

Çocukluk Çağı Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik Özellikler ve Bu Özelliklerin Genetik Mutasyonlarla İlişkisi

Clinical, Laboratory and Epidemiological Characteristics of Familial Mediterranean Fever in Childhood and The Relationship Between These Features with Genetic Mutations

¹Özkan Solmaz, ²Bülent Ataş, ³Adnan Karaibrahimoğlu

N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., ²Çocuk Nefroloji B.D., ³Hastane İstatistik Koordinatörlüğü

Özet

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) seröz zarların inflamasyonu ile karakterize, ataklarla seyreden bir hastalıktır. MEV gen mutasyonlarının keşfinden sonra, genotipin fenotipe etkisi ile ilgili bir çok çalışma yapılmış, bazı araştırmalarda genotip ile fenotip arasında ilişki bulunurken, bazılarında bulunamamıştır. Bu çalışmada AAA hastalarının klinik özellikleri ve kolşisine yanıtlarının genotiple ilişkisinin araştırılması amaçlandı. AAA tanısıyla izlenmekte olan 131 hastanın dosyaları retrospektif olarak taranarak demografik, klinik veriler ve mutasyon analizleri kayıt edildi. Hastalarımızın %52.7'si erkek, %47.3'ü kızdı. Hastalarımızın şikayetlerinin başlama yaşı ile tanı yaşının dağılımı farklılık göstermekteydi ($p=0.00$). En sık görülen semptom karın ağrısı (%94.7) ve onu sırasıyla ateş (%91.6), artralji (%65.6) ve göğüs ağrısı (%27.5) takip ediyordu. Enfeksiyon, stres, menstürasyon, spor gibi faktörler bazı hastalarda atakları tetiklemekteydi. En sık görülen mutasyonlar sırasıyla M694V (%50.4), M680I (%26.7), 148Q (%11.5) idi. Mutasyon saptanmayan %14.5 hastamız vardı. M694V homozigot olan hastalarda bulantı ve kusma daha az, E148Q heterozigot olan hastalarda artralji daha fazlaydı ($p<0.05$). Aynı aileden kolşisine dirençli 3 hastamız vardı. Çalışmamızda AAA hastalarının fenotip ve genotipi arasında önemli bir ilişki gözlenmemiştir. İnfantil dönemde hastalığın tanınması zor olup, komplikasyonları önlemek adına hastaneye sık başvuran hastalarda AAA tanısı da akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: AAA, MEFV, klinik bulgular

Abstract

Familial Mediterranean Fever (FMF) is characterized by attacks and inflammation of serous membranes. After discovery of MEV mutations, several studies have been carried out about the effect of genotype to phenotype, a number of them showed relationship between genotype and phenotype, but some of them not. The aim of our study was to investigate the relationship between genotype and clinical features in children with FMF. This study was performed with 131 patients who have FMF diagnosis. The demographic data, clinical findings, mutations were investigated retrospectively. 52.7% of our patients were boys, 47.3% were girls. Distribution of the age of diagnosed was different from age of onset of symptoms ($p=0.00$). The most frequent symptom was abdominal pain (94.7%) and it is followed by fever (91.6%), arthralgia (65.6%) and chest pain (27.5%). Infection, stress, menstruation and physical training triggered the attack in some patients. Respectively, the most common mutations were M694V (50.4%), M680I (26.7%) and 148Q (11.5%). No mutation was detected in 14.5% of our patients. Nausea and vomiting were less in M694V homozygous patients, and arthralgia was higher in E148Q heterozygous patients ($p<0.05$). We had 3 patients with colchicine-resistant who were siblings. In our study, a significant relationship between phenotype and genotype was not observed. It is difficult to recognize the disease in infancy period, FMF should be considered in patients with frequently admitted to hospital in order to avoid complications.

Key words: FMF, MEFV, clinical findings

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); genellikle ateş ve ağrının eşlik ettiği periton, plevra, sinovyum gibi seröz zarların inflamasyonu ile karakterize, ataklarla seyreden, otozomal resesif geçişli, otoinflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Türk, Ermeni ve Yahudilerde taşıyıcı sıklığı 1/3-1/5 gibi yüksek oranlarda saptanırken, akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde hastalığın görülme sıklığı 1/1075 olarak bildirilmiştir (3-5). AAA ile ilişkisi bilinen 16. Kromozom üzerinde bulunan MEV geninin (MEditerranean FeVer) en son yapılan çalışmalarda 183 varyantının olduğu, ancak bunların yaklaşık yarısında patojenik özellik olmadığı bildirilmiştir.

AAA ilişkili mutasyonların çoğu missense mutasyonlardır (yanlış anlamlı aminoasit değişimi). Ekzon 2 ve ekzon 10'da yer alan M680I,

M694V, M694I V726A mutasyonları ve E148Q varyantı en sık mutasyonlardır ve tüm mutasyonların %74'ünü oluşturmaktadır (6). MEV geninin kodladığı Pirin-Marenostrin proteinini nötrofil aktivasyonunu baskılayarak inflamasyonu inhibe etmektedir. MEV genindeki mutasyonlar bu proteininin antiinflamatuvar görevini engellemekte ve abartılı inflamatuvar cevap oluşturmaktadır (7,8).

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 5 iken (9), yenidoğanlarda da semptomların ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (10). İlk atak %90 oranında 20 yaşından önce ortaya çıkar. Atak sıklığı değişkendir. Genellikle ataklar 12-96 saat sürer, ancak bundan daha kısa veya daha uzun olabilir. Ataklar periton, plevra, sinovya veya deri inflamasyonunu içerir. Ateş tek bulgu olabilirken zamanla diğer semptomlar eklenebilir

Yazışma Adresi: Solmaz Özkan Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Meram, Konya

e-posta: solmazsaygaz@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi: 14.05.2015 Yayına Kabul Tarihi: 07.07.2015

Tablo 1. Yalçinkaya ve Özen'in (12) önerdiği yeni AAA tanı kriterleri (iki kriter varlığı tanı için %94 duyarlı).

