

Ailesel Akdeniz ateşli çocuklarda atak sırasındaki ve ataksız dönemdeki akut faz yanıtlarının karşılaştırılması

Comparison of acute phase response during attack and attack-free period in children with Familial Mediterranean Fever

Erdal Çakmak, Aydın Ece, Selvi Kelekçi, İlyas Yolbaş, Ali Güneş, Velat Şen

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) bulunan çocuklarda akut faz belirteci (AFB) düzeylerinin atak dönemi ve kolşisin tedavisi altında ataksız dönemdeki düzeylerini karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Klinik kriterlere göre AAA tanısı kondu ve tüm hastalar prospektif olarak ortalama 1,2 yıl süreyle izlendi. Hastaların semptom başlama yaşı, tanı yaşı, klinik semptomlar ve AAA atağına ait bilgiler kaydedildi. MEFV gen mutasyonları test hibridizasyon (strip Assay) yöntemi ile çalışıldı. Akut faz belirteci olarak periferik kan lökosit sayısı, eritrosit çökme hızı (EÇH), serum C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeyleri hem AAA atağı sırasında hem de ataklar arası dönemde standart yöntemlerle ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya 105 (55 kız, 50 erkek) AAA'lı çocuk alındı. Hastaların yaş ortalaması $8,9\pm 3,2$ yıl, ortalama semptom başlangıç yaşı 5,9 yıl ve ortalama tanı yaşı 8,1 yıl idi. MEFV gen mutasyonu olarak azalan sıklık sırasına göre; E148Q (%29,2), M694V (%24,8), R761H (%15,3) ve V726A (%13,1) oranlarında saptandı. Atak döneminde hastaların ortalama AFB düzeyleri normal değerlerin üstünde olup, %80'inde en az bir AFB yüksek bulundu. Atak dışı dönemde ise tüm AFB ortalama değerleri normal sınırlar içinde olmakla birlikte, %31,4'ünde en az bir AFB düzeyi normalden yüksek bulundu.

Sonuç: Çalışma verilerine göre atak dışı dönemdeki AAA'lı çocukların %30'unda subklinik inflamasyon işareti olabilecek en az bir AFB yüksekliği mevcuttu. İnflamasyonu atak dışı dönemde devam eden hastalarda, kronik inflamasyona sekonder bir komplikasyon gelişmemesi için, AAA'lı hastalarda kolşisine ilave yeni anti-enflamatuvar ilaçların kullanımı düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, akut faz belirteçleri, çocuklar, atak dönemi, ataksız dönem

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare acute phase reactant (AFR) levels at attack period and attack-free period under colchicine treatment in children with Familial Mediterranean Fever (FMF).

Methods: The diagnosis of FMF was done based on clinical criteria and patients were prospectively followed up for average of 1.2 years. Symptom-onset age, age at diagnosis, clinical symptoms and features of FMF attacks were recorded. MEFV gene mutations were detected by reverse hybridization (strip assay) method. Peripheral blood leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and blood fibrinogen levels were measured by standard methods, both at attack period and during attack-free period.

Results: Totally 105 (55 girls, 50 boys) children with FMF were included. The mean age was 8.9 ± 3.2 years, mean symptom onset age was 5.9 years and mean age at diagnosis was 8.1 years. MEFV gene mutations were as follows: E148Q (29.2%), M694V (24.8%), R761H (15.3%) and V726A (13.1%). The mean AFR values were over normal values in attack period and there was at least one high AFR level in 80.0% of patients. In attack-free period, although the mean values of all AFRs were within normal limits, 31.4% of patients had at least one high AFR level.

