

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARININ KLİNİK
ÖZELLİKLERİ, GENOTİP FENOTİP İLİŞKİSİ

Dr. Sabri GÜNCAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARININ KLİNİK
ÖZELLİKLERİ, GENOTİP FENOTİP İLİŞKİSİ

Dr. Sabri GÜNCAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ

ESKİŞEHİR
2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Sabri GÜNCAN'a ait "Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının klinik özellikleri, genotip fenotip ilişkisi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ

İç Hastalıkları AD/ Romatoloji BD

Üye

Prof. Dr. Ayşegül H. ÖZAKYOL

İç Hastalıkları AD/ Gastroenteroloji BD

Üye

Doç. Dr. M. Nur KEBAPÇI

İç Hastalıkları AD/ Endokrinoloji BD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ' a, tez çalışmama destek veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet SOYDAN' a ve Biyoistatistik Anabilim Dalı' ndan Arş. Gör. Özge BOLLUK' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Günçan, S. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının klinik özellikleri, genotip fenotip ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Ailevi Akdeniz Ateşi tekrarlayıcı, otozomal resesif geçişli bir inflamatuvar hastalık olup, karın, göğüs ve eklem ağrılarına ateşin eşlik ettiği akut atak şeklindeki çeşitli serözit formlarıyla karakterizedir. En fazla Yahudiler, Ermeniler, Türkler, Araplar'dan oluşan dört etnik grubu etkiler. Bu çalışmada; Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı tanısı ile kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların retrospektif olarak yaş, cins dağılımı, epidemiyolojik özellikleri, Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının sahip olduğu gen mutasyonları, bu mutasyonların hastalığın fenotipi üzerindeki etkilerinin olup olmadığı, bu hastalığa sahip bireylerin diğer romatolojik hastalıklarla birlikteliğinin araştırılması ve organ tutulumlarının değerlendirilmesi amaçlandı. 1998–2010 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniği'ne başvuran 156 AAA tanılı hasta incelendi. Hastaların ortalama yaşı 32,85±12,78; K/E oranı 1,6 olarak saptandı. Hastalarda en sık görülen mutasyon M694V mutasyonu ve en sık görülen genotip M694V/M694V olarak saptandı. Hastalığın klinik bulgularının başladığı yaşları mutasyon saptanan hastalarda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı, bu ilişki M694V homozigot-heterozigot hastalarla diğer gruplar arasında saptanamadı. Hastalık şiddet skorlamasına göre mutasyon saptananların saptanmayanlara göre, M694V homozigot-heterozigot mutasyonluların diğer mutasyonlulara göre şiddetli hastalık açısından daha riskli olduğu görüldü. Mutasyon saptanan hastaların, ateşin ve karın ağrısının erken başlangıcı, artrit, artralji, plörit ve EBE (Erizipel benzeri eritem)'nin görülmesi açısından anlamlı düzeyde daha riskli olduğu saptandı fakat ateş, karın ağrısı ve artrit süresi açısından benzer ilişki saptanamadı. M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu hastaların, artralji, artrit ve EBE görülmesi açısından anlamlı düzeyde daha riskli olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Gen analizi, M694V mutasyonu, genotip fenotip ilişkisi

ABSTRACT

Günčan, S. Genotype and Fenotype Relations and Clinical Features of Familial Mediterranean Fever Patients. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of İnternal Medicine Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2011.

Familial mediterranean fever is an autosomal recessive inherited disease and characterized by serositis with recurrent fever, abdominal and thoracal pain, and arthralgia. FMF is more common in Jewish, Armenian, Turkish and Arabic population. In this study, we aimed to research retrospectively, the relation between age, gender, epidemiologic features, FMF gene mutations and fenotype. Also aimed to research the other rheumatologic diseases and affected viscus. Retrospectively, followed between 1998–2010 years, 156 diagnosed FMF patients attended to the study. Mean age was 32.85 ± 12.78 years, w/m ratio was 1,6. The most common mutation was M694V and the most common genotype was M694V/M694V. In Patients with mutation defined, beginning age of clinical features was significantly lower. This relation was not defined between M694V homozygote-heterozygote mutation group and other groups. Patients with M694V homozygote-heterozygote mutation had more risk for disease severity than other mutations. early initiation of fever and abdominal pain, arthritis, artralgia, pleuritis and erysipela like erythema development risk higher risk in mutation defined patients. But fever, abdominal pain and arthritis had not same relation. Patients with M694V homozygote-heterozygote mutation had more risk for arthralgia, arthritis and erysipela like erythema.

KEY WORDS: Familial Mediterranean Fever, Gene Analyse, M694V mutation,
Genotype-Fenotype relation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. HPAS	4
2.1.1. AAA	4
2.1.2. HIDS	5
2.1.3. TRAPS	5
2.1.4. Kriyopyrinopatiler	5
MWS	6
FCAS	6
CINCA veya NOMID	6
2.2. AAA'nın Tarihçesi	7
2.2.1.Kolşisin ve Tarihçesi	8
2.2.2. AAA Patogenezi	8
2.2.3. Pyrin/ Marenostrin	9
2.3. AAA'nın Genetiği ve Patogenezi	9
2.3.1. Patogenez	11
2.4. AAA'nın Kliniği ve Tanısı	12
2.4.1. AAA'nın Klinik Özellikleri	13
Başlangıç Yaşı, Cinsiyet	13
Ateş	13
Karın Belirtileri	13
Akciğer Tutulumu	14
Eklem Tutulumu	14

	Sayfa
Kas Tutulumu	14
Deri Tutulumu	15
Vaskülit	15
Amiloidoz	15
AAA ve Diğer Böbrek Hastalıkları	16
Gebelik ve Fertilite	16
2.4.2. Laboratuvar Bulguları	17
Kan	17
İdrar	17
Serozal Sıvılar	17
Görüntüleme	17
DNA Analizi	18
2.4.3. AAA Tanı Kriterleri	18
2.4.4. Genotip-Fenotip İlişkisi	22
2.4.5. Ayırıcı Tanı	23
HIDS	23
TRAPS	23
Kriyoprotein İlişkili Peryodik Sendromlar (CAPS)	23
NOMID/ CINCA	23
MWS	24
FCAS	24
PFAPA Sendromu	24
2.5. AAA'ne Eşlik Eden Hastalıklar	24
2.5.1. Vaskülitler	24
2.5.2. Glomerulonefritler (GN)	27
2.5.3. Behçet Hastalığı	28
2.5.4. Artrit	28
2.5.5. Osteoporoz	30
2.6. AAA ve Amiloidoz	30
2.6.1. Patogenez	30
2.6.2. Amiloidoz Gelişiminde Risk Faktörleri	31

	Sayfa
2.6.3. Klinik	32
2.6.4. Tanı	33
2.6.5. Ayırıcı Tanı	34
2.6.6. Tedavi	34
2.7. AAA Tedavisi ve Prognuzu	35
2.7.1. Kolşisin	35
Farmakokinetik ve Etki Mekanizması	35
Doz	36
Yan Etkiler	36
Teratojenite ve Fertilite	37
İlaç Etkileşimleri	37
İzlem	37
Tedavi Yanıtı	37
Atak Sırasında Tedavi	38
2.7.2. Kolşisin Dışı Tedaviler	38
2.7.3. Prognoz	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Gereç	40
3.1.1. Hasta Grubu	40
3.1.2. Gen Analiz Çalışması	41
3.1.3. Çalışmada Kullanılan Malzemeler	42
3.1.4. Çalışmada Kullanılan Laboratuar Gereçleri	43
3.2. Yöntem	44
3.2.1. Genotip Belirlenmesi	44
Genomik DNA İzolasyonu	44
Çoklu-PCR Amplifikasyonu	44
Reverse- Hibridizasyon Yöntemi	45
Sonuçların Yorumlanması	46
3.2.2. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	47
4.1. Yandaş Hastalıklar Açısından Sonuçlar	52

	Sayfa
4.2. Ateş	57
4.3. Karın Ağrısı	58
4.4. Acil Servis Başvuruları	60
5. TARTIŞMA	85
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	96
KAYNAKLAR	98

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
Anti TNF	Anti-tümör Nekroz Faktör
ARA	Akut Romatizmal Ateş
AS	Ankilozan Spondilit
ASC	Speck-Like Protein
ASO	Anti-Streptolisin O
BH	Behçet hastalığı
CIAS1 geni	Soğuk ile İndüklenen Otoinflamatuvar Sendrom Geni
CINCA	Kronik İnfantil Nörolojik ve Artiküler
EBE	Erizipel benzeri Eritem
EMG	Elektro Miyografi
FCAS	Familyal Soğuk Ürtiker Sendromu
GN	Glomerulonefrit
HIDS	Hiperimmünoglobulinemi D ve Periyodik Sendrom
HPAS	Hereditör Periyodik Ateş Sendromları
HSP	Henoch-Schonlein Purpurası
IFN	İnterferon
Ig	İmmunglobulin
IL-1	İnterlökin-1
ikBH	İnkomplet BH
Kb	kilobaz
kBH	Komplet Behçet
KMD	Kemik Mineral Dansitesi
KS	Kortikosteroidler
MEFV	Mediterranean Fever
MVK	Mevalonat Kinaz

MWS	Muckle-Wells Sendromu
NF-KB	Nükleer Faktör Kappa B
NOMID	Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık
NSAİİ	Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
OD	Otozomal Dominant
OR	Otozomal Resesif
PAN	Poliarteritis nodoza
PFAPA	Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenopathy
SAA	Serum Amyloid A
SpA	Spondilartropatiler
UFM	Uzamış Febril Miyalji

