



**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOĞU AKDENİZ BÖLGESİ 'NDE ALEV AKDENİZ
ATE (AAA) OLGULARINDA GENOTİP-FENOTİP
İLİŞKİNİN İZLENİLMESİ**

Eda GAN YUSUFOĞLU

**YÜKSEK LİSANS TEZ
TIBBİ BİLİMLER ANABİLİM DALI**

KAHRAMANMARAŞ 2013

T.C.

KAHRAMANMARA SÜTÇÜ MAM ÜN VERS TES

SA LIK B L MLER ENST TÜSÜ

**DO U AKDEN Z BÖLGES 'NDE A LEV AKDEN Z
ATE (AAA) OLGULARINDA GENOT P-FENOT P
L K S N N ARA TIRILMASI**

Eda GAN YUSUFO LU

Bu tez,

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında

YÜKSEK L SANS

derecesi için hazırlanmıştır.

KAHRAMANMARA 2013

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Eda GAN YUSUFOLU tarafından hazırlanan “Doğu Akdeniz Bölgesi’nde Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Olgularında Genotip-Fenotip ilişkisinin Araştırılması” adlı bu tez, jürimiz tarafından / / tarihinde oy birliği / oy çokluğu ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Metin KILINÇ (DANIŞMAN)
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, K.S.Ü.

Prof. Dr. Fatma NANCİ TOLUN (ÜYE)
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, K.S.Ü.

Yrd. Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN (ÜYE)
Ç Hastalıkları Anabilim Dalı, K.S.Ü.

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. M. Akif KILIÇ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ B LD R M

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranı ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunuldu unu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalı mada orijinal olmayan her türlü kayna a eksiksiz atıf yapıldı nı bildiririm.

Eda GAN YUSUFO LU

Bu çalı ma tarafından desteklenmi tir.
Proje No:

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve ba ka kaynaktan yapılan bildiri lerin, çizelge, ekil ve foto rafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir

DO U AKDEN Z BÖLGES 'NDE A LEV AKDEN Z ATE (AAA) OLGULARINDA GENOT P-FENOT P L K S N N ARA TIRILMASI

ÖZET

Bu çalı mada ilk olarak Do u Akdeniz Bölgesi'nde Ailevi Akdeniz Ate i hastalarında bulunan mutasyonların gen-sekans yöntemiyle tespit edilmesi, ikinci olarak mutasyon tespit edilen olguların mutasyonlarla klinik belirtilerin ili kisinin ara tırılması ve bu sonuçlara göre hastalara yakla ımda yeni dü üncelerin olu turulabilece i amaçlanmı tır. Bu amaçla Tel-Hashomer tanı kriterlerine göre AAA ön tanısı almı olan 387 hastada AAA'nin en sık görüldü ü ekzon 2 ve ekzon 10 gen bölgeleri incelenmi ve genotip-fenotip ili kisi ara tırılmı tır.

Çalı ma sonucunda en sık görülen mutasyonlar, heterozigot genotipte R202Q, M680I, E148Q, M694V ve V726A; bile ik heterozigot genotipte, M694V/R202Q; kompleks heterozigot genotipte, M680I/M694V/R202Q; homozigot genotipte, M680I/M680I; bile ik homozigot genotipte, M694V/M694V+R202Q/R202Q olarak bulunmu tur.

Hastalar en sık Romatoloji, Çocuk, Dahiliye, Çocuk Kardiyoloji, Fizik Tedavi ve Çocuk Hematoloji polikliniklerine ba vuru mu tur.

Çalı ma sonucunda toplam mutasyonlar ve klinik belirtiler incelendi inde, ate ve karın a rısının bütün mutasyonlarda en sık görülen belirti oldu u bulunmu tur. Artralji, gö üs a rısı, eritem ve amiloidozisin daha az görüldü ü bulunmu tur. Amiloidozisin az görülmesinde kol isin kullanılmasının etkili olabilece i dü ünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ate i (AAA), MEFV geni, Do u Akdeniz Bölgesi.

INVESTIGATION OF GENOTYPE-PHENOTYPE RELATIONSHIP IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF) IN EASTERN MEDITERRANEAN REGION

SUMMARY

In this study, firstly, the detection of mutations by the gene sequence method in Eastern Mediterranean region in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) and secondly, the relationship between the clinical features and the identified mutations in patient with FMF were investigated and new approaches for the treatment based on these results were aimed. To this end, genotype-phenotype correlations were investigated by examining common mutation regions of Exon 2 and 10 in 387 subject who received the prediagnosis of FMF with Tel-Hashomer criteria.

The most common mutations in this study; in heterozygote genotype were R202Q, M680I, E148Q, M694V and V726A; in compound heterozygote genotype were M694V/R202Q; in complex heterozygote genotype were M680I/M694V/R202Q; in homozygote phenotype M680I/M680I; and in compound homozygote genotype were M694V/M694V+R202Q/R202Q.

The most common application clinics were Rheumatology, Pediatrics, Internal medicine, Pediatric cardiology and Physiotherapy polyclinics respectively.

As a result, when clinical signs and the mutation reports were analyzed, the most common clinical signs were fever and peritonitis in all mutations. Less common signs were atalgia, chest pain, erythema and amyloidosis. The low incidence of amyloidosis can be related to the use of colchicine.

Key Words: Familial Mediterranean Fever (FMF), MEFV gene, Eastern Mediterranean region.

TE EKKÜR

Asistanlık e itimim ve tez çalı malarım sırasında mesleki konulardaki bilgi birikimi ve tecrübeleriyle yol gösteren ve her konuda yardımcı olan tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Metin KILINÇ'a,

Yüksek lisans e itimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yardımcı olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Fatma NANÇ TOLUN'a, Sayın Doç. Dr. Ergül Belge KURUTA 'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇELİK'e,

Laboratuvar çalı malarım sırasında örneklerin toplanmasında yardımcı olan Dr. Elif AHN'e,

Tezime ele tiri ve önerileri ile katkı sa layan Ç Hastalıkları Anabilim Dalı ö retim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN'e

Yüksek lisans e itimim sırasındaki katkılarından dolayı Sayın hocam Doç. Dr. Smail AKYOL'a,

Laboratuvar çalı malarım sırasındaki yardımlarından dolayı Biyomühendislik laboratuvarındaki arkadaşlarıma,

E itimim süresince ilgi ve dostlu unu benden esirgemeyen sevgili arkadaşım İkinci KAYA'ya,

Bilgi ve tecrübeleriyle, manevi deste i ile bana her zaman yardımcı olan değerli ablam Yrd. Doç. Dr. Yekta GEZGİN'e,

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli anneme, babama,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Ç NDEK LER

	Sayfa No
ÖZET.....	i
SUMMARY	ii
TE EKKÜR.....	iii
EK LLER D Z N	v
Ç ZELGELER D Z N	vi
D Z D Z N	viii
S MGELER VE KISALTMALAR D Z N	viii
1. G R VE AMAÇ	1
2. GENEL B LG LER.....	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ate i (AAA),.....	2
2.2. Tarihçe.....	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Genetik	4
2.4.1. MEFV Geni	4
2.4.2. MEFV Mutasyonları	6
2.4.3. Pirin/Marenostrin Proteini.....	7
2.5. Patogenez	9
2.6. Klinik Belirtiler	12
2.6.1. Ate	12
2.6.2. Karın a rısı	12
2.6.3. Gö üs A rısı	13
2.6.4. Eklem A rısı	13
2.6.5. Cilt Bulguları.....	15
2.6.6. Vaskülit	15
2.6.7. Perikardit	16
2.6.8. Miyalji	16
2.6.9. Nadir Görülen Semptomlar	16
2.6.10. Ataklar Arası Dönemler	17
2.6.11. Amiloidoz.....	17
2.7. Tanı Kriterleri.....	19
2.7.1. Laboratuar Bulguları	21
2.8. Tedavi.....	21
2.9. Genotip-Fenotip li kisi.....	24
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. Materyal	25
3.2. Metod	25
3.2.1. DNA Ekstraksiyonu:	25
3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	25
3.2.3. Agaroz Jel Elektroforezi.....	26
3.2.4. Exosap	27
3.2.5. Döngü Sekans Reaksiyonu.....	28
3.2.6. PCR Ürünlerinin Pürifikasyonu	28
3.2.7. DNA Dizi Analizi.....	28
4. BULGULAR	29
5. TARTI MA	43
KAYNAKLAR.....	46
ÖZGEÇM	52

EK LLER D Z N

	Sayfa No
ekil 2.1. FMF geninin (MEFV) 16. kromozomda lokalizasyonu	4
ekil 2.2. MEFV geni ve yaygın görülen mutasyonlar	7
ekil 2.3. Pirin proteini ve mutasyon bölgeleri	8
ekil 2.4. FMF'e ait klinik belirti ve bulgular	11
ekil 2.5. Çayır Safranı (colchicum autumnale)	22
ekil 2.6. Kol isinin kimyasal yapısı	22
ekil 3.1. PCR i lemi sonucunda elde etti imiz jel görüntüsü	27

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. Tel-Hashomer Kriterleri	19
Çizelge 2.2. Livneh Kriterleri	20
Çizelge 3.1. PCR i lemi a amaları	26
Çizelge 3.2. Exosap PCR i lemi a amaları	27
Çizelge 3.3. Döngü sekans PCR i lemi a amaları	28
Çizelge 4.1. Olguların mutasyon tiplerine göre da ılımı	29
Çizelge 4.2. MEFV geni için sekans sonuçlarının mutasyonlara göre da ılımı	31
Çizelge 4.3. Hastaların Polikliniklere göre da ılımı	32
Çizelge 4.4. Homozigot genotip olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları	33
Çizelge 4.5. Heterozigot genotip olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları	34
Çizelge 4.6. Kompleks heterozigot genotip olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları	35
Çizelge 4.7. Toplam mutasyonlar ile kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları	36
Çizelge 4.8. R202Q homozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları	37
Çizelge 4.9. R202Q heterozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklı ı	38
Çizelge 4.10. M694V ve R202Q homozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklı ı	39
Çizelge 4.11. M694V homozigot ve heterozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklı ı	40
Çizelge 4.12. M680I homozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklı ı	41
Çizelge 4. 13. V726A heterozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklı ı	42

D Z D Z N

Sayfa No

Dizi 2. 1. MEFV geninin cDNA dizisi

6

S İMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAA (FMF)	: Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever)
MEFV	: Ailevi Akdeniz Ateşi geni (Mediterranean Fever)
SAA	: Serum Amiloid A
cDNA	: Tamamlayıcı deoksiribonükleik asit
kb	: Kilobaz
M	: Metiyononin
A	: Alanin
V	: Valin
I	: İzolösin
E	: Glutamik asit
Q	: Glutamin
D	: Aspartik asit
T	: Treonin
P	: Prolin
S	: Serin
N	: Asparjin
F	: Fenilalanin
K	: Lizin
R	: Arginin
H	: Histidin
del	: Delesyon
Pyrin	: Pirin proteini
kDa	: Kilo Dalton
ASC	: Adaptör protein (Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD)
IL-1	: İnterlökin-1 beta
PyD	: Pirin Domaini

CRP	: C- Reaktif Protein
TNF-	: Tümör Nekroz Faktör alfa
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
C5a	: Kompleman5a
sICAM-1	: Hücreler arasındaki eriyebilir yapışma molekülü
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
mg	: Miligram
dl	: Desilitre
NSAID	: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar
cm²	: Santimetre kare
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
PAN	: Poliarteritis Nodosa
ECG	: Ekokardiyogram
CPK	: Kreatin fosfokinaz
C3	: Akut faz reaktanı
C4	: Akut faz reaktanı
p	: Kromozomun kısa kolu
C	: Santigrat derece
L	: Litre
µL	: Mikrolitre
mL	: Mililitre
dL	: Desilitre

g	: Gram
mg	: Miligram
ng	: Nanogram
g	: Devir sayısı
pH	: Asitlik-bazlık derecesi
M	: Molar
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
TBE	: Tris-Borik asit EDTA
MW	: Moleküler a ırlık
ddH₂O	: Deiyonize su
cc	: Kübik santimetre
pKa	: Asit ayrılma sabitini (-) logaritması
ABD	: Amerika Birle ik Devletleri

1. G R VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ate i (AAA) (Familial Mediterranean fever, FMF), tekrarlayıcı otozomal resesif geçi li ate ile birlikte karın, gö üs ve eklem a rılarının görüldü ü kalıtsal bir hastalıktır (Farivar ve ark. 2010). FMF yaygın olarak Akdeniz Bölgesi kökenli topluluklarda ba lıca Türkler, Ermeniler, Askenazi olmayan Yahudiler ve Araplarda görülmektedir. (Öztürk ve ark. 2012). Hastalı ın en önemli komplikasyonu AA tipinde renal amiloidoz geli mesidir. Amiloid birikimi sonucunda ba lıca böbrekler olmak üzere; gastrointestinal sistem, karaci er ve dalak sonuç olarak kalp, testis, tiroid etkilenmektedir. (Farivar ve ark. 2010). Kol isinin amiloidoz geli imi ve FMF ataklarının önlenmesinde çok etkili oldu u bulunmu tur (Jarjour, 2010).

FMF 'den sorumlu gen MEFV (MEditerranean FeVer) 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) bulunup, 781 amino asitli bir protein olan pirin/marenostriini kodlamaktadır. Pirin proteinin FMF atakları sırasında inflamasyon yerinde nötrofil aktivitesi ve inflamasyonun inhibe edilmesinde rol oynadı ı belirtilmektedir. MEFV geni 10 ekson içeren büyük bir gendir (Türk FMF Çalı ma Grubu, 2005; Erden ve ark. 2008) Türklerde FMF'in görülme sıklı ı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 gibi yüksek bir düzeydedir. 67 milyondan fazla ya ayan toplulukların içinde geni miktarda FMF hastalı ı Türkiye'de ya ayanlarda görülmektedir (Türk FMF Çalı ma Grubu, 2005).

FMF hastalı ında bugüne kadar tanımlanan mutasyonların ço unlu u Exon 2, Exon 10, Exon 3 ve Exon 5'te görülmekte iken daha az sayıda mutasyon ise Exon 1, Exon 4, Exon 7, Exon 8 ve Exon 9'da görülmektedir (Infevers, 2013).

Çalı mamızın iki a amada gerçeikle tirilmesi dü ünülmektedir. İki Do u Akdeniz Bölgesi'nde AAA hastalarında bulunan mutasyonların gen-sekans yöntemiyle tespit edilmesi, ikinci olarak mutasyon tespit edilen olguların mutasyonlarla klinik belirtilerin ili kisinin ara tırılması ve bu sonuçlara göre hastalara yakla ımda yeni dü üncelerin olu turulabilece i amaçlanmaktadır.

2. GENEL B LG LER

2.1. Ailevi Akdeniz Ate i (AAA), Familial Mediterranean Fever (FMF)

Ailevi Akdeniz Ate i, yaygın olarak Akdeniz çevresindeki toplumlarda görülen otozomal resesif geçi li kalıtsal bir hastalıktır. AAA yaygın olarak Türkler, Ermeniler, Araplar ve Askenazi olmayan Yahudilerde görülmekle birlikte, nadir olarak Avrupa ülkelerinde; Amerika ve Avustralya'nın yanı sıra Fransa, Almanya, talya ve spanya gibi ülkelerde de görülmektedir (Ben-Chetrit ve Touitou, 2009). Ailevi Akdeniz Ate i (AAA) tekrarlayan kısa süreli ate ile birlikte karın, gö üs ve eklem a rıları, eritem benzeri deri lezyonları ile karakterizedir. Hastalı nın karakteristik özelliklerinden biri sinoviyal ve serözal membranların inflamasyonuna e lik eden tekrarlayan febril ataklardır (Dönder ve ark. 2012). Tipik bir AAA ata ı yakla ık olarak üç gün sürer (Ben-Chetrit ve Touitou, 2009). Atakların ba lamasına duygusal ve fiziksel stres, so uk havaya maruz kalmak, menstruasyon gibi durumlar zemin hazırlar (Ben-Chetrit, 2003). Atak esnasında lökositoz, yüksek sedimentasyon hızı, artmış fibrinojen ve C reaktif gibi akut faz reaktanları belirgindir (Erden ve ark. 2008). Hastalar atak aralarında tamamen iyi hissederler ve bu tanı için önemlidir (Örün ve Yalçınkaya, 2003). Hastalı nın en ciddi komplikasyonu amiloid A (SAA) tipindeki amiloidoz olup, ba lıca böbrekler olmak üzere di er organlar da etkilenebilmektedir (Ben-Chetrit ve Touitou, 2009). FMF, esas olarak çocukluk ça ında görülmeye ba lanmaktadır ve hastaların % 90'ında yakınmalar 20 ya ından önce ba lar. Hastalık klinik özellikleri bakımından farklı etnik gruplarda birbirine benzemektedir. Ancak çe itli yayınlarda Türklerde hastalı nın daha a ır seyretti i ve amiloid geli me riskinin daha yüksek oldu una dair çalı malar mevcuttur (Örün ve Yalçınkaya , 2003).