Conclusion: Based on these data, one-third of FMF children had a high AFR level, which may be a marker of sub-clinical inflammation. In children with continuous inflammation during attack-free period, a new anti-inflammatory drug additional to colchicine can be considered in order to prevent complications of chronic inflammation. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (2): 213-218

Key words: Familial Mediterranean Fever, acute phase reactants, children, attack period, attack-free period

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan periyodik ateş atakları ve sürekli subklinik inflamasyonla karakterize olan ve MEFV geni mutasyonları sonucu oluşan en yaygın otoinflamatuvar hastalıktır. Bu gen başlıca bir protein olan interlökin 1- β üretimini baskılayarak lökositlerin seröz zarlara göçünü önleyen pirin proteinini kodlamaktadır [1-3]. MEFV geni mutasyonu sonucu bu baskılayıcı mekanizma ortadan kalkınca proinflamatuvar reaksiyonlar sürekli aktif hale gelir [4]. Hastalığın klinik görünümü, başlatıcı bir dış etken olmaksızın, düzensiz aralıklarla gelen ve kendini sınırlayan ateş atakları ve beraberindeki seröz bulguları ile seyredir. Lokal inflamatuvar reaksiyon şeklindeki serözit başlıca nötrofilin masif göçü ile gerçekleştirilir [4].

Uzun dönemde hastalığın en önemli komplikasyonu, kolşisin tedavisi almayan ortalama dört hastadan birinde gelişen, amiloidozdur. Amiloid birçok organda birikmekle birlikte sıklıkla morbidite ve mortaliteye neden olan renal amiloidozdur. Profilaktik olarak sürekli kolşisin kullanımının ateş ve serözit atakları ile amiloid gelişimini önlediği bilinmektedir [3,4]. Ancak yeterli kolşisin tedavisine rağmen bazı hastalarda değişen derecelerde subklinik inflamasyonun devam ettiği bildirilmiştir [5-8]. Bu nedenle kolşisin tedavisine rağmen subklinik inflamasyonun devam ettiği hastalarda, tedaviye rağmen, amiloid gelişimi için potansiyel risk devam ediyor demektir.

İnflamasyonun laboratuvar belirteçleri olarak en yaygın kullanılan testler, periferik kandaki lökosit sayısı, eritrosit çökme hızı (EÇH), serum fibrinojen ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleridir.

Bu çalışmanın amacı ortalama bir yıl süreyle prospektif olarak izlenen 105 AAA'lı çocuk hastada, akut AAA atağı sırasında ve kolşisin tedavisi altındaki ataksız dönemde akut faz belirteci (AFB) düzeylerini karşılaştırmak ve tedavi altındaki hastalarda ne oranda subklinik inflamasyonun devam ettiğini belirlemektir. Çalışmada ayrıca ataksız dönemdeki subklinik inflamasyonun hastaların MEFV genotipi ile ilişkisinin araştırılması da amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Mart 2009 ile Ocak 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji klinik ve polikliniğinde Livneh kriterlerine [1] göre tanı konulan ve takip edilen 50'si erkek 55'i kız toplam 105 AAA'lı çocuk hasta alındı. Hastalar prospektif olarak ortalama bir yıl süreyle izlendi.

Her hastaya ait cinsiyet, yaş, semptomların başlama yaşı, tanı gecikme süresi, anne-baba akrabalı-

ğı, ateş, karın ağrısı, artrit, artralji, göğüs ağrısı, kas ağrısı, erizipel benzeri eritem varlığı ve atak süresi bilgileri kaydedildi. Hastaların MEFV gen mutasyon sonucu, periferik kan lökosit sayısı, eritrosit çökme hızı (EÇH), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen değerleri ile tam idrar tetkiki ve direkt idrar mikroskopi sonuçları kaydedildi. Normal değerler olarak EÇH için <15 mm/st, CRP için 0-5 mg/dl, fibrinojen için 120-410 mg/dl ve periferik kan lökosit sayısı için 4000-10000/mm³ sınıır değerler kabul edildi.

Hastalara kolşisin 0,03 mg/kg/gün dozunda başlandı ve hastalar takibe alındı. Kontrollerde tedaviye uyum, tedaviye yanıt, tedavi yan etkileri ve atak dışı CRP, fibrinojen, lökosit ve EÇH değerleri kaydedildi.

