

ÇOCUKLUKTA AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA TANI GECİKMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Factors Affecting Diagnostic Delay in Familial Mediterranean Fever Patients in Childhood

Elif ÇELİKEL¹ , Zahide EKİCİ TEKİN¹ , Fatma AYDIN¹ , Müge SEZER¹ 
Tuba KURT¹ , Nilüfer TEKGÖZ¹ , Serkan COŞKUN¹ , Melike MEHVEŞ KAPLAN¹ 
Cüneyt KARAGÖL¹ , Merve TANRISEVER TÜRK² , Banu ACAR¹ 

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bölümü, Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

²Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmada ülkemizde sık görülen ailevi Akdeniz ateşinin tanısının konulmasında gecikmeye neden olan faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Romatoloji Polikliniğinde 2010-2021 yılları arasında ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 101 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların şikâyetlerinin başlama zamanından tanı aldıkları zamana kadar geçen süre tanı gecikmesi olarak tanımlandı. Hastalık ağırlığını belirlemek için Pras hastalık ağırlık skoru kullanıldı.

Bulgular: Yüz bir hastanın 59'u kızdı (%58.4). Şikâyetlerin ortanca başlama yaşı 5 yıl (min-maks: 2-8) olarak saptandı. Hastaların ortanca tanı alma yaşı 6 yıl (min-maks:4-9) idi. Tanı gecikmesi 41 hastada <1 yıl, 40 hastada <1-3 yıl, 20 hastada >3 yıldır. M694V homozigot olan 39 (%38.6), M694V heterozigot 34 (%33.7), M694V dışı iki mutasyon taşıyan 13 (%12.9), M694V dışında tek mutasyon olan 2 (%2), mutasyon saptanmayan 13 (%13) hasta olduğu görüldü. Pras hastalık ağırlık skoruna göre, hastalık ağırlığı hastaların %22.8'sinde hafif, %43.6'sında orta, %33.7'sinde ağır şiddetli olarak sınıflandırıldı. Tanı gecikmesi ile ailede ailevi Akdeniz ateşi öyküsü, akraba evliliği olması, klinik bulgular ve mutasyonlarla ilişki gösterilemedi. Tanı gecikmesinin >3 yıl olması ile hastaların semptomlarının başlama yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$). Pras hastalık ağırlık skoruna göre hafif hastalık ile tanı gecikmesinin >3 yıl olması arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0.026$).

Sonuç: Ailevi Akdeniz ateşi'nin tanısının konulması, şikâyetler süt çocukluğu döneminde başlarsa ve hafif hastalıkla uyumluysa gecikebilir. Erken çocukluk döneminde tekrarlayan ateş ve karın ağrısı gibi bulguları olan çocuklarda ailevi Akdeniz ateşi akıldan tutulması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, tanı gecikmesi, hastalık ağırlığı, çocukluk çağı

Objective: The aim of this study was to assess the factors that cause delay in diagnosis of familial Mediterranean fever (FMF), which is a common disease in our country.

Material and Methods: The data of 101 patients diagnosed with FMF in our pediatric rheumatology center between 2010 and 2021 were retrospectively analyzed. The time elapsed from the onset of the patients' symptoms to the time of diagnosis was defined as the delay in diagnosis. Pras disease severity score was used to determine disease severity.

Results: Fifty-nine of 101 patients were girls (58.4%). The median age at onset of symptoms was 5 (min-max: 2-8) years. The median age at diagnosis of the patients was 6 (min-max: 4-9) years. Delay in diagnosis was <1 year in 41 patients, <1-3 years in 40 patients, and >3 years in 20 patients. There were 39 (38.6%) M694V homozygous, 34 (33.7%) M694V heterozygous, 13 (12.9%) non-M694V mutations, 2 (2%) patients with a single mutation except M694V, and 13 (%13) patients with no mutation. According to the Pras disease severity score, disease severity was classified as mild in 22.8%, moderate in 43.6%, and severe in 33.7% of the patients. There was no relationship between family history of FMF, consanguineous marriage, clinical findings, mutations, and delay in diagnosis. A statistically significant relationship was found between the delay in diagnosis of more than 3 years and the age of onset of symptoms of the patients ($p<0.001$). A statistically significant correlation was observed between mild disease and delay in diagnosis of more than 3 years according to Pras disease severity score ($p=0.026$).