2.2. Tarihçe

AAA, Dünya literatüründe ilk kez 1908 yılında iki New York'lu hekim Janeway ve Mosenthal tarafından ayda bir kez tekrarlayan yüksek ate e li inde, abdominal a rısı, gö üs a rısı ve lökositozu olan 16 ya ında Yahudi bir genç kız hasta rapor edilmiştir (Janeway ve Mosenthal, 1908). Bu ilk olgudan sonra Amerikalı ara tırmacı Siegal 1945 yılında, **Benign Paroksizmal Peritonitis** adı ile tekrarlayan ate ve karın a rısı atakları halinde görülen hastalı ı klinik bir antite olarak tanımlamıştır (Siegal, 1945). Reimann 1948 yılında **Periyodik hastalık** tanımını kullanmıştır (Reimann, 1948). Catton ve Mamou ilk kez 1951 yılında hastalı nın ailevi oldu una dikkat çekmişler ve aynı yazarlar 1956 yılında FMF'li hastalarda amiloid geli ebilece ini bildirmişlerdir (Mamou, 1956). İlk kez

1958 yılında Heller ve Sohar **Ailevi Akdeniz Ate i** tanımını kullanmışlar ve aynı yazarlar 1961 yılında hastalının otozomal resesif kalıtmı oldu unu göstermişlerdir (Heller ve ark. 1958 ; Sohar ve ark. 1961). **Ailevi Akdeniz Ate i** kelimeleri hastalının üç özelli i oldu unu belirtmektedir. Bu özellikler; otozomal resesif kalıtmı oldu unu, Akdeniz kökenli toplumlarda görüldü ünü, tekrarlayan ate ikayeti oldu unu belirtir (Öztürk, 2009). Literatürde hastalık ile ilgili sonradan **Periyodik Peritonit** (Schwartz, 1960), **Tekrarlayan Poliserözit** (Ehrenfeld ve ark., 1961) ve **Tekrarlayan Kalıtsal Poliserözit** (Barakat ve ark., 1986) tanımlamaları yapılmı tır. Türkiye’de ise Abrevaya Marmaralı tarafından 1946 yılında ilk AAA hastası **Garip Bir Karın A rısı Sendromu** adı ile bir eri kinde tanımlanmış tır (Marmaralı, 1946). 1972 yılında ise Goldfinger tarafından AAA üzerinde kol isinin etkisi gösterilmiş tir (Goldfinger, 1972). AAA hastalısı geçmi ten günümüze kadar farklı ekilde isimlendirilmiş tir. Bunlar; periyodik ate , periyodik peritonit, familyal paroksizmal poliserozit, benign paroksizmal peritonit, Ermeni hastalısı, La maladie periodique gibi çe itli isimlendirmeler yapılmı tır. Günümüzde ise yaygın olarak Familial Mediterranean Fever yani Ailesel Akdeniz Ate i (AAA) kullanılmaktadır (Alp ve ark. 1998).

2.3. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ate i (AAA), otozomal resesif kalıtım gösteren, yaygın olarak Akdeniz kökenli topluluklarda; Türkler, Ermeniler, Araplar ve Askenazi olmayan Yahudilerde görülen genetik bir hastalıktır. AAA, Dünya genelinde Amerika ve Avustralya’nın yanı sıra Fransa, Almanya, talya ve spanya gibi Avrupa ülkelerinde de görülebilmektedir. Dünya çapında 100,000’den fazla insan AAA’dan etkilenmektedir (Ben-Chetrit ve Touitou, 2009; Özalkaya ve ark. 2009). Son yıllarda yapılan ara tırmalar ile Türkiye’de AAA hastalısının ç-Kuzey Anadolu Bölgesi’nde daha sık görüldü ü, Sivas ilinin en yaygın prevalansa sahip oldu u, hastalının seyrek olarak Trakya Bölgesi ba ta olmak üzere Batı Anadolu’da görüldü ü, genel prevalans hızının 1:1000 ve sa lıklı ta ıyıcılık oranlarının 1:5 oldu u belirtilmiş tir (Tunca ve Ataca, 2013).

Hastalının prevalansı srailde 1:1000 yaklaşık olarak popülasyon 7 milyon oldu undan tahmini olarak 10000 hasta bulunmaktadır. Ermenistan’da tahmini prevalans yaklaşık olarak 1:500 ve 3 milyon popülasyonda yaklaşık olarak 6000 hasta bulunmaktadır. Ürdün, Suriye, Lübnan gibi di er Orta Do u ülkeleride çok sayıda AAA hastasına sahiptir fakat tam olarak sayısal veri bilinmemektedir. Bu ülkelere ek olarak Kuzey Afrika ülkeleri, Yunanistan, Girit, Fransa, Almanya, talya ve Amerikada da önemli

sayıda AAA bulunmaktadır. Son yıllarda Japonyada yaklaşık olarak 100 durum rapor edilmiştir (Ben-Chetrit ve Touitou, 2009).

2.4. Genetik

2.4.1. MEFV Geni

Otozomal resesif geçi gösteren FMF'den sorumlu olan MEFV geni (Mediterranean Fever), 15 kilobazlık, 3505 nükleotid içeren ve 10 ekzondan oluşan büyük bir gen olup 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olmuştur ve 781 amino asit içeren Latince Pyrexia: Ate düzenleyen protein anlamına gelen Amerikalıların Pylrin, Latince Mareo nostrum: Akdeniz'in eski adı olan Fransızların Marenostri adını verdikleri bir proteini kodlar (Erden ve ark. 2008; Cazeneuve ve ark. 1999; Türk FMF Çalışma Grubu, 2005; Touitou, 2001; Peynircio lu ve Yılmaz, 2006). MEFV geni granülositlerde ekspresyon olur ve inflamatuvar yanıtın oluşmasında önemli rol oynar (Dodé ve ark. 2000). MEFV geninin 16. kromozomdaki lokalizasyonu ekil 2.1.'de gösterilmiştir (genecards, 2013).



ekil 2.1. FMF geninin (MEFV) 16. kromozomda lokalizasyonu

FMF geni (MEFV), 1997 yılında birbirinden bağımsız olarak Uluslararası FMF Konsorsiyumu ve Fransız FMF Konsorsiyumu tarafından klonlanmıştır (Samuels ve ark. 1998; Peynircio lu ve Yılmaz, 2006).

Klonlama işleminde ilk adım olarak Askenazi olmayan Yahudi ailelerinde kromozoma spesifik genin 100'den fazla marker (iaretleyici) kullanılarak belirlenmesi amaçlanmıştır. Sonuç olarak MEFV geninin 16. kromozomun kısa kolunda hemoglobine göre sentromerik yerleşimli olduğu Askenazi olmayan Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türkleri içeren diğer etnik gruplarda da bulunduğu görülmüştür.

MEFV geninin yerini tanımlamak için iaretleyiciler kullanarak 1 milyon baz çiftinden oluşan bölge tam ve detaylı olarak haritalanmıştır. MEFV geninin D16S468/16S3070 (telomerik) ve D16S3376 (sentromerik) aralığında bulunan 285kb'lık bir bölge ile sınırlı olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda her iki grupta ekzon amplifikasyon, genomik sekans ve direkt cDNA seçilimi yöntemlerini kullanarak 16.

kromozoma ait bütün genleri tanımlamı lardır. Bu bölgede 781 amino asit içeren bir proteini kodlayan 10 ekzon büyüklü ünde 3505 nükleotidden olu an cDNA tanımlamı lardır (Samuels ve ark. 1998). 3.7 kb'lık MEFV tamamlayıcı DNA (cDNA) embriyonik geli im, hematopoez, onkojenez ve inflamasyonun düzenlenmesinden sorumlu olup, nükleer efektör molekülleri ve nükleik asit ba lı proteinleri içeren oldukça iyi korunmu bir gen ailesinin üyesidir (Centola ve ark. 2000). MEFV geninin cDNA dizisi Dizi 2.1.'de gösterilmi tir (NCBI, 2013).

```

1  ggaagccaga cagctggctc gagcctctcc tgctcagcac catggctaag acccctagtg
61  accatctgct gtccaccctg gaggagctgg tgccctatga cttcgagaag ttcaagttca
121 agctgcagaa caccagtgtg cagaaggagc actccaggat cccccggagc cagatccaga
181 gagccaggcc ggtgaagatg gccactctgc tggtcaccta ctatggggaa gagtacgccg
241 tgcagctcac cctgcaggtc ctgcggggcca tcaaccagcg cctgctggcc gaggagctcc
301 acagggcagc cattcaggaa tattccacac aagaaaacgg cacagatgat tccgcagcgt
361 ccagctccct gggggagaac aagcccagga gcctgaagac tccagaccac cccgagggga
421 acgaggggaa cggccctcgg ccgtacgggg gcggagctgc cagcctgcgg tgcagccagc
481 ccgagggccg gagggggctg tgcaggaagc ccctgagcaa acgcagagag aaggcctcgg
541 agggcctgga cgcgcagggc aagcctcggg cccggagccc ggccctgccg ggcgggagaa
601 gccccggccc ctgcagggcg ctagaggggg gccaggccga ggtccggctg cgcagaaacg
661 ccagctccgc ggggaggctg caggggctgg cggggggcgc cccggggcag aaggagtgca
721 ggcccttcga agtgtacctg ccctcgggaa agatgcgacc tagaagcctt gaggtcacca
781 tttctacagg ggagaaggcg cccgcaaatic cagaaattct cctgactcta gaggaaaaga
841 cagctgcgaa tctggactcg gcaacagAAC cccgggcaag gccactccg gatggagggg
901 catctgcgga cctgaaggaa ggccctggaa atccagaaca ttcggtcacc ggaaggccac
961 cagacacggc tgcgagtccc cgctgccacg cccaggaagg agaccagtt gacggtacct
1021 gtgtgcgtga ttctgcagc ttccccgagg cagtttctgg gcacccccag gcctcaggca
1081 gccgctcacc tggctgcccc cggtgccagg actcccatga aaggaagagc ccgggaagcc
1141 taagcccca gccctgccca cagtgtaacg gccacctgaa gcaggtccag ctgctcttct
1201 gtgaggatca cgatgagccc atctgcctca tctgcagtct gagtccaggag caccaaggcc
1261 accgggtgcg cccattgag gaggtcgccc tggAACaCa gaagaaatt cagaagcagc
1321 tggagcatct gaagaagctg agaaaatcag gggaggagca gcgatcctat ggggaggaga
1381 aggcagtgag ctttctgaaa caaactgaag cgctgaagca gcgggtgcag aggaagctgg
1441 agcaggtgta ctacttctctg gaacagcagg agcatttctt tgtggcctca ctggaggacg
1501 tgggccagat ggttgggcag atcaggaagg catatgacac ccgctatcc caggacatcg
1561 ccctgctcga tgcgctgatt ggggaactg aggccaagga gtgccagtca gaatgggaac
1621 ttctgcagga cattggagac atcttgcaca gggctaagac agtgcctgtc cctgaaaagt
1681 ggaccactcc tcaagagata aaacaaaaga tccaactcct ccaccagaag tcagagtgtg
1741 tggagaagag cacaaagtac ttctcagaaa ccctgcgttc agaaatggaa atgttcaatg
1801 ttccagagct gattggcgct caggcacatg ctgttaatgt gattctggat gcagaaaccg
1861 cttaccccaa cctcatcttc tctgatgatc tgaagagtgt tagacttggg aacaagtggg
1921 agaggctgcc tgatggcccg caaagatttg acagctgtat cattgttctg ggctctccga
1981 gtttcctctc tggccgcccg tactgggagg tggaggttgg agacaagaca gcatggatcc
2041 tgggagcctg caagacatcc ataagcagga aagggaacat gactctgtcg ccagagaatg
2101 gctactgggt ggtgataatg atgaaggaaa atgagtacca ggcgtccagc gttccccga
2161 ccgcctgct aataaaggag cctccaagc gtgtgggcat ctctgtggac tacagagttg
2221 gaagcatctc cttttacaat gtgacagcca gatcccat ctatacattc gccagctgct
2281 ctttctctgg gccccttcaa cctatcttca gccctgggac acgtgatgga gggagaaca
2341 cagctcctct gactatctgt ccagtgggtg gtcaggggcc tgactgaatg cccaactg
2401 catctctctt cctgcttctg gccttgatc ttgcattcac actcaatagt cacggaatgc
2461 cgactagggt ctagctgcta tgggaaatgc aaaaataaca aaatagttac tgtgccacg
2521 gagcctacc gattatagca gaggtaagt aggaacgaac atgttagtca atccgggtga
2581 agacatgtac tgatgacaca ccatggattt cagaggagga agtacggagt cgttgcataa
2641 tccgccactg gtgggtggca ctctcaggtg ctctgaaca gaagatttg ccctcattt
2701 cctcagaag cccacggcaa ggatataatg cccttgctt cctctgtggg tctctgtggg
2761 atatgggaa cctagagaaa cgcaagcaga ctggattggg atagaagtat ttgtgtacct
2821 ggattaatga actatgattt tttttttttt tttttgagac caaatcttgc tctgtggccc
2881 aggctggagt gcagtggcac gatctcagct cactgcaacc tccactccc aggttcaagc

```

2941 gattctcctg cctcagcctc ctgagcagct gggattacag gtgcgtgccca ccacaccagg
3001 ctgggttttct tgtattttta gtagagacgg gggtttcacc atgtagacca ggctgggtctc
3061 gaactcctga cctcaggtga tccacccgcc tcagcctccc aaagtgctgg gattacaggg
3121 atgagccact gtgcccggcc tatgattctt tttttttttt ttttttgaga caaagttttg
3181 ctcttgctcac ccaggctgga gtgcagtggg gcaatcttgg ctcaactgcaa cctccgcctc
3241 ccagggttcaa gagattctcc tgcctcagcc tccgaagtag ctgggattac aggcgcccgc
3301 caccatgccc ggctaatttt ttgcatTTTT agtagacatg aggtttcatc atgttggcca
3361 ggccgggtctc aaactcctga cctcaggtga tgcacccacc tcagcctccc aaagtgcagg
3421 gattacagggc atgagccacc atgcctggcc atgattctta agagaattga ctgggcctca
3481 tgaataaaaa aattagaaaa tctaaaaaaa a

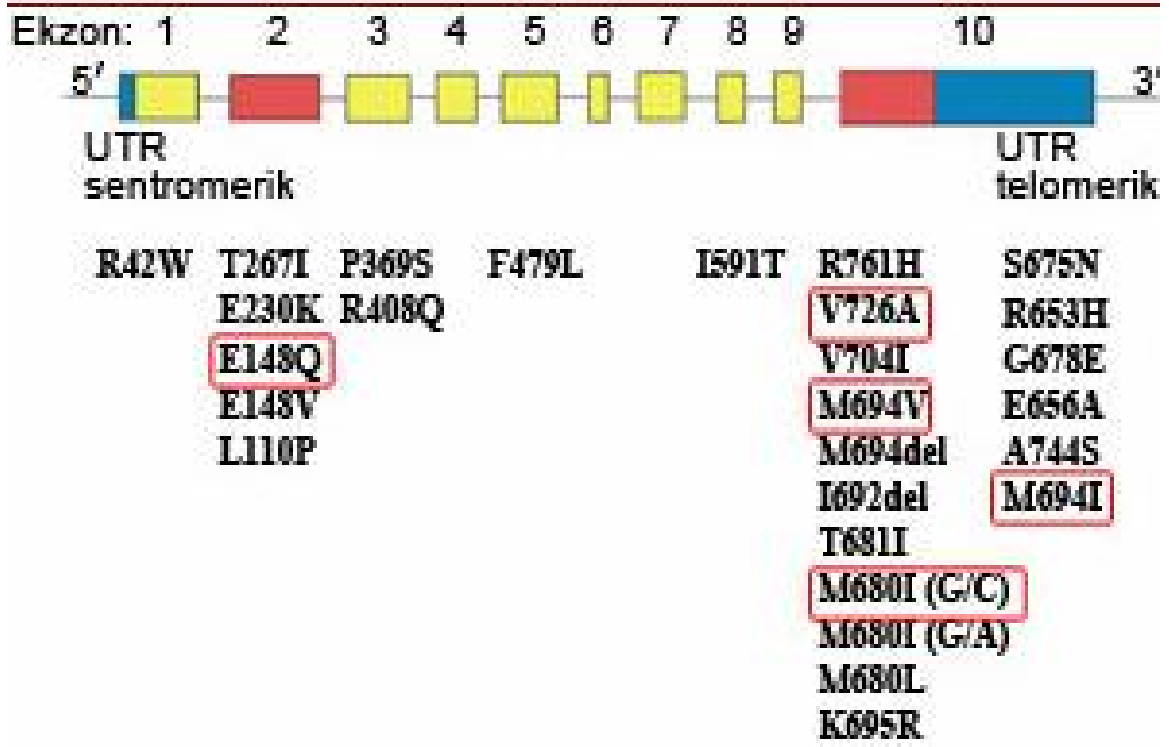
Dizi 2.1. MEFV geninin cDNA dizisi

2.4.2. MEFV Mutasyonları

MEFV geninde ilk olarak yaygın görülen üç tane yanlış anlamlı (missense) mutasyon (M694V, M680I ve V726A) ekzon 10 bölgesinde tanımlanmıştır (The International FMF Consortium, 1997; Akar ve ark. 2000). M694V mutasyonu, 10. ekzonda 2080. nükleotidde adenin yerine guanin geçmesi sonucunda (transisyon) metiyonin amino asidinin yerine valin geçmesiyle meydana gelen yanlış anlamlı (missense) bir mutasyondur (The International FMF Consortium, 1997). M694V mutasyonu, Askenazi olmayan Yahudilerde yaygın görülmekle birlikte Türklerde %51.4 oranında görülmektedir (Salam ve ark. 2013). M680I mutasyonunda, 10. ekzonda 2040. nükleotidde guanin yerine sitozin geçmesi ile (transversiyon) metiyonin amino asidinin yerine izolösin geçmesi sonucunda oluşan bir yanlış anlamlı mutasyondur (Uluslararası FMF Konsorsiyumu, 1997). Türklerde görülme sıklığının %14.4 olduğu bildirilmiştir (Salam ve ark. 2013). V726A mutasyonunda ise, 10. ekzonda 2177. nükleotidde timin yerine sitozin geçmesi sonucunda (transisyon) valin amino asidi yerine adenin gelmesi ile sonuçlanan yanlış anlamlı bir mutasyondur (Uluslararası FMF Konsorsiyumu, 1997). Türklerde görülme sıklığının %8.6 olduğu belirtilmiştir (Salam ve ark. 2013).

Sonradan bu mutasyonlara ek olarak ekzon 2'de E148Q, E167D ve T267I; ekzon 3'te P396S, ekzon 5'te F479L ve ekzon 10'da M694I, K695R, A744S, R761H, M694del ve I692del mutasyonları olduğu bildirilmiştir (Akar ve ark. 2000; Erden ve ark. 2008).