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Sheba Medical Center tanı kriterleri	19
3.1. FMF Strip Assay ile çalışılan mutasyonlar	42
3.2. FMF Strip Assay için PCR ve hibridizasyon solusyonları	43
3.3. Çalışmada Kullanılan Laboratuvar Gereçleri	43
3.4. Revers hibridizasyonda genotiplendirme	46
4.1. Yaş ve cinsiyete göre 156 olgunun dağılımı	47
4.2. Olguların yaş, başlangıç ve tanı yaşları	47
4.3. Hastalığın belirtilerinin ilk ortaya çıktığı yaş aralıkları	48
4.4. Hastaların tanı aldıkları yaş aralıkları	48
4.5. Hastalık şiddet skorlamasına göre dağılım	48
4.6. 156 olgunun AAA gen mutasyonları ve oranları	49
4.7. Mutasyon saptanan ve saptanmayan olguların başlangıç ve tanı yaşları	50
4.8. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların başlangıç ve tanı yaşları	50
4.9. Mutasyon pozitif ve negatif olguların hastalık şiddet skorlamasına göre dağılımı	51
4.10. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların hastalık şiddet skorlamasına göre dağılımı	52
4.11. Olgulara eşlik eden hastalıklar	53
4.12. Mutasyon saptanan ve saptanmayan olgulara eşlik eden hastalıklar	54
4.13. M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu ve diğer mutasyonlu olgulara eşlik eden hastalıklar	55
4.14. Olguların AAA tanısı öncesi yanlış tanıları	56
4.15. Ateşin ilk defa görüldüğü yaş aralıkları	57
4.16. Ateşin süresinin olgu sayısına göre karşılaştırılması	57
4.17. Karın ağrısının ilk defa görüldüğü yaş aralıkları	59
4.18. Olgularda karın ağrısının süresi	59
4.19. Acil serviste konulan tanılar	60
4.20. Acil serviste yapılan operasyonlar	61

4.21. Mutasyon saptanan ve saptanmayan olgulara acil serviste konulan tanılar	61
4.22. M694V homozigot-heterozigot mutasyon ve M694V homozigot-heterozigot dışı mutasyonlu olguların acilde konulan tanıları	62
4.23. Yan ağrısının başlangıç yaş aralıkları	63
4.24. Olguların yan ağrı atak sayısı	63
4.25. Yan ağrısı nedeniyle konulan tanılar	64
4.26. Eklem tutulum bölgeleri	66
4.27. Çalışmadaki artritli olgularda artrit süresinin dağılımı	66
4.28. Hastaların artralji ve artritte kullandığı ilaçlar	67
4.29. Mutasyon saptanan ve saptanmayan olguların eklem tutulum dağılımı	68
4.30. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların eklem tutulum dağılımı	69
4.31. Olgularda EBE'nin ilişkilendirildiği faktörler	70
4.32. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında AAA sıklığı	71
4.33. Mutasyon saptanan ve saptanmayan AAA'lı olguların aile bireyleri arasında AAA sıklığı	72
4.34. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların aile bireyleri arasında AAA sıklığı	73
4.35. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında Behçet Hastalığı sıklığı	74
4.36. Mutasyon saptanan ve saptanmayan olguların aile bireyleri arasında Behçet Hastalığı sıklığı	74
4.37. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların Ailelerinde Behçet Hastalığı sıklığı	75
4.38. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında Ankilozan Spondilit Sıklığı	75
4.39. Mutasyon saptanan ve saptanmayan AAA'lı olguların aile bireyleri arasında AS sıklığı	76
4.40. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların ailelerinde AS sıklığı	76

4.41. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında Sedef/sedef artrit sıklığı	77
4.42. Mutasyon saptanan ve saptanmayan AAA'lı olguların aile bireyleri arasında Sedef/sedef artrit sıklığı	77
4.43. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların ailesinde Sedef/sedef artrit sıklığı	78
4.44. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında Romatoid artrit sıklığı	78
4.45. Mutasyon saptanan ve saptanmayan AAA'lı olguların aile bireyleri arasında Romatoid artrit sıklığı	79
4.46. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların ailesinde Romatoid artrit sıklığı	79
4.47. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında İnflamatuvar Barsak Hastalığı sıklığı	80
4.48. Mutasyon saptanan ve saptanmayan AAA'lı olguların aile bireyleri arasında İnflamatuvar Barsak Hastalığı sıklığı	80
4.49. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların ailesinde İnflamatuvar Barsak Hastalığı sıklığı	81
4.50. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında Amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları görülme sıklığı	81
4.51. Mutasyon saptanan ve saptanmayan AAA'lı olguların aile bireyleri arasında Amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları görülme sıklığı	82
4.52. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların ailesinde amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları sıklığı	83
4.53. Olgularda klinik bulguların sıklığı	84

1. GİRİŞ

Son yıllarda, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA, familyal Mediterranean fever: FMF)'nin de dahil olduğu, tekrarlayan inflamatuvar ataklarla seyreden ve kalıtsal özellik gösteren bir grup hastalığın 'Otoinflamatuvar hastalıklar' başlığı altında toplanması kabul görmüştür. Bu hastalıkların ortak özellikleri ailevi geçiş göstermeleri, spontan inflamatuvar ataklarla seyretmeleri ve otoimmün hastalıklarda gözlenen yüksek titreli otoantikörlerin ve antijene özgül T hücrelerinin bu hastalarda saptanamamasıdır. AAA, tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) gibi herediter periyodik ateş sendromları (HPAS) yanında familyal ürtikeryal sendromlar, bir kompleman sistemi bozukluğu olan herediter anjiödem ve granulomatoz bir hastalık olan Blau Sendromu da herediter otoinflamatuvar hastalıklar grubuna dahil edilmiştir (1-5). AAA, HPAS içinde ilk tanımlanmış olanıdır. Otozomal resesif (OR) geçiş gösteren bu hastalıkta, pyrin/marenostrin proteinini kodlayan 16. kromozomdaki MEFV (Mediterranean FeVer) geni mutasyonları rol oynamaktadır. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz bölgesi ülkelerinde MEFV geni taşıyıcısı sıklığının genel popülasyonda 1/5 oranında olması, bu hastalığın bu ülkelerde sık görülmesine, aile öyküsü olmadan da ortaya çıkmasına neden olmaktadır (1-3).

AAA hastalığı binlerce yıldır Anadolu, Kafkaslar ve Ortadoğu'da varolmasına karşın 1945 yılına kadar bağımsız bir klinik antite olarak tanımlanmamıştır. Ülkemizde de 1946 yılından başlayarak tıbbi literatüre girmiştir. 1950'lerde AA tipi amiloidoza yol açtığı anlaşılmıştır. 1972'de kolşisin ile tedavi edilebileceği keşfedilmiştir. 1997 yılında MEFV geni ve bu gen tarafından kodlanan proteinin (pyrin/marenostrin) bağımsız iki ayrı grup tarafından eşzamanlı olarak keşfiyle de önemli bir hastalık haline gelmiştir (6). 1992'de AAA geninin 16. kromozomda lokalize olduğu saptandı (7). Türkiye'de AAA hastalığının görülme sıklığı % 0,1 ve gen taşıyıcılık oranı % 20 dir (8,9).

Bugüne dek MEFV geninde yaklaşık 140 mutasyon bildirilmiştir. Bunların büyük çoğunluğu onuncu ekzonda ve ikinci ekzonda yer almaktadır. M694V, birçok etnik grupta en sık görülen mutasyon olarak saptanmıştır (1,3,4,10).

AAA birçok etnik grupta görülmekle birlikte; Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermenilerde sıktır (11–14). Özen ve ark. nin saha çalışmasında Türkiye’de AAA prevalansı 1:1075 bulunmuştur (8).

Belirtiler hastaların % 60’ında 10 yaşından önce, % 80-90’ında 20 yaşından önce başlar. Erkek: kadın oranı 1,5–2.0:1.0’dır (11). Ataklar sıklıkla 12–72 saat sürer. Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38,0 C’nin üzerine çıkması beklenir. Hastaların % 90’ında ateşli karın ağrısı görülür (11). Sıklıkla dışkılama sıklığı değişmez veya kabızlık olur, ancak atakların % 10-20’sinde ishal gözlenir. Splenomegali değişik serilerde % 10–60 sıklığında rapor edilmiştir (15).

Vakaların % 40’ında göğüs tutulumu olur (11). Genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür. Konstriktif perikardit, kardiyak tamponad nadirdir (15). Eklem tutulumu hastaların % 75’inde görülür (11,16). Sekelsiz düzelme AAA artritinde kuraldır. Türk çocukların % 15’inde hastalık artrit ataklarıyla başlar (17–20). Bazı olgularda diğer bulgular gelişene kadar, yılarca tek başına artrit atakları görülebilir (21). Uzamış febril miyalji (UFM); 6 haftayı bulan, diğer belirti ve bulguların aksine kolşisinle önlenemeyen ve non steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)’ a yanıt vermeyen miyaljidir. Hastalar prednisolon tedavisinden yarar görürler (11,22). Birçok deri bulgusu tanımlanmıştır. Ancak erizipel benzeri eritem (EBE) hastalığa özgüdür. Poliarteritis nodoza (PAN), Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve değişik formlardaki glomerülonefritler (GN) AAA’nde görülebilir (23–27). Behçet hastalığı ve AAA birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. AAA’nin en ciddi bulgusu amiloid A protein birikimiyle ortaya çıkan AA tipi amiloidozdur. En önemli klinik bulgusu nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğidir (25). Öte yandan ülkemizden yapılan başka bir bildiride AAA’nde amiloidoz riski % 7 olarak belirtilmiştir (28). Tanı proteinüri saptanan ve nefritik idrar sediment örneği olmayan AAA hastasında yapılan böbrek biyopsisi ile konulur. Duyarlılık renal biyopside % 88, rektal biyopside % 60–80, gingival biyopside % 19’dur (29).

