik gidiş ve bu amaçla hazırlanmış Tel-Hashomer kriterleri ile tanı konur (Tablo I)¹⁷.

Kolşisin AAA tedavisinde 1972 yılından beri kullanılmaktadır. Dozu 1.2 mg/m²/gün olarak hesaplanır ve en az 1 mg/gün olarak

Tablo I. Tel Hashomer kriterleri¹⁷

Majör kriterler

Poliserözit ile giden tekrarlayan ateş atakları
Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz
Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterler

Yineleyen ateşli ataklar
Erizipel benzeri döküntü
Birinci derecede akrabada AAA varlığı

Kesin tanı için iki majör veya bir majör, iki minör kriter; muhtemel tanı için bir majör ve bir minör kriter kullanılmaktadır.

sıklığı kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte atak süresi 12-96 saat, sıklığı ise haftada bir ile yılda bir arasında değişebilmektedir. Ataklar genellikle bir ön bulgu vermeden başlar ve tedavi edilmedikçe belirsiz aralıklarla tekrarlar. Hastaların %90'unda belirtiler 20 yaşından, %60'unda ise 10 yaşından önce başlar ve ortalama başlangıç yaşı dördür^{4,5,7,8}. Yaşla birlikte sıklığı giderek azalır^{3,6,7,9}. Erkeklerde kızlara göre 1.1-2.6 oranında daha sık görülmektedir¹⁰.

Hastalık otozomal resesif geçişlidir. Sorumlu gen (MEFV) 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda saptanmış ve 1997 yılında klonlanmıştır¹¹⁻¹⁵. MEFV genindeki beş temel mutasyon (V726A. M694V. M694I. M680I. E148Q) tipik vakalarda AAA mutasyonlarının %74'ünü oluşturmaktadır; tanımlanan mutasyon sayısı otuzu aşmıştır. Klinik bulgular farklı etnik gruplarda değişiklik gösterebildiği gibi, aynı etnik gruba dahil hastaların farklı coğrafi bölgelerde yaşayanlarında da değişik klinik bulgular görülebilmektedir. Örneğin en ciddi komplikasyon olan amiloidozun Avrupa kökenli Yahudiler ile İsrail'de yaşayan Yahudiler arasında görülme sıklığı farklıdır^{13,16}.

verilmelidir. Tedavi ile hastaların %65'inde tam remisyon, %30'unda ise parsiyel remisyon (atak sıklığında azalma ve atakların daha hafif geçmesi) sağlanır^{8,9,18,19}. Tedaviye yanıtı olmayan hastalarda (%5) ilacın yeterli emilemediği, hepatik ve safra yolları atılımının artmış olabileceği ve hastalarda genetik farklılık olabileceği düşünülmektedir^{8,9,20}.

Bu çalışmada tek merkezde AAA tanılı 120 adet Türk çocuğunun demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedavi yanıtları sunulmuştur.

Materyal ve Metot

Çalışmaya 1999-2004 yılları arasında İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Çocuk Romatoloji Polikliniğinde izlenen ve Tel-Hashomer Kriterleri'ne göre AAA tanısı alan 120 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları hasta aileleri ile yüz yüze görüşülerek ve tıbbi kayıtlar incelenerek değerlendirildi. Hastaların ülkemizde en sık rastlanan üç MEFV mutasyonuna yönelik genetik analizleri (M694V, M680I ve V726A) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Moleküler Onkoloji Bilim Dalı'nda yapıldı.

Hastaların MEFV geninin 10. eksonu en sık görülen üç mutasyon açısından PCR-ARMS yöntemi ile incelendi. Önce hastaların periferik kan lenfositlerinden standart yöntemle göre DNA ekstraksiyonu yapıldı. MEFV geninin 10. eksonunu alacak şekilde iki primer seti kullanılarak (f: 5' GAGGTGGAGGTTGGAGACAA 3'. r: 5' TCCTCCTCTGAAATCCATGG 3') polimeraz zincir reaksiyonu gerçekleştirildi. PCR ürünleri agaroz jel elektroforezi ile denetlendi. AAA gen mutasyonlarından her birinin normal veya değişmiş dizinini selektif olarak çoğaltmak için yapılan normal ve değişmiş ARMS primerleri ile DNA genomları çoğaltılarak mutasyonlar saptandı.