Amiloid görülen FMF hastalarında yaygın olarak M694V homozigot mutasyonu görülmesi bu mutasyonun amiloid gelişimi açısından riskli olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır. Buna karşılık V726A ve E148Q mutasyonlarının amiloid gelişimi açısından daha az riskli olduğu belirtilmektedir. Bazı araştırmalarda ise M694I/M694I, V726A/M680I ve V726A/V726A gibi mutasyonları olan hastalarda da amiloid gelişimi bildirilmiştir (Peynircioğlu ve Yılmaz, 2006). MEFV geni ve yaygın görülen mutasyonlar ekil 2.2.'de gösterilmiştir (burclab, 2013).



ekil 2.2. MEFV geni ve yaygın görülen mutasyonlar

MEFV geninde 2013 yılı Temmuz ayına kadar 244 mutasyon tanımlanmış olup, ekzonlara göre u sayılarla sıralanmaktadır. Ekzon 1'de 9 mutasyon, ekzon 2'de 89 mutasyon, ekzon 3'te 25 mutasyon, ekzon 8'de 5 mutasyon, ekzon 4'te 3 mutasyon, ekzon 5'te 24 mutasyon, ekzon 7'de 2 mutasyon, ekzon 9'da 4 mutasyon, ekzon 10'da 83 mutasyon olarak tanımlanmıştır. Bu konuda bulunan mutasyonlar ve ilk tanımlayan araştırmacılarla ilgili bilgiye (Infevers, 2013) sitesinden ulaşılabilir.

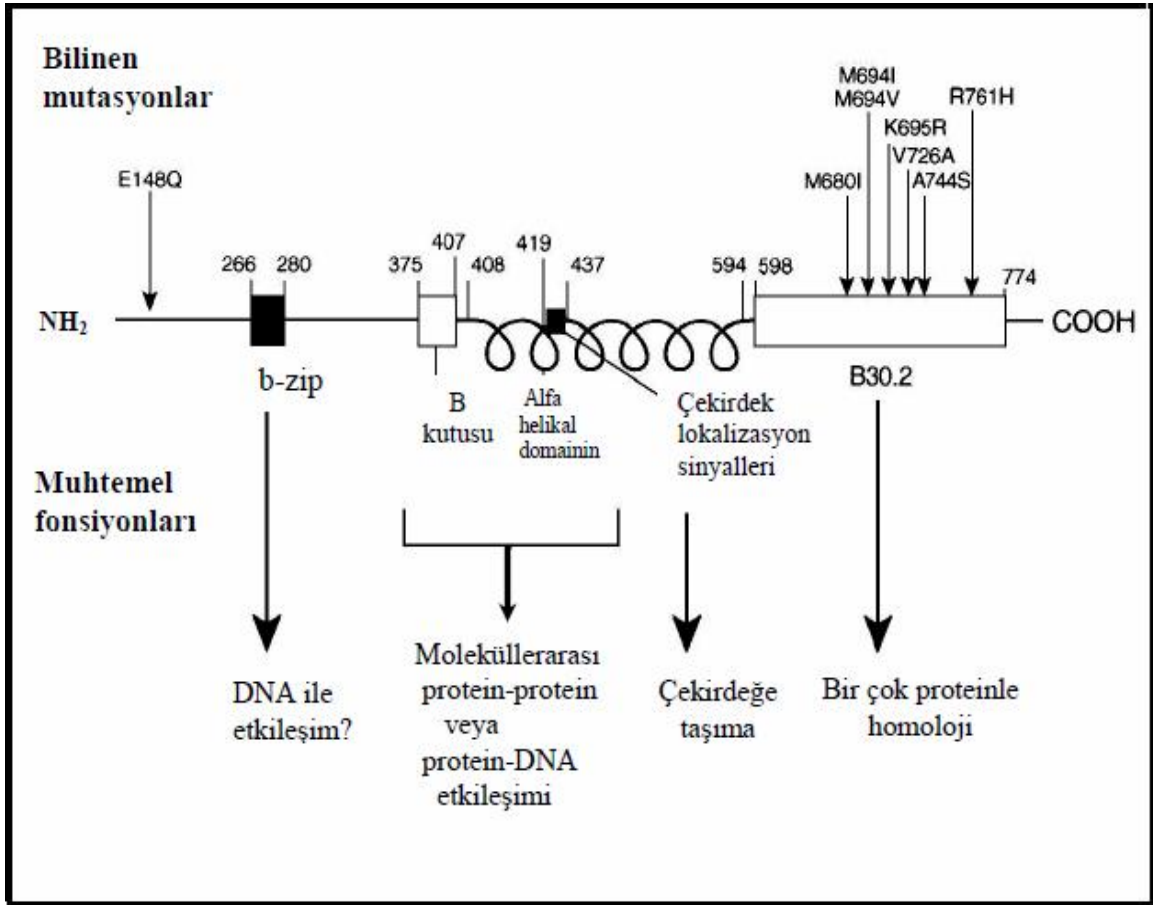
2.4.3. Pirin/Marenostrin Proteini

MEFV geni tarafından kodlanan proteine, Latince Pyrexia olarak geçen ve ate düzenleyen anlamına gelen, Uluslararası FMF Konsorsiyumu tarafından Pyrin, Fransız FMF Konsorsiyumu tarafından Latince Akdeniz'in eski adı olan Mare Nostrum'a gönderme yapılarak Marenostrin adı verilmiştir. Pirin, 781 amino asit içeren, 86 kDa ağırlığında, arjinin ve lizin içeren pozitif yüklü bir proteindir (Uluslararası FMF Konsorsiyumu, 1997).

Pirin proteinin inflamasyon olayında direkt ya da indirekt olarak rol oynadığı düşünülmektedir (Samuels ve ark. 1998).

Pirin ekspresyonu sadece nötrofil kan hücrelerinde olmaktadır. Karaci er, böbrek, beyin, dalak, kolon, ince ba ırsak ve periferal kan lenfositlerini içeren di er tüm dokularda ekspresyon gerçekte memektedir (Uluslararası FMF Konsorsiyumu, 1997).

Pirin proteini, amino (N) ucu PYRIN domaini (PAD, PyD veya DAPIN), B box zinc finger domain (BB-ZF), Coiled coil domain (CC), Karboksi (C) ucu B30.2 domaini olmak üzere dört fonksiyonel domain (bölge) içerir. Pirin proteini ve mutasyon bölgeleri ekil 2.3.'te gösterilmi tir (Samuels ve ark. 1998).



ekil 2.3. Pirin proteini ve mutasyon bölgeleri. Proteinin amino ve karboksi ucu NH₂ ve COOH olarak gösterilmi tir. Protein segmentleri üzerindeki numaralar primer protein yapısındaki amino asitlerin pozisyonunu göstermektedir

Proteinin N-terminal ucunda bulunan pirin domaini ASC adaptör protein ile etkile im yoluyla kaspaz-1 aktivasyonunu ve IL-1 üretilimini düzenler (Chae ve ark.2006).

2.5. Patogenez

AAA atakları sırasında inflamasyon bulunan bölgelerde nötrofil artışı gözlenmesi sonucunda nötrofil fonksiyonunun AAA hastası olanlarda normal olduğu ancak AAA olmayan hastaların nötrofilleri ile karşılaştırılabilir yapıldığında fonksiyonel olarak bazı farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Isı veya hipotonik uyarılar karşısında asemptomatik AAA'luların nötrofillerinin normalden fazla lizozim salgıladığı gösterilmiştir (Çobankara ve Balkarlı, 2011).

AAA mutasyonlarına neden olan gen MEFV olarak adlandırılır ve pirin/marenostrin proteinini kodlar. (Öktem ve ark. 2004). MEFV geninin ifadesi olgun nötrofillerde olmaktadır ve inflamasyonun düzenlenmesinde fonksiyonu olduğu düşünülmektedir (Centola ve ark. 2000). Protein-protein etkileşimi içeren pirin domaini (PyD) pirin/marenostrin proteininin N-terminalinde bulunur ve inflamasyon olayında önemli görevi vardır (Gumucio ve ark. 2002).

AAA atak döneminde akut faz reaktanlarından olan C-Reaktif Protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) reaktanlarında artış olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden AAA ile ilgili akut faz yanıtından sorumlu tutulan sitokinler üzerine çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar sonucunda atak döneminde Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) ve interleükin (IL)-2, IL-6, IL-8 düzeyleri yüksek olduğu bulunmuştur (Çobankara ve Balkarlı, 2011). Buna karşın yapılmış bazı çalışmalarda CRP değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre ataksız dönem AAA hastalarında ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında daha yüksek olduğu bulunmuştur (Korkmaz ve ark. 2002).

Atakların nedeni olarak inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde meydana gelen bir bozukluk sorumlu tutulmaktadır. İnhibe protein taşıyan peritoneal ve sinovyal sıvılar C5a parçasının kemotaktik etkisini engellerler. Peritoneal ve sinovyal sıvılar normalde komplemanın C5a fragmanının kemotaktik aktivitesini engelleyen inhibitör bir protein taşırlar. Nötrofiller için güçlü bir kemotaktik etkiye sahip olan C5a inflamatuvar yanıtın oluşmasında önemlidir. Ayrıca inhibitör protein olan C5a kendini ve IL-8'i inhibe etmektedir. IL-8 etkili bir proinflamatuvar sitokindir. inflamasyonun nedeni olarak Akdeniz Akdeniz Ate i hastalarının eklem ve periton sıvılarında yetersiz olduğu düşünülen C5a inhibitör proteini gösterilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda IL-8 düzeylerinin artmış olarak bulunması kontrolsüz IL-8 salınımının da proinflamatuvar yanıtta önemli olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Sitokinlerde meydana gelen değişiklikler AAA

patogenezinde birincil neden olmaktan ziyade ikincil neden olarak rol oynadı ı kabul edilmektedir.

Dopamin- hidroksilaz noradrenaline dönü ümünü katalizler. Bazı çalı malarda AAA hastalarında dopamin- hidroksilazın yüksek oldu una dair görü ler vardır. TNF- vücut ısısını iki ekilde yükseltir. IL-1 üretimini artırarak veya hipotalamustaki ate merkezini uyararak vücut ısısını yükseltti i ileri sürülmü tür. Endotel hücrelerde lökosit adezyonunu endotel hücre düzeyinde adezyon molekül ekspresyonunu uyararak artırdı ına dair görü ler vardır. Ayrıca TNF- lökotrien olumu, nötrofil aktivasyonu, akut faz yanıt olumu ve IL-6 salınımında rol oynadı ı dü ünülmektedir. AAA atakları sırasında ve ataklar arasında TNF- , IL-1 ve IL-6 düzeylerinin sa lıklı ki ilerden yüksek oldu u bulunmu tur. Bu sitokinleri etkisiz hale getirmede kol isinin etkili oldu u gösterilmi tir. IL-8 seviyelerinin ve hücreler arasındaki eriyebilir yapı ma molekülü-1 (sICAM-1) AAA hastalarında yüksek olarak bulunmu tur. Ayrıca endotel yüzeyine lökosit adezyonunun arttı ı gösterilmi tir.

Trimerik yapılı bir glikoprotein olan trombospondin, inflamatuvar yanıt olumunda birden çok hücre tarafından salgılanmaktadır. Yapılan çalı malar da trombospondin konsantrasyonunun AAA atakları sırasında yüksek oldu u gösterilmi tir (Çobankara ve Balkarlı, 2011).

A LEV AKDEN Z ATE BEL RT VE BULGULAR

SIK GÖRÜLENLER

MEFV Mutasyonu olan hastalarda
belirti ve bulgular (% Olarak)

%96 Ateş

%57 Plörezi

%2 Amiloidoz

%91 Steril
Peritonit

%45 Artrit -
Artralji

%13 Erizipel /
Erizipel benzeri
eritem

DİĞERLERİ

Başağrısı

Aseptik
menenjit

Perikardit

Splenomegali

Poliarteritis Nodosa
Glomerülonefrit

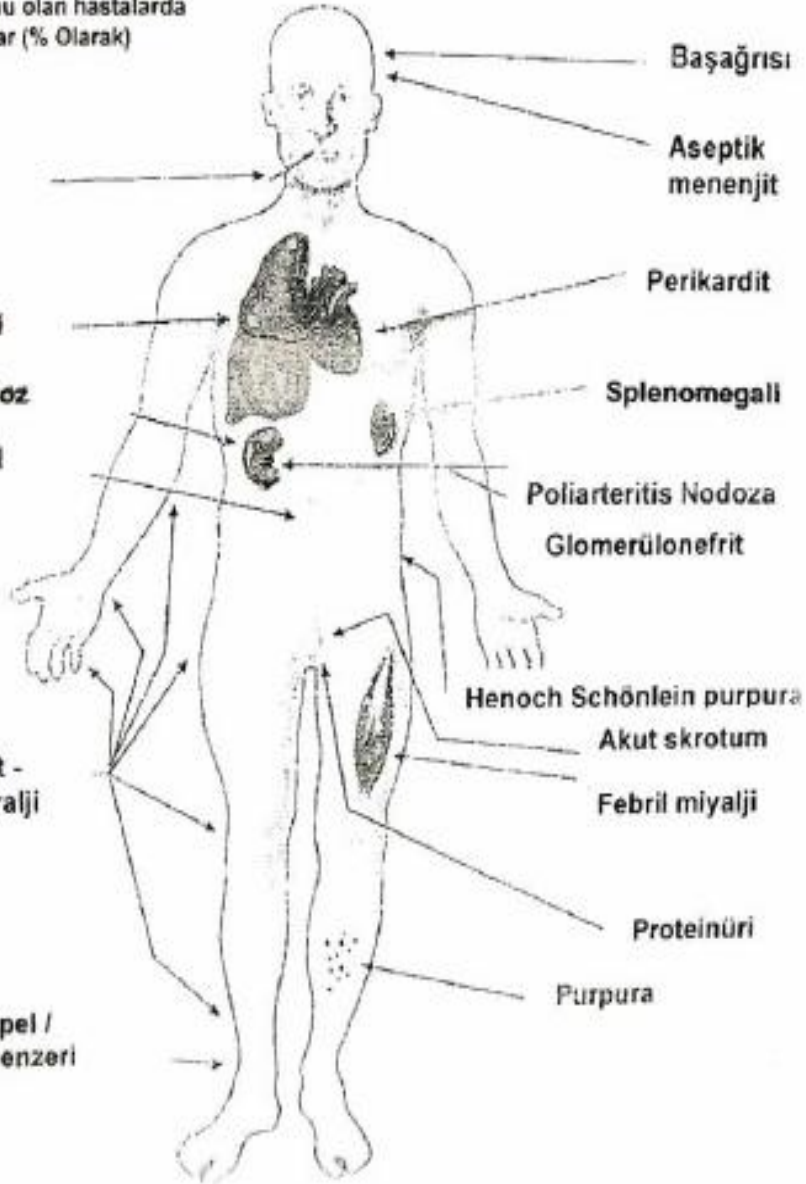
Henoch Schönlein purpura

Akut skrotum

Febril miyalji

Proteinüri

Purpura



ekil 2.4. FMF'e ait klinik belirti ve bulgular. Tüm belirti ve bulguların sıklığı akut skrotum dışında cinsiyet ayrımı yapılmadan hesaplanmıştır (Merek, 2008). Atak süresince eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), beyaz küreler (WBC) ve fibrinojen düzeyleri artmıştır. Mikroskopik hematüri, proteinüri görülebilir (Samuels ve ark. 1998).

2.6. Klinik Belirtiler

Ailevi Akdeniz ate i, tekrarlayan ate li ataklara karın, gö üs ya da eklem ağrıların e lik etti i ve dereceli olarak AA tipinde nefrotik amiloidoz geli mesi ile karakterizedir (Schwartz ve ark. 2000; Bakkalo lu, 2003). Belirtiler genellikle çocukluk döneminde görülür ve hastaların %80'i ilk ataklarını 20 ya ından önce geçirmi lerdir (Hoffman ve ark. 2005).

Ataklar kısa süreli olarak 1 ile 3 gün arasında sürer ve herhangi bir tedavi olmadan kendili inden geçer. Ataklar arasında, bir sonraki ata a kadar olan sürede hastalar kendilerini iyi hissederler ve normal fonksiyonlarını yerine getirirler. Düzensiz aralıklarla ve beklenmedik sırayla tekrarlayan ataklar hastalı ın tipik özelli idir (Pras, 1998).

Klinik olarak AAA ikiye ayrılır. Hastalarda tipik AAA belirtileri görülüyor ise Fenotip I, tipik AAA ata ı olmadan amiloidoz geli mi ise Fenotip II olarak tanımlanır (Bakkalo lu, 2003).

Hastalıktaki ba lıca belirti ve bulgular ate (%96), peritonit (%91), plörezi (%57), artrit/artralji (%45), erizipel benzeri eritem (%13) ve amiloidoz (%2) eklindedir. Diğer belirti ve bulgular ba a rısı, aseptik menenjit, perikardit, splenomegali, akut skrotum, febril miyalji, da ınık purpura ve proteinürüdür (Bakkalo lu, 2003). Hastalı ın en ciddi komplikasyonu kronik böbrek yetmezli ine yol açan amiloidozdur (Saatçi ve ark. 1997).

2.6.1. Ate

Bütün ataklar esnasında görülen ve tanı için gerekli bir bulgudur. Bazı vakalarda çok nadir olmakla birlikte ate görülmeyebilir (mrek, 2008). Ate , ataklar sırasında 38.5-40°C olup, 1-3 günde kendili inden geçer (Bakkalo lu, 2003). Nadir olarak yalnız ate le seyreden olgular tarif edilmi tir fakat genellikle ate e di er bulgular e lik eder. Kol isin kullanan hastalarda ataklar esnasında ate olmayabilir (mrek, 2008).

2.6.2. Karın ağrısı

En sık görülen belirtidir. Ağrı belirgin olarak aniden ortaya çıkar ve ba langıçta karın çe itli noktalarında iken tüm karına yayılır. Hastaların muayane bulgularında karın kaslarında sertlik, rebound hassasiyet, ba ırsak seslerinde azalma görülür (Pras, 1998). Peritoneal inflamasyon ile peristaltizm yava lar bu yüzden hastalarda diyareden çok konstipasyon görülmektedir. Genelde hastaların geçmi inde steril inflame peritonit haricinde negatif sonuçlanmı apendektomi, laparoskopi ya da tanısız laparotomi bulunur.

Bir çalı mada AAA hastalarına gereksiz acil cerrahi müdahaleyi önlemek için elektif laparoskopik apendektomi yapılması tavsiye edilmiştir. Yaygın karın ağrısı görülen hastalarda farklı tanı kriterleri olmasına rağmen hastayı değerlendirilen doktorlar ilk olarak akut apandisitten şüphelenirler çünkü genellikle AAA hastalığının belirtileri ilk olarak 20 yaşından önce görülür. Ateşi ve ağrının kendiliğinden geçmesi ve apendektomi sonrasında tekrar olması genellikle doktorları başka tanı arayışlarına yöneltir. Kadınlarda over kistleri, pelvik inflamasyon hastalığı ve endometriyozisi göz ardı etmek için jinekolojik inceleme yapılması gereklidir.