Atak döneminde fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yükselir, atak sona erince düzeyleri normale döner (11,30–33). Ancak hastaların % 25’inde ataklar arası dönemde de akut faz yanıtı devam edebilir (34).

Genellikle idrar analizi amiloidozu olmayan hastalarda normaldir. Atak döneminde proteinüri ortaya çıkabilir. Amiloidoz durumunda proteinüri aşık olur, nefrotik düzeye ulaşabilir. Vakaların çok az bir kısmı izole hematüri ile başvurabilir (15). Sinovial sıvı bulanıktır; 100000/mm³ düzeyine ulaşan beyaz küre görülebilir, çoğunluğu polimorfonükleer hücrelerdir (11).

AAA tanısı klinik verilere dayanılarak konulur. Bu amaçla Tel-Hashomer ve Sheba Medical Center AAA kriterleri kullanılabilir. Tel-Hashomer tanı kriterlerinde majör ve minör kriterler belirlenmiştir. 2'den fazla majör kriter veya 1 majör + 2 minör kriter ile kesin tanı konulur; 1 majör + 1 minör kriter varlığında ise AAA tanısı muhtemeldir (35,36).

Hastalığın bugün için bilinen tek tedavisi kolşisinidir. Kolşisin hem atakların ortaya çıkmasını, hem de amiloidoz gelişmesini önler (37,38). Kolşisinin antiinflamatuvar etkisinin mikrotübüllere olan doğrudan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kolşisinin temel etkisi nötrofiller üzerinedir (39,40). İlacın en çok görülen yan etkisi ishaldir (41). Hematolojik yan etkiler oldukça nadirdir (42).

Öteden beri genotip-fenotip ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar arasında hem ülke içinde hemde ülkeler arasında bir paralellik yok gibidir.

Biz bu çalışmada; AAA hastalığı tanısı ile kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların retrospektif olarak yaş, cins dağılımı, epidemiyolojik özellikleri, AAA hastalarının sahip olduğu gen mutasyonları, bu mutasyonların hastalığın fenotipi üzerindeki etkilerinin olup olmadığı, bu hastalığa sahip bireylerin diğer romatolojik hastalıklarla birlikteliğinin araştırılması ve organ tutulumlarının değerlendirilmesi planlandı.

Kliniğimizde 1998–2010 yılları arasında takip edilmiş genetik analizle gen mutasyonları saptanan erkek ve kadın AAA hastalarının organ tutulumları ve şiddeti belirlenerek, Tel Hashomer kriterlerine göre hafif, orta ve şiddetli hastalık tayininin yapılması ve uygulanmış tedavilerle olguların karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HPAS

Son yıllarda AAA'nin de dahil olduğu, tekrarlayan inflamatuvar ataklarla seyreden ve kalıtsal özellik gösteren bir grup hastalık 'Otoinflamatuvar hastalıklar' başlığı altında toplanmaktadır. Bu hastalıkların en önemli ortak özellikleri ailevi geçiş göstermeleri, spontan inflamatuvar ataklarla seyretmeleri ve otoimmün hastalıklarda gözlenen yüksek titreli otoantikörlerin ve antijene özgül T hücrelerinin bu hastalarda saptanamamasıdır. İnflamatuvar ataklar çoğunlukla ateş yükselmesine yol açmaktadır. AAA, tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom gibi HPAS yanında familial ürtikeryal sendromlar, bir kompleman sistemi bozukluğu olan herediter anjioödem ve granulomatoz bir hastalık olan Blau Sendromu da herediter otoinflamatuvar hastalıklar grubuna dahil edilmiştir. Son zamanlarda kompleks bir kalıtım özelliği gösteren Behçet Hastalığı, İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve kazanılmış bir hastalık olan PFAPA Sendromunu (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenopati)'da otoinflamatuvar hastalık sınıflamasına dahil etmek eğilimi oluşmuştur. Otoinflamatuvar hastalıklar kategorisinde yer alan HPAS aşağıda özetlenmiştir (1–5).

HPAS

- 1- Ailevi akdeniz ateşi (AAA)
- 2- Hiperimmünoglobulinemi D ve Periyodik Sendrom (HIDS)
- 3-Tümör Nekroz Faktör Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)
- 4- Familial Soğuk Otoinflamatuvar Sendromu (FCAS)
- 5- Muckle-Wells Sendromu (MWS)
- 6- Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom / neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (CINCA/NOMID)

2.1.1. AAA

HPAS içinde ilk tanımlanmış olanıdır. Otozomal resesif (OR) geçiş gösteren bu hastalıkta, pyrin-marenostin proteinini kodlayan 16. kromozomdaki MEFV gen mutasyonları rol oynamaktadır. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz bölgesi ülkelerinde MEFV geni taşıyıcısı sıklığının genel popülasyonda 1/5 oranında olması, bu hastalığın bu ülkelerde sık görülmesine neden olmakta, aile öyküsü olmaksızın da ortaya çıkmasını sağlamaktadır (1–3).

2.1.2. HIDS

HIDS ilk kez Hollanda'da tanımlanmıştır. Hastalık genellikle yeni doğan döneminde başlar. İnflamatuvar ataklar 4–8 haftada bir gelir ve tipik olarak 7 gün sürer. Ateşle birlikte karın ağrısı, diyare, kusma, nondestrüktif artrit, cilt döküntüleri ve ağrılı servikal lenfadenopatiler görülür. Hastalık OR geçiş gösterir. HIDS'ten sorumlu genetik bozukluk mevalonat kinaz (MVK) enziminde orta derecede bir yetmezliğe neden olan MVK gen mutasyonlarıdır. Bu gen 12. kromozomda yer alır. MVK enzimi kolesterol sentez yolunda mevalonatin, mevalonat fosfata dönüşümünü sağlayan enzimdir. HIDS'te, MVK enziminde kısmi yetersizlik vardır ve buna bağlı olarak mevalonat yolunda isoprenoid ürünleri yeterince yapılamaz. Bu durum interlökin-1 (IL-1) beta sekresyonunu arttırarak inflamasyona neden olur. HIDS hastalarında serum Ig D yüksekliğinin nedeni tam olarak anlaşılammıştır fakat yüksek Ig D'nin proinflamatuvar sitokin salgılanmasını arttırdığı kabul edilmektedir. Kesin tanı lenfositlerde MVK enzim eksikliğinin gösterilmesi veya atak esnasında idrarda mevalonat atılımının saptanması ile konabilir. HIDS ataklarının tedavisinde NSAİİ etkisizdir, kortikosteroidler (KS) bazen etkili olabilir, profilaktik kolşisin atakların oluşmasını engelleyemez. Son zamanlarda anti-tümör nekroz faktör (anti TNF) ilaçlar denenmektedir (43–48).

2.1.3. TRAPS

TRAPS, TNF reseptörü süperfamilyasından tip 1A'nın mutasyonuna bağlı olarak gerçekleşen otozomal dominant (OD) bir hastalık olup, ilk kez Avrupa kökenli ailelerde bildirilmiştir. TRAPS ataklarının süresi 5 gün- 3 hf arasında değişebilir. Hastaların 2/3'ünde; gövde veya ekstremitelerinde ürtikeryal raş, plak tarzında veya migratuar özellikte eritem görülebilir. Hastalığın tipik bulguları arasında periorbital ödem ve migratuar miyaljiler sayılabilir. Amiloidoz gelişme riski % 10 olarak bildirilmiştir. TRAPS ataklarının engellenmesinde kolşisin etkisizdir. KS'ler atak başlangıcında kullanılırsa atak şiddetini ve süresini azaltabilir. TNF inhibitörleri ümit vericidir. Etanersept TNFR SF1B reseptör-Ig füzyon proteini olup, etkisini normal çözünür TNF reseptörünü taklit ederek gösterir (1,49,50).

2.1.4. Kriopyrinopatiler

Bu hastalıkların ortak özellikleri ürtiker veya ürtiker benzeri cilt lezyonları ile seyretmeleridir. Bu gruba Muckle-Wells Sendromu (MWS), Familial Soğuk Ürtiker

Sendromu (FCAS) ve Kronik infantil nörolojik ve artiküler (CINCA) veya neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID) dahildir. Bu üç sendrom farklı hastalıklar olarak kabul edilmekle birlikte, her üçü de CIAS1 geni (soğuk ile indüklenen otoinflamatuvar sendrom geni) mutasyonları ile ilişkili olduğundan, aynı grup altında incelenmektedirler.

MWS

İlk defa 1962 yılında bir ailenin fertlerinde titreme, halsizlik, ekstremitelerin distalinde ve büyük eklemlerde ağrı, yaygın ürtikeryal döküntü belirtileriyle tanımlanmıştır. Bu olgularda, zaman içinde gelişen sinir tipi işitme kaybı ve amiloid nefropati de gözlenmiştir. Daha sonraları Kuzey Avrupa ülkelerinden sporodik olgular bildirilmiştir. MWS OD geçiş gösterir. Ürtiker atakları hem sıcakta, hem de soğukta gelişebilir. Ürtiklerden başka konjunktivit ve artrit atakları olabilir. Ataklar 24–48 saat sürer. Başlangıç genellikle adolesan dönemde olur.

