

# AFYONKARAHİSAR BÖLGESİNDE AİLESEL AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE GENETİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF DEMOGRAPHIC, CLINICAL, LABORATORY AND GENETIC CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN AFYONKARAHİSAR REGION

Ebru ELMAS<sup>1</sup>, Ayşegül BÜKÜLMEZ<sup>1</sup>, Muhsin ELMAS<sup>2</sup>, Gülay DEMİRCİN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

<sup>3</sup>TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A. D. Çocuk Nefrolojisi ve Romatolojisi Kliniği

### ÖZET

**AMAÇ:** Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan, çoğu kez ateş yüksekliğinin eşlik ettiği periton, sinovya, plevra ve nadiren de perikardın tutulduğu ve kendi kendine iyileşen akut inflamasyon atakları ile ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu çalışmada Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde izlenen AAA'li çocukların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmek, genotip dağılımlarını ve genotip-fenotip ilişkilerini incelemek, bölgesel farklılık olup olmadığına bakmak, bu konuda bölgedeki hekimleri bilgilendirerek AAA'li hastaların daha kolay ve geç kalmadan tanımlanmasını sağlamak ve bölgede AAA'ne bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmaya kliniğimize başvuran, Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı alan 100 hasta alındı. Hastaların retrospektif olarak demografik, klinik, laboratuvar ve genetik bulguları incelendi ve genotip-fenotip ilişkisi araştırıldı.

**BULGULAR:** Hastaların kız/erkek oranı 1.5/1 olarak bulundu. Hastaların çalışmaya alındıkları sıradaki yaş ortalaması 10.74±4.06 yıl idi. Hastaların %33'ünde anne-babaları arasında akrabalık vardı. En sık görülen klinik bulgular ateş (%88), karın ağrısı (%84), eklem ağrısı (%77), myalji (%45), baş ağrısı (%42), artrit (%36), göğüs ağrısı (%33) olarak saptandı. En sık saptanan mutasyon homozigot M694V mutasyonu olup bunu sırasıyla heterozigot M694V, birleşik heterozigot M694V/M680I, birleşik heterozigot M694V/M694I, birleşik heterozigot M694V/V726A, homozigot V726A, homozigot M680I, heterozigot E148Q, birleşik heterozigot M694V/E148Q mutasyonları izledi.

**SONUÇ:** AAA heterojen bir hastalık grubu olup, hastalığın şiddeti ve seyri değişkenlik gösterebilmektedir. Sonuçlarımız genel olarak ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Tanısı ön planda klinik olarak konulan ancak şüpheli durumlarda genetik olarak desteklenmesi gereken bu hastalık konusunda hekimlerin geliştirilmiş eğitim programları ile bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Ailesel akdeniz ateşi, Tekrarlayan ateş, Karın ağrısı

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disease that occurs with recurrent episodes of self-healing acute inflammatory attacks of peritoneum, synovial, pleura, and rarely pericardium, often accompanied by a high grade fever. In this study, we evaluated the demographic, clinical and laboratory findings of children with FMF, who were followed up in Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine Child Health and Diseases outpatient clinic in order to examine the genotype distributions, genotype-phenotype relationships, and to investigate the presence of regional difference, it was aimed to inform the physicians in the region about the disease in more details providing the diagnosis without delay and to reduce the morbidity and mortality due to FMF in the region.

**MATERIAL AND METHODS:** In this study, 100 pediatric patients who were admitted to our clinics and diagnosed to have FMF were included. The demographic, clinical, laboratory and genetic findings of the patients were examined retrospectively and the genotype-phenotype relationship was investigated.

**RESULTS:** The female / male ratio of the patients was found as 1.5 / 1. The mean age of the patients at presentation was 10.74 ± 4.06 years. In 33% of the patients, there was parental consanguinity. The most common clinical findings were identified as fever (88%), abdominal pain (84%), joint pain (77%), myalgia (45%), headache (42%), arthritis (36%), and chest pain (% 33). The most frequently detected mutation is the homozygous M694V mutation, which is followed by heterozygous M694V, combined heterozygous M694V / M680I, combined heterozygous M694V / M694I, combined heterozygous M694V / V726A, homozygous V726A, homozygous M680I, heterozygous E148Q and combined heterozygous M694V / E148Q.

**CONCLUSIONS:** FMF is a heterogeneous disease group and the severity and course of the disease may vary. Our results are almost similar to the studies conducted in our country and worldwide. The awareness of physicians should be raised about this disease, which is clinically diagnosed and genetically supported, with improved training programmes.

**KEYWORDS:** Familial mediterranean fever, Recurrent fever, Abdominal pain

**Geliş Tarihi / Received:** 17.02.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 16.11.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Ebru ELMAS

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**E-mail:** drbuldu@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-1198-1380, 0000-0002-6013-5172, 0000-0002-5626-2160, 0000-0003-2388-7954

## GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan, çoğu kez ateş yüksekliğinin eşlik ettiği periton, sinovya, plevra ve nadiren de perikardın tutulduğu 6 - 96 saat süren ve kendi kendine iyileşen akut inflamasyon atakları ile ortaya çıkan otozomal resesif geçişli ve etnik kökenli bir hastalıktır (1).