Hastalarda daha önceden çok sayıda atak öyküsü olsa bile tanı konması güç olabilir çünkü, porfiriya gibi, hastalıklarda da epizodik karın ağrısı ve ateş görülebilir. Ancak dominant geçişli porfiriya hipertansiyona yol açar ve ataklar esnasında idrarda artmış porfirinler bulunur. Ateş olmadan karın ağrısından şikayetçi olan hastalarda kalıtsal anjiyoödemden şüphelenilebilir fakat bu hastalık da otozomal dominant kalıtmalıdır ve tanısında düşük C1 esteraz inhibitör düzeyinin ölçümü yararlı olabilir. Sekonder pankreatit ailesel hiperkolesterolemide de AAA benzeri ataklar halinde gelen karın ağrısı görülebilir fakat böyle hastalıklarda genellikle trigliserid düzeyi 1000 mg/dL üzerinde bulunur (Samuels ve ark. 1998).

2.6.3. Göğüs Ağrısı

Plevral ataklar Arap, Yahudi ve Türk hastaların %50'sinde görülür, Ermeni hastalarda daha yüksek oranda plörezi görülebilmektedir (Samuels ve ark. 1998). Göğüs ağrısı genellikle unilateraldir, başlıca sol tarafta görülür, plöreziye benzer ve 1-3 gün sürer (Majeed ve ark. 1999). Tek taraflı febril plörit, peritoneal ataklar gibi ani başlangıçlı olup, önceden belirlenemeyen tekrarlarla seyreden akut bir tablo farzedilebilir. Genellikle uzun süren infeksiyöz plöritten hızlı bir şekilde kendiliğinden geçmesi ile ayırt edilebilir. Etkilenen tarafta solunum seslerinin azaldığı görülür ve nefes alıp verirken ağrı olur. Radyolojik olarak kastrofenik sinüste zayıf eksuda gösterilebilir. Bu içerikte çok sayıda nötrofil bulunup, 48 saat içinde geçer (Pras, 1998).

2.6.4. Eklem Ağrısı

FMF görülen Kuzey Afrika Yahudileri'nde yaklaşık olarak %75 oranında artrit ve artralji görülür iken diğer FMF popülasyonları %50'den az oranda eklem ağrısından şikayet etmektedir. Artrit klasik monoartikülerdir ve en sık olarak dirsek, diz ve kalçayı kapsamaktadır. Birkaç hasta sıklıkla ayaklar ve üst ekstremitiyi içeren artraljiden şikayetçi

olmu tur. Sakroileit ya tek ba ına ya da omurga tutulumuyla görülür fakat genellikle HLA-B27 negatif olan hastalarda görülür (Samuels ve ark. 1998). Sinoviyal sıvı sterildir fakat bulanık görünür ve nötrofil sayısı artmıştır (Pras, 1998). Artritli hastalarda steril, nötrofillerin yoğun olduğu sıvı artmıştır fakat herhangi bir ısı veya ısı artışı görülmez. Akut atak süresince X-ray filmleri kemik de i imi hakkında herhangi bir bilgi vermez (Samuels ve ark. 1998).

Tipik akut artrit ata ı birkaç gün içinde geçer fakat di er belirtiler; eklemlerde i lik ve a rı kalıcı olarak kronik monoartrit tablosuna neden olmaktadır (Samuels ve ark. 1998; Pras 1998). FMF’de görülen akut artrit ani ba langıçlıdır ve üç tane karakteristik özelli i vardır;

1. Bu artrite ilk 24 saat içinde çok yüksek ate e lik eder.
2. Alt ekstremitenin büyük eklemleri olan kalça, diz ve ayak bile i etkilenir.
3. Belirti ve bulgular genellikle 24-48 saat içinde artıp dereceli olarak azalarak hiçbir iz bırakmadan geçer (Pras, 1998).

Kol isin kullanımı ile nadir olarak görülmesine ra men akut artrit ataklarının az bir kısmında sürekli devam eden efüzyonun olduğu kronik artrit geli ebilir. Böyle hastalarda ikincil bir eklemden sinovit geli ir ve osteoporoz, litik erezyon ya da osteonekrozun yanı sıra belirgin olarak kas atrofisi görülür (Samuels ve ark. 1998).

FMF hastalarının %5’inde uzun süren artrit atakları bir aydan fazla sürebilmektedir. Genellikle kalça veya diz etkilenir fakat ayak bile i, omuz, alt çene ve köprücük kemi i gibi di er eklemlerde etkilenebilir. Birkaç hafta veya aydan sonra a rı ve inflamasyon kendili inden geçer. Bazı uzun süren artritler özellikle kalça ekleminde ciddi hasar meydana getirir ve kalıcı bozukluklara yol açar (Pras, 1998). Tekrarlanan kalça eklemi aspirasyonu ile osteonekroz ve cerrahi müdahale ihtiyacı önlenir. Kronik diz efüzyonu olan hastalara kimyasal ya da artroskopik sinovektomi uygulanması gerekebilir.

Spondilartropati kol isin tedavisine yanıt vermez fakat nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAIDs) ve ikincil ku ak antiromatizmal ilaçlar ile tedavi edilebilir. En yaygın görülen omurga tutulumu lumbal vertebranın füzyonudur ancak servikal omurga füzyonuna ba lı boyun a rısı da bildirilmiştir (Samuels ve ark. 1998).

Bazı monoartiküler ataklar aralıklı olarak gelen eklem a rılarına yol açtığından FMF ile benzerlik gösterir. Bu eklemlerde tekrar eden artritinin ba ka nedenleri de olmasından dolayı kristal çökeltisi ve infeksiyonu göz ardı etmek için eklem aspirasyonu ve elde edilen

örnekten kültür yapılması gerekir. Eklem ağrıları çocuklarda daha sık görüldüğünden sistemik belirtiler gösteren juvenil romatoid artrit göz önünde tutulmalıdır. Ancak her gün görülen ateş, lenfadenopati ve tipik deri döküntüleri ile FMF'den ayrılır. Uzun süren juvenil romatoid artrit genellikle radyografik değişikliklere ve kronik artrite sebep olmaktadır (Samuels ve ark. 1998).

2.6.5. Cilt Bulguları

FMF'de cilt ile ilgili bulguların sıklığı %3 ile %46 olup, en sık görülen erizipel benzeri eritem çocuk hastaların %11'inde rapor edilmiştir (Samuels ve ark. 1998; Pras, 1998). Bu lezyonlar bariz sınırlanmış kırmızı yama ekinde olması ile karakterizedir. Ağrılı, sıcak ve şiş olup, 10 ile 35 cm²'lik alana yayılmıştır. Yaygın olarak alt ekstremitelerde ayak bileği ile diz arasında ya da ayak sırtında görülür. Belirtilere aniden yükselen 1-2 gün süren ateşle birlikte gelir (Pras, 1998). Bunun dışında tekrarlayan kaşıntı, makulopapuler kaşıntı, ürtiker, anjionörotik ödem, Henoch-Schönlein purpura ve pannikülit görülür (Majeed ve ark. 1999).

2.6.6. Vaskülit

Çocukluk çağında sık görülen bir vaskülit olan Henoch Schönlein purpurası (HSP), eklem tutulumu, karın ağrısı ve glomerülonefrit ile karakterizedir. Hastalının patogenezi IgA ili kili bağımlılık sistemi yanıtı olduğu düşünülmektedir. Hastalının görülme sıklığı mevsimsel açıdan farklılık göstermektedir. Genellikle kış aylarında üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben görülmektedir (Özçakar ve ark. 2006). Küçük ve orta çaplı damar vaskülitini olan Poliarteritis Nodosa (PAN), immun kompleks birikimi, inflamasyon ve damar duvarının orta tabakasının nekrozu ile karakterizedir (Elgin ve ark. 2006). Poliarteritis Nodosa (PAN), Henoch Schönlein Purpurası (HSP) gibi vaskülitlerin genel popülasyona göre FMF'li hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (Schwartz ve ark. 2000). FMF'li hastalarda HSP %5 oranında görülür iken, PAN görülme sıklığı %1 olarak bildirilmiştir (Gershoni-Baruch ve ark. 2003). 1937 yılında ilk kez Hulusi Behçet tarafından tanımlanan Behçet Hastalığı, nedeni bilinmeyen, genetik yatkınlığı olan, tromboze eğilimli, arter ve venülleri etkileyen, aftöz stomatit ve üveitle karakterize bir vaskülitir (Özçakar ve ark. 2006). Behçet Hastalığı, FMF olan hastalarda normal popülasyondan yüksek oranda bulunmuştur (Schwartz ve ark. 2000). Touitou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada FMF'de görülen mutasyonların Behçet Hastalarında yaygın olarak görüldüğü belirtilmiştir (Touitou ve ark. 2000).

2.6.7. Perikardit

Perikardit FMF'in nadir görülen bir özelliğidir. Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, elektrokardiyografide ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardial efüzyona ait bulgular ya da göğüs radyogramında kalp gölge görüntüsünde kısa süreli geni leme ile karakterize olan klinik belirtiler gözlemlenebilir (Pras, 1998).

2.6.8. Miyalji

FMF hastalarının %25'inde kas ağrısı görüldüğü bildirilmiştir (Tufan ve Demir, 2010). Miyalji FMF'de yaygın görülüp, özellikle hareket etmekle baldır ve uyluğun üst tarafı etkilenir, ateş görülmeyebilir ve belirtiler dinlenmekle kendiliğinden geçer. Uzamı febril miyalji de şiddetli ızdırap veren kas ağrısı ve hassasiyet mevcuttur genellikle bilateral olup, alt ekstremiteleri etkiler (Önen, 2006). Ayrıca yüksek ateş, karın ağrısı, diyare, artirit/artralji, vaskülit, nefrit de görülebilir. Yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), hiperglobülinemi, normal kreatin fosfokinaz (CPK) ve lökositöz uzamı febril miyaljide görülen diğer özelliklerdir (Tufan ve Demir, 2010). Uzamı febril miyaljinin patogenezi otoimmün sistemi içermesine rağmen kas biyopsisi sonucunda elde edilen kas enzimleri normal sınırlar içinde bulunmuştur (Kötevoğlu ve ark. 2004). Şikayetler tedavi edilmez ise 4-6 haftaya kadar sürebilir. Tedavi için profilaksi kolisin ile birlikte kortikosteroidler kullanılır (Tufan ve Demir, 2010).

2.6.9. Nadir Görülen Semptomlar

Splenomegali, yaklaşık olarak %30 FMF hastasında görülmüştür ve genellikle amiloidoz gelişimiştir (Önen, 2006).

Glomerulonefrit, FMF hastalarında nadir olarak görülür. Glomerulonefrit durumunda idrar sedimenti kırmızı ve beyaz kan hücreleri, protein içerebilir. %5'ten az FMF hastasında mikroskopta hematuri görülmüştür. Bu durum kalıcı olabilir fakat genellikle aralıklı ve ataklar süresince belirgin olarak görülmektedir (Livneh ve ark. 1996).

Skrotal inflamasyon %5'ten az çocuk ve genç erkek FMF hastalarında görülüp, vaginalis tunikaya yol açmaktadır. Ataklar kısa süreli, kendi kendini sınırlayan, tek taraflı olup, skrotal şişme, ağrı ve kızarıklık görülür. Testis torsiyonundaki karınlıktan dolayı gereksiz cerrahi müdahale yapılabilir. FMF'e ait skrotal inflamasyon farklı belirtilere sahiptir. Bu belirtiler 12 saat içinde dereceli olarak artan ağrı, ateş, testis torsiyonu ve testis sintigrafisinde hiperperfüzyon görülmesidir (Livneh ve ark. 1996).

Kadın FMF hastalarında tekrar eden ataklardan sonra peritoneal yapraklı ıkıklar meydana geldi inden infertilite görülebilmektedir. FMF atakları hamilelerde erken do umlara ve abortuslara neden olmaktadır. Ancak kol i in kullanımı ile fertilitte düzelebilir ve hamilelerde kullanım ile serözal yapraklı ıkıklar önlenerek ataklar kontrol altına alınabilir (Ben-Chetrit ve Levy, 2003).

2.6.10. Ataklar Arası Dönemler

Kronik artriti olan hastalar haricinde ço u hastada ataklar arası dönemde ate ve inflamasyon belirtileri görülmez, hastalar nadir olarak dü ük düzeyde rahatsızlık ve ate ten ikayetçi olurlar. Fizik muayenede sıklıkla amiloidoz olmadan splenomegali görülür. Atak olmayan dönemde laboratuvar bulgularında hafif anemi, artmış fibrinojen düzeyi ve serum immunglobulinlerinde artma görülür. Bazı hastalarda tekrarlayan ataklar ya da daha önceden geçirilmiş cerrahi operasyon ve laporaskopi nedeniyle karın içinde yapraklı ıkık ve intestinal obstrüksiyon geli ebilir. Bir çalı mada %3 FMF hastasında obstrüksiyon geli ti inden sıklıkla cerrahi müdahaleye gereksinim duyuldu u rapor edilmiştir. Bu yüzden FMF'e ait diğer belirtiler olmadan görülen karın ağrılarında obstrüksiyondan üphelenilmelidir (Samuels ve ark. 1998).

2.6.11. Amiloidoz

Amiloidoz, vücutta görülen inflamasyon, enfeksiyon, immün olarak veya genetik yatkınlık gibi durumlarda çe itli organ ve dokularda fibriller proteinlerin birikmesi ile karakterizedir (Özdemir ve ark. 2001; mrek, 2008).

Amiloidoz, FMF hastalarında sık kar ıla ılan klinik bir bulgudur. Bu amiloid A (AA) tipi amiloidoz olup, son dönemde böbrek yetmezli ine yol açan progresif nefropati olarak klinik belirti verir. FMF ile ilgili amiloidoz da klinik olarak sıklıkla nefrotik sendroma yol açan kronik hale gelen proteinüri görülür. Hastalar genellikle normotansif ve nonhematüriktir (Pras, 1998; Bakkalo lu, 2003).

FMF'de görülen amiloidozun atakların görülme sıklı ı, süresi ve hastalığın alevlenme iddeti bakımında ba ımsız oldu u dü ünülmektedir. Bu görü , ate ve inflamasyonlu ilk ataktan önce amiloid nefropati mevcut olan hastalarda fenotip II gözlenmesine dayalıdır (Bakkalo lu, 2003).

FMF'in en tehlikeli belirtisi Amiloid A proteinin birikiminden kaynaklanır. Bu proteinin karaci erde üretilen ve akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA)'nın

ayrılma ürünü oldu u tahmin edilmektedir. FMF'de görülen amiloidoz ile böbrekler, böbrek üstü bezleri, ince ba ırsaklar, karaci er yaygın olarak etkilenirken, nadir olarak kalp, akci er, tiroid, mide ve testis etkilenir. FMF'de görülen amiloidozda sonuç olarak nöropati ve artropati görülmezken amiloidozun di er biçimleri görülebilmektedir. Hastaların ço unda amiloidoz 40 ya ından sonra geli mektedir (Samuels ve ark. 1998).

Yapılan çalı malarda etnik köken ve geneti in yanı sıra çevresel faktörlerinde amiloidoz geli iminde etkili olabilece i bildirilmi tir. Hastalı ın sıklı ı yüksek olarak %80 oranında Askenazi olmayan Yahudilerde ve %60 oranında Anadolu'da yaayan Türklerde görüldü ü belirtilmi fakat son yapılan çalı malar ile FMF görülen Türk hastalarda amiloidoz geli me sıklı ı %7-%13 arasında oldu u belirtilmi tir. Daha önceki çalı malarda bildirilen %60 gibi yüksek de er hastaların nefroloji merkezlerinden gelmesinden kaynaklanmı tir. Amiloidoz daha az olarak Iraklılar, Askenazi Yahudiler ve Araplarda görülmektedir. FMF'li hastalarda kol isin yaygın olarak kullanıldı ından amiloidoz görülme sıklı ı azalmı tir (Bakkalo lu, 2003).

FMF'den sorumlu gen MEFV 1997 yılında ke fedilmi ve genin moleküler temelini anla ılması uzun sürmü tür. Bu yüzden hastalı ın seyri sırasında amiloidozun nasıl geli ti i konusu karı ıktır. FMF hastası Kuzey Afrika Yahudilerini kapsayan önceki çalı maların ço unda M694V mutasyonu amiloidoz geli en hastalar arasında önde gelen mutasyon olarak bulunmu tur (Yalçınkaya ve ark. 2000). Pras tarafından yapılan bir çalı mada homozigot V726A mutasyonu görülen bir hastada amiloidoz geli ti ini rapor etmi tir. Yalçınkaya ve arkadaş ları tarafından yapılan çalı mada heterozigot V726A mutasyonu olan dört Türk çocuk hastada renal amiloidoz görülmü tür. Bu sonuçlara göre M694V mutasyonundan ba ka görülen di er mutasyonlarda da amiloidoz görülebilece i belirtilmi tir (Ben-Chetrit ve Backenroth, 2001). Mutasyon tiplerine ili kin tüm durumlarda düzenli kol isin kullanıldı ında amiloidozun önlenebilece i ileri sürülmü tür (Yalçınkaya ve ark. 2000).

Amiloidoz geli iminde erken dönemde proteinüri görüldü ünden FMF hastalarında rutin olarak idrar tetkiki yapılması önemlidir (mrek, 2008). Proteinüri görülmesi durumunda renal ya da rektal biyopsi ile amiloidoz tanısının do rulanması gerekmektedir. Çalı malarda FMF ile ilgili amiloidoz tanısında kullanılan biyopside duyarlılı ın renal biyopsi için %88, rektal biyopsi için %75 iken gingival örnekleme için %19 oldu u belirtilmi tir. Kemik ili i biyopsisi ve abdominal ya dokusu aspirasyonları amiloidoz tanısında dikkate alınabilecek di er yakla ımlar olarak bildirilmektedir. Hemodiyaliz ve

renal transplantasyon amiloidozlu hastalarda ya am süresini uzatır ve kol isin kullanıldı 1 sürece nakledilen dokularda amiloid birikimi önlenmektedir (Samuels, 1998).