Conclusion: Diagnosis of FMF may be delayed if symptoms begin in infancy and are compatible with mild disease. FMF should be kept in mind in children with symptoms such as recurrent fever and abdominal pain in early childhood.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, diagnosis delay, disease severity, childhood



Yazışma Adresi / Correspondence:

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bölümü, Bilkent, Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 538 9715599

Geliş Tarihi / Received: 07.05.2021

Dr. Elif ÇELİKEL

E-posta / E-mail: elifcelikel06@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 07.06.2021

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) kendini sınırlayan, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji ve erizipel benzeri döküntülerle karakterize tekrarlayıcı ataklarla seyreden, en yaygın kalıtsal tekrarlayan ateş sendromudur (1). AAA, Akdeniz orijinli etnik grupları etkileyen, sık görüldüğü toplumlarda prevalansı 1/200-1/1000 arasında değişen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1). Prevalans ve insidansın en yüksek olduğu etnik gruplardan biri olan Türkler’de, hastalığın yaklaşık 1:1000 oranında görüldüğü ve %20 gibi yüksek oranlarda da taşıyıcılık olduğu bildirilmiştir (2). Yaklaşık 85 milyonluk nüfusu ile Türkiye’de 100.000’den fazla AAA hastası olduğu tahmin edilmektedir (3).

AAA, doğal bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici işlevlere sahip olan pirin adlı bir proteini kodlayan 16. kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV genindeki fonksiyon kazandıran mutasyonlardan kaynaklanır. Pirin, doğal bağışıklık sisteminde önemli bir oyuncu ve kontrolsüz interlökin-1(IL-1) üretimi yoluyla abartılı inflamasyon yanıtı yol açan inflamatuvar bir bileşendir. Mutasyona uğramış pirin, kontrolsüz IL-1 salgılanmasıyla abartılı bir inflamatuvar tepkiye neden olur. IL-1 β , tüm IL-1 yolağında yer alan genlerin ekspresyonunu uyarır, böylece kendi üretimini artırır ve inflamasyona katkıda bulunur. MEFV genindeki mutasyonlar sonucunda ateş ile birliktelik gösteren periton, plevra, eklemler ve deri gibi belirli bölgelerde inflamasyon ataklarıyla karakterize durdurulamayan inflamatuvar süreç oluşmaktadır (1,4,5).

Amiloidoz, AAA prognozunu belirleyen en önemli komplikasyondur ve tedavide kolşisin kullanımından sonra morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan bu komplikasyonun görülme oranı çok azalmıştır.

AAA’nın teşhisinde tartışmasız en değerli araç, semptomların ayrıntılarını, tıbbi geçmişi ve etnik kökeni içeren uygun bir hasta öyküsünün alınmasıdır. Çocuklarda AAA tanısının konulması için

kullanılabilecek Yalçınkaya ve arkadaşlarının önerdiği tanı kriterleri 2009’dan beri kullanılmaktadır (6).