Kriter	Tanımlama
Ateş Aksiller	>38° C, 6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Karın ağrısı	6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Artrit	6-72 saat boyunca, ≥3 atak, oligoartrit
Aile öyküsü	

(11). Atakları proveke eden mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, stres, enfeksiyon, menstruasyon, fiziksel aktivite, travma, cerrahi işlemlerle atak tetiklenebilmektedir. Ataklardaki belirti ve bulgular hastadan hastaya farklılık gösterirken, aynı hastanın atakları arasında tutulan bölge, atak süresi, klinik özellikler açısından farklılık olabilir (9). En sık görülen semptomlar karın ağrısı, ateş, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, myalji ve erizipel benzeri eritemdir.

AAA tanısı için spesifik bir laboratuvar testi mevcut değildir. En önemli laboratuvar bulgular atakta C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fibrinojen, serum amiloid-A (SAA), lökosit sayısı, seruloplazmin, haptoglobulin gibi akut faz reaktanlarında (AFR) belirgin yükselme ve atak sonrası dönemde bu testlerde normale dönme veya azalmadır.

Literatürde FMF tanısı için en çok kullanılan tanı kriterleri Tel-Hashomer tanı kriterleridir. Bu kriterlerin çocuklarda kullanım zorluğu nedeniyle Yalçinkaya ve Özen (12) tarafından yapılan çalışmada yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 1).

AAA tedavisinde kullanılan temel ilaç kolşisinidir. Kolşisin kullanan hastaların yaklaşık %95'inde semptomlarda belirgin azalma, %75'inde tama yakın remisyon, %5-10'unda direnç gözlenir. Dirençli vakalarda, IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) ve IL-1β monoklonal antikoru (kanakinumab) gibi biyolojik ajanlar da kullanılabilir (13,14).

Bu çalışmada FMF tanısıyla izlenen 131 hastanın klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik özelliklerini ortaya koyulmuş, bu özellikler ve tedaviye yanıtın genetik mutasyonlarla ilişkisi değerlendirilmiştir.

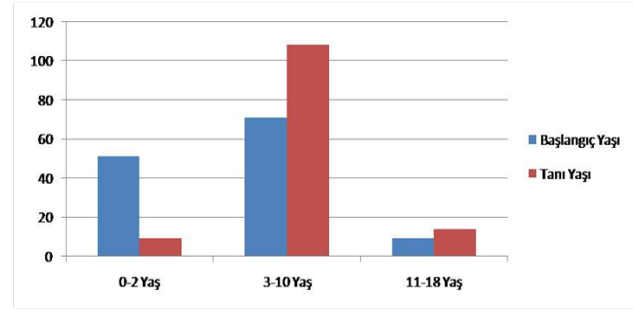
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji polikliniğinde AAA tanısı alıp izlenmekte olan toplam 131 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Demografik veriler, klinik semptom ve bulgular, atağı tetikleyen nedenler, MEFV gen mutasyon analizleri, hastaların tedavileri ve kolşisine cevabı, beraber olan hastalıkları, almış olduğu farklı tanıları, atakta bakılan AFR çalışma öncesinde hazırlanan bir forma kayıt edildi. Dosya bilgileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kolşisin tedavi cevabı değerlendirmesinde: tam cevap alınması; atakların görülmemesi, kısmi cevap alınması; atak sıklığının %50'den fazla azalması ve hiç cevap alınamaması olarak üç gruba ayrıldı.

MEFV gen analizi için hastalardan alınan 200 µl kan Etilen Diamin Tetra Asetikasil'tli (EDTA) tüplere koyuldu. Periferik kandan, EZ1 DNA Blood 200 µl kit ile DNA elde edildi. Ticari Kit (FMF Qiagen EZ1 Pyro sequencing) kullanılarak sık rastlanan 17-22 AAA mutasyonu "reverse hibridizasyon" yöntemi ile araştırıldı. Üretici firmanın önerdiği yöntem doğrultusunda ilk olarak ekzon 2, 3, 5 ve 10 amplifikasyonu için multipleks PCR yapıldı. "Reverse hibridizasyon" işlemi Tecan Profiblot T48 (Tecan Group Ltd., Männedorf, Switzerland) cihazında uygun programda gerçekleştirildi. Hibridizasyon sonrası mutant ve yabancı tip

Şekil 1. Başlangıç yaşı ve tanı yaşı arasındaki ilişki



bantların varlığı analiz edildi.

Çalışmanın analizleri için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak j-kontrol edildi. Bağımsız grup karşılaştırmaları için iki grup durumunda bağımsız örneklem student t-testi, çoklu gruplarda ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Çoklu gruplarda ikili karşılaştırmalar için Tukey HSD testi tercih edildi. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin karşılaştırması için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Monte Carlo yaklaşımlı ki-kare analiz yöntemi kullanıldı. Tüm analizlerde p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 131 hastanın %52.7'si (n:69) erkek, %47.3'ü (n:62) kızdı. Hastalarımızın ortalama tanı yaşı 6.9 idi. Tanı ve başlangıç yaşları 3 gruba ayrıldı. Bu gruplardan tanı yaşının %82.4'ü (n=108) 3-10 yaş arasında, %10.7'si (n=14) 11-18 yaş arasında, %6.9'u (n=9) 0-2 yaş arasındaydı. En fazla hastanın bulunduğu 3-10 yaş grubunun ortalaması 5.4 yaştı. En erken tanı alan hastamız 10 aylık, en geç tanı alan hastamız ise 17 yaşında idi. Hastalığın tanı yaşı ile cinsiyet arasında ilişki yoktu. Hastaların yakınmalarının ortalama başlangıç yaşı 4.2 idi. Hastalığın başlama yaşının %39.3'ü (n=51) 0-2 yaş arasında, %53.8'i (n=71) 3-10 yaş arasında, %6.9'u (n=9) 11-18 yaş arasındaydı. Hastalığın belirtilerinin başlama yaşı ve hastalığın tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.00). 51 hastada 0-2 yaşta hastalık belirtileri başlamasına rağmen, 9 kişi 0-2 yaşta AAA tanısı alabilmişti (Şekil 1). Hastalarımızda tanının gecikme yaşı ortalama 2.56 yıldır.