Hastalığın başlangıcındaki klinik bulguları, başlangıç bulgusu ve bu sıradaki yaşı değerlendirildi. Tanı konulduğu sıradaki yaşı ise tanı yaşı olarak kabul edildi. 38° C üzerindeki vücut sıcaklığı ateş, karın ağrısı peritonit, göğüs ağrısı plörit olarak kabul edildi. Eklemlerdeki şişlik, kızarıklık, ağrı,

yaş 5.5 ± 2.9 yılı. Kızlarla erkekler arasında başlangıç açısından belirgin bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo II'de hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı gösterilmiştir. Hastaların kliniğimizde tanı konulduğu yaş 8.2 ± 3.2 yıl olarak tespit edildi. Kız ve erkekler arasında tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$, Tablo II).

Hastaların 50'sinde (%41.7) anne ve baba arasında akrabalık olduğu tespit edildi. Bunlar arasında 27 hastada (%22.5) birinci derece akrabalık, 23 (%19.2) hastada iki veya daha ileri derecede akrabalık var idi.

Çalışmaya katılan 120 hastanın 53'ün (%44.2) ailesinde başka bir AAA hastası saptandı. Bunların 30'u (%25) birinci derece akraba, 15'i (%12.5) ikinci derece akraba, beşinci (%5.0) üçüncü derece akraba idiler. Altmış yedisinde (%55.8) ise ailede başka AAA'lı hasta yoktu; ancak beş (%4.2) hastanın aile bireylerinde şüpheli apendektomi hikayeleri vardı. İki hastanın ikiz kardeşlerinde AAA saptandı.

Tablo II. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı

Cinsiyet	n	%	Yaş (yıl)	Hastalık başlama yaşı (yıl)	Tanı yaşı (yıl)
Kız	63	52	11.4 ± 3.9	5.8 ± 2.9	8.4 ± 3.3
Erkek	57	48	11.6 ± 4.1	5.1 ± 3.0	8.1 ± 3.0
Toplam	120	100	11.6 ± 4.1	5.5 ± 2.9	8.1 ± 3.2

Ortalama \pm standart sapma.

fonksiyon kaybı artrit olarak değerlendirilip tutulan eklem sayısı, artrit süresi, sekel olup olmadığı da kaydedildi.

Semptomların süresi ve sıklığı gün olarak kaydedildi. Hastalara Henoch-Schönlein purpurası (HSP) tanısı 1990 HSP tanı kriterlerine göre konuldu. Hastaların tedavisinde günlük doz 1 mg'dan az olmamak şartıyla günlük 1.2 mg/m² dozundan kolşisin kullanıldı.

Çalışma sırasında elde edilen verilerin toplanmasından sonra; veriler Fisher "exact" khi-kare. Yates khi-kare yöntemleri ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların çalışmaya alındıkları sıradaki yaşları 3-21 yaş arasında idi. Tüm hastaların tanıları 18 yaşın altında konulmuştu. Hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama

Altı hastanın ikisinin annesi, ikisinin babası, birinin amcası, birinin ise teyzesinin böbrek yetmezliğinden eksitus olduğu öğrenildi.

Hastalarımızın klinik bulguları incelendiğinde; ataklar sırasında tüm hastalarda ateş vardı (en kısa 12 saat, en uzun 10 gün). Atakların arası en kısa 15 gün, en uzun ise 365 gün olarak kaydedildi. Ateşli ataklar sırasında bir hasta febril konvülsiyon geçirdi.

Karın ağrısı 112 hastada (%93.33) görüldü. Kız ve erkek hastalar arasında karın ağrısı görülme sıklığı açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Eklem tutulumu 78 hastada (%65) gözlemlendi. Eklem tutulumu olan hastaların 30'unda (tüm hastaların %25'i) sadece artralji, 48 hastada (tüm hastaların %40'ı) ise artrit bulguları saptandı. Hastalarda eklem tutulumu daha çok monoartiküler tipte (%55.1) görüldü. %44.9 hastada birden fazla eklem tutulumu vardı. En

çok etkilenen eklem ayak bileği idi (36 hasta, %46.1), bunu diz (30 hasta, %38.4), kalça (sekiz hasta, %10.25), omuz (iki hasta, %2.56) ve el bileği (2 hasta, %2.56) eklemleri izledi. Kızlar ve erkekler arasında eklem tutulumu açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Saptanan en kısa eklem tutulum sıklığı 10 günde bir, en uzun süre ise 365 günde birdi. Hastalardaki eklem tutulum süresi ortalama 4.2 ± 4.3 gün olarak tespit edildi. İzlemlerimiz süresince hiçbir hastada sekel gözlenmedi.