Hastalık özellikle Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında sık görülmektedir (2). Hastalığın Türklerde görülme sıklığı 1/1000 olarak bildirilmiştir (3). Hastalık ilk kez 1908 yılında tanımlanmış, 1954 yılında "Ailesel Akdeniz Ateşi" olarak adlandırılmış ve 1961'de otosomal resesif kalıtıldığı gösterilmiştir. Hastalığa ait MEFV geni ise 1997 yılında klonlanmıştır (4). MEFV geninde oluşan 310'dan fazla mutasyon ve polimorfizm tanımlanmıştır (5). En sık görülen mutasyonlar M694V (Yahudi, Ermeni ve Türklerde en sık), M680I (Ermenilerde sık), E148Q (Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda), V726A (hafif klinik seyir ile karakterize)' dir. Tanı kriterleri 1994 yılında erişkinlerde belirlenmiştir. Yalçinkaya ve ark. tarafından 2009 yılında AAA'da pediatrik tanı kriterleri tanımlanmış ve daha az semptomla daha kesin tanı konulabileceği ifade edilmiştir (6).

AAA'de bulgular çoğunlukla yaşamın ilk 20 yılında ortaya çıkmaktadır. Hastalığın karakteristik özelliği ateş ile birlikte vücudun bir veya birkaç bölgesinde inflamasyona bağlı ağrı atakları olmasıdır. Hastalar genellikle atakları başlatan bir etken tarif etmezler ancak AAA ataklarının bazı hastalarda fiziksel aktivite, psikolojik stres, menstruasyon ve yağdan zengin diyet ile tetiklendiği görülür. Bazı hastalarda ise titreme, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, kabızlık gibi yakınmaların olduğu bir prodrom dönemi görülmektedir (7). Ataklar kısa süreli olup tedavi edilmeden de 1 - 4 gün arasında kendiliğinden iyileşmektedir. Atak sıklığı haftada 1 ile her 3-4 ayda bir atak olacak şekilde değişebilmektedir (1). Ataklar arasında hastalar tamamen normaldir ve bu özellik tanı için önemlidir. Ömür boyu süren bu hastalığın seyrinde bir hastanın, hastalığın çok çeşitli formları ile karşılaşması mümkündür, ancak sıklıkla aynı hastada yıllar boyunca aynı tip atak görülür (8). Ancak bu bulgular başta enfeksiyonlar olmak üzere pek çok hastalıkta görülebildiğinden kolaylıkla gözden kaçabilir. Hastalığın belirli tanı kriterleri bulunsa da

kesin bir tanı yöntemi olmadığından, tanı ancak AAA'nin iyi bilinmesi ve şüphe edilmesi ile konulabilir. Erken tanı ve tedavi ile hastalar bir ömür boyu normal ve kaliteli bir yaşam sürebilirken, tanıdaki gecikme hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilmektedir. Hastalığın en ciddi sonucu olan renal amiloidoz; proteinüri ile başlayan, son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (8). Bu çalışmada Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde izlenen AAA'li çocukların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmek, genotip dağılımlarını ve genotip-fenotip ilişkilerini incelemek, bölgesel farklılık olup olmadığına bakmak, bu konuda aile hekimlerini ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarını bilgilendirerek bölgedeki AAA'li hastaların daha kolay ve geç kalmadan tanımlanmasını sağlamak ve bölgede AAA'ne bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran, Yalçinkaya ve ark. (6) yayınladığı tanı kriterlerine göre Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı alan 100 hasta alındı (**Tablo 1**). Hastaların retrospektif olarak demografik, klinik, laboratuvar ve genetik bulguları incelendi ve genotip-fenotip ilişkisi araştırıldı.

**Tablo 1:** Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri [6]. Tanı için 5 kriterden 2 tanesi gerekmektedir.

Kriterler	Tanım
Ateş	≥3 kez,6-72 saat süren aksiller >38°C ölçülen ateş atakları
Karın ağrısı	≥3 kez,6-72 saat süren atak
Göğüs ağrısı	≥3 kez,6-72 saat süren atak
Artrit	≥3 kez,6-72 saat süren atak, oligoartrit
AAA için aile hikayesi	

6. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009;48(4):395-8.

Hastaların öncelikle yaş dağılımı, cinsiyet dağılımı, ebeveynler arası akrabalık durumu ve aile öyküleri incelendi. Daha sonra hastalar yakınma başlama yaşına göre 5 yaş altı, 5 - 10 yaş ve 10 yaş üstü olmak üzere 3 gruba bölünerek, tanı alma yaşı ve tanıdaki gecikme süresi açısından karşılaştırıldı. Hastaların özgeçmişinde geçirdiği hastalıklar ve operasyonlar, vücut ağırlığı ve boy persentil dağılımları sayı ve yüzde olarak

belirtilirdi. Hastalara ait klinik bulgular sayı ve yüzde olarak belirtildikten sonra, en sık görülen bulguların ateşle birliktelikleri karşılaştırıldı. Ayrıca cinsiyete ve yakınma başlama yaşına göre klinik bulguların dağılımı arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Hastalıkların atak sıklıkları ayda birden az, ayda 1 - 2 ve ayda 2'den çok olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Atak süresi ise 12 - 24 saat, 24 - 48 saat, 48-72 saat ve 72 saatten fazla olmak üzere 4 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların atak sıklığı ve süresi yakınma başlama yaşına ve cinsiyete göre karşılaştırılarak arada fark olup olmadığı araştırıldı. Hastaların ataklar sırasındaki ve ataklar dışındaki lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, fibrinojen değerleri arasındaki fark araştırıldı.