Hastalarımızın %26.7'sinde ebeveynler arasında akrabalık varken, %73.3'ünde akrabalık yoktu. Ayrıca hastalarımızın %44.3'ünde AAA aile öyküsü mevcut idi. Hastalarımızda atakta görülen en sık semptom karın ağrısıydı (%94.7) ve onu sırasıyla ateş (%91.6), artralji (%65.6) ve göğüs ağrısı (%27.5) takip ediyordu. Artralji ile birlikte hastaların %25.2'sinde artrit bulguları vardı. Göğüs ağrısı olan hastalardan 2 hastada perikardit ve perikardiyal efüzyon, 1 hastada ise plevral efüzyon vardı. Atakta 3 hastamızda febril konvulziyon gelişmişti. Bu hastaların her 3'ü de 0-2 yaş grubunda idi (p=0.047). Sadece 1 hastamızda amiloidoz vardı ve bu hasta fenotip 2'nin özelliklerini taşıyan tek hastamızdı. Böbrek biyopsisi amiloidozla uyumlu olan bu hastamızda proteinüri, ara ara olan hematüri ve kronik böbrek yetmezliği mevcuttu (Tablo 2). Nefrotik sendrom nedeniyle takip ve tedavisi süren diğer 2 hastamızdan birinin böbrek biyopsisi membranoproliferatif glomerülo nefrit, diğerinin ki ise fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) olarak raporlanmıştı.

Tablo 2. Atakta semptom ve bulguların dağılımı

Semptom veya bulgu	n	%
Karın ağrısı	124	94.7
Ateş	120	91.6
Artralji	86	65.6
Artrit	33	25.2
Plörit	34	26
Perikardit ve perikardiyal efüzyon	2	1.5
Bulanti	31	23.7
Kusma	34	26.6
İshal	18	13.7
Kabızlık	11	8.4
Oral aft	25	19.1
Uçuk	5	3.8
Erizipel benzeri döküntü	17	13
Baş ağrısı	13	9.9
Myalji	9	6.9
Febril konvulziyon	3	2.3
Skrotal ağrı ve şişlik	2	1.5
Splenomegali	16	12.2
Hepatomegali	10	7.6
Proteinüri	3	2.3
Hematüri	3	2.3
Amiloidoz	1	0.76

Bulanti, ishal, kabızlık semptomları ile yakınmaların başlangıç yaşı arasındaki ilişkiye bakıldığında bu semptomların sıklığının yaş arttıkça anlamlı olarak azaldığını gördük (sırasıyla p=0.037, p=0.008, p=0.009). Yaş grupları ile diğer semptom ve bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca uçuğu olan hastaların tamamı (n:5) erkek idi (p=0.031).

Hastalarımızı semptomların birlikteliği açısından incelediğimizde 116 (%88.5) hastada ateşle birlikte karın ağrısı, 75 (%57.2) hastada ateş ile birlikte eklem ağrısı, 81 (%61.8) hastada karın ağrısıyla birlikte eklem ağrısı mevcuttu. Ateş veya karın ağrısı şikayetlerinden herhangi biri olmadan AAA tanısı alan hasta sayısı sadece 3 kişiydi. Bu hastaların her 3'ü de eklem yakınmaları ile başvurmuştu.

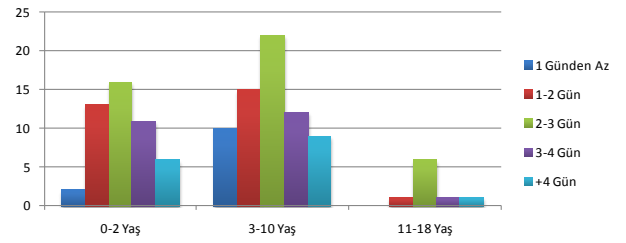
Hastalarımızın atak sıklığı tüm yaş gruplarında en çok ayda 1-2 kez idi. Ayda 1'den az atak 19 hastada gözlenirken (%14.5), ayda 4'ten fazla atak 18 hastada mevcut idi (%13.7) (Tablo 3).

Hastalarımızın atak süreleri 6 saat ile 5 gün arasında değişmekteydi. En uzun süren yakınma eklem ağrısı idi. Atak süresi ile hastalığın başlama yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasıyla birlikte tüm yaş gruplarında atak en çok 2-3 gün sürmekteydi (Şekil 2). Atak sıklığı ve süresi ile cinsiyet ve genetik mutasyon tipi arasında anlamlı bir fark yoktu.

Hastalarımızda AAA atağını tetikleyen bazı faktörler vardı. 10 (%7.6) hastada üst solunum yolları enfeksiyonu (ÜSYE), 8 (%6.1) hastada psikojenik stres, 2 (%1.5) hastada menstürasyon, 3 (%2.3) hastada ise spor atağı tetiklemekteydi.