FCAS

Familiyal soğuk ürtikeri; soğukla uyarılan ateş, ürtikeryal raş, artralji ve konjunktivit ile karakterize olup, ataklarda titreme ve terleme, baş ağrısı ve bulantı da görülebilir. Ataklar 24 saatten kısa sürer. Başlangıç semptomları genellikle yaşamın ilk 6 ayında görülür. Ataklar esnasında poliartralji yakınmaları olur. Ataklarda lökositoz, ESR yüksekliği, CRP ve SAA artışı olur. Hastalık OD geçişlidir.

CINCA veya NOMID

Neonatal başlangıçlı ve daha ağır seyirli bir hastalıktır. Neonatal diffüz ürtikeryal eritem ile birlikte nörolojik ve artiküler bulguları da vardır. OD geçiş gösterir. Kronik aseptik menenjitte bağlı baş ağrıları olabilir. BOS sterildir fakat nötrofil artışı vardır. Konvulsiyon, spastisite ve motor defisitler görülebilir, mental retardasyon gelişir. Artralji, artrit ve hatta destrüktif artrit olabilir. Patella hipertrofisi tipiktir. Konjunktivit, üveit, papillit ve optik atrofi şeklinde oküler tutulum olabilir. İki taraflı progresif sensörinöral işitme kaybı gelişebilir.

MWS, FCAS ve CINCA sendromlarının her üçünde de CIAS1 geninin kodladığı cryopyrin/PYAF1/NALP3 proteininde mutasyonlar söz konusudur. Bu güne dek 50 civarında CIAS1 mutasyonu tanımlanmıştır. Cryopyrin, pyrin familyasına dahil olan ve N terminal bölgesinde 90 aminoasitlik bir pyrin domaini

içeren bir proteindir. Cryopyrin gibi pyrin de ASC ile bağlanıp etkileşime girerek ASC'ye bağımlı apoptozu, NFkB sinyalizasyonunu ve prokaspaz-1 aktivasyonunu düzenler ve bununla ilişkili olarak IL-1 betanın işlenmesini ve salgılanmasını etkiler.

Bu üç hastalığın etkin bir tedavisi yoktur. Kolşisin bazen MWS'de artropati üzerine kısmen etkili olabilir. İntermittan veya devamlı KS tedavisi kullanılırsa da pek etkili değildir (1,50).

2.2. AAA'nın Tarihçesi

AAA hastalığı tipik ve gürültülü bir klinik tabloya yol açmasına ve binlerce yıldır Anadolu, Kafkaslar ve Ortadoğuda varolmasına karşın 1945 yılına kadar bağımsız bir antite olarak tanımlanmamıştır. Bu tarihte S. Siegal'ın yayınladığı 5 hastanın verileri AAA'in başlı başına bir hastalık olduğunu göstermiştir (51). Reimann periodic peritonitin ilk tanımlanmasının 1629 yılında ünlü İngiliz yazar John Aubrey'nin kendi hastalığını da anlattığı 'Brief Lives' kitabına kadar geri götürmektedir (52). AAA ile uyumlu ilk vaka sunumunun 1908'de iki New York'lu hekim T. C. Janeway (1872-1917) ve H. O. Mosenthal tarafından yayımlandığı genel kabul görmüştür. Yazarlar 16 yaşındaki Yahudi genç kız hastalarında süt çocukluğu çağından başlayarak yaklaşık ayda bir kez yineleyen karın ve göğüs ağrısı ile birlikte 40 C'ye varan ateş tanımlamaktaydılar. Bu yazıda yazarlar atak öncesi (prodrom) dönem belirtileri ve ardından gelen şiddetli ağrı ve ateş ile birlikte lökositozu rapor etmişlerdir. R. A. Cooke 1933'de aynı hastayı 1916 yılından sonra izlediğini ve süt ve süt ürünlerinden arınmış diyetle atakların kaybolduğunu bildirmiştir (51,52).

Reimann Lübnan'da yaşayan hekimlerin benzer tabloyu 'Ermeni Hastalığı' adıyla yıllardır bildiklerini fakat yayınlama gereği duymadıklarını gözlemiştir (52).

Siegal'ın 1945'deki yayınından 1 yıl sonra Dr. Abrevaya Marmaralı söz konusu yazıya atıf yaparak 'Garip Bir Karın Sendromu' başlığı ile İstanbul'da izlediği AAA hastasını Tıp Cemiyeti Mecmuası'nda yayınlamıştır (53).

AAA hastalığının 1945 yılından sonraki seyri 3 döneme ayrılabilir:

1. 1945-1972: Hastalığın tanınmasından kolşisin tedavide etkinliğinin kanıtlanmasına kadar geçen dönem.

2. 1972-1997: Kolşisinden hastalık geninin tanımlanmasına kadar geçen dönem.

3. 1997'den günümüze: Hastalık geninin bulunmasını izleyen dönem.

1945–1972 arası dönemde önem ve tarihi sıralama açısından en kayda değer gelişme Mamou ve Cattan’ın Kuzey Afrika kökenli Musevi hastalarda yaptıkları gözlemlere dayanarak AAA komplikasyonu olan AA tipi (sekonder tip) amiloidozu saptamalarıdır (53). Aynı yıllarda İsrail’deki hekimler hastalığın klinik özelliklerini ve OR geçişini belgelemişlerdir (54).

2.2.1. Kolşisin ve Tarihçesi

S. E. Goldfinger’in gut hastalığı olan bir hastasında kolşisin kullanması ve hastanın bu ilaçtan hem eklem yakınmaları hem de yıllardır olan karın ağrısı atakları açısından yararlandığını bildirmesi o güne kadar tedavisi olmayan AAA hastalığında yeni bir ufuk açtı (55). Kolşisin daha önceleri denenmiş fakat etkinliği farkedilmeden tedavi sonlandırılmıştı, bundan dolayı 1972 öncesi dönemdeki kimi yazılarda etkisiz ilaçlar arasında sayılmaktaydı (11). Goldfinger’in dönüm noktası haline gelen gözlemini izleyen birkaç yıl içinde kolşisininin hem atakların gelmesini hem de amiloidozun gelişmesini engellediğini ve amiloidozu duraklatıp gerilemesini sağladığını kanıtlayan çalışmalar yayınlandı (38,56).

Kolşisin safran bitkisinin (*colchicum autumnale*) köklerinden elde edilen doğal bir alkaloittir. AAA hastalığı gibi kolşisinde Kafkasya ve Anadolu kökenli bir ilaçtır. ‘Colchicum’ ismi Gürcistan’daki Colchis vadisinden gelmektedir. Tarihte ilaç olarak kullanıldığına dair ilk kayıt Bizans hekimi Tralles’li (bugünkü Aydın ili) Aleksander’in (525–605) eklem kaynaklı ağrılarda yararlı etkisini bildirmesidir (57).

2.2.2. AAA Patogenezi

Siegal hastalık patogenezinde alerjinin rolü olabileceğini düşünmüştü, Janeway ve Mosenthal de beslenmeyle olası ilişkiye ağırlık vermişlerdi. 1960’larda adrenerjik sistemle olası ilişkiye dayanarak meteraminol enjeksiyonuyla akut atakların provoke edilebildiği rapor edilmiştir. Daha sonra Matzner ve ark. nın yaptıkları araştırmalarla serozal sıvılarda kompleman C5a inhibitör eksikliği saptanmasıyla yeni bir öneri geliştirildi (58). Bu görüşe göre serazolarda C5a inhibitör eksikliği nedeniyle nötrofillerin kemotaksisi engellenemiyor ve hastalığın temel özelliği olan serozitis meydana geliyordu.

1992 de AAA geninin 16.kromozomda lokalize olduğu saptandı (7). Bu keşifi izleyen 5 yıl içinde iki ayrı grup genin tam lokalizasyonunu ve kodlayacağı amino asit sıralamasını 1997 yılında eş zamanlı olarak yayınladılar (59,60). AAA

hastalığının tarihinde çok önemli bir dönüm noktası olan bu keşif ile hem o güne kadar varlığı bilinmeyen bir proteinin (pyrin/marenostrin) varlığı anlaşıldı hem de birkaç yıl sonra ‘otoinflamatuvar hastalıklar’ adıyla bir araya getirilecek olan yeni bir hastalıklar grubunun temelleri atılmış oldu.

2.2.3. Pyrin/Marenostrin

AAA hastalık geni Amerikalı ve İsrail’li bir grup ile çoğu Fransız ve bir Türk araştırmacıdan oluşan diğer bir grup tarafından eş zamanlı olarak bulundu. Bu iki grup keşiflerini 1997 de Kudüs’de yapılan 1. Uluslararası AAA hastalığı konferansında sundular. Gene MEFV adı verildi. Araştırmacılar başlıca mutasyonları da belgelediler; Bu mutasyonlar hala en sık rastlanan ve klinik olarak en önemli mutasyonlar olarak değerlendirilmektedirler. Amerika-İsrail grubu gen tarafından kodlanan proteine ateşten esinlenerek ‘pyrin’ ismini verdiler, Fransız ağırlıklı grup ise Akdeniz’e Romalıların verdikleri ‘Mare-nostrum’ (bizim denizimiz) isminden hareketle ‘marenostrin’ adını verdiler (61).

1990’lı yılların sonunda ilk kez hastalığın ülkemizdeki prevalansı ve taşıyıcılık oranları da saptandı. Türkiyede AAA hastalığının görülme sıklığı % 0.1 ve gen taşıyıcılık oranı %20 dir (8,9).

2.3. AAA’nın Genetiği ve Patogenezi

AAA’nın OR geçişli bir hastalık olduğu 1960’lı yıllardan beri bilinmektedir. 1997 yılında pozisyonel klonlama ile internasyonal AAA konsorsiyumu 16. kromozomda (16p) AAA’dan sorumlu genin yer aldığı bölgenin belirlendiğini açıkladı. Zaman içinde AAA’nın sık görüldüğü populasyonlarda (Yahudiler, Ermeniler, Araplar, Türkler) en sık görülen mutasyonlar ortaya konmuştur (1,4).