Göğüs ağrısı hastalığın gidişinde 27 hastada (%22.5) klinik bulgu olarak gözlemlendi. Kız ve erkek hastalar arasında göğüs ağrısı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). AAA'lı hastaların izlemleri sırasında bazen artrite eşlik eden bazen tek başına ayrı bir klinik bulgu olarak ortaya çıkan erizipel 16 hastada (%13.3) eklem bölgeleri üzerinde gözlemlendi. Kız ve erkek hastalar arasında erizipele benzer döküntü görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Erizipeli olan hastaların sekizinde (%50) eklem tutulumu da aynı zamanda saptandı. Erizipeli olan hastalarda eklem tutulumu sıklığı açısından anlamlı bir artış saptanmadı ($p>0.05$).

On iki hastada vaskülit saptandı. Bunlardan 10 (%8.3) hastada Henoch-Schönlein purpurası, iki hastada ise (%1.6) uzamış febril miyalji vardı. Vaskülitli saptanan hastaların yedisi kız (%58), beşi erkek (%42) idi. Kız ve erkekler arasında HSP görülmesi açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

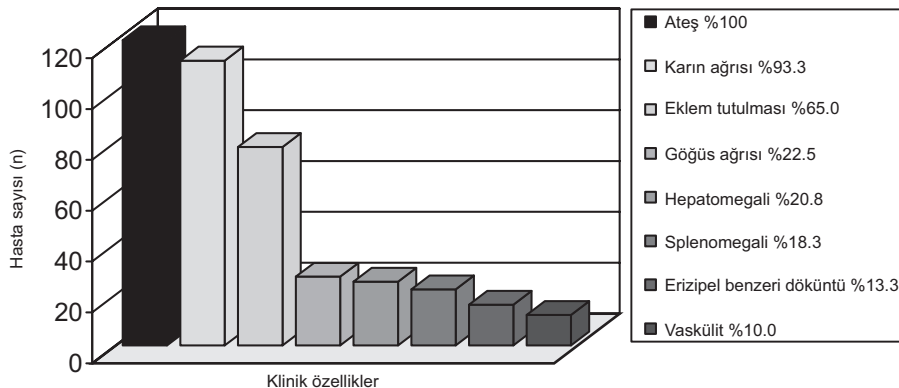
Alevî Akdeniz ateşi hastaların ilk başvuru ve izlem sırasında 25'inde (%20.8) hepatomegali saptandı. Boyutu ortalama 2.0 ± 1.2 cm olarak ölçüldü. Hastaların 22'sinde (%18.3) ilk

başvuru ve takipleri sırasında splenomegali saptandı ve ortalama 1.3 ± 1.0 cm olarak ölçüldü. Kız ve erkekler arasında splenomegali görülmesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (16 kız hasta altı, erkek hasta; $p>0.05$). Eklem tutulumu olanlar ile eklem tutulumu olmayanlar arasında hepatosplenomegali görülmesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Şekil 1'de AAA'lı hastalarımızın klinik özellikleri özetlenmiştir. (Şekil 1).

Çalışmamızda 11 hastada (%9.1) amiloidoz saptandı. Amiloidozlu hastaların dokuzu kız, ikisi erkekti. Kızlarda erkeklere oranla amiloidoz belirgin olarak artmış sıklıktaydı ($p<0.0001$). Amiloidozlu hastalarda AAA başlangıç yaşı ortalama 5.0 ± 2.4 yaş idi. Proteinüri başlangıç yaşı en küçük 2.5, en büyük 14 yaş idi. Dört (amiloidozlu hastaların %36.6'sı) hastada hepatomegali ve splenomegali beraber saptandı. Amiloidozsuz hastalarda hepatomegali %16.5 iken, amiloidozlu hastaların %63.6'sında hepatomegali saptandı. Splenomegali de amiloidozsuz 109 hastanın 16'sında saptanırken (%14.7), amiloidozlu hastalarda bu oran %54.5 (altı hasta) idi. Amiloidozlu hastalarda amiloidozu olmayan hastalara göre hepatomegali ve splenomegali artmış sıklıkta saptandı ($p<0.05$).