Tablo 3. Atak sıklığının dağılımı

Atak sıklığı	n	%
ayda 1-2	57	43.5
ayda 2-3	25	19.1
ayda 3-4	12	9.2
ayda +4	18	13.7
ayda 1'den az	19	14.5

Şekil 2. Atak süresinin yaşlara göre dağılımı

Hastalarımızın 66'sında (%50.3) AAA'ya eşlik eden başka ek hastalıklar bulunmaktaydı. 16 (%12.2) hastada enüresis, 14 (%10.7) hastada demir eksikliği anemisi, 8 (%6.1) hastada tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, 7 (%5.3) hastada astım mevcuttu. Bunlara ek olarak 4 hasta Henoch Schönlein purpurası (HSP), 3 hasta poliarteritis nodosa (PAN), 4 hasta juvenil romatoid artrit (JRA), 4 hasta akut romatizmal ateş (ARA), 2 hasta spondiloartrit, 2 hasta febril miyalji, 2 hasta nefrotik sendrom, 1 hasta Behçet Hastalığı nedeniyle takip edilmekteydi.

AAA tanısı konulmadan önce hastalarımızdan bazıları ARA, ÜSYE, diğer tekrarlayan ateş sendromları ön tanılarıyla takip edilmiş ve tedavi almıştı. Hastalarımızın 24'ü (%18.3) apendisit ön tanısıyla izlenmiş, bunlardan 11'i (%8.3) apendektomi operasyonu geçirmişti. Apendisit ve genetik mutasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastalarımızın %88.5'inde kolşisine tam yanıt vardı. Kolşisine dirençli olan 4 (%3.1) hastamız mevcuttu. Bu hastalardan 3'ü kardeşti. Kardeşlerden biri erkek, diğeri kız olan hastaların mutasyonu M694V homozigot iken, diğer erkek kardeş M694V heterozigot gen mutasyonuna sahipti. Bu hastalara IL1 antagonisti (anakinra) başlandı ve her üçünde de atak sıklığı ve şiddetinin azaldığı gözlemlendi. Bu ilacın kullanımının zor olması nedeniyle kanakinumaba geçildi. Her üç hastadan da tam yanıt alındı. Bu hastaların annesi de kolşisine dirençli seyreden AAA hastalığı nedeniyle takipliydi. Kolşisine dirençli diğer hastamızın mutasyon tipi M680I heterozigot, cinsiyeti ise kız idi. Kolşisine kısmi yanıtı olan 11 (%8.4) hasta vardı. Bu hastalardan 5'i M694V homozigot, 2'si M694V/M680I heterozigot, 1'i E148Q homozigot mutasyon taşımaktayken, diğer 3 hastada mutasyon saptanmadı (p=0.066).

Kolşisine cevap ile hastalığın başlama yaşı ve hastaların genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Kolşisine dirençli hastalarda cinsiyet açısından fark saptanmazken, kolşisine kısmi yanıt veren hastaların %88.8'i erkek idi (p=0.029).

Genotipik Özellikler

Çalışmaya alınan 131 hastanın MEFV genetik mutasyon analizinde mutasyon saptanmayan 19 (%14.5) hastamız vardı. Hastalarımızın 1'inde 3 farklı mutasyonun birlikteliği (M694V/M680I /R202Q birleşik heterozigot), 2'sinde (%1.5) ise aynı anda 2 farklı homozigot mutasyon (M694V /R202Q birleşik homozigot) saptandı. Hastalarımızda tespit edilen nadir mutasyonlar K695R, V726A, R202Q, R726H, M694I ve P369S mutasyonlarıydı.

Çalışmamızda en sık görülen 3 mutasyon M694V (%50.3), M680I (%26.7), E148Q (%11.5) tipleriydi. İstatistiksel değerlendirmeler bu 3 grup üzerinde yapıldı. M694V gen mutasyonu olanların %29.7'si (n=39) homozigot ve birleşik homozigot, %6.9'u (n=9) heterozigot, %13.7'si (n=18) birleşik heterozigot idi (Tablo 4).

Hastaların mutasyon tipi ile semptomlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; bulanti ve kusma M694V homozigot olan hastalarda

Tablo 4. Hastaların MEFV mutasyonlarının dağılımı

Mutasyon	Genotip	n	%	
Homozigot	M694V	37	28.2	
	M680I	7	5.2	
	E148Q	2	1.5	
	V726A	1	0.8	
Birleşik Homozigot	M694V/R202Q	2	1.5	
	M694V	9	6.9	
Heterozigot	M680I	12	9.2	
	E148Q	10	7.6	
	K695R	2	1.5	
	V726A	2	1.5	
	R726H	1	0.8	
	Birleşik Heterozigot	M694V/M680I	9	6.9
		M694V/M680I/R202Q	1	0.8
		M694V/M694I	1	0.8
		M694V/V726A	4	3
		M694V/R202Q	1	0.8
		M694V/E148Q	1	0.8
		E148Q/M680I	1	0.8
		E148Q/V726A	1	0.8
		E148Q/P369S	1	0.8
		M680IGC/GA	2	1.5
	M694I/V726A	4	3	
M694I/K695R	1	0.8		
Mutasyon saptanmayan		19	14.5	

diğer mutasyonlara göre anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla p=0.001, p=0.012). En sık görülen mutasyon tiplerine göre klinik semptom ve bulgular Tablo 5'te gösterilmiştir.