MEFV geni 16. kromozomun 15 kb’lık genomik DNA sını kapsayan bir bölgede yer alır ve 10 ekzon içermektedir. Bu genin kodladığı 3,7 kb’lik transkriptin oluşturduğu protein ürünü olan pyrin-marenostrin 781 aminoasit uzunluğundadır. Pyrin’nin N-terminalinin ilk 92 aminoasitlik bölgesinde yer alan bir motife ‘ pyrin domaini’ adı verilmiştir. Bu motif, son zamanlarda klonlanan bazı proteinlerin yapısında da yer almaktadır. Pyrin domainin görevi, sitokin aktivasyonunda ve apoptozun regulasyonunda rol oynayan proteinlerin etkileşimini kolaylaştırmaktır (5,62).

Bugüne dek MEFV geninde yaklaşık 140 mutasyon bildirilmiştir (3,10). Bunların büyük çoğunluğu 10. ekzonda ve 2. ekzonda yer almaktadır. 10. ekzonda ilk tanımlanan ve hastalıkla ilişkili olduğu kanıtlanmış 4 önemli mutasyon tek nükleotid değişimine bağlı olup, pyrin'in B30.2 domanininde yer almaktadır. Bunlardan 2 si 694. aminoasidi etkilemektedir. M694V ve M694I mutasyonlarında 694. amino asitde sırasıyla methionin yerine valin ya da izolösin değişimi söz konusudur. Diğer 2 mutasyon 680. aminoasitte methionin yerine izolösin geçmesi (M680I) veya 726. aminoasitte valin yerine alanin geçmesi (V726A) ile gerçekleşmektedir. M694V, birçok etnik grupta en sık görülen mutasyon olarak saptanmıştır. AAA mutasyonlarının büyük çoğunluğu tek nükleotid değişimi sonucu aminoasit değişikliği oluşmasına bağlıdır. Sadece 10. ekzonda yer alan bir nonsens mutasyon ve 2. ekzonda yer alan bir frame shift (çerçeve kayması) mutasyonu pyrin proteininde trunkasyona neden olmaktadır. 2. ekzonda yer alan, 148. aminoasitte glutamik asit yerine glutamin geçmesiyle gerçekleşen E148Q mutasyonu Akdeniz toplumlarında sık görülen bir varyant olup, non patojen olduğu düşünülmektedir. Ancak homozigot E148Q taşıyıcılarında AAA'in klinik bulguları görülebilmektedir. E148Q kompleks alleli taşıyıcılığı, tek başına E148Q mutasyonu taşıyıcılığından daha ağır seyirli fenotiple ilişkili bulunmuştur. Örneğin bazı çalışmalarda V726A-E148Q kompleks allelinin amiloidoz için risk oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca M694I-E148Q kompleks alleli taşıyıcılığının dominant geçişli tipik AAA hastalığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Benzer şekilde 694. kodon delesyonunun da dominant geçişli hastalığa neden olduğu öne sürülmüştür (1,3,4,10).

En sık görülen M694V homozigot mutasyonunun Yahudi, Arap, Ermeni popülasyonlarında sistemik amiloidoz gelişme riskini arttırdığı gözlenmiştir. Türklerde diğer mutasyonlarla birlikte de amiloidoz görülebileceği bildirilmiştir. M694V homozigotluğunun erken başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit ve erizipeloid eritem riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (63,64).

Daniels ve arkadaşları 1995'te AAA gen frekansını İsraildeki çeşitli etnik grupları inceleyerek hesaplamışlardır. Heterozigot frekansı Libya sub grubunda 4,9'da 1, diğer kuzey Afrika ülkelerinde 6,4'te 1, Irak kökenlilerde 13,3'te 1, Askhenazi grubunda 11,4'te 1, diğer etnik gruplarında 29,4'te 1 olarak hesaplanmıştır. Yahudi ve Arap kökenlilerde yapılan bir çalışmada (Gersoni-

Barusch, 2001) en sık görülen 5 AAA mutasyonunun (M680I, M694V, V726A, E148Q ve M694I) AAA kromozomlarında % 91 oranında bulunduğunu göstermişlerdir. Türkiye’den Yılmaz ve arkadaşları (2001) ise aynı mutasyonların MEFV allellerinin % 67,7’sinde göstermişler ve M694V mutasyonunun % 51,6 allelde bulunduğunun ortaya koymuşlardır. Gersoni-Barusch’un çalışmasına göre en önemli 4 mutasyon (M680I, M694V, V726A, E148Q) Askhenazi Yahudilerinde 1:4.5, Fas Yahudilerinde 1:4.7, Irak Yahudilerinde 1:3.5, Müslüman Araplarda 1:4.3 oranında bulunmuştur. Düşük penetranslı E148Q ve V726A mutasyonlarının asemptomatik hastalarda genetik tanıyla ortaya konabildiği gösterilmiştir. İki MEFV mutasyonu taşıyıp AAA bulguları eksprese olmayan hastalar (Fenotip III) Askhenazi Yahudilerinde 300’de 1 oranında, Irak Yahudilerinde 25’te 1 oranında gösterilmiş olup; bu oranlar bu etnik gruplardaki aşikar AAA oranına göre 40–240 kat daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular, MEFV mutasyonu taşıyıp klinik belirti vermeyen çok sayıda bireyin var olduğunu göstermektedir (65–71).

Tek bir MEFV mutasyonu taşıyan, fakat hastalığı olmayan bireylerde de artmış akut faz cevabı olabilmektedir. Bu artmış inflamatuvar fenotipin Akdeniz toplumlarında MEFV mutasyon sıklığının yüksek oranda bulunmasına katkısı olabilir (1).

2.3.1. Patogenez

Pyrin/marenostrin’in 92 aminoasitlik N-terminal parçasının, normal pyrin fonksiyonunda ve AAA ataklarında önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Pyrin domaini adı verilen bu N- terminal domaini; ölüm domainlerine, ölüm efektör domainlerine ve kaspaz toplanma domainlerine yapısal olarak benzemektedir. Bu dört domainin hepsinde 3 boyutlu yapısı homotipik protein/protein etkileşimlerine yol açar. Böylece ölüm domaini taşıyan proteinler, diğer bazı ölüm domainleri taşıyan proteinlerle etkileşime girebilir; ölüm efektör domaini taşıyan proteinlerde diğer ölüm efektör domaini taşıyan proteinlerle etkileşime girebilirler. Pyrinin ‘Pyrin’ domaini ASC (CARD içeren ve apoptoz ile ilişkili benek şeklinde ‘speck benzeri’ protein) denilen bir adaptör proteinin pyrin domaini ile spesifik olarak etkileşime girer. Pyrin ile ASC etkileşimi IL–1 beta sekresyonu, nükleer faktör kappa B (NF-KB) aktivasyonu ve apoptozun regülasyonunda rol oynar. ASC hem pyrin domainleri aracılığı ile pyrine bağlanır, hem de CARD-CARD bağlanması aracılığı

ile kaspaz-1'i (IL-1 beta dönüştürücü 'converting' enzim; ICE) oligomerize ederek ASC-kaspaz 1 etkileşimini sağlar. ASC-Kaspaz 1 etkileşimi sonucu kaspaz-1 aktive olarak IL-1beta prekürsörünün biyolojik olarak aktif olan ve ateş ve inflamasyondan sorumlu aktif IL-1 beta şekline dönüşmesini sağlar. Pysin aynı zamanda lökosit apoptozunda da rol oynar; NFkB aktivasyonunu düzenler. Pysin öncelikli olarak nötrofillerde, eozinofillerde ve sitokin ile aktive monositlerde eksprese olur. Pysin varyantlarının immün cevaplarda artışa yol açtığı kabul edilmektedir. Pysin IL-1 beta sekresyonu, NFkB aktivasyonu ve apoptoz üzerine etkileri sonucu inflamasyon ile ilgili çeşitli sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Ataklar esnasında belirgin, ataksız dönemlerde daha az belirgin olmak üzere akut faz reaktanları artış gösterir. İnflamasyon ile ilişkili mediyatörlerden TNF alfa, IL-6, IL-8, çözünür IL-2 reseptörü, p55TNF reseptörü ve p75TNF reseptörünün AAA atakları esnasında yükseldiği gösterilmiştir. Myeloid hücrelerde invitro MEFV ekspresyonunun IFN (interferon) alfa, IFN gamma ve TNF alfa gibi bazı sitokinlerle upregüle olduğu gözlenmiştir. Ancak AAA'da MEFV mutasyonuna bağlı olarak pysin defektif olması sonucu inflamasyona yatkınlığın arttığı ve hastaların proinflamatuvar bir seyir gösterdiği, ataklar sırasında inflamasyonun aşık bir hale geldiği kabul edilmektedir (1,4,5).

2.4. AAA'nın Kliniği ve Tanısı

AAA birçok etnik grupta görülmekle birlikte; Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermenilerde siktir (11-14). Son yıllarda artan epidemiyolojik veriler taşıyıcılık sıklığının Ermenilerde 1:7, Sefardim Yahudilerde 1:8-1:16 olduğunu göstermiştir (72,73). Aynı gruplarda prevalans 1:250-1:1000 arasında değişmektedir. Özen ve ark. nın saha çalışmasında Türkiye'de AAA prevalansı 1:1075 bulunmuştur (8). Mutasyonların çoğu missense mutasyondur, delesyon tipi mutasyonlarda gösterilmiştir (29,60,74-77). Belirtilen dört etnik grupta, AAA hastalarının % 85'inde dört mutasyon saptanmıştır (M694V, M680I, M694I, V726A) (69,78,79).