Mevcut tanı kriterleri yaygın olarak kullanılsa da bazı hastalarda tanı konulup uygun tedavi başlanılmasında gecikmeler olmaktadır, bu da hastalığın morbiditesini arttırmaktadır. Bu çalışmada, AAA’nın tanısının konulmasında gecikmeye neden olan faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, merkezimizin Çocuk Romatoloji Polikliniğinde 2010-2021 yılları arasında düzenli aralıklarla takip edilen ve Yalçınkaya kriterlerine (6) göre AAA tanısı almış olan 101 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya Yalçınkaya ve arkadaşlarının AAA tanı kriterlerini (6-72 saat süren ve en az 3 atak gösterilen hastalarda; aksiller ölçülen ateşin 38°C’nin üzerinde olması, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, ailede AAA varlığı kriterlerinden en az ikisinin olması) karşılayan hastalar dahil edilirken; dosya verileri eksik olan, kontrol ve tedavi sürecinde kolşisin tedavisine veya kolşisin direncinde kullanılan ilaç tedavisine uyumsuz olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların cinsiyeti, şikâyetlerin başlama yaşı, tanı yaşı, şikâyetleri, atak sıklığı, aile öyküsü, takip süresi, genetik inceleme sonuçları ve kolşisin dozu (mg/kg/gün) kaydedildi. Hastaların şikâyetlerinin başlama zamanından tanı aldıkları zamana kadar geçen süre tanı gecikmesi olarak tanımlandı. Hastalarda, tedavi sürecinde hastalık ağırlığını belirlemek için; Pras hastalık ağırlık skoru ve Özen ve arkadaşları tarafından çocuklara göre (yani yaş faktöründe ve ayrıca kolşisin dozlarında) uyarlanmış hali kullanıldı (7,8). Ağırlık skorunun hesaplanması için, hastalık başlangıç yaşı, bir ayda geçirilen atak sayısı, artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidoz bulunması ve kolşisin dozu kaydedildi. Skoru 3-5 olanlar hafif, 6-8

olanlar orta, >9 olanlar ağır hastalık olarak gruplandırıldı.

Bu çalışma, Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 02.06.2021, karar no: E2-21-530).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Inc.; Chicago, IL, USA) version 25 paket programında yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan sürekli değişkenlerde ortanca (minimum-maksimum); ordinal ve kategorik değişkenlerde ise frekans tabloları ile verilmiştir. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, ardından ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi Bonferroni düzeltmesi yapılarak kullanılmıştır. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen AAA tanısı ile takipli 101 hastanın 59'u kız (%58.4), 42'si erkekti (%41.6). Şikayetlerin ortanca başlama yaşı 5 (min-maks: 2-8) yıl olarak saptandı. Hastaların ortanca tanı alma yaşı 6 (min-maks: 4-9) yıldır. 64 (%63.4) hastada ailede AAA öyküsü, 62'sinde (%61.4) akraba evliliği öyküsü vardı. AAA atağı sırasında en sık görülen bulgu hastaların 96'sında (%95) saptanan ateşti. Bunu sırası ile hastaların 88'inde (%87.1) görülen karın ağrısı ve 71'inde (%70.3) artrit/artralji izledi. Çalışmaya alınan 101 hasta, mutasyonlarına göre 5 gruba ayrıldı. M694V homozigot olan 39 (%38.6), M694V heterozigot 34 (%33.7), M694V dışı iki mutasyon taşıyan 13 (%12.9), M694V dışında tek mutasyon olan (E148Q/-) 2 (%2), mutasyon saptanmayan 13 (%13) hasta olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki hastaların hastalık ağırlığı Pras hastalık ağırlık skoru ile belirlendi; buna göre hastalık ağırlığı hastaların 23'ünde (%22.8) hafif, 44'ünde (%43.6) orta, 34'ünde (%33.7) ağır şiddetli olarak sınıflandırıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik, klinik ve mutasyon özellikleri ve dağılımı

	Hastalar (n=101)
Kız cinsiyet, n (%)	59 (58.4)
Şikayetlerin başlama yaşı (yıl); ortanca (min-maks)	5 (2-8)
Tanı yaşı (yıl); ortanca (min-maks)	6 (4-9)
Şikâyet başlama-Tanı konulma süresi (yıl); ortanca (min-maks)	1 (0-2)
Ataktaki yakınma	
Ateş, n (%)	96 (95)
Karın ağrısı, n (%)	88 (87.1)
Göğüs ağrısı, n (%)	33 (32.7)
Erizipel benzeri eritem, n (%)	16 (15.8)
Artrit/artralji, n (%)	71 (70.3)
Atak sıklığı (sayı/yıl); ortanca (min-maks)	12 (11.5-24)
Atak süresi (saat); ortanca (min-maks)	72 (48-96)
Ağırlık skoru (Pras)	
Hafif, n (%)	23 (22.8)
Orta, n (%)	44 (43.6)
Ağır, n (%)	34 (33.7)
Aile öyküsü, n (%)	64 (63.4)
Akraba evliliği, n (%)	62 (61.4)
Mutasyon varlığı, n (%)	88 (87.1)
Mutasyonlar	
M694V homozigot, n (%)	39 (38.6)
M694V heterozigot, n (%)	34 (33.7)
M694V dışı/M694V dışı, n (%)	13 (12.9)
M694V dışı/normal, n (%)	2 (2)