Hastaların mutasyon sıklığı, cinsiyete göre dağılımı saptandıktan sonra mutasyon durumuna göre homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot ve mutasyon saptanmayanlar olmak üzere dört temel gruba ayrıldı. Bunun dışında en sık görülen homozigot M694V mutasyonu ve diğer mutasyonlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar yakınma başlama yaşı, ailede AAA öyküsü, atak sıklığı, atak süresi, klinik bulgular, akut faz reaktanları bakımından kıyas edildi.

Tüm hastaların tedavide kullandıkları kolşisin dozu, tedaviye başladıktan sonra ataklarının durumu (değişmedi, azaldı, atak yok şeklinde) ve tedaviye uyumu (iyi, orta, kötü şeklinde) değerlendirildi.

Çalışmadan elde edilen tüm verilerin istatistiki analizinde PASW Statistics 18 (Release 18.0.0. Jul 30. 2009) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi ve gerekli yerlerde Fisher-Exact testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan analizlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki-den fazla grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## Etik Kurul

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 02.03.2018 tarihli 2018/81 sayılı kararı ve 2011-KAEK-2 Etik kurul kodu ile onaylanmıştır.

## BULGULAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine ailesel akdeniz ateşi tanısı ile başvuran ve takipli olan 60 kız (%60), 40 erkek (%40) toplam 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların kız/erkek oranı 1,5/1 olarak bulundu. Hastaların çalışmaya alındıkları sıradaki yaş ortalaması  $10,74 \pm 4,06$  yıl (min.-maks.: 1,33-18) idi. Klinik bulgularının başladığı ortalama yaş  $4,43 \pm 3,74$  yıl (min.-maks.: 0,08-13) idi. Tanı yaşı ortalaması  $7,89 \pm 3,9$  yıl (min.-maks.: 0,83-16,33) idi. Hastalarda ortalama 3,5 yıllık tanı gecikme süresi mevcuttu.

Hastalar yakınma başlama yaşına göre gruplandırıldığında, yakınmaların 58 hastada (%58) 5 yaşından önce, 30 hastada (%30) 5 ile 10 yaş arasında, 12 hastada (%12) 10 yaşından sonra başladığı bulundu. Hastalar tanı alma yaşına göre gruplandırıldığında ise, tanının 31 hastada (%31) 5 yaşından önce, 44 hastada (%44) 5 ile 10 yaş arasında, 25 hastada (%25) 10 yaşından sonra konulduğu tespit edildi. Hastaların anne-babaları arasındaki akrabalık durumu incelendiğinde 33 hastada (%33) akrabalık (%15'inde 1.derece kuzen evliliği %18'inde daha uzak akrabalık) mevcut idi. Aile öyküsü sorgulandığında 62 hastanın akrabalarında (%62) AAA'lı bir kişi olduğu, 35'inin (%35) ailesinde kronik böbrek yetmezliği, 30'unda (%30) diyalize giren ve 14'ünde kronik böbrek yetmezliğinden (%14) exitus olan birey olduğu öğrenildi. Hastalarımızın ailelerindeki romatizmal hastalık öyküsü sorgulandığında 48 (%48)'i var olduğunu belirtti.

Hastaların özgeçmişinde eşlik eden hastalıkları ve operasyon öyküsü sorgulandığında 3 juvenil idiyopatik artrit, 1 romatoid artrit, 1 tekrarlayan relapsing polikondrit ve IgA eksikliği, 2 astım, 1 hipertansiyon, 1 Henöchn Schönlein Purpura (HSP) nefriti, 1 Akut Romatizmal Ateş (ARA) karditi, 1 Kawasaki sendromu, 1 epilepsi, 4 febril konvülsyon ve 1 brusella tanıları mevcuttu. AAA tanısı almadan önce, 4 hasta ARA, 6 hasta PFAPA sendromu tanılarıyla izlenmişti. 4 hastada ton-

silloadenoidektomi, 8 hastada inguinal herni, 1 hastada inmemiş testis, ve 12 (%12) hastada appendektomi operasyonu öyküsü mevcuttu.

Hastalar büyüme gelişme açısından değerlendirildiğinde, 40 hastanın vücut ağırlığı (%40) 10p ve altında, bunların 15'inin de (%15) 3p ve altında olduğu bulundu. Hastaların 36'sının boyu (%36) 10p ve altında, bunların 17'sinin de (%17) 3p ve altında olduğu görüldü.