M694V en sık görülen mutasyondur, 694. pozisyonundaki metionin'in yerine valin bulunmaktadır. Özellikle Kuzey Afrika Yahudileri, Türkler, Ermeniler ve Araplarda siktir. V726A Ermeniler, Dürziler ve Askenazi Yahudilerde; M680I Ermenilerde, M694I Araplarda sık görülmektedir (80).

2.4.1. AAA'nın Klinik Özellikleri

Başlangıç Yaşı, Cinsiyet

Belirtiler hastaların % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında 20 yaşından önce başlar (11). Monozigotik ikizlerde hastalığın başlama yaşındaki yüksek konkordans, başlangıç yaşının çevresel değil genetik faktörler tarafından belirlendiğini düşündürmektedir (81). Belirtiler nadir olarak yaşamın ilk aylarından itibaren başlayabilir. Belirtilerin başlangıcı 40 yaşından sonra ise AAA tanısı oldukça şüphelidir. Erkek: kız oranı 1,5–2.0:1.0'dir. Atakları hafif şiddette olan hastalar daha geç yaşlarda tanı alırlar.

Ataklar sıklıkla 12–72 saat sürer. Bu süre artrit ve miyaljide daha uzundur. Atak sırasında ortaya çıkan belirti ve bulgular kişiler arası farklılık gösterir, aynı kişilerin farklı ataklarında ve aynı ailenin üyeleri arasındada farklılıklar vardır. Bazı klinik bulgular ataklar ile ilişkiliyken, egzersize bağlı miyalji gibi bulgular atak ile ilişkisiz olabilir.

Ateş

Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38,0 C'nin üzerine çıkması beklenir. Seyrek olarak hafif ateş veya ateşsiz ataklar gözlenir. Ateş tipik olarak aniden yükselir, bir süre plato çizer, ardından keskin bir düşme gözlenir. Tek başına tekrarlayan ateş AAA'nin veya diğer tekrarlayan ateşle seyreden hastalıklardan birinin belirtisi olabilir.

Karın Belirtileri

Hastaların %90'ında ateşli karın ağrısı görülür (11). Ağrı lokalize başlayabilir; ancak çabucak yaygınlaşır, seyrek olarak lokalize kalır. Hasta bu dönemde yatakta, hareketsiz kalmayı tercih eder, fleksiyon pozisyonunda kalır. Muayenede karın hassastır, irritasyon bulguları vardır. Sıklıkla dışkılama sıklığı değişmez veya kabızlık olur, ancak atakların % 10-20'sinde ishal gözlenir. Tanı güçlüğü durumunda hasta yatırılıp, izlenir. Bazen apendektomi yapılması gerekli olabilir (15).

Nadiren kronik abdominal hastalık görülür. Bu vakalarda asit, sklerozan peritonit saptanır. Splenomegali değişik serilerde % 10–60 sıklığında rapor edilmiştir. Splenomegali sıklıkla enflamasyona ikincildir, nadiren amiloidoza bağlıdır. Kolşisin kendisi (% 10–20) kronik diare ve karın ağrısına neden olabilir

Ayrıca terminal dönemde, gastrointestinal sistem amiloidozuna bağlı malabsorbsiyon nedeniyle düzeltilemeyen diyare gözlenebilir.

Akciğer Tutulumu

Vakaların % 40'ında plevral tutulumu olur (11). Genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür. Hasta sık, derin olmayan nefesler alır. Vakaların % 1'inden azında perikardit görülür. Konstriktif perikardit, tamponad nadirdir (15).

Eklem Tutulumu

Eklem tutulumu hastaların % 75'inde görülür (11,19). Genellikle kendiliğinden ortaya çıkar, bazen travma ve uzun süreli egzersiz bunu tetikleyebilir. Alt ekstremitenin büyük eklemlerini tutan monoartrit kısa sürelidir; kırmızı, ağrılı, sıcak eklemle karakterizedir. Vakaların % 5'inden azında diğer eklemler tutulur. Sakroileit, temporomandibular eklem tutulumu, boyun, bel ağrısı görülebilir (82). Tek başına artrit vakaların % 1'inde görülebilir. Sekelsiz düzelme AAA artritinde kuraldır, ancak kronik bir artritte kalça ve nadiren diğer eklemlerde kalıcı hasarlar nedeniyle eklem replasmanı gerekli olabileceği yazılmıştır. Bazı vakalarda sadece artralji gözlenebilir.

Kas Tutulumu

UFM son yıllarda tanımlanmıştır (15,22). Altı haftayı bulan, diğer belirti ve bulguların aksine kolşisinle önlenemeyen ve NSAİİ'lara yanıt vermeyen miyalji görülür. Hastalar prednisolon tedavisinden yarar görürler. Patogenezinde otoimmüitenin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Ig düzeyinde yükseklik, vaskülitik döküntü, nefrit eşlik ettiği bildirilmiştir. Hastalarda ayrıca egzersizle ortaya çıkan ve ateşin eşlik etmediği, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı; genel kas ağrısı; fibromiyaljiye eşdeğer diğer belirtiler (% 30) görülebilir. Kas enzimleri, elektromiyografi, kas biyopsileri normaldir (11,22).

Kolşisine bağlı miyopati özellikle azotemisi olan veya siklosporin kullanan hastalarda görülür. Kas enzimleri yükselir, elektromiyografide anormallikler (anormal spontan aktivite) vardır. Biyopside otofajik vaküoller ve lizozomların agregasyonu görülür.

Deri Tutulumu

Birçok deri bulgusu tanımlanmıştır. Ancak EBE hastalığa özgüdür. Diz altında ön yüzde veya ayak sırtında 10–15 cm çaplı ödemli, kızarıklık, ağrılı ve sıcak lezyonla karakterizedir.

Vaskülit

PAN, HSP, uzamış febril miyalji ve değişik formlardaki GN AAA'nde görülebilir (23–27). Behçet hastalığı ve AAA birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. Bu iki hastalık aynı coğrafi bölgelerde yoğunluk kazandığı için birlikteliği anlamlı bulmayan yazarlarda vardır. AAA'nde nadiren görülen üveit, episiklerit, eritema nodozum, büllöz lezyonlar ve aseptik menenjit aslında behçet hastalığının birer bulgusudur.

Amiloidoz

AAA'nın en ciddi bulgusu amiloid a protein birikimi ile ortaya çıkan AA tipi amiloidozdur. Bu proteinin karaciğerde üretilen ve bir akut faz proteini olan SAA'nın parçalanmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. AAA'nde amiloidoz böbrek, adrenal bezler, barsak, dalak, karaciğer ve daha az olarak akciğer, tiroid, kalp, mide ve testiste olur.

Klinik bulgularıyla AAA tanısı konmuş hastalarda ortaya çıkabileceği gibi; Tip II (fenotip II) olarak adlandırılan, öncesinde AAA'nın hiçbir belirti ve bulgusu olmayan hastalarda ilk manifestasyon olarak görülebilir en önemli klinik bulgusu nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğidir. AAA'ne bağlı amiloidozda nöropati ve artropati görülmez. Bulgular genellikle 40 yaşından önce ortaya çıkar (25).

Kolşisinin kullanılmasından önce bile; tüm AAA hastalarının amiloidozla sonlanmaması nedeniyle, kalıtsal ve çevresel diğer faktörlerin de amiloidoz oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir. Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nefroloji ve Romatoloji Ünitesinin 600'den fazla AAA hastasını kapsayan verilerine göre akrabalık ve aile öyküsü olanlarda amiloidoz riski 6 kat fazladır (24). Yine Türkler ve Kuzey Afrika Yahudilerinde riskin arttığı gözlenmiştir: tedavi edilmeyen vakalarda % 60 oranında gözlenmektedir (12,83). Öte yandan ülkemizden yapılan başka bir bildiride, AAA'nde amiloidoz riski % 7 olarak belirtilmiştir (28). Irak'ta amiloidoz riskinin az olması: Amerika'da yaşayan Ermenilerde, Ermenistan'da

yaşayan Ermenilere göre amiloidoz riskinin fazla olması çevresel faktörlerin riski olduğunu düşündürmektedir (11,13).

Tanı proteinüri saptanan ve nefritik idrar sediment örneği olmayan AAA hastasında yapılan böbrek biyopsi ile konulur. Kongo-kırmızısı ile boyanan ve polarize ışık altında incelenen örneklerde karakteristik elma-yeşili refle görülür, bu özellik tanıda altın standarttır. Duyarlılık renal biyopside % 88 rektal biyopside % 60–80, gingival biyopside % 19'dur (29). Rektal veya kemik iliği biyopsisi ile de tanı alan vakalar vardır. Kemik iliği biyopsisinin duyarlılığı rektal biyopsiye yakındır; abdominal yağ dokusunun aspirasyonunun duyarlılığı daha azdır (84,85).

Kolşisin kullanımıyla amiloidoz sıklığında keskin bir düşme gözlenmiştir (17,38,55,86,). Amiloidozu olan, hatta nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda da kolşisin kullanımının terapötik etkisi bildirilmiştir (87–89).

AAA ve Diğer Böbrek Hastalıkları

AAA hastalığında GN sıklığının artmış olduğunu gösteren veriler yoktur. Eliakim ve ark. nın rapor ettiği 106 AAA hastasında % 12.3 amiloidoz, % 21.7 amiloid-dışı böbrek bulguları saptanmıştır (90). Akut post-streptokokal GN, HSP (91). Sonraki yıllarda postenfeksiyöz GN, diffüz mesangial proliferatif GN, lokal-diffüz proliferatif GN, IgM nefropatisi, IgA nefropatisi ve RPGN (rapidly progressive glomerulonephritis) vakaları rapor edilmiştir. AAA vakalarına eşlik eden HSP ve PAN vakalarında GN görülebilir (23,25–27).