2.7.Tanı Kriterleri

FMF tanısı, klinik belirtilere dayalı olmaktadır. Tanıyı destekleyici olarak hastalık ba langıcının 20 ya ından önce olması, aile öyküsünde amiloidoz ya da FMF bulunması ve di er ate li hastalık sendromlarının olmaması gerekmektedir (Sa lam ve ark. 2013). iddetli ataktan kısa bir süre sonra kendili inden ve tamamen iyile me olması tanı için önem ta ımaktadır (Önen, 2006). MEFV geninin mutasyon analizi genellikle tipik klinik fenotipleri olmayan hastaların ayırıcı tanısında yararlı olabilir. Ayrıca hastalarda sıra dı ı klinik belirti varsa, aile öyküsü yoksa ve etnik köken açısından belirsizlik varsa genetik test tanı açısından yararlı olmaktadır (Bakkalo lu, 2003). Tanı için yeti kin FMF hastalarında Tel-Hashomer ve Livneh kriterleri ilk olarak geli tirilmi tir. FMF tanısında 1997 yılından beri en yaygın olarak Tel-Hashomer tanı kriteri kullanılmaktadır. Pras tarafından tanımlanan di er tanı kriteri ise kısa süreli ate li ataklar görülmesi, serozit ve kol isin tedavisine yanıt vermeyi içermektedir. Son zamanlarda Yalçinkaya ve arkadaş ları tarafından da tanı kriterleri tanımlanmı tır (Sa lam ve ark. 2013). Tel-Hashomer kriterinde kesin tanı için iki majör kriter veya bir majör kriter, iki minör kriter; muhtemel tanı için ise bir majör ve bir minör kriter olması gerekmektedir (Samlı ve ark. 2006). Tel-Hashomer kriterleri Çizelge 2.1.'de gösterilmi tir (Sa lam ve ark. 2013).

Çizelge 2.1. Tel-Hashomer kriterleri

Majör kriterler

-
- Serozit ile seyreden tekrarlayan ate atakları
 - Ba ka bir hastalı a ba lı olmayan AA tipi amiloidoz
 - Düzenli kol isin kullanımına yanıt verme

Minör kriterler

-
- Tekrarlayan ate li ataklar
 - Erizipel benzeri eritem
 - Birinci derece akrabalarda FMF olması
-

Livneh kriterinde kesin tanı için en az bir majör kriter ya da en az iki minör kriter olması gerekmektedir. Livneh kriterleri Çizelge 2.2.'de gösterilmiştir (Salam ve ark. 2013).

Çizelge 2.2. Livneh kriterleri

Majör kriterler

- Peritonit (yaygın)
- Plörit (tek taraflı) ya da perikardit
- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
- Tek başına ateş

Minör kriterler

- İnkomplet abdominal ataklar
- İnkomplet göğüs atakları
- İnkomplet artrit atakları
- Egzersiz ile bacakta ağrı
- Düzenli kol isin kullanımına yanıt verme

Yalçinkaya ve arkadaşlarının çocuk hastalardaki kriterlerine göre kesin tanı için en az iki kriter olması gerekmektedir. Yalçinkaya ve ark. çocuk hastalardaki kriterleri aşağıda açıklanmıştır (Salam ve ark. 2013).

- Üç ataktan fazla olan koltuk altından ölçülen ateşin 38°C'den fazla olması ve 6-72 saat süresince görülmesi,
- Üç ataktan fazla karın ağrısının 6-72 saat süresince devam etmesi,
- Üç ataktan fazla göğüs ağrısının 6-72 saat süresince devam etmesi,
- Üç ataktan fazla artrit 6-72 saat süresince devam etmesi ve oligoartrit,
- Aile öyküsünde FMF olması.

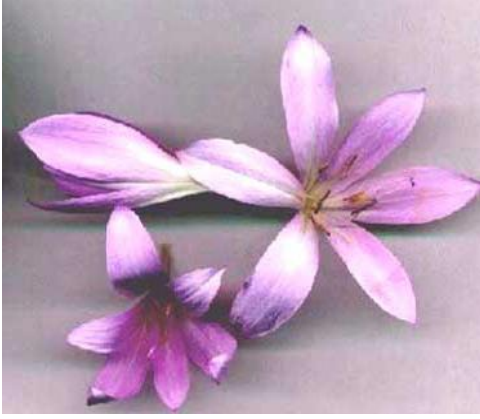
Hastalarda atipik klinik belirtiler varsa klinik kriterler yeterli de ilse ve tanıyı do rulamak gerekiyorsa genetik analiz yapılmalıdır (Grateau ve ark. 2000; Ben-Chetrit ve ark. 2002). DNA dizileme yöntemi kullanılarak yapılan kapsamlı analizler sonucunda ekzon 10 bölgesi mutasyonların sık görüldü ü sıcak bölge olarak belirtilmi tir (Dodé ve ark. 2000).

2.7.1. Laboratuvar Bulguları

FMF'in kesin tanısı için spesifik bir laboratuvar testi olmadı ı için tanısı klinik belirtilere dayalı olmaktadır (Livneh ve ark. 1997). Ataklar sırasında sıklıkla gözlenen laboratuvar bulgularında sola kayma ile birlikte lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artma, C-reaktif protein, serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, C3 ve C4 gibi akut faz reaktanlarında artı gözlenebilir. Hastalarda geçici olarak ataklar süresince albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilir (Samuels, 1998). Akut FMF atakları sırasında arttı olan serum amiloid A, fibrinojen, ESR ve CRP'nin yanı sıra beyaz kan hücreleri sayımındaki artı ataklar arasında normal de erlere döner (Lidar ve Livneh, 2007). SAA'nın subklinik inflamasyonu belirlemede en iyi belirteç oldu u bildirilmi tir (Bakkalo lu, 2003). Akut FMF atakları sırasında serum sIL-2R konsantrasyonunun arttı ı belirtilmi tir (Erken ve ark. 1996). Tümör nekroz faktörü salgılanması, interlökin-1 ve interferon akut atak sırasında önemli ölçüde artar. drar analizi amiloidoz olmayan hastalarda genellikle normaldir. Akut atak süresince geçici proteinüri görülebilir. Amiloidoz varlı ında kalıcı proteinüri görülür (Livneh ve ark. 1996). Amiloidozun erken belirtisi proteinüri oldu u için düzenli idrar tetkiki yapılması tavsiye edilmektedir (Sa lam ve ark. 2013). FMF'e ba lı sinovitte sinoviyal sıvı oldukça bulanıktır. Sinoviyal sıvının viskozitesi korunmu tur ve sterildir (Livneh ve ark. 1996). MEFV gen mutasyonlarının gösterilmesi üpheli hastalarda kesin tanı için gereklidir (Önen, 2006).

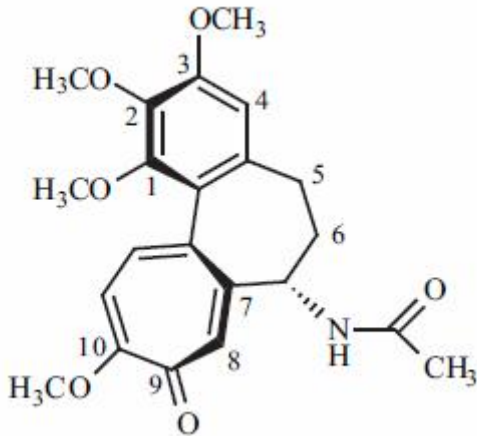
2.8.Tedavi

Goldfinger tarafından ilk kez 1972 yılında kol isinin FMF ataklarını önlemede etkili oldu u bildirilmi tir (Lidar ve Livneh, 2007). Çayır safranının latince adı olan Colchicum, Karadeniz'in do u kıyısında bulunan eski adı Colchis olan yerde yeti tirilen bitkiden elde edilir. Kol isinin ilk defa 6. yüzyılda gut hastalı ının tedavisinde kullanılması önerilmi tir (Ben-Chetrit ve Levy, 1998). Çayır safranı ekil 2.5.'te gösterilmi tir (Cerquaglia ve ark. 2005).



ekil 2.5. Çayır safranı (*colchicum autumnale*)

Alkaloid yapılu kol isinin kimyasal formülü N-(5, 6, 7, 9, tetrahidro-1, 2, 3, 10, tetrametoksi-9 oksobenzo(a)heptain-7-il) asetamid olup, trisiklik yapısında bir trimetoksi halkası, yedinci pozisyonda bir asetamid ile yedi üyeli halka ve bir tropolonik halkası bulunur (Ben-Chetrit ve Levy, 1998; Cerquaglia ve ark. 2005). Kol isinin kimyasal yapısı ekil 2.6.'da gösterilmiştir (Cerquaglia ve ark. 2005).



ekil 2.6. Kol isinin kimyasal yapısı

Kol isin, su ve eterde az çözünürken etanol ve kloroformda kolaylıkla çözünür bu yüzden fizyolojik pH'da (pKa 12,8, MW 398) bile ik lipidlerde çok iyi çözünür ve vücut dokularına hızlı bir şekilde geçer (Cerquaglia ve ark. 2005).

Kol isin, inflamatuvar sürece müdahale ederek etkisini gösterir. Kol isinin ba lıca antiinflamatuvar etkisi lökosit kemotaksisini güçlü bir şekilde durdurmasından kaynaklanmaktadır (Ben-Chetrit ve Levy, 1998). Kol isinin polimorfonükleer lökositler tarafından sitokin üretimini düzenledi i ve damar endotelinde e-selektin, nötrofillerde -

selektin salınımını de i tirdi i dü ünülmektedir. Kol isin, ekstraselüler bo lu a kollajen transportunu, mitoz için önemli olan intraselüler fibriler yapının olu umunu ve motilitesini engelledi i belirtilmi tir (Bakkalo lu, 2003).

Proteinürisi olamayan ve renal fonksiyonları normal olan hastalarda FMF ataklarını önlemek için kol isinin minimum ba langıç dozu yeti kinlerde 1 mg olması gerekti i belirtilmi tir (Lidar ve Livneh, 2007; Ben-Chetrit ve Levy, 1998). Çocuklarda ilacın dozu kiloya göre ayarlanmalıdır. FMF ataklarının kontrol altına alınamadı ı durumlarda ilacın dozu artırılarak 2 mg'a çıkartılabilir. Günlük 2 mg'dan daha yüksek doz toksisiteyi önlemek için yalnızca kısa süreli ine verilmelidir (Ben-Chetrit ve Levy, 1998). Mümkün olan maksimum dozda karaci er fonksiyon testleri ve serum kreatinin düzeyleri dikkatle takip edilmelidir (Sa lam ve ark. 2013). Tedavi sonucunda hastaların %60-%75'inde hastalık belirtilerinde tamamen gerileme, %15-%30'unda atakların iddeti ve sayısında önemli ölçüde azalma oldu u, %5-%10'unda tedaviye cevap alınamadı ı bildirilmi tir. lacın kesilmesi ile hastaların ço unun durumu birkaç gün içinde kötüye gitmi tir. Kol isin eklemler üzerinde kısmen daha az etkili oldu u için tedaviye ek olarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar verilmektedir (Ben-Chetrit ve Levy, 1998). Kol isin tedavisinin en sık rastlanılan yan etkisi gastrointestinal sisteme ait olup karın a rısı, kramp ve diyare görüldü ü bildirilmi tir (Lidar ve Livneh, 2007). Kol isinin yan etkilerini azaltmak için ilacın dozu dereceli olarak artırılmalıdır. Yapılan bir çalı mada kol isinin FMF hastalarında laktoz intoleransına sebep oldu u bildirilmi tir. Bu hastalara laktoz olmayan diyet verilmesi tavsiye edilmi tir. Bazı yaygın olmayan yan etkilerde gözlenmi tir. Sıklıkla ya lı ve böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda kol isine ba lı olarak nöropatinin yanı sıra kreatin kinaz düzeyindeki artı ile birlikte dönü ümlü miyopati görüldü ü bildirilmi tir (Samuels ve ark. 1998).

Kol isin ba lıca karaci erde metabolize edilir ve oral dozun yalnızca %10-25 idrarla de i meden atılır. Karaci er metabolizması sitokrom P450 (CYP 450) sistemi tarafından demetilasyon içermektedir (Cerquaglia ve ark. 2005).

Gebelik süresince kol isin kullanımı erken do umu ve dü ük riskini azaltmaktadır. Ancak günlük kol isin dozu azaltılarak 0.5-1 mg olması tavsiye edilmektedir (Sa lam ve ark. 2013). Laktasyon döneminde süte geçen miktar çok az oldu u için emzirme döneminde ilaca devam edilmelidir.

ntravenöz kol isin toksik etkilerinden dolayı sadece ameliyat öncesi ve sonrasında oral dozun mümkün olmadığı durumlarda kullanılmalıdır (Samuels ve ark. 1998).

2.9.Genotip-Fenotip li kisi

Klinik olarak FMF üç fenotipe ayrılır: Tip 1, yaygın olarak kısa süreli tekrarlayan ataklarla inflamasyon ve serozit ile birlikte ateş, peritonit, sinovit, plörit ve aynı zamanda perikardit, orit veya menenjit içerir; tip 2 reaktif amiloid (AA) ile ilişkili amiloidoz ile karakterize olup, bu durum FMF'in en ciddi komplikasyonudur ve asemptomatik kişilerde hastalığın ilk klinik belirtisi olarak görülmektedir; tip 3, sessiz (silent) homozigot, veya birleşik (compound) durumundaki iki MEFV mutasyonları FMF'e ait herhangi bir belirti ve bulgu olmadan ve AA tipinde amiloidoz gelişmeden ortaya çıkarılır (Soriano ve Manna, 2012).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

Kahramanmara Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Polikliniklerine gelen Tel-Hashomer tanı kriterlerine göre FMF ön tanısı almı olan 387 hastada FMF'in en sık görüldü ü ekzon 2 ve ekzon 10 gen bölgeleri incelendi ve genotip-fenotip ili kisi ara tırıldı. Bu hastalardan EDTA'lı tüpler içerisine 3 cc kan alındı. Bu kanlar +4°C'de saklandı. Kanlar, Vivantis GF-1 (Blood DNA Extraction Kit, Malezya) kiti ile ekstraksiyon yapıldı.

3.2. Metod

3.2.1. DNA Ekstraksiyonu:

200 µl tam kan 1,5 ml'lik eppendorf tüp içerisine konuldu ve üzerine 200 µl Buffer BB eklenerek vortekslendi. Karı ım üzerine 20 µl Proteinaz K eklenerek tekrar vortekslendi ve 65°C'de 10 dakika ısıtıcıda bekletildi. nkübasyon sonucunda karı ım üzerine 200 µl saf etanol eklenerek vortekslendi ve kolona aktarılarak 5000g'de 1 dakika santrifüjlendi. Kolonun altında kalan kısım atıldı ve filtreli kısmın üzerine 500 µl Wash Buffer 1 eklendi 5000g'de 1 dakika santrifüjlendi. Kolonun altında kalan kısım atıldı ve filtreli kısmın üzerine 500 µl Wash Buffer 2 eklendi 5000g'de 1 dakika santrifüjlendi. Kolonun altında kalan kısım atıldı ve filtreli kısmın üzerine 500 µl Wash Buffer 2 eklendi maksimum hızda 3 dakika santrifüjlendi. Filtreli kısım temiz 1.5 ml'lik eppendorf tüpe aktarılarak üzerine 100 µl Elution Buffer eklendi ve 5000g'de 1 dakika santrifüjlendi. Filtreli kısımdan DNA elde edildi ve kullanıma hazır olarak -20°C'de bekletildi.

3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Çalı mada uyguladı ımız PCR metodunda ekzon 2 ve ekzon 10 için farklı karı ımlar hazırlandı.

Ekzon 2 için; PCR ile ço altma i leminde her bir numune için PCR tüpüne 7.5 µl GML PCR mix, 0.2 µl GML Taq Polimeraz, 1.0 µl Exon 2 Primer Mix, 3 µl G/C Enhancer, 2 µl Distile su ve 1.5 µl Genomik DNA (20-60 ng/ µl) eklendi ve karı tırıldı.

Ekzon 10 için; PCR ile ço altma i leminde her bir numune için PCR tüpüne 7.5 µl GML Master Mix, 1.0 µl Ekzon 10 Primer Mix, 3 µl G/C Enhancer, 2 µl Distile su ve 1.5

μl Genomik DNA (20-60 ng/ μl) eklendi ve karı tırıldı. PCR i lemi a a ıdaki izelge 3.1.'de gösterildi i gibi gerçekle tirildi.