MEFV geni mutasyon analizi

Gen mutasyonları taraması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında olgulardan alınan EDTA'lı tüplere konulmuş 3 ml kandan, Invisorb Spin Blood mini kiti ile DNA ekstrakte edilmesi suretiyle yapıldı. Mutasyonlar ters hibridizasyon yöntemi ile (FMF Strip Assay, Viennalab Labordiagnostika GmbH) araştırıldı. Üretici firmanın önerdiği yöntem doğrultusunda ilk olarak ekzon 2, 3, 5 ve 10 amplifikasyonu için biyotinillenmiş primerler kullanılarak multiplex PCR yapıldı. PCR ürünleri alel spesifik oligonükleotid problemleri ile hibridize edildi. Bu problemler 6 MEFV mutasyonunu içermekteydi [E148Q, P369S, M680I, M694V, V726A ve R761H]. Hibridizasyonlar streptavidin alkalın fosfataz ve renk substratı reaksiyonu ile görünür hale getirilmiştir.

Olguların tam idrar tetkiki, kan fibrinojen düzeyi, CRP, tam kan sayımı, eritrosit çökme hızı ve diğer rutin laboratuvar tetkikleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi laboratuvarlarında standart yöntemlerle yapıldı.

Çalışma protokolü Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS vs. 12,0 (SPSS Inc, Illinois, Ca, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak verilerin ortalama, standart sapma, sayı ve yüzdeleri hesaplandı. Nümerik verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Ölçüm ile elde edilen nümerik değerler için bağımsız iki grup karşılaştırıldığında Mann-Whitney U testi, atak ve ataksız dönem karşılaştırması için Wilcoxon testi uygulandı. Sayımla elde edilen değerlerin gruplar arası karşılaştırmasında Ki-kare ve McNemar testleri kullanıldı.

dı. P değeri 0,05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 105 (50 erkek, 55 kız) AAA'lı çocuk hastanın yaş ortalaması 8,9±3,2 (3-16)

yıl olup, ailede AAA öyküsü hastaların %60,0'ında, anne-baba akrabalığı %42,9'unda mevcuttu ve ortalama takip süresi 1,2 yıl idi (Tablo 1). Hastaların diğer klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların %81'inde atak süresi 12 saat- 3 gün arasında olup, %98'den fazlası kolşisine kısmi veya tam yanıt verdi (Tablo 1).

Tablo 1. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) bulunan 105 çocuk hastanın klinik özellikleri

Özellik	Sayı (%) veya Ort ± SS	Özellik	Sayı (%)
Erkek / Kız	50 / 55	Ateş	102 (97,1)
Ailede AAA öyküsü	63 (60,0)	Karın ağrısı	104 (99,0)
Ebeveyn akrabalığı	45 (42,9)	Artralji	65 (59,0)
Başlangıç yaşı, yıl	5,85 ± 3,21	Artrit	21 (20,0)
Tanı yaşı, yıl	8,12 ± 3,08	Miyalji	15 (14,3)
Tanıda gecikme, yıl	2,3 ± 2,0	Göğüs ağrısı	16 (15,2)
Takip süresi, yıl	1,2 ± 0,8	Döküntü	16 (15,2)
Hastalık şiddet skoru	2,28 ± 0,80	Apendektomi öyküsü	6 (5,7)
Atak süresi		Kolşisine cevap	
<12 st	12 (11,4)	Tam cevap	22 (21,0)
12- 72 st	85 (81,0)	Kısmi cevap	81 (77,1)
> 72 st	8 (7,6)	Cevapsız	2 (1,9)

Ort ± SS: Ortalama ± standart sapma

Hastaların MEFV gen mutasyon analiz sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre en sık rastlanan mutasyon E148Q (%29,2) olup, bunu M694V (%24,8), R761H (%15,3) ve V726A (%13,1) iz-

lemekte idi. MEFV genotipi olarak en sık tek alel E148Q, en sık çift alel ise M694V / M694V homozigot genotipi idi (Tablo 2).