Hastaların klinik bulguları incelendiğinde, atak sırasında en sık görülen bulgu ateş (%88) idi. Bunu sırasıyla karın ağrısı (%84), eklem ağrısı (%77), myalji (%45), baş ağrısı (%42), artrit (%36), göğüs ağrısı (%33), tekrarlayan oral aft (%17), splenomegali (%12), döküntü (%8), erizipel benzeri eritem (%7), hepatomegali (%6), skrotal ağrı ve şişlik (%5), uzamış febril myalji (%2), amiloidoz (%1) izlemekte idi. Ayrıca 7 hasta atakları sırasında bulantı kusması, 4 hasta kabızlığı, 1 hasta enürezisi olduğunu belirtti. Hastaların cinsiyetlerine göre klinik bulguların dağılımına bakıldığında, döküntü dışında bulguların görülme sıklığı ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Atak sırasında vücutta döküntü görülmesi istatistiksel olarak anlamlı derecede erkeklerde daha fazla bulundu.

Eklem tutulumu olan 77 hastanın 41'inde sadece artralji, 36'sında ise artrit bulguları mevcuttu. Artriti olan hastalarda en çok etkilenen eklem ayak bileği (21 hasta %50), ikinci etkilenen eklem diz (14 hasta %33) idi. Tutulan diğer eklemler el bileği ve dirsek (2'şer hasta %5), el parmakları, kalça ve sakroileal eklem (1'er hasta %2,3) idi. 6 hastada (%16,6) ayak bileği ve diz birlikte oligoartiküler tutulum mevcuttu. Ateş dışında en sık görülen 6 bulgunun ateşle birlikteliklerine bakıldığında, karın ağrısı görülen hastaların 79'unda (%94) ( $p < 0,001$ ), eklem ağrısı olan hastaların 67'sinde (%87) ( $p = 0,578$ ), myaljisi olan hastaların 39'unda (%87) ( $p = 0,711$ ), baş ağrısı olan hastaların 39'unda (%93) ( $p = 0,203$ ), artriti olan hastaların 27'sinde (%75) ( $p = 0,003$ ) ve göğüs ağrısı olan hastaların 32'sinde (%97) (0,053) ateş ile birliktelik saptandı. Ateş ile karın ağrısı birlikteliği fazla iken, ateş ile artrit birlikteliğinin az olması istatistiksel anlamlı idi. Hastalar atak sıklıkları açısından değerlendirildiğinde % 45'i ayda 1-2, % 33'ü ayda 1'den az, % 22'si ayda

2'den fazla atak geçirmekte idi. Cinsiyetle atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,466$ ). Atak sıklığı ile yakınma başlama yaşı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,591$ ) Hastaların atak süresi değerlendirildiğinde % 37'sinin 48 - 72 saat, % 27'sinin 72 saatten uzun, % 19'unun 12 - 24 saat, % 17'sinin 24 - 48 saat arasında yakınmaları sürmekte idi. Atak süresi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,132$ ). Atak süresi ile yakınma başlama yaşı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,162$ ).

Yakınma başlama yaş grupları ile sık görülen klinik bulgular karşılaştırıldığında 5 yaşın altında yakınmaları başlayan grupta ateşin istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü tespit edilirken, yakınma başlama yaşı ve diğer klinik bulgular arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** Sık görülen klinik bulgular ve yakınma başlama yaş grupları

Klinik Bulgular	YAKINMA BAŞLAMA YAŞI						p
	<5 yaş		5-10 yaş		>10 yaş		
	N	%	N	%	N	%	
Ateş	56	96,6	22	73,3	10	83,3	0,006
Karın ağrısı	49	84,5	26	86,7	9	75	0,640
Eklem ağrısı	43	74,1	25	83,3	9	75	0,614
Artrit	19	32,8	12	40	5	41,7	0,726
Göğüs ağrısı	22	37,9	7	23,3	4	33,3	0,386

Hastaların akut faz reaktanlarının atak anı ve atak dışındaki laboratuvar değerlerine bakıldığında atak anı değerleri, atak dışı değerlerden istatistiksel anlamlı olarak yüksek idi ( $p < 0,001$ ).

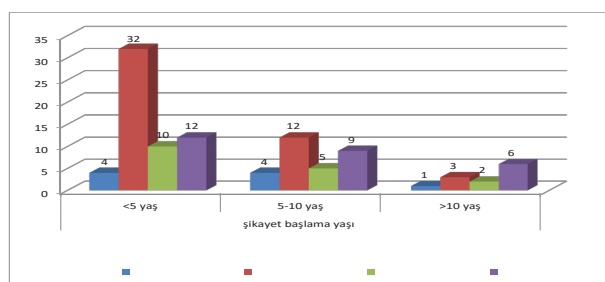
Hastaların MEFV geni mutasyon analizi sonuçlarına bakıldığında, 91 hastada (%91) en az bir allelde mutasyon mevcuttu. Hastaların 9'unda (%9) mutasyon yoktu. Hastalarımızın 47'sinde (%47) homozigot, 17'sinde heterozigot (%17), 27'sinde (%27) birleşik heterozigot MEFV gen mutasyonu mevcuttu. Mutasyon saptanan hastaların genotip dağılımlarına bakıldığında, en sık görülen mutasyon homozigot M694V mutasyonu (n 39) idi. Bunu sırasıyla heterozigot M694V (n 11), birleşik heterozigot M694V/M680I (n 7), birleşik heterozigot M694V/M694I (n 5), birleşik heterozigot M694V/V726A (n 5), homozigot V726A (n 4), homozigot M680I/M680I (n 3), heterozigot E148Q/- (n 3), birleşik

heterozigot M694V/E148Q (n 3) mutasyonları izledi. En sık rastlanan M694V mutasyonu 71 hastada en az bir allele pozitif idi (**Tablo 3**).