Gebelik ve Fertilite

İnfertilite kolşisin kullanmayan kadınların % 30'unda görülür. Neden sıklıkla ovulasyon defektidir. Peritonel enflamasyona bağlı gelişmesi beklenen tubal adhezyon seyrek olarak tanımlanmıştır (91,92). Tedavisiz vakaların % 20-30'unda abortus gözlenir, kalan gebeliklerin % 90'ı, 38 hafta üzerinde, 3 kg'dan ağır bebeklerle sonlanır. Kolşisin tedavisinin fertilite, abortus, gebelik süresi ve doğum ağırlığı üzerinde olumsuz etkisi yoktur. Kolşisin anne sütüne ve fetal dolaşıma geçer. Teratojenik etkisi gösterilememiştir. Bazı yayınlarda gebelik döneminin hastalık şiddetini azalttığı rapor edilmiştir (15,93).

AAA'nde erkek fertilitesi etkilenmez. Kolşisinin sperm yapımı ve fonksiyonu üzerindeki etkisi tam bilinmemektedir. AAA'nde olumsuz etki gösterilememişken, Behçet hastalığında % 37 azospermi tanımlanmıştır (94). Deneysel çalışmalarda

kolşisinin rutin plazma düzeylerinin 3000 katında sperm motilitesi üzerinde inhibitör etkisi görülmüştür (95).

Türk Ailevi Akdeniz Ateşi Çalışma Grubu tarafından 2005 yılında 2838 vakanın özellikleri bildirilmiştir. Vakaların % 93,7' sinde peritonit, % 92,5' inde ateş, % 47,4'ünde artrit, % 31,2'sinde plörit (göğüs ağrısı), % 39,6'sında miyalji, % 20,9'unda erizipel benzeri eritem, % 12,9'unda amiloidoz, % 0,9'unda PAN, % 2,7'sinde HSP, % 1,4'ünde perikardit görülmüştür. (FenotipII) (başlangıç bulgusu yalnızca amiloidoz olan hastalar) vakaların yalnızca % 0,3' ünü oluşturmuştur (70).

2.4.2. Laboratuvar Bulguları

Kan

Atak döneminde fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), beyaz küre, eritrosit, sedimentasyon hızı (ESH) yükselir (11,30–33). Atak sona erdiğinde düzeyleri normale döner. AAA hastalarında ve birinci derece yakınlarında ataksız dönemlerde bile akut faz reaktanlarının normalin üzerinde olduğu gösterilmiştir (96,97). Bazı yayınlarda Ig düzeylerinin atak döneminde hafif bir yükselme göstererek normalin üst sınırına ulaştığı gösterilmiştir; diğer çalışmalarda ise Ig düzeyleri normal bulunmuştur (33,98). TNF- α , IL-1, IFN atak döneminde yükselir (15).

İdrar

Genellikle idrar analizi amiloidozu olmayan hastalarda normaldir. Atak döneminde proteinüri ortaya çıkabilir. Amiloidoz durumunda proteinüri aşikar olur, nefrotik düzeye ulaşabilir. Vakaların çok az bir kısmı izole hematüri ile başvurabilir (15).

Serozal Sıvılar

Sinovial sıvı bulanıktır; 100000/mm³ düzeyine ulaşan beyaz küre görülebilir, çoğunluğu polimorfonükleer hücredir (11). Aynı şekilde peritoneal sıvı enflamatuvar özelliktedir. Sinovial ve peritoneal sıvıda C5a düzeyinin normalin % 10-20'sinde olduğu gösterilmiştir (99,100).

Görüntüleme

Hastalığa özgül görüntüleme bulgusu yoktur. Peritonit, plörit, artrit bulguları AAA dışındaki hastalıklarla benzerlik gösterir (11,101). Uzun süreli artrit vakalarında osteoporoz, skleroz, eklem aralığında daralma, erozyon; kronik artrit

vakalarında aseptik nekroza benzer görüntüler elde edilebilir (16). Amiloidozlu böbrekler normalden büyüktür; bilgisayarlı tomografi ile nefrotik dönemde hipodens, üremik dönemde hiperdens olarak görüntülenir (15). I-123 serum amiloid P (SAP) sintigrafisi ile amiloidoz geliştirmiş AAA hastaları belirlenebilir (77,102).

DNA Analizi

MEFV geninin tanımlanması ve mutasyonların belirlenmesi ile bazı hastalarda kesin tanı mümkündür. Yahudi, Türk, Ermeni, Arap kökenlilerde 4 mutasyon vakaların % 85'inde gösterilmektedir. Ancak tanımlanan mutasyon sayısının 140'dan fazla olduğunu hatırlayacak olursak; tanının mutasyon analizine dayandırılması için tüm bu mutasyonların hastada olup olmadığına bakılması gerekir ki, bu yaklaşım maliyeti belirgin olarak artırır. Bununla birlikte mutasyon analizi, indeks vakanın (mutasyonu tanımlanmış AAA hastası) yakınmaları seyrek ve / veya atipik olan birinci derece yakınlarında tarama testi olarak kullanılabilir. OR kalıtım nedeniyle klinik bulguların ortaya çıkması için hastadaki her iki allelde de mutasyon olmalıdır. Bu iki mutasyon (örn.M694V/M694V) ise homozigot, farklı (örn.M694V/M680I) ise birleşik (compound) heterozigot olarak adlandırılır. Tek allelinde mutasyon (örn.M694V/-) olan hastalar ise heterozigot veya taşıyıcı olarak adlandırılır.

2.4.3. AAA Tanı Kriterleri

AAA tanısı klinik verilere dayanılarak konulur. Bu amaçla Tel-Hashomer ve Sheba Medical Center AAA kriterleri kullanılabilir (35,36).

Tel-Hashomer tanı kriterleri

Majör kriterler

1. Peritonit, sinovit veya plöritin, eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. AA tipi amiloidoz
3. Kolşisin tedavisine yanıt

Minör kriterler

1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Tel-Hashomer tanı kriterlerinde öykü, soy geçmişi, klinik bulgular ve hastanın kolşisin tedavisine verdiği yanıtlar esas alınarak; major ve minör kriterler

belirlenmiştir. ≥ 2 major kriter veya 1 major+ 2 minör kriter ile kesin tanı konulur; 1 major+ 1 minör kriter varlığında ise AAA tanısı muhtemeldir.

Tablo2.1. Sheba Medical Center tanı kriterleri

Majör kriterler (Tipik ataklar)

1. Peritonit (jeneralize)
2. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
3. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
4. Yanlızca ateş

Minör kriterler

Atipik ataklar(1–3)

1. Abdomen
2. Göğüs
3. Eklem
4. Egzersiz sonrası bacak ağrısı
5. Kolşisin tedavisine iyi yanıt

Destekleyici kriterler

1. Uygun etnik köken
2. Aile hikayesi
3. Başlangıç yaşı <20

Atak özellikleri (4–7)

4. Ciddi yatak istirahati gerektiriyor olması
5. Kendiliğinden remisyona girmesi
6. Ataklar arasında belirti olmaması
7. Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasında anormallikle olan enflamatuvar

yanıt (beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen)

8. Epizodik hematüri/proteinüri

9. Karın ağrısı nedeni ile yapılan ancak sonuçsuz laparotomi ve apendektomi öyküsü

10. Anne-baba akrabalığı

Daha sonra geliştirilen Sheba Medical Center kriterleri'nde ise (Tablo 2.1.) Tel-Hashomer Kriterleri'nden farklı olarak hastanın atakları tipik ve atipik olarak

sınıflandırılmış; ayrıca başlangıç yaşı, etnik köken, atak özellikleri ve bazı laboratuvar verileri de destekleyici kriterler olarak sınıflandırılmış (36).

- Tipik ataklar: (belirtilen üç parametrenin de olması gereklidir.) a) ≥ 3 kez, b) ateşli, c) 12–72 saat arasında süren ataklar

- Atipik ataklar (belirtilen özelliklerden (a-e) en az birinin olması ve karın ağrısı veya göğüs ağrısı veya eklem tutulumu olması)

- a) vücut sıcaklığı < 38.0 C, b) olağandan kısa veya uzun (ancak 6 saatten kısa, 7 günden fazla değil), c) peritorit bulgusu yok, d) lokalize abdominal atak, e) kalça, diz, ayak bileği dışında artrit

Genetik analizin arada kalınan hastalarda yapılmasında yarar vardır. Tekrarlayan ateş öyküsü olan hastaların önemli bir kısmı aile öyküsü ve klinik özellikleri ile tam bir tanıya oturmadıkları gibi, bazen genetik test de doktoru yönlendirmeyebilir. Tekrarlayan ateş ile başvuran hastalarda enfeksiyon ve neoplastik hastalıklar dışlandıktan sonra siklik nötropeni de akla getirilmelidir. Diğer otoenflamatuvar hastalıklardan ayırıcı tanı için klinik bulguların dikkatli sorgulanması, akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi aile ağacının çıkarılması önemlidir.

Diğer bir tanı yöntemi ise kolşisin tedavisine verilen yanıttır (103). Bu yöntemde AAA tanısı düşünülen hastaya 1mg/gün dozunda kolşisin başlanır, 6 ay süreyle hasta izlenir.

- Bu süre içinde hastanın atakları devam ederse sırasıyla 1,5 mg/gün, 2,0 mg/gün dozlarına çıkılır.

- Altı ay süreyle atak olmadığı görüldüğünde tedavi kesilir.