Hastalar şikâyetlerinin başlama zamanlarından tanı aldıkları zamana göre üç ana gruba ayrıldı. 41 hastada tanı gecikmesi <1 yıl, 40 hastada <1-3 yıl, 20 hastada tanı gecikmesi >3 yıldır. Tanı gecikmesine göre gruplandırılan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2’de verilmiştir. Tanı gecikmesi >3

yıl olan hastaların şikâyetlerinin başlama yaşının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha küçük olduğu saptandı ($p<0.001$). Pras ağırlık skorlamasına göre hafif hastalık ile tanı gecikmesinin >3 yıl olması arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0.026$).

Tablo 2: Tanı gecikme süresine göre demografik, klinik ve mutasyon özellikleri ve dağılımı

	<1 yıl (n=41)	1-3 yıl (n=40)	>3 yıl (n=20)	p değeri
Kız cinsiyet, n (%)	22 (53.7)	25 (62.5)	12 (60)	0.713
Şikâyetlerin başlama yaşı (yıl); ortanca (Min-Maks)	6 (3.5-9)	5 (2-8)	1.5 (1-3.8)*	<0.001
Tanı yaşı (yıl); ortanca (Min-Maks)	6 (3.5-9)	6.5 (3.3-9)	7 (5-9)	0.497
Ataktaki yakınma				
Ateş, n (%)	39 (95.1)	39 (97.5)	18 (90)	0.451
Karın ağrısı, n (%)	37 (90.2)	34 (85)	17 (85)	0.742
Göğüs ağrısı, n (%)	12 (29.3)	14 (35)	7 (35)	0.834
Erizipel benzeri eritem, n (%)	10 (24.4)	3 (7.5)	3 (15)	0.114
Artrit/artralji, n (%)	28 (68.3)	28 (70)	15 (75)	0.864
Atak sıklığı (sayı/yıl); ortanca (Min-Maks)	12 (9.5-24)	12 (10-24)	12 (12-24)	0.825
Atak süresi (saat); ortanca (Min- Maks)	60 (48-72)	72 (48-96)	72 (48-72)	0.200
Ağırlık Skoru (Pras)				
Hafif, n (%)	6 (14.6)	8 (20)	9 (45) *	0.026
Orta, n (%)	17 (41.5)	22 (55)	5 (25)	
Ağır, n (%)	18 (43.9)	20 (25)	6 (30)	
Aile öyküsü, n (%)	25 (61)	25 (62.5)	14 (70)	0.782
Akraba evliliği, n (%)	26 (63.4)	24 (60)	12 (60)	0.942
Mutasyon varlığı, n (%)	37 (90.2)	33 (82.5)	18 (90)	0.531
Mutasyonlar				0.270
M694V homozigot, n (%)	22 (53.7)	13 (32.5)	4 (20)	
M694V heterozigot, n (%)	11 (26.8)	14 (35)	9 (45)	
M694V dışı/M694V dışı, n (%)	4 (9.8)	5 (12.5)	4 (20)	
E148Q/-, n (%)	0 (0)	1 (2.5)	1 (5)	

TARTIŞMA

AAA, dünyada en yaygın görülen kalıtsal otoinflamatuar hastalıktır. Sık görüldüğü toplumlarda doktorların hastalık hakkındaki farkındalığının yüksek olması tanı konulmasının gecikmesini önleyebilmektedir. Bu çalışmada hastalık farkındalığı dışında tanı gecikmesinde rol oynayabilecek faktörler araştırılmış ve şikâyetlerin başlama yaşının ve hastalık ağırlığının önemi ortaya konulmuştur.