**Tablo 3:** Hastaların genotip dağılımları

Mutasyon Durumu	N	%
Mutasyon saptanmayan	9	9
<b>Homozigot Mutasyonlar</b>	<b>47</b>	<b>47</b>
M694V/M694V	39	39
V726A/V726A	4	4
M680I/M680I	3	3
M694I/M694I	1	1
<b>Heterozigot Mutasyonlar</b>	<b>17</b>	<b>17</b>
M694V/-	11	11
E148Q/-	3	3
M680I/-	2	2
R202Q/-	1	1
<b>Birleşik Heterozigot Mutasyonlar</b>	<b>27</b>	<b>27</b>
M694V/M680I	7	7
M694V/M694I	5	5
M694V/V726A	5	5
M694V/E148Q	3	3
M680I/V726A	2	2
M694V/R202Q	1	1
M680I/E148Q	1	1
M680I/M694I	1	1
M694I/V726A	1	1
V726A/E148Q	1	1

Mutasyon durumunun cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0,518$ ). En sık görülen genotip olan M694V/M694V ve diğer mutasyonlar arasında kız erkek farklılığı incelendiğinde de anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,218$ ). Hastaların yakınma başlama yaşı ve mutasyon durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,359$ ). En sık görülen genotip olan M694V/M694V mutasyonu ve diğer hastalar ile yakınma başlama yaşı ilişkisine bakıldığında M694V homozigot olan grupta yakınmaların 5 yaşından önce başlaması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,032$ ). En sık genotip olan M694V/M694V mutasyonu ve diğer mutasyonların varlığı ile yakınma başlama yaşı arasında istatistiksel farklılık saptandı ( $p=0,03$ ). M694V homozigot olan grupta hastalığın daha erken yaşta başladığı tespit edildi (**Şekil 1**).



**Şekil 1:** Mutasyon durumu ve yakınma başlama yaş grupları

M694V/M694V mutasyonu olanlar ve diğer hastalar ile klinik bulguların dağılımına bakıldığında artrit ( $p=0,032$ ), erizipel benzeri eritem ( $p=0,038$ ) ve splenomegali ( $p=0,033$ ) sıklığı homozigot M694V mutasyonu olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu (**Tablo 4**).

**Tablo 4 :** Klinik bulgular ile en sık görülen M694V homozigot mutasyon ve diğer mutasyonların ilişkisi

Klinik Bulgular	M6904V/M694V		Diğerleri		p
	N	%	N	%	
Ateş	36	45	44	55	0,265
Karın ağrısı	32	42,1	44	57,9	0,744
Eklemler ağrısı	33	46,5	38	53,5	0,188
Artrit	19	57,6	14	42,4	<b>0,032</b>
Göğüs ağrısı	16	50	16	50	0,311
Myalji	20	47,6	22	52,4	0,395
Baş ağrısı	14	35,9	25	64,1	0,245
Erizipel benzeri eritem	5	83,3	1	16,7	<b>0,038</b>
Splenomegali	8	72,7	3	27,3	<b>0,033</b>

## TARTIŞMA

AAA'lı hastaların genellikle yakınmaların başlangıcı ile tanı yaşı arasında belli bir süre geçtiği ve tanıda gecikme söz konusu olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların yakınma başlama yaş ortalaması  $4,43 \pm 3,74$  yıl, tanı yaşı ortalaması  $7,89 \pm 3,9$  yıl, tanıda gecikme süresi ortalama 3,5 yıl idi. Türk AAA çalışma grubu 2005 yılında bu süreyi  $6,9 \pm 7,65$  yıl olarak bulurken, Ergüven ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı 120 çocuk hastadan oluşan seride bu süre çalışmamızda olduğu gibi 3,5 yıl olarak bulunmuştur (9, 10). Yalçinkaya ve ark. 2009 yılında yaptıkları çalışmada tanıda gecikme süresi yaklaşık 3 yıl olarak saptanmıştır (6). Güneydoğu bölgesinde 2014 yılında yapılan bir çalışmada ise bu süre 2,1 yıl bulunmuştur (11). Yıllar içinde gözlenen bu azalma hastalıkla ilgili toplumun bilinçlenmesine ve hekimlerin hastalığı daha iyi tanımasına bağlanabilir. Tanı gecikme süresinin uzun olması hastalık komplikasyonları yönünden son derece önemlidir. Nitekim en önemli komplikasyon olan amiloidozun sıklığının giderek azalması da bu durumla ilişkilidir (12, 13).