Tablo 2. Ailesel Akdeniz Ateşi bulunan çocuk hastalarda MEFV gen mutasyonları ve MEFV genotipleri (n=105)

MEFV mutasyonları	Bağımsız alel sayı (%)*	MEFV genotipi			
		Tek alel	Sayı (%)	Çift alel	Sayı (%)
E148Q	40 (29,2)	E148Q / -	25 (23,8)	M694V / M694V	10 (9,5)
M694V	34 (24,8)	V726A / -	15 (14,3)	E148Q / P369S	8 (7,6)
R761H	21 (15,3)	R761H / -	12 (11,4)	R761H / R761H	4 (3,8)
V726A	18 (13,1)	M694V / -	12 (11,4)	M680I / M680I	3 (2,9)
P369S	14 (10,2)	P369S / -	6 (5,7)	E148Q / E148Q	3 (2,9)
M680I	10 (7,4)	M680I / -	3 (2,9)	Diğer / Diğer	4 (3,8)

*Toplam 73 alel negatif bulundu

Hastaların atak sırasındaki ve ataklar arası dönemdeki AFB ortalama düzeyleri karşılaştırıldığında; atak dönemindeki yüksek ortalama beyaz küre, CRP, fibrinojen ve EÇH değerlerinin, ataksız dönemde anlamlı düşüş gösterdiği gözlemlendi (her AFB için p<0,001) (Tablo 3). Yükselmiş beyaz küre sayısı, yüksek CRP, fibrinojen ve EÇH oranları atak-

sız dönemde, atak dönemine kıyasla anlamlı düşük bulundu (her AFB için p<0,001) (Tablo 3). Akut atak döneminde 21 (%20,0) hastada CRP, EÇH, fibrinojen ve lökosit sayısı normal sınırlarda bulunurken, hastaların 84'ünde (%80,0) en az bir AFB yüksek idi. Atak döneminde, hastaların 42 (%40,0)'sinde iki veya üç AFB yüksek iken, 33 (%31,4)'ünde 4 AFB birlikte yükselmiş bulundu.

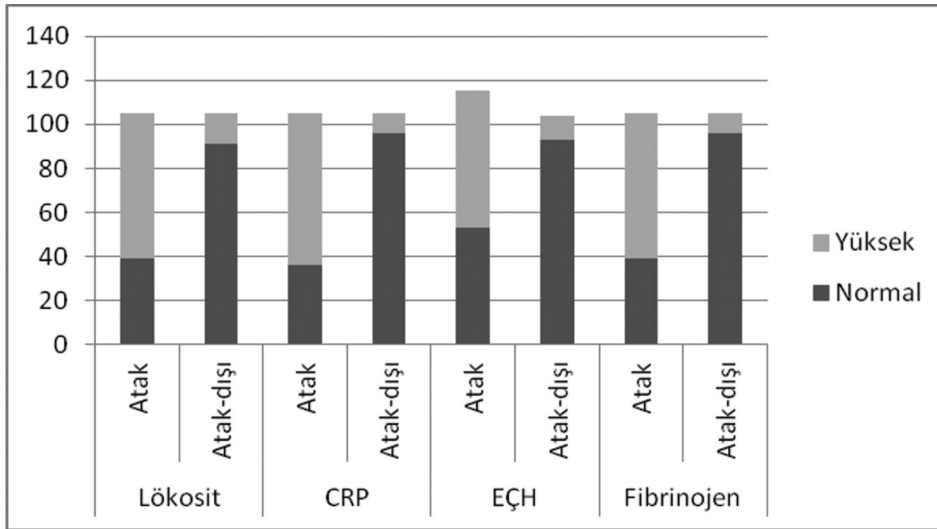
Tablo 3. Hastaların atak sırasındaki ve ataksız dönemdeki akut faz belirteçleri [Ort±SS ve sayı (%)]