AAA atakları genellikle erken çocukluk döneminde başlar ve hastaların %80-90'ı 20 yaşından önce semptomatik hale gelir. 2005 yılında Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çalışmada tanı yaşı 16.4 ± 11.5 yıl, tanı gecikme süresi 6.9 ± 7.6 yıl olarak saptanmıştır, hastalık hakkındaki farkındalığın artması ile tanıda gecikme yıllar geçtikçe azalmıştır (9). Barut ve ark.ları şikâyetlerin başlama yaşının 4.07 yıl ve tanıya kadar geçen sürenin 2.5 yıl olduğunu göstermiştir (10). Çalışmamızda hastaların atakları ne kadar erken başlarsa tanı gecikmesinin o kadar fazla olduğu gösterilmiştir. Özellikle süt çocukluğu döneminde atakları başlayan hastalarda tanı gecikmesinin belirgin olduğu saptanmıştır. Bu dönemde çocuklar diğer yaş gruplarına göre daha fazla enfeksiyon ajanına maruz kalmaktadır, rutin aşı şemasındaki aşılara ait ateş gibi komplikasyonlarla karşılaşabilmektedir. AAA ataklarına ait bulguların bu gibi durumlara atfedilmesi tanıda gecikmeye yol açabilmektedir. Ailede AAA öyküsü olan hastaların ebeveynleri erken yaşta ortaya çıkabilecek ataklar konusunda daha duyarlı olsa da ataklar tekrarlayıcı özellik kazanana kadar ilk ateş ataklarının AAA'yı akla getirmesi kolay olmamaktadır.

AAA esas olarak kısa süreli tekrarlayan peritonit atakları, plörit, artrit, döküntü ve genellikle eşlik eden ateş ile karakterizedir. AAA atağının tipi, sıklığı, yaş grubuna, coğrafi bölgeye ve etnik popülasyona göre çalışmalar arasında farklılık gösterir. Bununla birlikte, ateş ve peritonit, tüm yaş ve etnik gruplardaki hastaların %90'ından fazlasında bildirilen en yaygın

belirtilerdir (11). AAA ile ilişkili ateş genellikle aniden başlar, saatler içinde yükselir ve birkaç gün içinde kendiliğinden düzelir (12). Ateş tek başına ortaya çıkabilir veya diğer AAA belirtilerine eşlik edebilir (12,13). Çalışmamızda AAA atağı sırasında en sık görülen bulgu hastaların %95'inde saptanan ateşti. Ancak hastaların atak sırasındaki ateş ve/veya diğer bulguları ile tanı gecikme süresi arasında ilişki gösterilemedi. Barut ve ark. AAA tanısı konulan 708 hastadan; %40.7'sinde artrit saptadılar. İlginç bir şekilde, bu hastaların %5.5'unda ateş ve serözit olmaksızın sadece tekrarlayan artrit ataklarından sonra AAA tanısı aldığını saptadılar. Artrit olan hastaların bulgularının başlama yaşı, ateş ve serözit ile başlayanlara göre daha ileriydi (5.2 ± 3.7 'ye karşı 4.8 ± 3.4 yıl); yine tanı koyma yaşının da (8.1 ± 4 'e karşı 7.3 ± 3.8 yıl) benzer şekilde daha ileri olduğu gösterdiler (10). Çalışma grubumuzda ise artrit dahil diğer bulgularla ile tanı gecikmesi arasında ilişki saptanmadı. Hastaların bulguları ile tanı konulma arasındaki sürenin ilişkisinin gösterilememesi çalışmamıza dahil edilen yaş grupları arasındaki farklılıklara ve hasta sayısının göreceli olarak azlığına bağlanabilir. Sık görülen ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit gibi klinik bulguların dışında hastalığın vaskülopatik doğası ve sistemik inflamatuvar etkisi retinada vasküler, maküler ve koroid kalınlıklarında değişikliklere neden olabilmektedir (14). Kardiyovasküler tutulum hastalığın önemli komplikasyonlarından biridir. Uzun süreli inflamasyon, özellikle tedavi edilmeyen veya dirençli vakalarda amiloidoz gelişimine neden olmakta ve bu da atriyal fibrozise ve atriyal ileti süresinin ve atriyal miyokardın refrakter süresinin bozulmasına neden olabilmektedir. Battal ve ark.larının yaptığı bir çalışmada subklinik kardiyovasküler komplikasyonların çocukluk döneminde saptanabildiği ve atriyal gecikmesi olan hastaların yakın takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (15).