Hastalarımızın %86.3'ünde atak anında bakılan ESR değeri, %96.2'sinde CRP değeri, %91.6'sında fibrinojen değeri, %67.2'sinde lökosit sayısı yüksek bulundu. M694V heterozigot olan hastalardaki ESR değerinin, mutasyon saptanmayan hastalara göre düşük olduğu görüldü (p=0.019) Semptomlarla AFR arasındaki ilişkiye bakıldığında atakta kusma varlığının ESR değerini, baş ağrısı varlığının ise fibrinojen değerini daha fazla arttırdığı gözlemlendi (sırasıyla p=0.021, p=0.008). İshal (p=0.008) ve atralji (p=0.039) ile CRP arasında negatif kolerasyon vardı.

TARTIŞMA

AAA; genellikle ateş ve ağrının eşlik ettiği periton, plevra, sinovya gibi seröz zarların inflamasyonu ile karakterize, OR geçişli, otoinflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında sık görülmektedir (10,15). Hastalık OR kalıtıldığı için, akraba evliliğinin daha sık olduğu bölgelerde görülme riski artmaktadır. Ülkemizde akraba evliliği sıklığı %24-33 olarak bildirilmiştir (16,17). Çeşitli etnik gruplarda AAA hastalarının ebevenleri arasında akrabalık ve aile öyküsü %20-60 arasında değişmektedir (18-20). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %26.7'sinde ebeveynleri arasında akrabalık varken, %44.3'ünde AAA aile öyküsü mevcut idi. Yapılan çalışmalarda AAA hastalığında sıklıkla erkek hakimiyeti bulunsa da, klasik bilgi her iki cinsten benzer oranlarda görüldüğüdür (16,21). Çalışmamızda E/K oranı; 1.1/1 saptandı.

AAA hastalığında klinik bulgular çoğunlukla ilk 10 yaşta ortaya çıkar. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı ortalama 5 yaşdır (9). Literatüre benzer şekilde çalışmamızda hastaların %82.4'ü 3-10 yaş arasında (n=108), %6.9'u 0-2 yaş arasında (n=9) tanı almıştı. Bir hastamızın yakınmaları yenidoğan döneminde başlamış, ancak 1.5 yaşında tanı alabilmişti. Hastalarımızın yakınmalarının başlama yaşı ile tanı yaşının dağılımı farklılık göstermekteydi (p=0.00). 51 (%39.3) hastanın 0-2 yaşta semptomları ortaya çıkmasına rağmen, ancak 9'u (%6.9) 0-2 yaşta AAA tanısı alabilmişti. Bu durum infantil dönemde hastalığın tanınmasının zorluğunu ortaya koymakta ve komplikasyonları önlemek adına dikkatleri bu yaş grubuna çekmektedir. Literatürde son zamanlarda yaşamın ilk 3 ayında, özellikle yenidoğan döneminde tanı alabilen AAA hastalarının varlığı bildirilmiştir (10,19).

Klinik özelliklerin sıklığı ırklara göre değişiklik göstermekle beraber, atakta en sık görülen semptomlar karın ağrısı, ateş, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, myalji ve erizipel benzeri eritemdir. Türk toplumunda yapılan farklı çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da bu sıralama benzer şekildedir (16,17,21,22).

AAA hastalarındaki göğüs ağrısı sıklığı ülkemizde %4.9-31.2 olarak bildirilmektedir ve bizim çalışmamızda da benzer sıklıktadır (16,17,18,22,23). FMF ataklarında göğüs ağrısının en sık nedeni plörittir. Nadir olarak perikardite bağlı göğüs ağrısı gelişebilir. Klasik olarak

Tablo 5. Hastalarımızın klinik semptom ve bulgularının genetik mutasyonlara göre dağılımı

hastaların %0,5-1.4'ünde geliştiği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda 2 hastada (%1.5) perikardit ve perikardiyal efüzyon, 1 hastada ise plevral efüzyon vardı.

Türklerde AAA hastalığında miyalji sıklığı %11.5-39.6 olarak bildirilmiştir (24,25). AAA atağında görülen miyalji; spontan miyalji (%8), egzersiz ile tetiklenen miyalji (%81) ve uzamış febril miyalji (%11) olarak farklı 3 formda gözlenebilir (26,27). Bizim çalışmamızda miyalji %6.9, erizipel benzeri eritem %13 sıklıktadır. 2 hastada (%1.5) ise febril miyalji görülmüştür.

AAA hastalığında atakta peritoneal inflamasyon nedeniyle peristaltizm yavaşladığından barsak sesleri azalmış duyulur ve buna kabızlık, bulantı, kusma eşlik edebilir. Ancak çocuklarda kabızlıktan çok ishal daha siktir (28,29). Öztürk ve ark. tarafından 452 hastada yapılan çalışmada atak sırasında hastaların %22.5'inde kabızlık, %1.7'sinde ishal saptanırken (30), diğer bir çalışmada hastaların %27.7'sinde ishal, %2.8'inde kusma saptanmıştır (31). Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %13.7'sinde ishal, %8.4'ünde kabızlık, %26.6'sında kusma saptandı.

Ben-Cherit ve ark. (32) tarafından yapılan bir çalışmada tekrarlayan oral aftlarla seyreden Behçet hastalığı ile AAA ilişkisi incelenmiş ve M694V, E148Q, V726 mutasyonlarının Behçet hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ancak literatürde Behçet tanısı olmaksızın tekrarlayan oral aft ile AAA ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda atakta hastalarımızın %19.1'inde tekrarlayan oral aft vardı. Tanı koyarken oral aftla seyreden hastalıkların ayırıcı tanısında AAA unutulmamalıdır. Ayrıca 5 hastamızda (%3.8) atağın uçukla başladığı görüldü. Uçuğu olan hastaların tamamı erkek idi (p=0.031). Literatürde bu konuyla ilgili bilgiye rastlanmadı.