Akut faz belirteci	Atak sırasında (n=105)	Ataksız dönemde (n=105)	p
BK sayısı, 10 ³ /mm ³	12,6±4,1	8,5±2,3	*<0,001
CRP düzeyi, mg/dl	19,1±17,3	4,5±2,9	**<0,001
Fibrinojen düzeyi, mg/dl	433±105	305±66	*<0,001
EÇH, mm/st	20,2±15,0	11,1±6,1	**<0,001
Yüksek BK sayısı, n (%)	66 (62,9)	12 (11,4)	***<0,001
Yüksek CRP, n (%)	69 (65,7)	9 (8,6)	***<0,001
Yüksek fibrinojen, n (%)	66 (62,9)	7 (6,7)	***<0,001
Yüksek EÇH, n (%)	56 (53,3)	11 (10,5)	***<0,001

BK: Beyaz küre, CRP: C-reaktif protein, EÇH: Eritrosit çökme hızı *Eşleştirilmiş t testi ile, **Wilcoxon testi ile, ***Mc-Nemar testi ile

Atak dışı dönemde ise 72 (%68,6) hastada tüm AFB düzeyleri normal iken, 33 (%31,4)'ünde en az bir AFB yükselmiş, 6 (%5,7)'inde iki AFB, 3 (%2,9)'ünde ise üç AFB birlikte yükselmiş olarak bulundu. Atak dışı dönemde hiçbir hastada 4 AFB

birlikte yükselmiş bulunmazken, %6,7 oranında yüksek fibrinojen, %8,6 oranda yüksek CRP, %10,5 oranında yüksek EÇH ve %11,4 oranında yüksek beyaz küre değerine rastlandı (Tablo 3) (Grafik 1).

**Grafik 1.** Hastalara ait akut faz belirteçlerinin atak ve atak dışı tedavi dönemlerindeki durumu

CRP: C-reaktif protein, **EÇH:** Eritrosit çökme hızı

Hastalar homozigot (n=20), bileşik heterozigot (n=12) ve heterozigot (n=73) olarak gruplandırıldığında; ataksız dönemdeki yükselmiş fibrinojen, CRP ve beyaz küre sayıları bakımından her üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı (veriler sunulmadı, p>0,05). Ancak ataksız dönemdeki yükselmiş EÇH oranları, homozigot (5/20) ve bileşik heterozigot (3/12) gruplarında %25 oranında iken, heterozigot (4/73) grupta bu oran %5,5 ile anlamlı düşük bulundu (p=0,015).

Hastalar MEFV mutasyonları açısından M694V, E148Q ve diğerleri şeklinde 3 alt gruba ayrıldığında, akut AAA atağı sırasındaki yükselmiş AFB bakımından her üç grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (veriler sunulmadı, p>0,05).

Ataksız dönemde yükselmiş fibrinojen, beyaz küre ve EÇH oranları M694V grubunda, E148Q ve diğerleri gruplarına kıyasla daha yüksek olmakla birlikte, bu yükseklik sadece yükselmiş fibrinojen düzeyi bakımından istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşabildi (p=0,041) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların ataksız dönemdeki yüksek akut faz belirteçleri oranlarının M694V, E148Q ve diğerleri MEFV gen mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması

Akut faz belirteçleri	M694V grubu (n=24)	E148Q grubu (n=37)	Diğerleri (n=44)	P
Yüksek Fibrinojen, n (%)	5 (20,8)	1 (2,7)	3 (6,8)	0,041
Yüksek BK sayısı, n (%)	4 (16,7)	3 (8,1)	7 (15,9)	AD
Yüksek EÇH, n (%)	5 (20,8)	2 (5,4)	5 (11,4)	AD
Yüksek CRP, n (%)	2 (8,3)	2 (5,4)	5 (11,4)	AD

BK: Beyaz küre, EÇH: Eritrosit çökme hızı, CRP: C-reaktif protein, AD: Anlamli değil

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı ortalama bir yıl süreyle izlenen 105 AAA'lı çocukta, akut AAA atağı sırasında ve kolşisin tedavisi altında olduğu ataksız dönemde AFB düzeylerini karşılaştırmak ve tedavi altındaki hastalarda ne oranda subklinik inflamasyonun devam ettiğini belirlemektir. Ailesel Akdeniz Ateşli 105 çocuk hastamızda, çalıştığımız periferik kan lökosit sayısı, serum fibrinojen düzeyi, EÇH ve CRP düzeyleri ataksız dönemde, akut atak dönemine göre anlamlı azalmış bulundu. Ortalamaları normal sınırlara gelmiş olmakla birlikte; kolşisin tedavisi altında oldukları ataksız dönemde bile hastaların üçte birinde en az bir AFB düzeyi normal sınırların üstünde bulundu.