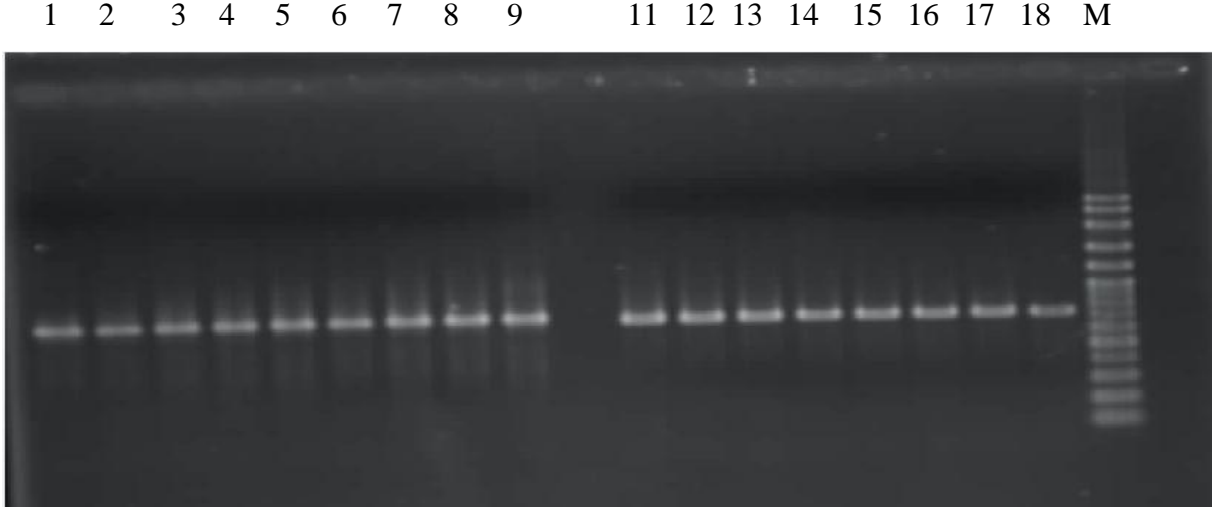
Çizelge 3.1. PCR i lemi a amaları

Reaksiyon	Yapılan lem	Sıcaklık	Süre
A aması			
1	Polimeraz Aktivasyonu	95 °C	10 dakika
2	Amplifikasyon (35 döngü)	95 °C	40 saniye
		62 °C	1 dakika
		72 °C	50 saniye
3	Son uzama	72 °C	7 dakika
4	Muhafaza	4 °C	-

3.2.3. Agaroz Jel Elektroforezi

Jel elektroforezinde kullanılan Agaroz (Sigma-Aldrich/ABD) belirli yüzdelerde hazırlanır. Biz bu çalı mamızda PCR ürünlerimizi %1'lik agaroz jelde de erlendirdik. %1'lik agaroz jel için 1g agaroz tartılıp, 1×TBE tampon zeltisi ile 100ml'ye tamamlandı. 1×TBE tampon zeltisi 10×TBE tampon zeltisinin 1/10 oranında ddH₂O ile seyreltilmesiyle hazırlanır. 10×TBE tampon zeltisi; 108 g Trizma (Sigma-Aldrich/ABD), 55 g Borik asit (Sigma-Aldrich/ABD), 40 ml EDTA (0.5 M, pH: 8) (Sigma-Aldrich/ABD) ve deiyonize su (ddH₂O) ile 1L'ye tamamlanarak hazırlanır. Agaroz istenilen yüzdelerde hazırlandıktan sonra mikrodalga fırında (Arçelik/Türkiye) kaynatılır. 15 dakika so uması için beklenir. Jel taba ına (OWL Easycast B2 Thermo Scientific, ABD) uygun tarak konulduktan sonra dökülür ve 30 dakika agarozun donması için beklenir. Agaroz donduktan sonra jel taba ı jel elektroforez tankına yerle tirildi. Jel tankı 1×TBE tampon zeltisi ile sınır çizgisine kadar dolduruldu ve tarak çıkarıldı. Örnekler, 1 μL boya (loading dye) (Vivantis, Malezya) ve 5 μL PCR ürünü olacak ekilde parafilm üzerinde karı tırılarak jele yüklendi. PCR rnlerinin de erlendirilebilmesi ve reaksiyonun istenilen uzunluktaki do ru bölgeyi o alttı ını görebilmek için marker (Vivantis, Malezya) PCR ürünleriyle birlikte jele 5 μL yüklenir. G kayna ı (Thermo Scientific EC 300 XL, ABD) 120 volt, 60 amper, 60 dakika olacak ekilde ayarlandı. Süre sonunda jel

Etidyum Bromid içeren çözültide 15 dakika bekletildi ve UV transillüminatörde görüntüledi. Görüntülerde DNA olup olmadığına bakıldı ve bilgisayara kaydedildi. PCR işlemi sonucunda elde ettiğimiz jel görüntüsü ekil 3.1.'de gösterilmiştir.



ekil 3.1. PCR işlemi sonucunda elde ettiğimiz jel görüntüsü. Ekzon 2 için elde ettiğimiz DNA görüntüleri hastalara göre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 olarak gösterilmiştir. Ekzon 10 için elde ettiğimiz DNA görüntüleri hastalara göre 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 olarak gösterilmiştir. M markerdir.

3.2.4. Exosap

Görüntüleme sonucunda elde edilen DNA'lar ile Exosap yapıldı. Bu işlemde Ekzon 2 ve Ekzon 10'da her bir örnek için 2 µl ExoSAP-IT (GML) ve 5 µl PCR ürünü PCR tüpünde karıştırılır. PCR işlemi aşağıdaki Çizelge 3.2.'de gösterildiği gibi gerçekleştirildi.

Çizelge 3.2. Exosap PCR işlemi adımları

Reaksiyon	Yapılan işlem	Sıcaklık	Süre
A aşaması			
1	Enzim Aktivasyonu	37 °C	30 dakika
2	Enzim inaktivasyonu	80 °C	15 dakika
3	Muhafaza	4 °C	-

3.2.5. Döngü Sekans Reaksiyonu

Döngü sekans reaksiyonu için karışımlar u ekilde hazırlandı. Ekzon 2 ve Ekzon 10'da her bir örnek için PCR tüpüne 2 µl BigDye Terminator Mix, 2 µl Sequencing Buffer, 2 µl Sequence F Primer, 2 µl Distile su, 2 µl PCR ürünü eklenerek karıştırıldı. PCR ilemi a a ıdaki Çizelge 3.3.'te gösterildi i gibi gerçekleştirildi.

Çizelge 3.3. Döngü sekans PCR ilemi a amaları

Reaksiyon A aması	Yapılan İlem	Sıcaklık	Süre
1	Aktivasyon	96 °C	1 dakika
2	Sekans (25 döngü)	96 °C	10 saniye
		50 °C	5 saniye
		60 °C	4 dakika
3	Muhafaza	4 °C	-

3.2.6. PCR Ürünlerinin Pürifikasyonu

Pürifikasyon için 1g Sephadex tartılarak 14 ml steril saf su ile falkon tüp içerisinde karıştırıldı. Karıştırma ilemi 15 dakika aralıkla 3 defa tekrarlandı ve karışımın kıvamının yerine gelmesi için +4 °C'de bekletildi. Hazırlanan Sephadex'ten 700 µl alınarak kolona konuldu. Kolon 2000g'de 2 dakika santrifüj edilerek kolon içinde tabaka oluşması sağlandı. Kolon kısmı temiz eppendorf tüpe aktarıldı. PCR ürünleri tabakanın içine 10 µl olacak ekilde yerleştirildi ve 2000g'de 2 dakika santrifüj yapıldı. Santrifüj sonucunda kolondan süzülen kısımdan 16 µl alınarak plate yerleştirildi.

3.2.7. DNA Dizi Analizi

DNA Dizi Analizi için ABI 3130xl (Hitachi, Japon) gen sekans cihazı kullanıldı. Hazırlanan plate cihaza yerleştirildi. Sonuçlar bilgisayara kayıt edilerek değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalı mamızda incelemi oldu umuz 387 hastaya ait mutasyon tiplerine göre da ılımı gösteren Çizelge 4.1.'de, MEFV geni için sekans sonuçlarının mutasyonlara göre da ılımı Çizelge 4.2.'de, hastaların polikliniklere göre da ılımı Çizelge 4.3.'te, homozigot genotip olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları Çizelge 4.4.'te, heterozigot genotip olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları Çizelge 4.5.'te, kompleks heterozigot genotip olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları Çizelge 4.6.'da, toplam mutasyonlar ile kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları Çizelge 4.7.'de, R202Q homozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklı ı Çizelge 4.8.'de, R202Q heterozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklı ı Çizelge 4.9.'da, R202Q ve M694V homozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklı ı Çizelge 4.10.'da, M694V homozigot ve heterozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklı ı Çizelge 4.11.'de, M680I homozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklı ı Çizelge 4.12.'de, V726A heterozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklı ı Çizelge 4.13.'te gösterilmi tir.

Çizelge 4.1. Olguların mutasyon tiplerine göre da ılımı

Heterozigot Genotip n: 107	Genotip sayısı n:
M694V/O	13
V726A/O	6
M680I/O	15
R202Q/O	45
E148Q/O	14
E167D/O	1
S208T/O	2
A744S/O	1
N206K/O	4
R205K/O	2
E225D/O	1
S108R/O	1
L110P/O	1
G196R/O	1
Toplam	107
Bile ik Heterozigot Genotip n: 51	
M680I/V726A	4

M680I/M694V	2
M680I/R761H	1
M680I/A744S	1
M680I/G196R	1
M694V/V726A	2
E163K/V726A	1
E230K/A287V	1
M694V/R202Q	20
E148Q/R202Q	4
V726A/R202Q	1
R761H/ R202Q	1
E148Q/M694I	4
E148Q/M680I	2
E148Q/N206I	1
E148Q/L110P	1
R202Q/R212K	1
M694V/D661N	1
E163K/M680I	1
G138G/A165A	1
Toplam	51
Kompleks heterozigot n: 34	
M694V/ M680I/T707P/R202Q/G138G/A165A	1
M694V/V726A/R202Q	1
M680I/M694V/R202Q	10
E148Q/R202Q/P175L	1
E148Q/R202Q/P175L/M694V	1
T681I/R202Q/P175L/M694V	1
E163K/E167D/V726A	1
R202Q/G138G/A165A	3
M694V/R761H/R202Q	1
M694V/E148Q/R202Q	2
M694V/E167D/R202Q	1
M694V/V726A/R202Q/A207P	1
E148Q/ V726A /M694I	1
R202Q /N206K/M694V	1
E148Q/ M680I /M694I	1
M680I/E148Q/G138G/A165A/D102D	1
M680I/V726A/G138G/A165A	1
E225D/D102D/G138G/A165A	1
M694V/R202Q/D102D/G138G/A165A	1
D102D/G138G/A165A	1
M694V/R202Q/A165A/G138G	1
R202Q/D102D/A165A/G138G	1
Toplam	34
Homozigot Genotip n: 39	
M694V/M694V	5
M680I/M680I	28
R202Q/R202Q	4

E148Q/E148Q	2
Toplam	39
Bile ik homozigot n: 19	
M694V/M694V+ R202Q/R202Q	19
Normal Genotip	137
Mutasyonlu genotip	250
Toplam	387

Çizelge 4.2. MEFV geni için sekans sonuçlarının mutasyonlara göre dağılımı

Mutasyon tipi	Allel sayısı (n)	Sıklık (%)
R202Q	144	30,32
M694V	110	23,16
M680I	101	21,26
E148Q	37	9,87
V726A	19	4,00
N206K	4	0,84
P175L	3	0,63
R205K	2	0,42
A744S	2	0,42
E167D	3	0,63
R761H	3	0,63
E163K	3	0,63
S208T	2	0,42
E225D	2	0,42
S108R	1	0,21
E230K	1	0,21
A287V	1	0,21
T707P	1	0,21
G138G	12	2,53
L110P	2	0,42
G196R	2	0,42
M694I	6	1,26
A165A	9	1,89
D102D	5	1,05
Toplam	475	

Sekans analiz sonuçlarına göre en sık görülen mutasyonlar R202Q, M694V, M680I, E148Q, V726A olarak bulunmuştur. Az görülen mutasyonlar ise S108R, E230K, A287V, T707P olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.3. Hastaların polikliniklere göre dağılımı (Diğer olarak belirtilen, aile taraması için girişi olmayan hastalardır)

Poliklinik	Hasta sayısı	Yüzde %
Romatoloji	141	36,43
Çocuk	117	30,23
Dahiliye	30	7,75
Çocuk Kardiyoloji	27	6,98
Fizik Tedavi	23	5,94
Nefroloji	11	2,84
Çocuk Hematoloji	10	2,58
Gastroentoloji	5	1,29
Acil	4	1,03
Üroloji	2	0,52
Çocuk Nöroloji	1	0,26
Ortopedi	1	0,26
Aile Hekimliği	1	0,26
Endokrinoloji	1	0,26
Psikiyatri	1	0,26
Diğer	12	3,10
Toplam	387	

Hastaların en çok başvurduğu poliklinikler Romatoloji Polikliniği, Çocuk Hastalıkları Polikliniği, Dahiliye Polikliniği, Çocuk Kardiyoloji Polikliniği, Fizik Tedavi Polikliniği, Nefroloji Polikliniği ve Çocuk Hematoloji Polikliniği olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.4. Homozigot genotip olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları E: Erkek, K: Kadın

Homozigot Genotip			
Cinsiyet	E: 18 (%51,4) K: 17 (%48,6)	Belirti görülenler	Belirti görülmeyenler
Aile Öyküsü		15 (%42,9)	20 (% 57,1)
Ate		32 (%92,4)	3 (%8,6)
Karın A rısı		33 (%94,3)	2 (%5,7)
Artralji		16 (%45,7)	19 (%54,3)
Gö üs A rısı		11 (%31,4)	24 (%68,6)
Eritem		0	35 (%100)
Amiloidozis		3 (%8,6)	32 (%91,4)
Kol isin Kullanımı		32 (%91,4)	3 (%8,6)
ilaca Yanıt		29 (%90,6)	3 (%8,6)
Apendektomi		4 (%11,4)	31 (%88,6)
Toplam		35	

18 erkek ve 17 kadın olmak üzere toplam 35 hastaya ait klinik belirtiler ve homozigot genotip arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 15 hastada aile öyküsü mevcut olup, 20 hastada aile öyküsü yoktur. 32 hastada ateş varken, 3 hastada ateş yoktur. 33 hastada karın ağrısı varken, 2 hastada karın ağrısı yoktur. 16 hastada artralji varken, 19 hastada artralji yoktur. 11 hastada göğüs ağrısı varken 24 hastada göğüs ağrısı yoktur. 35 hastada eritem görülmemiştir. 3 hastada amiloidozis varken 32 hastada amiloidozis yoktur. 32 hasta kol isin kullanmaktadır. 29 hastada ilaca yanıt alınırken, 3 hastada ilaca yanıt alınamamıştır. 3 hasta kol isin kullanmamaktadır. 4 hastada apendektomi görülmüştür. 31 hastada apendektomi yoktur.

Çizelge 4.5. Heterozigot genotip olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları E: Erkek, K: Kadın

Heterozigot Genotip			
Cinsiyet	E: 11 (%39,3) K: 17 (%60,7)	Belirti görülenler	Belirti görülmeyenler
Aile Öyküsü		10 (%35,7)	18 (%64,3)
Ate		22 (%78,6)	6 (%21,4)
Karın Ağrısı		21 (%75)	7 (%25)
Artralji		13 (%46,4)	15 (%53,6)
Göğüs Ağrısı		8 (%28,6)	20 (%71,4)
Eritem		1 (%3,6)	27 (%96,4)
Amiloidozis		0	28 (%100)
Kol isin Kullanımı		24 (%85,7)	4 (%14,3)
İlaça Yanıt		19 (%79,2)	5 (%21,8)
Apendektomi		2 (%7,1)	26 (%92,9)
Toplam		28	

11 erkek ve 17 kadın hasta olmak üzere toplam 28 hastaya ait klinik belirtiler ve heterozigot genotip arasındaki ilişki aşağıdaki gibidir. 10 hastada aile öyküsü mevcut olup, 18 hastada aile öyküsü yoktur. 22 hastada ateş görülürken, 6 hastada ateş yoktur. 21 hastada karın ağrısı varken, 7 hastada karın ağrısı yoktur. 13 hastada artralji görülürken, 15 hastada artralji yoktur. 8 hastada göğüs ağrısı varken 20 hastada göğüs ağrısı yoktur. 1 hastada eritem varken, 27 hastada eritem yoktur. 24 hasta kol isin kullanmaktadır. 19 hastada ilaca yanıt alınmıştır. 5 hastada ilaca yanıt alınamamıştır. 4 hasta kol isin kullanmamaktadır. 2 hastada apendektomi görülmüştür. 26 hastada apendektomi görülmemiştir.

Çizelge 4.6. Kompleks heterozigot genotip olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları. E: Erkek, K: Kadın

Kompleks Heterozigot Genotip			
Cinsiyet	E: 12 (%44,4) K: 15 (%55,6)	Belirti görülenler	Belirti görülmeyenler
Aile Öyküsü		18 (%66,7)	9 (%33,3)
Ate		21 (%77,8)	6 (%22,2)
Karın Ağrısı		24 (%88,9)	3 (%11,1)
Artralji		9 (%33,3)	18 (%66,7)
Göğüs Ağrısı		3 (%11,1)	24 (%88,9)
Eritem		2 (%7,4)	25 (%92,6)
Amiloidozis		1 (%3,7)	26 (%96,3)
Kol isin Kullanımı		24 (%88,9)	3 (%11,1)
İlaca Yanıt		21 (%87,5)	3 (%12,5)
Apendektomi		3 (%11,1)	24 (%88,9)
Toplam		27	

12 erkek, 15 kadın toplam 27 hastaya ait klinik belirtiler ve kompleks heterozigot genotip arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 18 hastada aile öyküsü varken, 9 hastada aile öyküsü yoktur. 21 hastada ateş varken, 6 hastada ateş yoktur. 24 hastada karın ağrısı varken, 3 hastada karın ağrısı yoktur. 9 hastada artralji varken, 18 hastada artralji yoktur. 2 hastada eritem varken, 25 hastada eritem yoktur. 1 hastada amiloidozis varken 26 hastada amiloidozis yoktur. 24 hasta kol isin kullanmaktadır. 21 hastada ilaca yanıt alınırken, 3 hastada ilaca yanıt alınamamıştır. 3 hasta kol isin kullanmamaktadır. 3 hastada apendektomi varken 24 hastada apendektomi yoktur.

Çizelge 4.7. Toplam mutasyonlar ile kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklıkları E: Erkek, K: Kadın

Toplam Mutasyonlar			
Cinsiyet	E: 51 (%43,2) K: 67 (%56,8)	Belirti görülenler	Belirti görülmeyenler
Aile Öyküsü		54 (%45,8)	64 (%54,2)
Ate		100 (%84,7)	18 (%15,3)
Karın Ağrısı		103 (%87,3)	15 (%12,7)
Artralji		54 (%45,8)	64 (%54,2)
Göğüs Ağrısı		28 (%23,7)	90 (%76,3)
Eritem		6 (%5,1)	112 (%94,9)
Amiloidozis		7 (%5,9)	111 (%94,1)
Kol isin Kullanımı		108 (%91,5)	10 (%8,5)
İlaça Yanıt		92 (%85,2)	16 (%14,8)
Apendektomi		11 (%9,3)	107 (%90,7)
Toplam		118	

51 erkek, 67 kadın hasta olmak üzere toplam 118 hastada görülen mutasyonlar ve klinik belirtiler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 54 hastada aile öyküsü varken 64 hastada aile öyküsü yoktur. 100 hastada ateş varken, 18 hastada ateş yoktur. 103 hastada karın ağrısı varken, 15 hastada karın ağrısı yoktur. 54 hastada artralji varken, 64 hastada artralji yoktur. 28 hastada göğüs ağrısı varken, 90 hastada göğüs ağrısı yoktur. 6 hastada eritem varken, 112 hastada eritem yoktur. 7 hastada amiloidozis varken, 111 hastada amiloidozis yoktur. 108 hasta kol isin kullanmaktadır ve 92 hastada ilaca yanıt alınırken, 16 hastada ilaca yanıt alınamamıştır. 11 hastada apendektomi vardır. 107 hastada apendektomi yoktur.