Koçak ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada FMF fizyopatogenezinde yer alan IL-1'in febril konvulziyon gelişmesinde etkili olduğu ve özellikle M694V gen mutasyonu olan hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (33). Konuyla ilgili başka bir çalışmada bu oran %3.8 olarak bulunmuştur (34). Normal popülasyonda febril konvulziyonun 5 yaş altındaki çocuklarda görülme oranı %2-5 olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda normal popülasyona benzer şekilde atakta 3 (%2.3) hastamız ateş yüksekliği sırasında febril konvulziyon geçirmiştir.

AAA hastalarında hepatosplenomegali oranı %10-60 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda splenomegali %12.2, hepatomegali %7.6 olarak bulunmuştur.

AAA hastalığında morbidite ve mortalite açısından en önemli komplikasyon amiloidozdur. Klasik olarak 40 yaşın altında ortaya çıktığı bilinmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada amiloidoz oranı %12.9 olarak saptanırken (21), yakın zamanda Özen ve ark. (35) tarafından yapılan bir çalışmada ise amiloidoz oranının %2.9'a kadar gerilediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda tek amiloidozlu hastamız vardı (%0.76). Bu hastamız yurtdışından ülkemize gelmiş ve amiloidozu tanıdan önce başlamıştı. Ülkemizdeki hastalarımızın tanı ve tedavi açısından iyi bir yerde olduğu düşünüldü.

Vaskülit sıklığının AAA hastalığında normal popülasyona göre arttığı bilinmektedir. En sık görülen vaskülit HSP'dir. Yapılan çalışmalarda HSP %2.7-7, PAN %0.9-1 sıklıkta bildirilmiştir (24,36,37). Bizim çalışmamızda HSP oranı literatür ile benzer şekilde %3.1 olarak bulunmuştur. Ancak çalışmamızda PAN oranı daha yüksek saptanmıştır (%2.3).

Yalçınkaya ve ark.'nın yaptığı çalışmada, FMF tanılı hastalarının %5.5'inde ARA'ya benzer gezici artrit ve ARA'nın klinik ve laboratuvar bulguları görülmüştür (38). Bizim çalışmamızda da 4 hastaya (%3.1) AAA tanısına ek olarak ARA tanısı konulmuştur. Ayrıca yapılan bir çalışmada

AAA hastalığına ek olarak hastaların %4'ünde JRA kiliniği bildirilmiştir (39). Hastalarımızın %3.1'inde ek olarak JRA mevcuttur. Artriti olan AAA hastalarının ayırıcı tanısına dikkat edilmeli, ek hastalıkları atlanmamalı ve tedavileri geciktirilmemelidir.

AAA hastalarında IgM nefropatisi, IgA nefropatisi, fokal ve difuz glomerulonefrit, mezengial proliferatif glomerulonefrit ve hızlı ilerleyen glomerulonefrit bildirilmiştir (40). Bizim çalışmamızda proteinürisi ve hematürisi olan, nefrotik sendrom nedeniyle takip ve tedavisi süren 1 AAA hastamızın böbrek biyopsisi membranoproliferatif glomerulonefrit, diğeri ise FSGS ile uyumlu idi.

Astım ve AAA arasında ilişkiyi göstermek için yapılan çalışmaların bir kısmı AAA'nın astım için koruyucu olduğunu savunurken, bazı çalışmalarda prevelans farkı bulunamamıştır (41-43). 2007'de ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, genel popülasyonda astım sıklığı tüm çocuklarda %13.4 oranında saptanmıştır. Bizim hastalarımızın %5.3'ünde astım saptandı. Bu oran genel popülasyona göre oldukça düşüktü ve AAA'nın astımdan koruyuculuğunu destekler nitelikteydi.

Türk FMF grubunun yaptığı çalışmada AAA hastalarının %19'unda apendektomi saptanmış, 2014'de Ece ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise bu oran %5.4 olarak bildirilmiştir (16,44). Bizim çalışmamızda AAA tanısı almadan önce hastalarımızın 24'ü (%18.3) apendisit ön tanısıyla izlenmiş, bunlardan 11'i (%8.3) apendektomi operasyonu geçirmiştir. Apendektomi sıklığında görülen bu azalmanın hekimlerin AAA ile ilgili bilgi ve deneyimlerinin artmasına bağlı olduğu düşünüldü.

AAA hastalığı için spesifik bir tanı yöntemi yoktur. Tanı klinik bulgular, laboratuvar, aile öyküsü, ve kolşisin tedavisine yanıtı göre konur. MEFV gen mutasyon analizi, şüphelenilen hastalarda tanının desteklenmesi için kullanılır. Kesin tanı koydurmaz. Nitekim mutasyon saptanmayan FMF hastaları da vardır. Ayrıca ülkemizde taşıyıcılık oranı çok yüksek olduğu için bu sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %14.5'inde mutasyon saptanmamıştır.

Ekzon 2 ve ekzon 10' da yer alan M680I, M694V, M694I, V726A mutasyonları ve E148Q varyantı AAA hastalarında görülen en sık mutasyonlardır (6). Tunca ve ark. tarafından yapılan çalışmada en sık mutasyonlar M694V (%51.4), M680I (%14.4) ve V726A (%8.6) olarak bildirilmiştir (16). 2001'de 1390 Türk hastada Touitou ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise M694V mutasyonu %45 (41-61), M680I %13 (6-31), V726A %11 (2-14), M694I %7 (0-16) ve E148Q %2 (1-13) sıklıkta saptanmıştır (45). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde en sık görülen 3 mutasyon M694V (%50.4), M680I (%26.7), 148Q (%11.5) mutasyonları idi, ancak V726A sıklığı diğer çalışmalara göre daha azdı.