Uzun dönemde AAA'nın en önemli komplikasyonu, kolşisin tedavisi almayan ortalama dört hastadan birinde görülen amiloid birikimidir. Profilaktik olarak sürekli kolşisin kullanımının ateş ve serözit atakları ile amiloid gelişimini önlediği bilinmektedir [2,9]. Ancak yeterli kolşisin tedavisine rağmen bazı hastalarda değişen derecelerde subklinik inflamasyonun devam ettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur [5-8]. Bu nedenle kolşisin tedavisine rağmen klinik belirti vermeyen inflamasyonun devam etmesi bu hastalarda amiloid gelişimi veya sürekli inflamasyonun neden olduğu başka komplikasyonlar için potansiyel bir risk oluşturabilir.

Hastalarımızda erkek/kız oranı 1 civarındadır. Çalışmaların çoğunda AAA'nın her iki cinsi benzer oranlarda tuttuğu rapor edilmekle birlikte, kız veya erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren seriler de mevcuttur [3,9,10]. Hastalarımızda anne-baba akrabalığı %43 oranında, ailede AAA öyküsü %60 oranında idi. Başka bir çalışmada anne-baba akrabalığı %33,3, ailede AAA öyküsü %38,9 oranlarında bildirilmişti [11]. Türkiye'de son 25 yıldaki anne-baba akrabalığı oranı %20-25 olarak bildirilmiştir [10]. Hastalarımızda rastladığımız, aynı ailenin diğer bireylerinde AAA oranının yüksekliği, çalışma popülasyonundaki anne-baba akrabalığının çok yüksek olmasıyla açıklanabilir. Çünkü AAA otozomal resesif

bir hastalık olup heterozigot bireylerde de klinik bulgularla seyredebilmektedir.

Doğu Akdeniz kökenli AAA'lı hastalarda ortalama başlangıç yaşı 3,6 yıl, tanı yaşı 6,4 yıl, Orta Anadolu'da ise tanı yaşı 6,3 yıl olarak bildirilmiştir [9,10]. Çalışma grubumuzda hastalığın ortalama başlangıç yaşı (5,9 yıl) ve tanı yaşı (8,1 yıl) birçok çalışmaya göre daha yüksektir. Bunun nedeni çalışmanın yapıldığı dönemde bölgemizin düşük sosyoekonomik koşullarına bağlı sağlık kuruluşlarına geç başvuru veya sağlık çalışanlarındaki AAA ile ilgili farkındalık eksikliği olabilir.

Hastalarımızın MEFV gen mutasyon analizleri Türkiye'nin diğer bölgeleri ve diğer birçok ırktan farklı olarak E148Q'nun en yüksek olduğunu göstermiştir. (Tablo 2) E148Q'nun daha hafif hastalığa neden olduğu, amiloidoza yol açmadığı bildirilmektedir [2]. Hastalarımızın artrit, göğüs ağrısı ve dökmü sıklığının önceki çalışmalardan düşük olması, E148Q'nun çalışma grubunda en sık mutasyon olması ve bu mutasyonun hafif hastalık oluşturması ile ilişkili olabilir [2].

Hastalarımızın atak dönemindeki ortalama AFB düzeyleri normal sınırların üstünde bulunmuş olup, yükselmiş AFB oranı %53,3- %65,7 arasında değişmekte idi (Tablo 3).