Ailevî Akdeniz ateşi tanısıyla izleme alınan hastalardan ülkemizde en sık rastlanan üç MEFV gen mutasyon analizi yapıldı. Mutasyonların 72'si (%60) homozigot ve birleşik heterozigot, 34'ü (%28.33) heterozigot idi; 14 hastada (%11.6) mutasyon saptanmadı (Tablo III).

Hastalarımızın tedaviye başlamadan önceki laboratuvar verileri incelendiğinde; lökosit sayısı ortalama $9885\pm 4513/\text{mm}^3$ tespit edildi.



Şekil 1. Hastalarımızın klinik özellikleri

Tablo III. Hastalarının mutasyon analizi sonuçları

Mutasyon tipi	Hasta sayısı (n)	%	
Homozigot	M694V/M694V	51	42.5
	M680I/M680I	3	2.5
	V726A/V726A	3	2.5
Birleşik heterozigot	M694V/M680I	9	7.5
	M694V/V726A	6	5.0
Heterozigot	M694V/-	24	20.0
	V726A/-	6	5.0
	M680I/-	4	3.33
-/-	14	11.6	

Lökosit sayısı 24 hastada (%20) 12000/mm³'ün üstünde bulundu. Tedaviye başlamadan önce bakılan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ortalama 58.3±36.5 mm/saat olarak hesaplandı. ESH 90 hastada (%75) 30 mm/saat'in üzerinde idi. On amiloidozlu hastada ESH 30 mm/saat'in üzerinde idi. Üç (amiloidozlu hastaların %27.3'ü) hastada lökosit sayısı 12000/mm³'ün üzerinde saptandı. Amiloidozu olmayan hastaların ortalama lökosit sayısı 9375±3215/mm³ iken, amiloidozu olan hastaların ortalama lökosit sayısı 14936±3979/mm³ olarak bulundu (p=0.001). Ortalama ESH amiloidozsuz hastalarda 54.0±30.3 mm/saat, amiloidozlu hastalarda 94.5±31.7 mm/saat idi (p=0.002). Ortalama lökosit sayısı ve sedimentasyon hızı amiloidozlu hastalarda, diğer hastalara göre artmış olarak saptandı.

Eklem tutulumu olan 23 (eklem tutulumu olan hastaların % 79'u) hastada ESH 30 mm/saat'in üzerinde (ortalama 78.8±3.7 mm/saat) saptandı. Bu, eklem tutulumu olmayan hastalara göre (ortalama 17.6±10.4 mm/saat) anlamlı olarak yüksekti (p<0.05). Eklem tutulumu olan altı hastada (eklem tutulumu olan hastaların %20'si) lökosit sayısı 12000/mm³'ün üzerinde bulundu. Eklem tutulumu olmayan hastalara göre bir fark yoktu (p>0.05).

Tedaviye tam yanıt (tedavi ile bir yıl boyunca hiç AAA atağı geçirilmemesi) 48 hastada (%40) görüldü. Kısmî yanıt (bir yıl tedaviye rağmen yakınmaları tamamen düzelmeyen; fakat atak süresi, sıklığı ve şiddeti azalan) 64 hasta (%53.30) vardı. Tedaviye rağmen ataklarının süresi, sıklığı ve şiddetinde azalma olmayan sekiz hasta (%6.60) vardı. Tedaviye yanıt

alınamayan hastalar tekrar değerlendirildiğinde ilacı düzenli kullanmadıkları ve kontrollerine düzenli gelmedikleri tespit edildi. Kullanılan kolşisin dozu ortalama 1.2±0.3 mg/gün idi. Hastalarda tedaviye yanıt ortalama 35.2±45.0 günde oluştu. Kolşisin sonrası nöbet aralığı ise ortalama 45.3±42.6 gündü. Kolşisin sonrası nöbet aralığı anlamlı düzeyde uzamıştı. Kolşisin sonrası nöbet süresi, tedaviye başladıktan sonra ortalama 1.2±1.4 gündü. Kolşisin tedavisi sonrası nöbet süresi anlamlı olarak azalmıştı (p<0.001). On bir hastada (%9.2) kolşisinin yan etkisi tespit edildi. Bunlardan dokuz hastada (%7.5) ishal, bir hastada lökopeni (%0.8), bir hastada saç dökülmesi (%0.8) görüldü. İshal gelişen hastalarda önlem olarak ilaç dozu azaltıldı ve uygun diyetle geçildi. İshaller ortalama bir hafta içinde düzeldi. Lökopeni, geçici lökopeni idi; hastamızda 10 günde kendiliğinden düzeldi.