Hastalarımızda tanıda gecikme olmasının nedeni, hastanemizin hasta popülasyonunun sosyoekonomik ve eğitim düzeyinin düşük olması, ailelerin yeterince bilinçli olmaması ve ilk bulguların ilk bakışta başka hastalık olarak

değerlendirilmesinden kaynaklanabilir. Ayrıca bu durum hastalığın halen hekimler tarafından iyi tanınmadığını da göstermektedir. Çalışmamızda yakınmaların 5 yaşından önce başladığı hasta sayısı 58 iken 5 yaşından önce tanı alan hasta sayısı 31 idi. Bu da özellikle 5 yaş öncesi tanı almada halen gecikme olduğunu göstermektedir.

Hastalarımızın aile öyküsünde %62 AAA'lı bir kişi mevcut idi. Bunların %35'ünü birinci derece akrabalar, %19'unu ikinci derece akrabalar, %6'sını da daha uzak akrabalar oluşturmaktadı. Ergüven ve ark. çalışmasında AAA'nın ailesel insidansı %44 olarak, bunların %25'i birinci derece, %12,5'i ikinci derece, %5'i üçüncü derece akraba olarak bildirilmiştir (9). Literatürle karşılaştırdığımızda sonuçlarımız daha yüksek bulunmuştur. AAA hastalığının otozomal resesif geçişli olmasından dolayı bu durum, Afyonkarahisar'da akraba evliliğinin yaygın olması ile açıklanabilir. Bu sonuç bize AAA hastalığının Afyonkarahisar'da sık görüldüğünü düşündürmektedir. Ayrıca aile öyküsü olan çocukların AAA yönünden izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda hastalar büyüme gelişme açısından değerlendirildiğinde %15'inde vücut ağırlığı 3 ve 3 p altında, %17'sinde boy 3 ve 3p altında idi. Çetin ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %13,6'sında büyüme geriliği saptanmıştır (14).

Hastalarımızda en sık görülen klinik bulgular sırasıyla; ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, myalji, baş ağrısı, göğüs ağrısı idi. Majeed ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak ateş ve karın ağrısı en sık görülen bulgular olarak belirtilmiştir (15).

Ateş görülme sıklığı çalışmamızda %88 olarak saptandı. Türk AAA çalışma grubunun tüm yaş gruplarını içeren çalışmasında ise bu oran %92,5 olarak bulunmuştur (10). Bu oran bazı serilerde %100 olarak belirtilmiştir (9). Ateş yüksekliğinin ataklarda sık görüldüğü bilinmekle beraber her hastada olmayabileceği, aynı hastada tüm ataklar esnasında görülmeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (15). Karın ağrısı en sık görülen semptomlardan biridir. Türk AAA çalışma grubuna göre (10) sıklığı %93,7, Peru ve ark. (16) yaptığı çalışmada %96,5 iken bu oran

çalışmamızda %84 olarak tespit edildi. Bulduğumuz sonuç Özkaya ve ark. (17) yaptığı çalışmadaki %83,1 oranına benzerdi. Karın ağrısı nedeniyle hastanelere başvuran olgular arasında apendektomi uygulanan olgu sayısı az değildir. Çalışmamızda apendektomi oranı %12 ile İnal ve ark. (18) çalışmasındaki %11,3 apendektomi oranına benzer bulundu. Türk AAA grubunun (10) çalışmasında bu oran %19, Peru ve ark. (16) çalışmasında %26,1 bulunmuştur.

Karın ağrısı atakları, AAA tanısı öncesi gereksiz laparotomilere sebep olmaktadır. Bu nedenle ateşin ve/veya karın ağrısının tedavisiz düzelmesi veya laparoskopiden sonra yakınmaların devam etmesi hekim için uyarıcı olmalıdır. Bu da AAA konusunda toplumun ve sağlık personelinin bilgilendirilmesinin önemini bir kez daha göstermektedir. Eklem tutulumu literatürle uyumlu olarak 3. sık görülen klinik bulgu olup hastalarımızın %77'sinde saptandı. Hastaların %41'inde sadece artralji, %36'sında ise artrit bulguları mevcuttu. Ergüven ve ark. çalışmasında bu oranlar, %65 eklem tutulumu olan hastanın %25'inde sadece artralji, %40'ında artrit olarak bulunmuştur (9). Çalışmamızda eklem bulguların ateşle birlikteliğine bakıldığında artrit ile ateş birlikteliğinin az olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalarımızın %9'unda artrit başlangıç döneminde tek bulgu olarak görüldü. Ergüven ve ark. çalışmasında %3,3 hastada eklem tutulumu tek bulgu olarak görülmüştür (9). Beşbaş ve arkadaşları yalnız artrit ile başvuran olgularda tanının güç olabileceğini ve bunun da AAA tedavisinin gecikmesine yol açabileceğini belirtmişlerdir (19). Bu nedenle nedeni açıklanamayan, tekrarlayan ve sekelsiz iyileşen artritlerin ayırıcı tanısında AAA mutlaka düşünülmalıdır.

AAA'da tanı koydurucu fizik muayene bulgusu yoktur. Fakat splenomegali önemli bir fizik muayene bulgusudur. Çalışmamızda splenomegali sıklığı %12, hepatomegali sıklığı %6 ve M694V homozigotluğu ile splenomegali arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. Kone Paut ve arkadaşları bu oranları %34 ve %3 olarak bulup M694V homozigotluğu ile splenomegali arasında ilişki saptamıştır (20). Rawashdeh ve ark. Arap kökenli çocuklarda yaptığı bir çalışmada splenomegali %12, hepatomegali %4 olup bi-

zim bulgularımızla uyumlu idi(21). Ergüven ve ark. çalışmasında ise splenomegali %18,3 hepatomegali %20,8 oranında bildirilmiştir (9).