Doğu Akdeniz'de MEFV mutasyonlarının dağılımı oldukça benzerdir. M694V; Türk, Ermeni, Arap ve

Yahudi toplumlarındaki en yaygın mutasyondur. AAA'daki klinik değişkenlik, kısmen genetik heterojenite ile açıklanabilir (16). Çoğu uzman, M694V mutasyonu olan hastalarda eklem ataklarının daha yaygın ve hastalığın daha şiddetli ve AA amiloidozis riskinin daha yüksek olduğu konusunda hemfikirdir (16). Başka bir tartışma alanı da E148Q varyantıdır. MEFV geninde en sık görülen dizi değişikliklerinden olan E148Q, genel popülasyonda yaygın bir varyanttır; ancak, E148Q'nun patojenik rolü hala belirsizdir. Ben-Chetrit ve ark. çalışmasında, E148Q mutasyonunun sıklığını hem hastalarda hem de sağlıklı kontrollerde ve asemptomatik akrabalarında benzer bulmuşlardır (17). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ekson 10 mutasyonlu hastalara kıyasla E148Q için homozigot olan hastalarda hastalığın daha az şiddetli olduğu, hastalığın daha geç başladığı ve kolşisine tamamen yanıt veren hastaların oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (18). Battal ve ark. yaptığı çalışmada en sık görülen varyant M694V ve takiben E14Q olduğu ve E148Q allelinin diğer Akdeniz bölgesinde yapılan diğer çalışmalardan daha fazla saptandığı bildirilmiştir (19). Çalışmamızda her ne kadar mutasyonlarla tanı gecikmesi arasında ilişki saptamasak da M694V homozigot mutasyonların ağır hastalıkla ilişkili olduğu göz önüne alındığında bu hastalarda tanı gecikmesinin daha az olabileceği düşünülebilir.

Pras'a göre yapılan hastalık ağırlık skorlamasında hastalığın başlangıç yaşı, ayda geçirilen atak sayısı, artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidozis varlığı, kolşisin dozu değerlendirilmektedir. Bunun sonucuna göre hastalar hafif, orta ve ağır şeklinde gruplandırılmaktadır (7). Çalışmamızda hafif hastalık olanlarda tanı gecikmesinin daha fazla olduğu gösterildi. Ağırlık skorlamasında yer alan ve hastanın aldığı puanı arttıran erken hastalık başlangıç yaşı, atak sayısının fazla olması, artrit atağının olması hastanın hastaneye başvurusunun süresini etkileyen ve tekrarlar şeklinde olması da klinisyeni hastalık yönünden uyaran