Tartışma

Çalışmamızda elde edilen veriler diğer çocuk AAA çalışmaları ile uyum göstermektedir. Ayrıntılı karşılaştırma Tablo IV'te gösterilmiştir. Hastalarımızın %55'inde hastalık 0-4 yaş arasında, %84'ünde 10 yaşından önce başlamıştır. Bu nedenle AAA çocukluk çağı hastalığı olarak kabul edilmelidir. Hastalık başlangıç yaşı ile tanı yaşı arasındaki 3.5 yıllık zaman farkı ise hastalığın halen hekimler tarafından iyi tanınmadığını göstermektedir. (Tablo IV).

Hastalarımızın çalışmada saptanan klinik bulguları daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir^{1,2,4,5,10}. Bildirilen

Tablo IV. Hastalarımızda saptanan klinik bulguların diğer çocuk serileri ile karşılaştırılması

Özellikler	Majeed ve Barakat ⁵	Gedalia ve ark. ⁴	Arısoy ve ark. ⁷	Kendi serimiz
Etnik köken	Arap	İsrail	Türk	Türk
Vaka sayısı	88	101	198	120
Başlangıç yaşı (yıl)	4.9	4	4.3	5.5
Aile öyküsü (%)	52	74	47	44
Kız/Erkek (n/n)	49/39	55/46	101/97	63/57
Ateş (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Peritonit (%)	85.0	90.0	96.0	93.3
Plörit (%)	33.0	23.0	23.0	22.5
Eklem tutulumu (%)	50.0	87.0	64.0	65.0
Döküntü (%)	16.0	34.0	29.0	13.3
Henoch-Schönlein purpurası (%)	-	8.9	9.5	8.3
Poliarteritis nodozo (%)	-	-	1	-
Splenomegali (%)	14.0	57.0	42.0	18.3
Amiloidoz (%)	2.2	2.9	7.0	9.1

çalışmalarda ateş bazı hastalarda görülmemesine karşın bizim tüm hastalarımızda görüldü. Karın ağrısı ikinci sıklıkta, eklem tutulumu ise üçüncü sıklıkta saptanan klinik bulgularıdır.

Çalışmamızda eklem tutulumunun AAA'lı hastaların dördünde (%3.3) başlangıç döneminde tek bulgu olarak ortaya çıkabileceği görüldü. Bu nedenle nedeni açıklanamayan, belirgin bir hastalık grubuna yerleştirilemeyen, tekrarlayan ve sekelsiz iyileşen artritlerin ayrıncı tanısında AAA mutlaka düşünülmelidir.

Ailevî Akdeniz ateşinin AAA'nin gidişi sırasında vaskülit sıklığının arttığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur^{17,21-23}. HSP, AAA'nin gidişi sırasında bazen ilk klinik bulgu olarak ortaya çıkmakta, belirli bir süre sonra AAA'nin klasik bulguları görülebilmektedir. Bu çalışmada HSP'li hastaların yedisinde HSP bulguları AAA klinik bulgularından önce ortaya çıkmış ve AAA tanısı daha sonra konulmuştu. AAA'nin diğer vaskülit bulguları ile beraber görülmesi nedeniyle HSP, poliarteritis nodoza ve uzamış febril miyalji tanılı hastaların gidişi sırasında da AAA'nin ortaya çıkabileceği ya da tam tersi AAA'nin gidişi sırasında bu vaskülitlerin oluşabileceği unutulmamalıdır.