AAA hastalığında genotip-fenotip ilişkisiyle ilgili araştırmalar devam etmekte olup, 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 ileri sürmüşlerdir (46). Shohat ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan farklı bir çalışmada ise Kuzey Afrika Yahudileri, Ermeniler ve Türklerden oluşan 83 AAA ailesinden toplam 138 AAA hastası üzerinde genotip-fenotip ilişkilerini incelemişler, farklı mutasyonları taşıyan gruplar arasında klinik özellikler açısından fark saptayamamışlardır. Aynı çalışmadaki amiloidoz hastalarının tamamının M694V mutasyonunu en azından bir alleilde taşıdıkları görülmüştür (47). Bir başka çalışmada Yalçınkaya ve ark. 167 Türk AAA hastasının kiliniği ile mutasyonları arasındaki ilişkiyi incelediklerinde, M694V homozigotluğu ile hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişki dışında diğer parametreler açısından fark saptamamışlardır (48). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada 18 amiloidozlu hastanın hiç birinde M694V homozigotluğu

saptanmamıştır. Aynı aileden aynı genotipte olan bireylerin birinde amiloidoz gelişirken diğerinde gelişmediği gösterilmiştir. Bu çalışmada amiloidoz gelişiminde çevresel etkenlerin önemli olabileceği üzerinde durulmuştur (21). Bizim çalışmamızda sadece 1 hastamızda amiloidoz vardı ve bu hasta fenotip 2'nin özelliklerini taşıyan tek hastamızdı. Böbrek biyopsisi amiloidozla uyumlu olan bu hastamızda proteinüri, ara ara olan hematüri ve kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Bu hastamızın genetik mutasyonu M694V homozigot idi.

Çalışmamızda hastaların fenotip genotip ilişkisini değerlendirdiğimizde; M694V homozigot olan hastalarda bulantı ve kusmanın diğer mutasyonlara göre daha az görülmekteydi (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.012$). Artraljinin diğer çalışmalardan farklı olarak E148Q heterozigot hastalarda yüksek olduğu görüldü ($p=0.041$). Bakılan diğer semptom veya bulgular, atağın süresi ve sıklığı ile genotip arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Kolşisine FMF'de bilinen temel tedavi olsa da, vakaların %5-10'unda kolşisine direnç bildirilmektedir. Bu nedenle farklı tedavi arayışları devam etmektedir. Bazı çalışmalarda rekombinant IL-1 antagonistinin, kolşisine dirençli AAA hastalarında kullanıldığı ve fayda görüldüğü bildirilmiştir. Bu hastaların atakları baskılanırken, akut faz reaktanlarındaki yükseklik de kontrol altına alınmıştır. Bu durum, pirin proteininin IL-1 metabolizmasındaki etkisine bağlanmıştır (14,49). Bizim çalışmamızda kolşisine dirençli olan 4 (%3.1) hastamız mevcuttu. Bu hastalardan 3'ü kardeşti. Kardeşlerden ikisi M694V homozigot iken, diğeri M694V heterozigottu. Bu hastalara IL-1 antagonisti (anakinra) başlandı ve her üçünde de atak sıklığı ve şiddetinin azaldığı gözlemlendi. Kolşisine dirençli diğer hastamızın mutasyon tipi M680I heterozigot idi. Bu hastaya da anakinra tedavisi başlanması planlandı. Kolşisine kısmi yanıtı olan 11 (%8.4) hasta saptandı. Hastaların %88.5'inde kolşisine tam yanıt vardı. Kolşisine kısmi yanıtı olan ve dirençli olan hastalar literatüre göre daha az oranda idi. Ayrıca kolşisine dirençli hastalarda cinsiyet açısından fark saptanmazken, kolşisine kısmi yanıt veren hastaların %88.8'i erkek idi ($p=0.029$). Bu konuyla ilgili literatürde bilgiye rastlanmadı.

AAA hastalarında atak döneminde CRP'nin hemen hemen tüm hastalarda, ESR'nin hastaların %90'ında, fibrinojenin %60'ında ve lökosit sayısının %50'sinde yükseldiği bilinmektedir. Bizim hastalarımızın %86.3'ünde atak anında bakılan ESR değeri, %96.2'sinde CRP değeri, %91.6'sında fibrinojen değeri, %67.2'sinde lökosit sayısı yüksek bulundu. Hem literatürde, hem bizim çalışmamızda AFR'nin değişik derecelerde yüksek olması, herbirinin farklı zaman diliminde artış göstermesine ve atak anında hastaların kaçınıcı saatte laboratuvar değerlerine bakıldığı ile ilgili olabileceği düşünüldü. M694V heterozigot olan hastalardaki ESR değerinin, mutasyon saptanmayan hastalara göre düşük olduğu görüldü ($p=0.019$). Diğer mutasyon tipleri, yaş, cinsiyet ile AFR arasında anlamlı bir fark yoktu. Semptomlarla AFR arasındaki ilişkiye bakıldığında atakta kusma varlığının ESR değerini, baş ağrısı varlığının ise fibrinojen değerini daha fazla arttırdığı gözlemlendi (sırasıyla $p=0.021$, $p=0.008$). İshal ($p=0.008$) ve atralji ($p=0.039$) ile CRP arasında negatif korelasyon vardı. Literatürde konuyla ilgili çalışmalara rastlanmadı.