bulgulardır. Yaşar Bilge ve ark. hastalığın ağırlığının erken başlangıçlı hastalıkla ilişkili ve erken hastaneye başvuru ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (20). AAA tanısıyla izlediği 2246 hastasını kapsayan çalışmasında, %72.7'sinin ≤ 20 yaşında (Grup 1) ve geri kalanın 20 yaşın üzerinde (Grup 2) olduğunu ve Grup 1'de tanı gecikmesinin daha uzun ve Grup 1'de ateş, peritonit, plörit, erizipel benzeri eritem, artrit, ailede AAA öyküsü ve amiloidozisin daha sık olduğunu göstermiştir. Homozigot ve heterozigot M694V mutasyonları, Grup 2'ye kıyasla Grup 1'de anlamlı derecede yüksek ve heterozigot E148Q mutasyonu anlamlı derecede düşük bulunmuştur (21). Tüm bunların ışığında hastalık ağırlığı arttıkça, hastalık semptomlarının daha erken başlaması ve tanı süresinin kısalması beklenebilecek bir sonuçtur. Bu çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması sınırlılık oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, AAA'dan sorumlu mutasyona uğramış protein tanımlanmış ve tanı kriterleri belirlenmiş olsa da hala otoinflamatuvar hastalıkların prototipi olan bu hastalığın tanısının konulmasında gecikmeler olmaktadır. Çalışmamızda gösterildiği gibi hastalığa ait bulgular hafif hastalıkla uyumluysa ve süt çocukluğu döneminde başlarsa tanı koymada gecikme daha belirgin olmaktadır. Erken çocukluk döneminde ateş ve karın ağrısı bulguları olan çocuklarda yakınmalar ataklar şeklinde tekrarladığı takdirde hastalığın akılda tutulması önemlidir.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Anafikir-planlama: EÇ, ZET, FA, BA; Analiz-yorum: EÇ, ZET, FA, MS, BA; Veri sağlama: EÇ, ZET, FA, MTT, BA; Yazım: EÇ, ZET, FA, MS, TK, NT, SC, MMK, CK, MTT, BA; Gözden geçirme ve düzeltme: EÇ, ZET, FA, MS, TK, NT, SC, MMK, CK, MTT, BA;

Onaylama: EÇ, ZET, FA, MS, TK, NT, SC, MMK, CK, MTT, BA.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih:02.06.2021, karar no: E2-21-530.

KAYNAKLAR

1. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019;48(1 Pt 2):e61-e76.
2. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1998;25(12):2445-9.
3. Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):254-60.
4. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1707-13.
5. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Front Immunol.* 2017;23(8):253.
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 (Oxford).* 2009;48(4):395-8.
7. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 1998;75(2):216-9.
8. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, Koné-Paut I, Polat A, Woo P et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Eurofever Project. 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.* 2014;73(4):662-7.
9. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):1-11.
10. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int.* 2018;38(1):67-74.
11. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37Suppl 121(6):18-22.
12. Kallinich T, Gattorno M, Grattan CE, De Koning HD, Traidl Hoffmann C, Feist E et al. Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation? *Allergy.* 2013 68(3):285-96.
13. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2594-604.
14. Battal F, Aylanc H, Yildirim S, Ekim Y, Silan F, Ozdemir O. Macular and choroidal thickness of children with Familial Mediterranean Fever gene mutation. *Fam Pract Palliat Care.* 2018;3(1):23-7.
15. Battal F, Binnetoglu FK, Aylanc H, Yildirim S, Kaymaz N, Ozdemir O. Delayed time of atrial conduction in children with Familial Mediterranean Fever. *Fam Pract Palliat Care.* 2021;6(2):92-7.
16. Giancane G, Ter Haar N, Wulffraat N, Vastert B, Barron K, Hentgen V et al. Evidence based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):635-41.
17. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat.* 2000;15(4):385-6.

18. Topaloglu R, Batu ED, Yildiz C, Korkmaz E, Ozen S, Besbas N et al. Familial Mediterranean fever patients homozygous for E148Q variant may have milder disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(10):1857-62.
19. Battal F , Silan F , Topalođlu N , Aylanç H , Yıldırım Ş, Binnetođlu FK et al. The *MEFV* gene pathogenic variants and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever in the Çanakkale population. *Balkan J Med Genet.* 2017;19(2):23-8.
20. Yasar Bilge NŞ, Bodakçi E, Bilgin M, Kaşifoğlu T. Comparison of clinical features in FMF patients according to severity scores: An analysis with the ISSF scoring system. *Eur J Rheumatol.* 2020;7(2):68-70.
21. Yasar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, Kilic L, et al. Comparison of early versus late onset familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis.* 2018 (4);21:880-4.