Ailevî Akdeniz ateşinde tanı koydurucu fizik muayene bulgusu yoktur, fakat splenomegali önemli bir muayene bulgusudur. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde splenomegalinin bulunabileceğini bildirmektedir^{1,2,7}. Bu

çalışmada splenomegali, daha önceki çalışmalara göre düşük oranda saptandı. Bu durum çalışmanın kesitsel yapılması ve hastaların çoğunun uzun süredir kolşisin tedavisi altında olması ile açıklanabilir. Vaskülitli ve eklem tutulumlu hastalarda splenomegali görülme sıklığı diğer AAA'lı hastalardan farklı değildi. Amiloidozlu hastalarda ise splenomegali görülme sıklığı diğer AAA'lı hastalardan anlamlı olarak farklı idi ($p<0.05$). Bu nedenle splenomegali amiloidozlu hastalarda önemli bir klinik bulgu olarak belirtilebilir ayrıca AAA'de splenomegalinin ayrıntılı olarak incelenmesi de gerekmektedir. Erizipel benzeri eritem de hastalığın önemli fizik muayene bulgularından birisidir^{1,2,4,5,10}. Çalışmamızda erizipel benzeri eritemin diğer klinik bulgulara eşlik edebileceği saptandı.

Ailevî Akdeniz ateşi AAA tanısı için günümüzde Tel-Hashomer kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlerin daha geliştirilmiş bir şekli olan yeni tanı kriterleri ise 1997 yılında tanımlanmıştır¹⁷. Erişkinler için tanımlanan bu yeni kriterlerin mutlaka çocukluk çağı AAA için doğrulanması gerekmektedir.

Kolşisin tedavisi sonrası 48 hastada (%40) klinik bulgular tamamen kaybolmuş iken, 64 hastada (%53.3) atak süresi, sıklığı ve şiddeti azaldı ($p<0.05$). Kolşisin tedavisine yanıt vermeyen sekiz hastanın (%6.6) ise ilacını düzenli kullanmadığı ve kontrollerine düzenli gelmedikleri tespit edildi. Bu nedenle kolşisin tedavisinin etkili bir tedavi olduğu kesindir.

Amiloidoz ülkemizde yapılan diğer çalışmalara yakın bir oranda (%9.1) bulundu²⁴⁻²⁶. Tedavi sırasında amiloidoz gelişen hasta yoktu. Amiloidozun ortaya çıkması ile AAA'nın başlama yaşı, atakların sıklığı ve süresi arasında ilişki kurulamamıştır^{27,28}. Çalışmamızda da benzer şekilde AAA'nın başlama yaşı, atakların sıklığı ve süresi. amiloidozun ortaya çıkması arasında ilişki kurulamadı. Amiloidozlu hastalarda belirgin bir kız üstünlüğü vardı, bu durum ülkemizden yayınlanan seriler dışında diğer çocukluk çağı AAA serileri ile uyumlu idi^{1,4,5,29}. Tüm hastalarımızda amiloidoz fenotip 1 tablosunda (klasik klinik tablo ile birlikte amiloidozun bulunduğu durum) ortaya çıktı. Üç hastada tedavi ile amiloidoz geriledi ve proteinüri tamamen kayboldu. Diğer hastalarda ise amiloidozun ilerlemesi durdu.

Çalışma grubunu oluşturan hastaların bir kısmında aile öyküsü pozitif iken, hiç aile öyküsü olmayan vakalar da vardı (%58.2). Bu sonuç diğer çalışma sonuçları ile uyumluydu. Hastalarımızda akraba evliliği oranı %41.7 idi. Bu sonuç hizmet verdiğimiz hasta nüfusun sosyokültürel ve ekonomik özelliklerinin toplumun diğer kesimlerinden düşük olması ile ilgili olabilir. Ayrıca hastaların köken aldıkları bölgeler açısından ülkemizde akraba evliliğinin en yoğun olduğu bölgelerden geliyor olmaları ile de açıklanabilir. Bu durum aynı zamanda AAA bakımından pozitif aile öyküsünün yüksekliği (%44.2) ile de uyumluydu.

Çalışmaya alınan hastalar en sık görülen üç gen mutasyonu açısından taranmışlardır. Hastaların 72'si (%60) homozigot ve birleşik heterozigot. 34'ü (%22.33) heterozigot ve 14'ü (%11.6) normal bulundu. Bu sonuçlar benzer çalışmalar ile uyumlu idi³⁰.