Toplam mutasyonlar ve klinik belirtiler incelendiğinde en sık görülen klinik belirtilerin ateş, karın ağrısı ve artralji olduğu görülmüştür. Daha az sıklıkla göğüs ağrısı, eritem ve amiloidozis görülmüştür. Amiloidozis gelişiminin az olmasının kol isin kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülebilir.

Çizelge 4.8. R202Q homozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklığı. E: Erkek, K: Kadın

R202Q Homozigot Mutasyonu			
Cinsiyet	E: 10 (%71,4) K: 4 (%28,6)	Belirti görülenler	Belirti görülmeyenler
Aile Öyküsü		4 (%28,6)	10 (%71,4)
Ate		12 (%85,7)	2 (%14,3)
Karın Ağrısı		13 (%92,9)	1 (%7,1)
Artralji		10 (%71,4)	4 (%28,6)
Göğüs Ağrısı		5 (%35,7)	9 (%64,3)
Eritem		0	14 (%100)
Amiloidozis		1 (%7,1)	13 (%92,9)
Kol isin Kullanımı		11 (%78,6)	3 (%21,4)
İlaca Yanıt		9 (%81,8)	2 (%18,2)
Apendektomi		0	14 (%100)
Toplam		14	

10 erkek, 4 kadın toplam 14 hastada R202Q homozigot mutasyonu ve klinik belirtiler arasındaki ilişki öyledir. 4 hastada aile öyküsü varken, 10 hastada aile öyküsü yoktur. 12 hastada ateş varken, 2 hastada ateş yoktur. 13 hastada karın ağrısı görülürken, 1 hastada karın ağrısı görülmemiştir. 10 hastada artralji varken 4 hastada artralji yoktur. 5 hastada göğüs ağrısı varken, 9 hastada göğüs ağrısı yoktur. Hastalarda eritem bulunmamaktadır. 1 hastada amiloidozis varken, 13 hastada amiloidozis yoktur. 11 hasta kol isin kullanmaktadır. 9 hastada ilaca yanıt alınırken, 2 hastada ilaca yanıt alınamamıştır. 3 hasta kol isin kullanmamaktadır. 14 hastada apendektomi yoktur.

Çizelge 4. 9. R202Q heterozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklığı. E: Erkek, K: Kadın

R202Q Heterozigot Mutasyonu			
Cinsiyet	E: 7 (%29,2) K: 17 (%70,8)	Belirti görülenler	Belirti görülmeyenler
Aile Öyküsü		15 (%62,5)	9 (%37,5)
Ate		16 (%66,7)	8 (%33,3)
Karın Ağrısı		21 (%87,5)	3 (%12,5)
Artralji		11 (%45,8)	13 (%54,2)
Göğüs Ağrısı		4 (%16,7)	20 (%83,3)
Eritem		3 (%12,5)	21 (%87,5)
Amiloidozis		1 (%4,2)	23 (%95,8)
Kol isin Kullanımı		21 (%87,5)	3 (%12,5)
İlaça Yanıt		16 (%76,2)	5 (%23,8)
Apendektomi		2 (%8,3)	22 (%91,7)
Toplam		24	

Heterozigot R202Q mutasyonu görülen 7 erkek, 17 kadın toplam 24 hasta ve klinik belirtiler arasındaki ilişki incelendiğinde, 15 hastada aile öyküsü varken, 9 hastada aile öyküsü yoktur. 16 hastada ateş varken 8 hastada ateş yoktur. 21 hastada karın ağrısı varken, 3 hastada karın ağrısı yoktur. 11 hastada artralji varken, 13 hastada artralji yoktur. 4 hastada göğüs ağrısı varken, 20 hastada göğüs ağrısı yoktur. 3 hastada eritem vardır. 21 hastada eritem yoktur. 1 hastada amiloidozis gelişmiştir. 23 hastada amiloidozis yoktur. 21 hasta kol isin kullanmaktadır. 16 hastada ilaca yanıt alınmıştır. 5 hastada ilaca yanıt alınmamıştır. 3 hasta kol isin kullanmamaktadır. 2 hastada apendektomi vardır. 22 hastada apendektomi yoktur.

Çizelge 4.10. M694V ve R202Q homozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklığı. E: Erkek, K: Kadın

M694V+R202Q Homozigot Genotip			
Cinsiyet	E:7 (%63,63) K: 4 (%36,37)	Belirti görülenler	Belirti görülmeyenle
Aile Öyküsü		3 (%27,27)	8 (%72,73)
Ate		11 (%100)	0
Karın Ağrısı		10 (%90,91)	1 (%9,09)
Artralji		9 (%81,82)	2 (%18,18)
Göğüs Ağrısı		4 (%36,36)	7 (%63,64)
Eritem		0	11 (%100)
Amiloidozis		1 (%9,09)	10 (%90,91)
Kol isin Kullanımı		9 (%81,82)	2 (%18,18)
İlaça Yanıt		9 (%100)	0
Apendektomi		0	11 (%100)
Toplam		11	

Homozigot M694V+R202Q mutasyonu görülen 7 erkek, 4 kadın toplam 11 hasta ve klinik belirtiler arasındaki ilişki incelendiğinde, 3 hastada aile öyküsü varken, 8 hastada aile öyküsü yoktur. 11 hastada ateş görülmüştür. 10 hastada karın ağrısı varken, 1 hastada karın ağrısı yoktur. 9 hastada artralji varken, 2 hastada artralji yoktur. 4 hastada göğüs ağrısı varken, 7 hastada göğüs ağrısı yoktur. 11 hastada eritem yoktur. 1 hastada amiloidozis varken, 10 hastada amiloidozis yoktur. 9 hasta kol isin kullanmaktadır ve ilaca yanıt alınmıştır. 2 hasta kol isin kullanmamaktadır. 11 hastada apendektomi yoktur.

Çizelge 4.11. M694V homozigot ve heterozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklığı. E: Erkek, K: Kadın

M694V Homozigot Genotip			M694V Heterozigot Genotip	
Cinsiyet	1E (%33,3)	2K (%66,6)	3E (%50)	3K (%50)
Belirti Durumu	Belirti görülenler	Belirti görülmeyenler	Belirti görülenler	Belirti görülmeyenler
Aile Öyküsü	1 (%33,3)	2 (%66,6)	3 (%50)	3 (%50)
Ate	3 (%100)	0	6 (%100)	0
Karın Ağrısı	3(%100)	0	6 (%100)	0
Artralji	1(%33,3)	2 (%66,6)	2 (%33,3)	4 (%66,6)
Göğüs Ağrısı	2 (%66,6)	1(%33,3)	2 (%33,3)	4 (%66,6)
Eritem	0	3(%100)	0	6 (%100)
Amiloidozis	0	3(%100)	0	6 (%100)
Kol isin Kullanımı	2 (%66,6)	1(%33,3)	4 (%66,6)	2 (%33,3)
İlaça Yanıt	2 (%100)	0	3 (%75)	1 (%25)
Apendektomi	0	3(%100)	0	6 (%100)
Toplam	3		6	

M694V homozigot mutasyonu olan 1 erkek, 2 kadın toplam 3 hasta ve klinik belirtiler arasındaki ili ki incelendi inde, 1 hastada aile öyküsü varken, 2 hastada aile öyküsü yoktur. 3 hastada da ate ve karın ağrısı vardır. 1 hastada artralji varken, 2 hastada artralji yoktur. 2 hastada göğüs ağrısı varken, 1 hastada göğüs ağrısı yoktur. 3 hastada da eritem ve amiloidozis yoktur. 2 hasta kol isin kullanmaktadır ve ilaca yanıt alınmıştır. 1 hasta kol isin kullanmaktadır. 3 hastada apendektomi yoktur.

M694V heterozigot mutasyonu olan 3 erkek, 3 kadın toplam 6 hasta ve klinik belirtiler arasındaki ili ki incelendi inde, 3 hastada aile öyküsü varken, 3 hastada aile öyküsü yoktur. 6 hastada da ate ve karın ağrısı vardır. 2 hastada artralji varken, 4 hastada artralji yoktur. 2 hastada göğüs ağrısı varken, 4 hastada göğüs ağrısı yoktur. 6 hastada da eritem ve amiloidozis yoktur. 4 hasta kol isin kullanmaktadır. 2 hastada ilaca yanıt alınmıştır. 2 hasta kol isin kullanmamaktadır. 6 hastada da apendektomi yoktur.

Çizelge 4.12. M680I homozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklığı. E: Erkek, K: Kadın

M680I Homozigot Genotip			
Cinsiyet	E: 8 (%57,14) K: 6 (%42,86)	Belirti görülenler	Belirti görülmeyenler
Aile Öyküsü		6 (%42,86)	8 (%57,14)
Ate		12 (%85,71)	2 (%14,29)
Karın Ağrısı		13 (%92,86)	1 (%7,14)
Artralji		3 (%21,43)	11 (%78,57)
Göğüs Ağrısı		3 (%21,43)	11 (%78,57)
Eritem		0	14 (%100)
Amiloidozis		2 (%14,29)	12 (%85,71)
Kol isin Kullanımı		12 (%85,71)	2 (%14,29)
İlaça Yanıt		11 (%91,67)	1 (%8,33)
Apendektomi		3 (%21,43)	11 (%78,57)
Toplam		14	

M680I homozigot mutasyonu olan 8 erkek, 6 kadın toplam 14 hasta ve klinik belirtiler incelendiğinde, 6 hastada aile öyküsü varken, 8 hastada aile öyküsü yoktur. 12 hastada ateş varken, 2 hastada ateş yoktur. 13 hastada karın ağrısı varken, 1 hastada karın ağrısı yoktur. 3 hastada artralji varken, 11 hastada artralji yoktur. 3 hastada göğüs ağrısı varken, 11 hastada göğüs ağrısı yoktur. 14 hastada da eritem yoktur. 2 hastada amiloidozis varken, 12 hastada amiloidozis yoktur. 12 hasta kol isin kullanmaktadır. 11 hastada ilaca yanıt alınmıştır. 2 hasta kol isin kullanmamaktadır. 3 hastada apendektomi varken, 11 hastada apendektomi yoktur.

Çizelge 4.13. V726A heterozigot mutasyonu olan kadın ve erkeklerde klinik belirtilerin görülme sıklığı. E: Erkek, K: Kadın

V726A Heterozigot Mutasyonu			
Cinsiyet	E: 2 (%66,67) K: 1 (%33,33)	Belirti görülenler	Belirti görülmeyenler
Aile Öyküsü		1 (%33,33)	2 (%66,67)
Ate		3 (% 100)	0
Karın Ağrısı		1 (%33,33)	2 (%66,67)
Artralji		1 (%33,33)	2 (%66,67)
Göğüs Ağrısı		1 (%33,33)	2 (%66,67)
Eritem		0	3 (% 100)
Amiloidozis		0	3 (% 100)
Kol isin Kullanımı		3 (% 100)	0
İlaça Yanıt		3 (% 100)	0
Apendektomi		0	3 (% 100)
Toplam		3	

V726A heterozigot mutasyonu olan 2 erkek, 1 kadın toplam 3 hasta ve klinik belirtiler arasındaki ilişki incelendiğinde, 1 hastada aile öyküsü varken, 2 hastada aile öyküsü yoktur. 3 hastada da ate vardır. 1 hastada karın ağrısı varken, 2 hastada karın ağrısı yoktur. 1 hastada artralji varken, 2 hastada artralji yoktur. 1 hastada göğüs ağrısı varken, 2 hastada göğüs ağrısı yoktur. 3 hastada da eritem ve amiloidoz yoktur. 3 hastada da kol isin kullanılmaktadır ve ilaca yanıt alınmıştır. 3 hastada da apendektomi yoktur.

5. TARTI MA

AAA ülkemizde ve dünyada oldukça sık bir şekilde araştırılmaya başlanmıştır. Bu yönde gerek mutasyon sıklığı gerekse sekans analizi ile yeni mutasyonların konması ile ilgili olarak itibari ile (16.07.2013) Infevers sitesinde bilinen mutasyon sayısı 282'dir. Bu mutasyonların özellikleri ile klinik bulgular ilişkilendirilmeye çalışılmakta (genotip-fenotip araştırmalarına) ve buna göre hangi mutasyonların klinikte ne şekilde belirti verdiğini üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamızda genotip-fenotip olmasına rağmen çalışmamızın prensibi sekans oldu ve ülkemizde ilk defa böylesine çok sayıda olgunun bu yöntemle incelenmesi nedeniyle bu bölgede mutasyonların özelliklerinden de ayrıntılı bahsetmeyi uygun bulduk. Ülkemizde yapılan çalışmaların bir çoğunda belirli mutasyon analizleri gerçekleştirildiği için (strip assay veya belirli mutasyonların RFLP ile çalışılması gibi) ancak çerçeve içinde kalan bu mutasyonlar ile bizim olgularımızdaki sonuçların da bu araştırmamız içerisinde tartışılması düşünüldü. Bu nedenle tartışmayı iki konuya bölerek tartışmaya çalışacağız. Birincisi yörelere göre mutasyon tiplerinin görülme sıklığı, ikincisi ise bu mutasyon tiplerine göre klinik belirtilerin ilişkilendirilmesi üzerinde durulması düşünüldü.

Dündar ve ark. (2011), Kayseri'de 2067 hasta üzerinde strip assay yöntemi ile yapılmış oldukları çalışmaları en sık görülen mutasyon tiplerinin M694V, M680I, E148Q ve V726A olduğunu belirtmektedirler (Dündar ve ark. 2011).

Sivas yöresinde Köksal ve ark. (2009), strip assay kullanarak yapılmış oldukları mutasyon tiplerini belirlemeye yönelik çalışmaları en sık mutasyon tiplerinin M694V, E148Q, M680I ve V726A mutasyonları olduğunu bunların fenotipik belirtilerinin ise mutasyon tiplerine göre de farklılık gösterdiğini belirtilmektedir (Köksal ve ark. 2009).

Yılmaz ve ark. (2001), Ankara'da 450 olgu üzerinde RFLP yöntemi ile 14 mutasyon tipinin araştırıldığı çalışmaları sırasıyla M694V %3, M680I %5, V726A %2, M694I %0 ve E148Q %12 en sık görülen mutasyon tipleri olarak rapor edilmiştir. (Yılmaz ve ark. 2001).

Özcan ve ark. (2009), Kırıkkale yöresinde 136 çocuk üzerinde strip assay kullanılarak yapılan genetik analizde en sık görülen mutasyon tiplerinin sırasıyla V726A, M694V ve M680I olduğunu belirtmektedirler. (Özcan ve ark. 2009).

Ceylan ve ark. (2012), yine Ankara yöresinde 802 hasta üzerinde sekans yöntemi kullanılarak yapılmış oldukları geniş çaplı çalışmaları sonuçları incelendiğinde metod olarak

çalı mamıza en uygunu olması açısından önem arz etmektedir. Buna göre M694V (%28) en sık mutasyon tipi olarak göze çarpmaktadır. Bunun yanı sıra sırasıyla V726A (%11.7), E148Q (%9.1), ve M680I (G/C) (%3.9) mutasyonlarının görüldü ü bildirilmiştir (Ceylan ve ark. 2012).

Bizim çalı mamız göz önüne alındı ında sekans yöntemi ile çalı ılan sonuçların analizleri irdelendi inde Türkiye genelinde en sık mutasyon tipi olarak görülen M694V mutasyon tipi önceli i yöremizde R202Q mutasyonuna (% 30.32) bıraktı ı bunu sırasıyla M694V (%23.16), M680I (%21.26), E148Q (%9.87) ve V726A (%4.00) oranında bulundu u gözlenmiştir. Di er çalı malar strip assay kullanılmasından dolayı stripte R202Q mutasyon taraması bulunma ından incelenememi ve bu nedenle R202Q mutasyonundan yeterince bahsedilememi oldu u dü ünülmektedir.

Ayrıca çalı mamızdaki di er önemli noktalardan birisi tüm mutasyonlu olgular içinde heterozigot olguların %77 civarında iken homozigot olgular %23 civarında oldu u görülmü tür. Buna kar ın bile ik ve kompleks heterozigot olguların fazlalı ı da dikkat çekici niteliktedir. Mutasyon tipleri çalı masında bölgemizin R202Q mutasyonunun en sık mutasyon ve M694V mutasyonu ile birlikte görölme oranının fazla olması nedeniyle di er bölgelerden farklılık göstermektedir. M694V mutasyonunun da bazı çalı malarda amiloidoz görölme sıklı ı ile ili kili oldu u belirtilmiştir. Bu komplikasyonun önlenmesi amacıyla genetik analizin yapılarak mutasyon tipinin ortaya konmasının önem ta ıdı ı dü ünülmektedir.