AAA'da splenomegalinin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda yakınma başlama yaş grupları ile klinik bulguların görülme sıklığı karşılaştırıldığında yakınmaların 5 yaşın altında başladığı grupta ateş görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu. Yakınma başlama yaşı ile diğer klinik bulgular arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ateş bu yaş grubunda diğer önemli olan pek çok hastalığın da bulgusu olabileceğinden AAA tanısı konulma yaşını geciktirebileceği düşünüldü. Bu sonuç özellikle aile öyküsü olan, küçük yaşta tekrarlayan ve nedeni bulunamayan ateş yakınmasıyla başvuran hastalarda ayırıcı tanıda AAA düşünülmesinin önemini vurgulamaktadır.

Akut faz reaktanları düzeyleri AAA şüphesi olan hastalarda atak sırasında ve atak dışı dönemde tekrarlanmalıdır. Çalışmamızda akut faz reaktanlarından olan lökosit, CRP, ESR ve fibrinojen düzeylerinin atak dışı ve atak anı değerleri karşılaştırıldığında atak anı değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Yalçınkaya ve ark. çalışmasında da atak sırasında tüm akut faz reaktanlarında artış saptanmıştır (6).

Hastalarımızın MEFV geni mutasyon analizi sonuçları retrospektif olarak incelendiğinde 100 hastanın 91 (%91)'inde en az bir allelde MEFV mutasyonu mevcuttu. M694V mutasyonu ise %60,2'lik oran ile en sık görülen MEFV mutasyonu idi. Bu sonuçlar İnal ve ark. çalışmasına benzer oranlardadır. İnal ve ark. 124 hastada genetik analiz yapmış ve bu hastaların 105 (%84,6)'inde en az bir mutasyon göstermişlerdir. Aynı çalışmada M694V mutasyonu görülme oranı %74,3 olarak bildirilmiştir (18). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da AAA'lı hastalarda M694V mutasyonu en sık görülen mutasyon olup mutasyon sıklığı %43,5 - 70 arasında değişmektedir (18). Benzer sonuçlar ülkemiz dışındaki diğer toplumlarda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (2). Hastalarımızın 9 (%9)'unda genetik incelemede her hangi bir mutasyon saptanamamış ve hastaların tanısı klinik bulgularla konulmuştur. Bu hastaların hepsi de kolşisin tedavisinden yarar görmüşlerdir. Bu da AAA tanısında klinik tanının doğruluğunu gösteren

önemli bir bulgudur. Çalışmamızda mutasyon çeşitlerine bakıldığında %47'sinin homozigot, %17'sinin heterozigot, %27'sinin de birleşik heterozigot olduğu görüldü. Hastaların %9'unda mutasyon saptanmadı.

Hastalarımızda en sık görülen genotip M694V/M694V olup sıklığı %39 idi. M694V/- %11 ile ikinci sırada yer alırken, M694V/M680I %7 sıklık ile 3. sırada idi. Bunu %5 görülme sıklığı ile M694V/M694I ve M694V/V726A genotipi izledi. Ergüven ve ark. çalışmasında mutasyonların %47,5'i homozigot, %28,3'ü heterozigot, %12,5'i birleşik heterozigot iken %11,6 hastada mutasyon saptanmadığı bildirilmiş ve en sık görülen genotip M694V/M694V %42,5, ikinci M694V/- %20, üçüncü sıklıkta M694V/M680I %7,5 bulunmuştur (9). Çetin ve ark. çalışmasında ise %25,5'i homozigot, %57,3'ü heterozigot, %17,3'ü birleşik heterozigot olarak bulunmuş en sık görülen genotip M694V/- %22,7, ikinci M694V/M694V %20,9, üçüncü sıklıkta V726A/- %13,6 olarak bildirilmiştir (14). V726A homozigotluğu %4 hastamızda mevcutken, birleşik heterozigot olarak %9 oranında görüldü. Peru ve arkadaşları çalışmasında %7 homozigotluk %7 heterozigotluk saptamıştır (16). Çalışmamızda M680I/M680I genotipinin sıklığı %3 idi. Çetin ve ark. bulduğu %2,7 sonucuna benzerdi (14).