Yakın zamanda ülkemizden çok merkezli, geniş hasta popülasyonlu bir çalışma bildirilmiştir³¹. İki ile 87 yaş arası toplam 2838 AAA hastasının incelendiği bu çalışmada; hastalık başlangıcının 18 yaş altında olduğu hastalarda artrit, artralji, myalji ve erizipel benzeri döküntüye anlamlı olarak daha sık rastlandığı belirtilmiştir. En sık rastlanan mutasyon M694V olup, araştırmacılar Türk AAA hastalarında yüksek vaskülit ve amiloidoz sıklığına dikkat çekmişlerdir. Bizim tek merkezde çocuk hasta grubunda yaptığımız çalışmamızda genetik analiz ve klinik bulgular yönünden benzer sonuçlar bulunmuştur.

Sonuç olarak; AAA ülkemizde sık görülen. özellikle çocukluk çağında ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.

Ülkemiz çocuklarında görülen AAA'nın klinik bulguları diğer ülke çocuklarından farklılık göstermemektedir.

KAYNAKLAR

1. Saatci Ü, Özen S, Özdemir S, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-623.
2. Barakat M, Karnik AM, Majeed HA, Sobki NIa, Fenech FF. Familian Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs-a study of 175 patients and review of the literature. *Quarterly J Med* 1986; 233: 837-847.
3. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 540-544.
4. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheum* 1992; 19 (Suppl):1-9.
5. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 633-641.
6. Armenian HK, Shaar KH. Epidemiologic observation in familial paroxysmal polyserositis. *Epidemiologic Rev* 1986; 8: 106-116.
7. Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, Yazıcı H, Özdoğan H. Clinical features of childhood familial Mediterranean fever proceedings book. Tel Aviv Freund Publishing House Ltd. 1997; 169-172.
8. Arısoy N, Sever L. Ailevi Akdeniz Ateşi: dünya, ülkemiz ve çocuklar açısından konuya bakış. *Klinik Gelişim* 1991; 4: 930-935.
9. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 612-627.
10. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-253.
11. Aksentiyevich I, Pras E, Gruberg L, Shen Y. Sutherland G. Refined mapping of the gene causing familial Mediterranean fever. by linkage and homozygosity studies. *Am Hum Genet* 1993; 53: 451-461.
12. Fischel-Ghodsian N, Bu X, Prezant TR, et al. Regional mapping of the gene for familial Mediterranean fever on human chromosome 16p13. *Am J Med Gen* 1993; 446: 689-693.
13. Pras E, Aksentiyevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1992; 326: 1509-1513.
14. The International FMF Consortium. Ancient missense mutation in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
15. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrine gene. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 92-97.
16. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989; 34: 168-172.

17. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-1885.
18. Ben-Cherit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-664.
19. Zemer D, Livneh A, Danon YL. Long term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 973-977.
20. Ben-Cherit E, Scherrman JM, Zylber-Katz E, Levy M. Colchicine disposition with familial Mediterranean fever with renal impairment. *J Rheumatol* 1994; 21: 710-713.
21. Saatci Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 81: 705-706.
22. Amit M, Guedj D, Wysenbeek AJ. Expression of rheumatoid arthritis in two ethnic Jewish Israeli groups. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 69-72
23. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheum* 1992; 21: 1708-1709.
24. Özyılkan B, Şimşek H, Telatar H. Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. *Am J Med* 1992; 92: 579-580.
25. Özdoğan H. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Europe* 1994; 23: 145-147.
26. Akkuş S, Çalışkan S, Kasapçopur Ö ve ark. Ailesel Akdeniz ateşinde renal tubuler fonksiyonlar. 35. Ulusal Kongresi. 19-23 Mayıs 1999. Ankara. Özet Kitabı 1999; S21: 385.
27. Schattner A, Lachmi M, Edlan K, et al. Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. *Am J Med* 1991; 90: 434-438.
28. Saatci U, Özdemir S, Özen S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N. Serum concentration and urinary excretion of beta-2 microglobulin and microalbuminuria in familial Mediterranean fever. *Arch Dis Child* 1994; 70: 27-29.
29. Ludomirsky A, Passwell J, Boichis H. Amyloidosis in children with familial Mediterranean fever. *Arch Dis Child* 1981; 56: 464-467.
30. Gül A. Ailevi Akdeniz Ateşi Genetiği. 40. Türk Pediatri Kongresi Kitabı 2004 Sayfa 77.
31. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 1-11.