Mutasyonlara göre klinik belirtiler irdelendi inde Öztürk ve ark. 2012 yılında çocuklardaki AAA sıklı ını ara tıran ve strip assay yöntemiyle çalı ılarak sonuçlandırdı ı makalesinde en sık görülen mutasyon tipinin M694V oldu u ve bunu ikinci sıklıkla E148Q mutasyonunun takip etti i en sık belirti olarak %81.91 ile ate , %86.3 ile karın a rısı, %49 artrit/artralji, ve %50 miyaljiden bahsetmektedirler (Öztürk ve ark. 2012). Suriyeli 153 hastada yapılan çalı malardan elde edilen verilere göre M694V (%36.5) mutasyonu en sık görölürken bunu V726A (%15.2), E148Q (%14.5), M680I (G/C) (%13.2), ve M694I (%10.2) mutasyonları sırasıyla takip etmektedir. Bu hastalardaki fenotip incelendi inde karın a rısı hastaların %90'ında, ate %85.5, eklem a rısı %30.9, gö üs a rısı %17.5, kızarıklık ve erizipel benzeri döküntü %6, perikardit %2 ve kas a rısı %3 oranında görüldü ü bildirilmiştir. Çalı mamızdaki verilerde fenotip açısından incelenen olgularda Öztürk ve arkadaş larının bulgularına benzer olarak ate ve karın a rısının sık belirti olarak kar ımıza çıktı ı görülmektedir. Bunu takiben eklem a rısının üçüncü en sık görülen belirti

olarak kar ımıza çıktı ı görülmektedir. Bu alı manın daha geni letilerek ilerdeki çalı malarla desteklenmesi d ünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abrevaya Marmaralı. 1946. Garip bir karın ağrısı sendromu. Türk Tıp Cem Mec, No:12.
- Akar, N., Mısıro lu, M., Yalçinkaya, F., Akar, E., Çakar, N., Tümer, N., Akçaku , M., Ta tan, H., Matzner, Y. 2000. MEFV Mutations in Turkish Patients Suffering from Familial Mediterranean Fever. Hum Mutat, 15(1): 118-9.
- Alp, H., Tan, H., Orbak, Z., Selimo lu. 1998. Ailevi Akdeniz Ate i. Sendrom, 10(9): 64-69.
- Bakkalo lu, A. 2003. Familial Mediterranean fever. Pediatr Nephrol, 18: 853-859.
- Balcı, B., Tınaztepe, K., Yılmaz, E., Güçer, ., Özen, S., Topalo lu, R., Be ba , N., Özgüç, M., Bakkalo lu, A. 2002. MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. Nephrol Dial Transplant, 17: 1921–1923.
- Barakat, M. H., Karnik, A. M., Majeed, H.W., El-Sobki N. I., Fenech, F.F. 1986. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs a study of 175 patients and review of the literature. Q J Med, 60(233): 837-47.
- Ben-Chetrit, E., Backenroth, R. 2001. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. Ann Rheum Dis, 60: 146-149.
- Ben-Chetrit, E., Levy, M. 1998. Colchicine: 1998 Update. Seminars in Arthritis an Rheumatism, 28(1): 48-59.
- Ben-Chetrit, E., Levy, M. 2003. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. Ann Rheum Dis, 62: 916-919.
- Ben-Chetrit, E., Touitou, I. 2009. Familial Mediterranean Fever in the World. Arthritis&Rheumatism, 61: 1447-1453.
- Ben-Chetrit, E., Urieli-Shoval, S., Calko, S., D. Abeliovich, D., Matzner, Y. 2002. Molecular diagnosis of FMF: Lessons from a study of 446 unrelated individuals. Clin Exp Rheumatol, 20(26): 25-29.
- Bernot, A., Da Silva, C., Petit, J. L., Cruaud, C., Caloustian, C., Castet, V., Ahmed-Arab, M., Dross, C., Dupont, M., Cattan, D., Smaoui, N., Dode, C., Pecheux, C., Nedelec, B., Medaxian, J., Rozenbaum, M., Rosner, I., Delpech, M., Grateau, G., Demaille, J., Weissenbach, J., Touitou, I. 1998. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). Hum Mol Genet, 7(8): 1317-1325.
- burclab. 2013. MEFV geni ve yaygın görülen mutasyonlar <http://www.burclab.com/tr/genetik/teknik-bultenler/fmf>.
- Cazeneuve, C., Sarkisian, T., Pêcheux, C., Dervichian, M., Ne´delec, B., Reinert, P., Ayvazyan, A., Kouyoumdjian, J., Ajrapetyan, H., Delpech, M., Goossens, M.,

- Dode', C., Grateau, G., Amselem, S. 1999. MEFV-Gene Analysis in Armenian Patients with Familial Mediterranean Fever: Diagnostic Value and Unfavorable Renal Prognosis of the M694V Homozygous Genotype—Genetic and Therapeutic Implications. *Am. J. Hum. Genet.*, 65:88–97.
- Centola, M., Wood, G., Frucht, D. M., Galon, J., Aringer, M., Farrell, C., Kingma, D. W., Horwitz, M. E., Mansfield, E., Holland, S. M., O'Shea, J. J., Rosenberg, H. F., Malech H.L., Kastner, D.L. 2000. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*, 95(10): 3223-31.
- Cerquaglia, C., Diaco, M., Nucera, G., La Regina, M., Montalto M., Mana, R. 2005. Pharmacological and Clinical Basis of Treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with Colchicine or Analogues: An Update. *Current Drug Targets—Inflammation & Allergy*, 4: 117-124.
- Ceylan, G. G., Ceylan, C., Öztürk, E. 2012. Frequency of alterations in the MEFV gene and clinical signs in familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Genetics and Molecular Research*, 11 (2): 1185-1194.
- Chae, J. J., Wood, G., Masters, S. L., Richard, K., Park, G., Smith, B. J., Kastner, D. L. 2006. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 beta production. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(26): 9982-9987.
- Çobankara, V., Balkarlı, A. Ailesel Akdeniz Ate i. 2011. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 4(2): 86-98.
- Dodé, C., Pêcheux, C., Cazeneuve, C., Cattan, D., Dervichian, M., Goossens, M., Delpech, M., Amselem, S., Grateau, G. 2000. Mutations in the MEFV Gene in a Large Series of Patients With a Clinical Diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *American Journal of Medical Genetics*, 92:241–246.
- Dodé, C., Pêcheux, C., Cazeneuve, C., Cattan, D., Dervichian, M., Goossens, Delpech, M., Amselem, S., Grateau G. 2000. Mutations in the MEFV Gene in a Large Series of Patients With a Clinical Diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *American Journal of Medical Genetics*, 92:241–246.
- Dönder, A., Balahoro lu, R., Çokluk, E., ekero lu, M. R., Dülger, H. 2012. Retrospektif moleküler bir çalı ma: FMF ön tanısı alan hastalarda MEFV gen mutasyonları. *Tıp Ara tırmaları Dergisi*, 10(3): 94-98.
- Dündar, M., Emiro ullari, E. F., Kiraz, A., Taheri, S., Ba kol, M. 2011. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep*, 38: 5065-5069.
- Ehrenfeld, E., Eliakim, M., Rachmilewitz, M. 1961. Recurrent polyseositis (Familial Mediterranean Fever; periodic disease). A report of fifty-five cases. *Am. J. Med*, 31: 107- 123.

- Elgin, U., Berker, N., Demiryürek, D., İhan, B., Batman, A., İmrek, T. 2006. Multiple Conjunctival Lesions in a Patient with Polyarteritis Nodosa and Familial Mediterranean Fever. *Asian J Ophthalmol.*, 8: 161-3.
- Erden, G., Bal, C., Torun Güngör, O., Uzun, N., Yıldırımkaş, M. M. 2008. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Diş ünülenen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları Sıklığının İncelenmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 65(1): 1-5.
- Erken, E., Güneş, R., Özbek, S., Konca, K. 1996. Serum Soluble interleukin-2 receptor levels in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 55: 852-855.
- Farivar, S., Shiari, R., Hadi, E. 2010. Molecular analysis of MEFV gene in Iranian children with Familial Mediterranean fever. *Indian Journal of Rheumatology*, 25: 66-68.
- Genecards. 2013. FMF geninin (MEFV) 16. kromozomda lokalizasyonu. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MEFV>
- Gershoni-Baruch, R., Broza, Y., Brik, R. 2003. Prevalence and Significance of Mutations in the Familial Mediterranean Fever Gene in Henoch-Schönlein Purpura. *J Pediatr*, 143: 658-661.
- Goldfinger, S. E. 1972. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*, 287(25): 1302.
- Grateau, G., Pêcheux, C., Cazeneuve, C., Cattan, D., Dervichian, M., Goossens, M., Delpech M., Amselem, S., Dodé, C. 2000. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Q J Med*, 93: 223-229.
- Gumucio, D. L., Diaz, A., Schaner, P., Richards, N., Babcock, C, Schaller M., Cesena, T. 2002. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol*, 20(4 Suppl 26): 45-53.
- Hoffman, Hal M., Frenkel, J., Kuyk, Loes M. 2005. Periodic Fever Disorders. *Rheumatologia*, 21(3): 96-100.
- Infervers. 2013. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/search.php?n=1>
- İmrek, S., 2008. Kahramanmaraş'ta Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında MEFV Mutasyonlarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi. Tıp Fakültesi. Kahramanmaraş . 10s.
- Janeway, T.C., Mosenthal, H. C. 1908. An unusual paroxysmal syndrome. probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys*, 23:504-18.
- Jarjour, Rami A. 2010. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep*, 37: 1-5.
- Koné-Paut, I., Dubuc, M., Sportouch, J., Minodier, P., Garnier, J. M., Touitou, I. 2000. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneous features. *Rheumatology*, 39: 1275-1279.

- Korkmaz, C., Özdo an, H., Kasapçopur, Ö., Yazici, H. 2002. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 61: 79-81.
- Köksal, B., Nur, N., Sarı, M., Candan, F., Acemo lu, M., Koçak, N., Özen, F., Özdemir, O. 2009. Clinical and molecular analysis of common MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever in Sivas population . *Biologia*, 64(2): 388-393.
- Kötevo lu, N., ahin, F., Özkiri , O.S., Bankao lu, M., Sakız, D., Kuran, B. 2004. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*, 22(34): 69-70.
- Lidar, M., Livneh, A. 2007. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *The journal of medicine*, 65(9): 318-324.
- Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Zaks, N., Kees, S., Lidar, T., Migdal, A., Padeh, S., Pras, M. 1997. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis&Rheumatism*, 40(10): 1879-1885.
- Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Padeh, S., Migdal, A., Sohar, E., Pras, M. 1996. The Changing Face of Familial Mediterranean Fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 26(3): 612-627.
- Majeed, H. A., Rawashdeh, M., El-Shanti, H., Qubain, H., Khuribulos, N., Shahin, H.M. 1999. Familial Mediterranean fever: the expanded clinical profile. *Q J Med*, 92: 309-318.
- Mamou, H. 1956. *La Maladie Periodique*. L'Expansion Scientifique Française. Paris.
- Heller, H., Sohar, E., Sherf, L. 1958. Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med*, 102:50.
- NCBI. 2013. MEFV geninin cDNA dizisi. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Öktem, S., Yavuzsen, T. U., Sengül, B., Akhunlar, H., Akar, S., Tunca, M. 2004. Levels of interleukin-6 and its soluble receptor (sIL-6R) in familial Mediterranean fever (FMF) patients and their first degree relatives. *Clin Exp Rheumatol*, 22: 34-36.
- Önen, F. 2006. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*, 26: 489-496.
- Örün, E., Yalçınkaya, F. 2003. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ate i Hastalı ı ve amiloidoz. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi*, 12(1): 1-7.
- Özalkaya, E., Mir, S., Sözeri, B., Berdeli, A., Mutluba , F., Cura, A. 2011. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype-phenotype correlations. *Rheumatol Int*, 31: 779-784.
- Özcan, A. G., Sayın, D. B., Dibek Mısırlıo lu, E., Guliter, S., Yakaryılmaz, F., Ensarı, C. 2009. The spectrum of FMF mutations and genotypes in the referrals to molecular genetic laboratory at Kırıkkale University in Turkey. *Mol Biol Rep*, 36: 757-760.
- Özçakar, B., Fitöz, S., Yalçınkaya, F. 2006. Çocukluk ça ı vaskülitleri. *Klinik geli im, stanbul*. Sayı 1, s.50-69.

- Özdemir, B.H., Akman, B., Özdemir, F. N. 2001. Amyloid Goiter in Familial Mediterranean Fever (FMF) : A Clinicopathologic Study of 10 Cases. *Renal Failure*, 23(5): 659-667.
- Öztürk, A. 2009. Tek Taraflı Mutasyon Taıyan Türk FMF Hastalarında *MEFV* Gen Mutasyonlarının Taranması. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi. Biyoteknoloji Enstitüsü. Ankara. 4s.
- Öztürk, C., Halıcıo lu, O., Çoker, I., Gülez, N., Sütçüo lu, S., Karaca, N., Aksu, G., Kütükçuler, N. 2012. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatology*, 31: 493-501.
- Peynircio lu, B.,Yılmaz, E. 2006. Ailevi Akdeniz Ate i hastalı ının moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 37: 223-229.
- Pras, M. 1998. Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pyrin Gene. *Scand J Rheumatol*, 27: 92-97.
- Reimann, H. A. 1948. Periodic disease. probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA*, 236-239.
- Saatçi, Ü., Özen, S., Özdemir, S., Bakkalo lu, A., Be ba , N., Topalo lu, R., Arslan, S. 1997. Familial Mediterranean fever in children: report a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr*, 156: 619-623.
- Sa lam, C., Polat, A., Jones, O., Y., Demirkaya, E. 2013. Recent advances in the management of children with familial Mediterranean fever. *Int. J. Clin. Rheumatol*, 8(2): 233-245.
- Samlı, H., Do ru, O., Bükülmez, A., Yüksel, E., Ovalı, F., Solak, M. 2006. Relationship of Tel Hashomer criteria and Mediterranean fever gene mutations in a cohort of Turkish familial Mediterrenaen fever patients. *Saudi Med J* 27(12): 1822-1826.
- Samuels, J., Aksentijevich, I., Torosyon, Y., Centola, M., Deng, Z., Sood, R., Kastner, L. 1998. Familial Mediterranean Fever at the Millenium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*, 77: 268-97.
- Schwartz, J. 1960. Periodic peritonitis, onset simultaneously with menstruation. *Ann Intern Med*, 53: 407-11.
- Schwartz, T., Langevitz, P., Zemer, D., Gazit, E., Pras M., Livneh, A. 2000. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum*, 29(5): 286-95.
- Siegal, S. Benign paroxysmal peritonitis. 1945. *Ann Intern Med*, 23:1-21.
- Sohar, E., Pras, M., Heller, J., et al. 1961. Genetics of familial Mediterranean fever (FMF) *Arch nt Med*, 107:109-118.

- Soriano, A., Manna, R. 2012. Familial Mediterranean fever: New phenotypes. *Autoimmunity Reviews*, 12: 31-37.
- Tchernitchko, D., Moutereau, S., Legendre, M., Delahaye, A., Cazeneuve, C., Lacombe, C., Grateau, G., Amselem, S. 2005. MEFV Analysis is of Particularly Weak Diagnostic Value for Recurrent Fevers in Western European Caucasian Patients. *Arthritis & Rheumatism*, 52(11): 3603-3605.
- The French FMF Consortium. 1996. The localisation of the familial Mediterranean Fever gene to a 250 kb interval in non-Ashkenazi Jewish founder haplotypes. *Am J Hum Genet*, 59: 603- 612.
- The International FMF Consortium. 1997. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. *Cell*, 90: 797–807,
- Touitou, I. 2001. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics* , 9: 473 – 483.
- Touitou, I., Magne, X., Molinari, N., Navarro, A., Quellec, A., Picco, P., Seri, M., Ozen, S., Bakkaloglu, A., Karaduman, A., Garnier, J. M., Demaille, J., Koné-Paut, I. 2000. MEFV Mutations in Behçet’s Disease. *Hum Mutat*, 16(3): 271-272.
- Tufan, G., Demir, S. 2010. Uncommon clinical pattern of FMF: protracted febrile myalgia syndrome. *Rheumatol Int*, 30: 1089-1090.
- Tunca, M., Ataca, P. Ailevi Akdeniz ate i hastalı nda son 10 yıl ve Türk ara tırmacıların katkısı: Saptamalar ve öneriler. 2013. *RAED Dergisi*, 5(1): 25- 28.
- Turkish FMF Study Group. 2005. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine*, 84: 1-11.
- Yalçınkaya, F., Akar, N., Mısırlı lu, M. 1998. Familial Mediterranean Fever–Amyloidosis and the Val726Ala Mutation. *The New England Journal of Medicine*, 338 (14): 993-994.
- Yalçınkaya, F., Çakar, N., Mısırlı lu, M., Tümer, N., Akar, N., Tekin, M., Ta tan, H., Koçak, H., Özkaya, N., Elhan, A. H. 2000. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology*, 39(1): 67-72.
- Yalçınkaya, F., Tekin, M., Çakar N., Akar, E., Akar, N., Tümer, N. 2000. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med*, 93: 681-684.

ÖZGEÇM

Kişisel Bilgiler

Adı, soyadı : Eda GAN YUSUFO LU
Uyru u : T.C.
Do um tarihi ve yeri : 12.12.1987 Kahramanmara
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0537 456 79 79
e-posta : eda.ganiyusufoglu@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	KSÜ /Tıp Fakültesi/Biyokimya Bölümü	2013
Lisans	KSÜ/ Fen Edebiyat Fakültesi/Kimya Bölümü	2010
Lise	Ankara Anıttepe Lisesi	2005

Deneşimi

Yıl	Yer	Görev
2011-2013	KSÜ	Ara tırma Görevlisi

Yabancı Dil

ngilizce

Yayınlar

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

1. Kılınç M., **Ganiyusufo lu E.**, Sayarlıo lu M., Sayarlıo lu H., ahin E., Çiftçi S., Çetin Yıldırım G., Yavuz Co kun Y. 2012. Kahramanmara Yöresindeki Ailevi Akdeniz Ate i (AAA) Olgularının Sekans Analiz Sonuçlarına Göre Mutasyon Tiplerinin Belirlenmesi. XII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, Marmaris.
2. Kılınç M., Çiftçi S., ahin E., **Ganiyusufo lu E.**, Resim S., Bulut B.B., Bahar M. R., Tolun nanç F., Çelik A. 2012. nfrared (FTIR) Cihazında Çalı ılan Böbrek Ta ları Analiz Sonuçlarının Kimyasal Açından De erlendirilmesi. XII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, Marmaris.
3. Kılınç M., Çiftçi S., ahin E., Atalay F., Arıkan C. D., Arıkan T., **Ganiyusufo lu E.** 2012. Karyotip Analizi Sonucu Normal Bulunan Gebelerin Amnion Sıvılarında Eser

Element (Çinko, Bakır ve Selenyum) Düzeylerinin ncelenmesi. XII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, Marmaris.

4. Çiftçi, S., ahin, E., Çelik, A., Sarıççek, E., Sezen, H., **Ganiyusufo lu, E.**, Kılınç, M. 2013. Viseral Adiposite ndeksi ile Beta Hücre Fonksiyonu, Homa-IR ve Serum Adiponektin Düzeyleri li kisi. XIII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, zmir.