Ataksız dönemde ise tüm AFB ortalama değerleri normal sınırlar içinde bulunmakla birlikte; hastaların yaklaşık %30'unda en az bir AFB normal sınırların üzerinde idi (Tablo 3). Bu durum ataksız dönemde de üçte bir oranında hastada subklinik inflamasyonun devam etmekte olduğunu göstermektedir.

Korkmaz ve ark. [7], 25 AAA hastasında atak sırasında ve ataklar arası dönemde AFB (EÇH, CRP, fibrinojen, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, serum albümin, haptoglobin ve ferritin) araştırdıkları çalışmalarında; ataklar arası dönemde hastaların en az %25'inde AFB'nin yüksek kalmaya devam ettiğini ve trombosit sayısı ve ferritin düzeyinin inflamasyona paralel değişmediğini rapor etmişlerdi.

Aynı çalışmada hastaların 15 (%63) 'inde en az bir akut faz belirtecinin ataksız dönemde yüksek kaldığını bildirmişlerdi. Ancak bu çalışmadaki hasta sayısı oldukça kısıtlıdır [7].

Lachman ve ark. [8], ise 43 AAA'lı hastada CRP ve serum Amiloid A ölçerek 5 ay süreyle izledikleri hastalarında, ataklar arası dönemde de hastaların yarısından fazlasında yüksek serum amiloid A düzeyleri ve yüksek median CRP ve SAA düzeyleri bulmuşlardı [8]. Bizim hastalarımızda ise ataksız dönemde %30 oranında hastada devam eden subklinik inflamasyonun yansıtabilecek olan en az bir AFB yüksekliği gözledik.

Hastalarımız homozigot, bileşik heterozigot ve heterozigot olarak sınıflandırıldığında; ataksız dönemde homozigot ve bileşik heterozigot gruplarında EÇH yükselmesi heterozigot gruba kıyasla anlamlı yüksek bulundu. Ters görüşler de bulunmasına rağmen genel olarak hastalığın homozigot ve bileşik heterozigot MEFV genotipli hastalarda daha ağır olabileceği bildirilmiştir [3,10].

Hastalar MEFV genotiplerine göre sınıflandırıldığında, ataksız dönemde, yüksek fibrinojen düzeyleri M694V grubunda, E148Q ve diğer MEFV genotipi gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha sık idi. M694V mutasyonu ve hastalık şiddeti ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar rapor edilmekle birlikte, genel olarak M694V genotipinde hastalığın daha ağır seyrettiği kabul edilmektedir [3].

Sonuç olarak, çalışma verilerimize göre kolşisin tedavisi altındaki ataksız dönemde hastaların %30'unda saptadığımız yükselmiş AFB düzeyleri, ataksız dönemde de üçte bir oranında hastada subklinik inflamasyonun devam ettiğini telkin etmektedir. Bu durum AAA'lı hastalarda kolşisin tedavisi altındayken inflamasyonu daha hassas ölçecek yeni inflamasyon belirteçlerine gereksinim olduğunu göstermektedir. Ayrıca kolşisine yetersiz cevap veren ve/veya inflamasyonu devam eden hastalarda yeni antienflamatuar ilaçların kolşisine ilave olarak kullanılması düşünülebilir. Sonuçlarımız AAA'lı hastalarda inflamasyonu daha etkin baskılayacak

kolşisine ilave ilaçların araştırılmasının gerekliliğini telkin etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-1885.
2. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Care & Research* 2009;61:1447-1453.
3. Ben-Chetrit E, Touitou I. The impact of MEFV gene identification on FMF: an appraisal after 15 years. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S3-S6.
4. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2010;69:677-682.
5. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:509-514.
6. Tunca M, Kirkali G, Soyürk M, et al. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet* 1999;353:1415.
7. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, et al. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61:79-81.
8. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:746-750.
9. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar 5, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202708 . [Epub ahead of print]
10. Onen F, Sumer H, Turkay S, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S31-33.
11. Yalcinkaya F, Çakar N, Acar B, et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study. *Rheumatol Int* 2007;27:517-522.