Sonuç olarak AAA hastalığı halen klinik olarak tanısı konan bir hastalıktır. Etnik köken, aile öyküsü, MEFV gen mutasyonunun varlığı ve diğer laboratuvar bulguları tanıda destekleyici kriter olarak yer almaktadır. Çalışmamızda da çoğu klinik parametre ile genotip arasında ilişki saptanmadı. Genotipin tek başına fenotip üzerine etkili olmadığını gördük. Fenotipin aydınlatılabilmesi için AAA'nın fizyopatolojisini net bir şekilde ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle ülkemiz gibi taşıyıcı sıklığının ve hastalık prevalansının yüksek olduğu toplumlarda erken tanı ve tedavi ile komplikasyonları önlemek için AAA daha çok

akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fonescu C, Cerquaglia C, Gioviale M, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009; 76:227-33.
2. Cobankara V, Balkarlı S, Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2011; 4 (2):86-98.
3. Yılmaz E, Özen S, Balcı B, et al. Mutation frequency of familial mediterranean fever and evidence of a high a carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:553-5.
4. Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean fever in Turkey. Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Proceeding of the I. International Conference on FMF*, Tel Aviv: Freund 1997; 66-71.
5. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O et al. Prevalence of Juvenile Chronic Arthritis and Familial Mediterranean Fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25:2445-9.
6. Turkcapar N, Tuncali T, Kutlay S et al. The contribution of genotypes at the MICA gene triplet repeat polymorphisms and MEFV mutations to amyloidosis and course of the disease in the patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2007; 27:545-51.
7. Kastner DL. FMF: The genetics of inflammation. *Hosp Prac* 1998; 33:131-46.
8. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95:3223-31.
9. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology* 2004; 43:410-5.
10. Lightfoot RW. Intermittent and periodic arthritic syndromes. Mc Carty DJ, Koopman WJ, *Arthritis and Allied Conditions*, vol 2. Philadelphia: Lea & Fabiger. 1993:1121-37.
11. Janeway TC, Mosenthal HO. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys* 1908; 23:504-18.
12. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009; 48:395-8.
13. Akgül O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Sci* 2013; 346(2):137-41.
14. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine* 2008; 75:504-5.
15. Aksentjevich I, Torosyan Y, Samuels J, et al. Mutation and haplotype studies in Familial Mediterranean Fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 949-62.
16. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:1-11.
17. Ruhan Dusunsel R, Dursun I, Gunduz Z, Poyrazoglu MH, Gurgoze MK, Dundar M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int* 2008; 50(2): 208-212.
18. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean Fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996; 155(7):540-4.
19. Jarjour RA. Familial Mediterranean Fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep* 2010; 37(1):1-5.
20. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, et al. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *QJM* 2000; 93(4):223-9.
21. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998; 35:659-64.
22. Yılmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Sahin S. Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children. *J Paediatrics Child Health* 2009; 45(11):641-5.

23. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: The retention leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother* 1989; 43:763-9.
24. Bernot A, da Silva C, Petit JL, Cruaud C, Caloustian C, Castet V et al. Nonfounder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet* 1998; 7:1317-25.
25. Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(5):750-2.
26. Orbach H, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever a review and update. *Minerva Med* 2001; 92(6):421-30.
27. Majeed HA, Al-Koudah AK, Qubain H, Shahnin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30(2):138-43.
28. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2594-604.
29. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçapur O, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24(2):323-7.
30. Öztürk C, Halicioğlu O, Coker I, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol*.2012; 31(3):493-501.
31. Gurkan OE, Dalgic B. Gastrointestinal mucosal involvement without amyloidosis in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57(3):319-23.
32. Ben-Chetrit E, Yazici H. Thoughts on the proposed links between Behçet's disease and familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(26):1-2.
33. Ozen F, Kocak N, Kelekci S, Yildirim IH, Hacimuto G, Ozdemir O. The prevalence of Familial Mediterranean Fever common gene mutations in patients with simple febrile seizures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(5):657-60.
34. Ertekin V, Selimoğlu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int* 2005;47(6): 640-4.
35. Akse-Onal V, Sağ E, Ozen S, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *Eur J Pediatr* 2010; 69:971-4.
36. Rozenbaum M, Rosner I. The clinical features of FMF of elderly onset. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 12:347-8.
37. Booth DR, Gillmore JD, Booth SE, Pepys MB, Hawkins PN. Pyrin/marenostrin mutations in familial Mediterranean fever. *Q J Med* 1998; 91:603-6.
38. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, Çakar N, Koçak H. FMF and acute rheumatic fever: a pathogenetic relationship? *Clinical Rheumatology* 1999; 18:446-9.
39. Majeed HA, Rawashdeh M. The clinical patterns of arthritis in children with familial Mediterranean fever. *QJM*. 1997; 90(1):37-43.
40. Pras M, Langevitz P, Livneh A, Zemer D. Vasculitis in Familial Mediterranean Fever. In: Ansel B, Bacon PA, Lie JT, Yazıcı H, eds. *The vasculitides, science and practice*. London, Chapman and Hall Medical, 1996; 412-6.
41. Brenner-Ullman A, Melzer-Ofir H, Daniels M, Shohat M. Possible protection against asthma in heterozygotes for familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1994; 53:172-5.
42. Danon YL, Laor A, Shlezinger M, Zemer D. Decreased incidence of asthma in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci* 1990; 26:459-60.
43. Ozyılkan E, Simsek H, Telatar H. Absence of asthma in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci* 1994; 30:237-8.
44. 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.
45. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:473-83.
46. Pras E, Langevitz P, Livneh A, et al. Genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever (a preliminary report) in: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial Mediterranean fever*. Tel Aviv: Freund Publishing House 1997;260-4.
47. Shohat M, Magal N, Shohat T, et al. Phenotype-genotype correlation in FMF: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7:287-92.
48. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırioğlu M, et al. Genotype-phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatol* 2000; 39:67-72.
49. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol* 2011; 38(3):516-8.