MEFV genindeki mutasyonlar bulunduktan sonra AAA'da genotip-fenotip ilişkisi olup olmadığına dair pek çok araştırma yapılmıştır. Pras ve ark. M694V mutasyonunu taşıyan hastaların diğer mutasyonları taşıyan hastalara göre bulguların daha erken yaşta ortaya çıkması, kolşisine yanıtın daha az olması, daha sık amiloidoz görülmesi açısından daha çok risk altında olduklarını ortaya koymuşlardı (22). Dewalle ve ark. M694V homozigot genotipine sahip hastalarda hastalığın daha ciddi formunun görüldüğü, bu mutasyonun erken başlangıç yaşı, plörezi sıklığı, artrit sıklığı ve artmış amiloidoz sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir(23). Çalışmamızda klinik bulgularla mutasyon çeşitleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, homozigot M694V genotipi olanlarda yakınmaların erken yaşta başlaması, artrit, erizipel benzeri eritem ve splenomegali görülmesi diğer hastalara göre anlamlı olarak daha fazla idi. Türk AAA grubunun çalışmasında da erken yaşta başlangıç ve eklem

yakınmalarının homozigot M694V mutasyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha sık olduğu bildirilirken; ateş, karın ağrısı, erizipel benzeri eritem ve amiloidoz gelişimi bakımından farklılık bulunmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların kullandığı kolşisin dozu ortalama  $1,0275 \pm 0,325$  mg/gün idi. Hastalarımızın tanı konulup tedavi başladıktan sonra ataklarının durumu sorgulandığında 41'inde (%41) ataklarının olmadığı, 54'ünde (%54) ataklarının azaldığı, 5'inde (%5) yakınmalarda değişiklik olmadığı tespit edildi. Ergüven ve ark. çalışmasında kullanılan kolşisin dozu ortalama  $1,2 \pm 0,3$  mg/gün iken, tedaviye tam yanıt %40, kısmî yanıt %53,3, ataklarında değişiklik olmayan %6,6 hasta bildirilmiştir (9). Çalışmamızda tedaviye yanıt ve uyum arasındaki ilişkiye bakıldığında tedaviye uyumu iyi olan grupta atakların olmaması istatistiksel anlamlı bulundu. Bu nedenle kolşisin tedavisinin düzenli kullanıldığı takdirde çok etkili olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak; bölgemizdeki AAA hastalarında en sık M694V homozigot mutasyonu saptanmış olup bu mutasyon ile yakınmaların erken yaşta başlaması, artrit, erizipel benzeri eritem ve splenomegali görülmesi açısından anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Sonuçlarımız genel olarak ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Ülkemizde 1/1073 prevalans ve 1/5 taşıyıcılık oranı ile sık görülen otozomal resesif geçişli bu hastalığın akraba evliliklerinin yoğun olarak yaşandığı Afyonkarahisar'da da sık olduğu düşünülmektedir. Tanısı ön planda klinik olarak konulan ancak şüpheli durumlarda genetik olarak desteklenmesi gereken bu hastalık konusunda hekimlerin farkındalığı artırılmalı ve bu konuda meslek içi eğitimlere daha çok önem verilmelidir. Ayrıca toplumun da bu hastalık yönünden iyi aydınlatılması ve tarama programları geliştirilerek erken tanı ve tedavinin sağlanması ailesel akdeniz ateşi hastalığına bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Jt Bone Spine*. 2009;76(3):227–33.
2. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*. 2007;65(9):318–24.

3. Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever. *Curr Rheumatol Rev*. 2006;2(1):101–8.
4. Consortium IFMF. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797–807.
5. Alzyoud R, Alsweiti M, Maittah H, et al. Genotype Pattern of Pediatric Familial Mediterranean Fever in Jordan: A Single Center Experience. *Int J Pediatr* 2019 Feb. 1;7(2):8935–40.
6. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009;48(4):395–8.
7. Demirtürk L, Özel AM, Cekem K, et al. Co-existence of Helicobacter pylori infection in patients with familial Mediterranean fever (FMF) and the effect of Helicobacter pylori on the frequency and severity of FMF attacks. *Dig liver Dis*. 2005;37(3):153–8.
8. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227–53.
9. Ergüven M, Üçel R, Cebeci AN, et al. Ailevi Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2006;49:283–90.
10. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1–11.
11. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int*. 2014;34(2):207–12.
12. Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr*. 1993;82(8):705–6.
13. Saatçi Ü, Ozen 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(8):619–23.
14. Çetin N, Yıldız B, Kural N, et al. Ailevi Akdeniz Ateşli Hastalarda Gen Mutasyonu ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 7(4):173–7.
15. Majeed HA, Rawashdeh M, El-Shanti H, et al. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *Qjm*. 1999;92(6):309–18.
16. Peru H, Elmacı AM, Yorulmaz A, et al. Konya bölgesindeki ailevi Akdeniz ateşli olguların değerlendirilmesi: Klinik ve genetik çalışma. *Genel Tıp Derg*. 2008;18(1).
17. Ozalkaya E, Mir S, Sozeri B, et al. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype-phenotype correlations in the Aegean region of Turkey. *Rheumatol Int*. 2011;31(6):779–84.



- 18.** Inal A, Yilmaz M, Kendirli SG, et al. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatol Int.* 2009;29(11):1279–85.
- 19.** Beşbaş N, Ozdemir S, Saatci I, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: an unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr.* 1999;41(3):387–90.
- 20.** Kone Paut I, Dubuc M, Sportouch J, et al. Touitou I. Phenotype–genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneous features. *Rheumatology.* 2000;39(11):1275–9.
- 21.** Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr.* 1996;155(7):540–4.
- 22.** Pras E, Livneh A, Balow Jr JE, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 1998;75(2):216–9.
- 23.** Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Phenotype–genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet.* 1998;6(1):95–7.