- Tedavi kesildikten sonra 1 yıl içinde atak tekrarlırsa AAA tanısı konulur; tekrarlamazsa test yardımcı değildir.

- 2.0 mg/gün dozunda kolşisin kullanılmasına rağmen ataklar sürerse test yardımcı değildir.

Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA şiddet skorlaması

AAA hastalarında hastalığın şiddetini belirleyebilmek amacıyla aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir.

1. Başlangıç yaşı

5 yaş altı: 3 puan

5–10 yaş arası: 2 puan

10–20 yaş arası: 1 puan

20 yaş üstü: 0 puan

2. Atak sıklığı

Ayda ikiden fazla atak: 3 puan

Ayda 1–2 atak: 2 puan

Ayda bir ataktan az: 1 puan

3. Atakları kontrol eden kolşisin dozu

Yanıt yok: 4 puan

2 mg/gün: 3 puan

1,5 mg/gün: 2 puan

1mg/gün: 1 puan

4. Eklem tutulumu

Uzamış artrit: 3 puan

Akut eklem tutulumu: 2 puan

5. Erizipel benzeri eritem

Varsa: 2 puan

6. Amiloidoz

Varsa: 3 puan

Fenotip II şeklinde ortaya çıkarsa: 4 puan

Skorlama

Hafif hastalık: 2–5 puan

Orta şiddetli hastalık: 6–10 puan

Şiddetli hastalık: 10 puan üstü

2.4.4. Genotip-Fenotip İlişkisi

1965–1990 yılları arasındaki veriler AAA hastalarında amiloidoz insidansının Türklerde % 60, Yahudilerde % 27, Araplar ve Ermenilerde daha düşük olduğunu göstermiştir (11–14). 1997’de MEFV geninin tanımlanmasından sonra; M694V mutasyonunun taşıyıcı kromozomlarında görülme sıklığının Kuzey Afrika’da % 97, Irak Yahudilerinde % 37, Ermenilerde % 25 olduğu bildirilmiştir (104,105). Dağılım amiloidoz sıklığı ile uyumlu görülmektedir. Dewalve ve ark. 109 Irak ve Kuzey Afrikalı AAA hastasını M694V mutasyonu ve amiloidoz ilişkisi yönünden değerlendirip; M694V homozigotlarda hastalığın daha erken başladığını, artrit ve plöritin iki kat daha sık görüldüğünü ve amiloidozu olan 3 hastasında M694V homozigot olduğunu göstermişlerdir (106). V726A mutasyonu ise non-Askenazi Yahudiler, Dürziler, Ermeniler ve Irak Yahudilerinde daha siktir, bu etnik gruplarda amiloidoz daha az görülmektedir. Bu veriler M694V mutasyonunun amiloidoz riskini artırdığını, V726A mutasyonunun ise azalttığını düşündürmüştür. Ancak V726A mutasyonu olan hastalarda da amiloidoz olduğu bilinmektedir (64). M680I mutasyonunun da Ermenilerde daha sık görülüp, amiloidoz riskini azalttığı savunulmuştur. Türkiye’den Yalçınkaya ve ark. nın bildirdiği 167 hastada, M694V mutasyonunun hastalığın daha ağır seyretmesiyle ve amiloidoz ile ilişkisi gösterilememiştir (69). Ermenistan ‘da yaşayan Ermenilerde amiloidoz riskinin % 25 iken, Amerika’da yaşayan Ermenilerde amiloidoz görülmemesi çevresel faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (11,13). Türk Ailevi Akdeniz Ateşi Çalışma Grubu verilerinde M694V mutasyonunu ve amiloidoz arasında ilişki saptanmamıştır (70). Tek başına MEFV geninin fenotipi belirlemediği; henüz tanımlayamadığımız genetik ve çevresel faktörlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir.

2.4.5. Ayırıcı Tanı

Birçok sistemle ilgili belirti ve bulguları olması ve bunların farklı kombinasyonları ile kendini göstermesi nedeniyle AAA'nın ayırıcı tanısında birçok hastalık akla gelir.

Kalıtsal tekrarlayan ateşler başlığı altında AAA, HIDS, TRAPS, NOMID/CINCA, MWS, FCAS sayılır (5). Kalıtsal tekrarlayan ateşler ve PFAPA sendromu otoenflamatuvar hastalıklardır.

HIDS

OR bir hastalıktır. Avrupalılarda görülür. Ataklar 3–7 gün sürer. MVK (12q24) genindeki bozukluğa bağlı ortaya çıkar, IL- β sekresyonu etkilenmiştir. Döküntü sıktır, lenfadenopati, atak anında Ig D düzeyinin yüksek (> 100 U/L) olması ve idrar mevalonik asit düzeyinin artması tanıya yardımcıdır, amiloidoz çok nadirdir (45).

TRAPS

OD bir hastalıktır. Birçok etnik grupta görülür. Ataklar sıklıkla 1 haftadan uzundur. TNFRSF1A (12p21) genindeki bozukluğa bağlı ortaya çıkar. Periorbital ödem, gezici miyalji ve döküntü tanıda yardımcıdır, amiloidoz vakaların % 10'unda görülür (107).

Kriyoprotein İlişkili Peryodik Sendromlar (CAPS: cryoprotein associated periodic syndromes)

NOMID/CINCA, MWS ve FCAS bu başlık altında sınıflandırılır (5). CIAS1'deki mutasyonlar (1q44) bu hastalıklara yol açar. OD geçiş paterni gösterirler.

NOMID/CINCA

Bu hastalıkta yaşamın ilk haftalarından itibaren artrit ve kronik ürtiker görülür (108). Artrit distal eklemleri, simetrik olarak tutar, progresyon ve deformite ile sonlanır. Geniş kafatası kısa ekstremiteler ve çomak parmak gibi iskelet anomalileri görülür. Büyüme geriliği, boy kısalığı, hafif hepatosplenomegali, mental retardasyon, konvulsiyon, spastisite, papil stazı, optik atrofi, konjunktivit, üveit, diğer bulgulardır. Bunlara ek olarak birkaç gün süren ateş atakları olur.

MWS

Kuzey avrupalılarda görülür. Süt çocukluğu döneminde başlayan ataklar birkaç haftada bir tekrarlar (20–45): ateş, artrit, miyalji, karın ağrısı, konjunktivit, ürtiker görülür (109). Sonraki yıllarda bilateral sensorinöral tipte sağırılık görülür. Hastaların % 26'sında AA tipi amiloidoz gelişmiştir. Hastalık OD kalıtım gösterir (1q44). Bilinen bir tedavisi yoktur.

FCAS

Sıklıkla Avrupalılarda görülür. Ataklar soğukla tetiklenen ateş ve ürtiker şeklinde ortaya çıkar. İşitme kaybı yoktur (110).

PFAPA Sendromu

Bu hastalıkta tekrarlayan ateş, boğaz ağrısı, faringeal hiperemi hipertrofik tonsiller, oral ülserler ve lenfadenopatiler görülür (111). Hastalar 20 yaşın altındadır. Ateş dönemi 24–48 saat kadar sürer. Steroide yanıt dramatiktir. 20–40 mg steroid sonrası 2–4 saatte remisyon sağlanır.

Özetle; tekrarlayan ateş veya karın ağrısı veya göğüs ağrısı veya eklem ağrısı olan tüm hastalarda, AAA olasılığı ve bu hastalığın komplikasyonları ve eşlik eden vaskülitler akla getirilmelidir. MEFV mutasyon analizinin katkısı olsa da, tanı öncelikle klinik özelliklere dayanılarak konulmalıdır.

2.5. AAA'ne Eşlik Eden Hastalıklar

AAA seyrinde, ataklar arası asemptomatik dönemde de akut faz yanıtları yüksek kalabildiği gösterilmiştir (97). AAA'de sekonder amiloidoza bağlı böbrek tutulumu iyi bilinir. Ancak, AAA'de vaskülit veya GN (kresentrik hızlı ilerleyen GN, mesangial IgA nefropati, IgM nefropati, diffuz proliferatif ve eksudatif GN) nedeniyle de böbrek tutulumu bildirilmiştir (25,112,113).

AAA'ne eşlik eden vaskülitler öncelikle HSP, PAN, UFM'dir.

2.5.1. Vaskülitler

AAA'li hastalarda HSP veya PAN gibi vaskülitik patolojilerin eşlik ettiği görülmektedir. Karın ağrısı, ateş, artrit, döküntü, hematüri; üç hastalık için ortak klinik bulgulardır. Bu birliktelikler önceleri olgu sunumları biçiminde olsa da, Özdoğan H ve ark. 207 AAA'li çocuk hastanın 15 (% 7,2)'inde Henoch Schönlein vaskülit (HSV), 2'sinde (% 0,9) PAN olduğunu bildirmişlerdir (23).

AAA ile birlikteki HSV'lerin çoğunun, AAA kliniğinden önce başlaması nedeniyle, özellikle riskli gruplarda, HSV olan çocuklarda, AAA araştırılmalıdır. İzole HSV'ine göre, AAA ile birlikte olan HSV kliniği daha erken yaşta başlamaktadır, ancak vaskülit kliniğinin gidişi yönünden bir fark yoktur (23).

Tekin ve ark HSP ile birlikte olan 11 AAA'li çocuk bildirmiştir. Bunların 2'sinde M694V homozigot, üçünde yine M694V bulunduğu kompaunt heterozigot, 4'ünde heterozigot biçimde bir mutasyon saptanırken, 2'sinde hiç mutasyon saptanmamıştır (114). Son çalışmalarda, homozigot M694V mutasyonuna sahip AAA'li olguların daha ağır kliniğe sahip olduğu bildirilmiştir (60).

Diğer taraftan PAN prevalansı 6/100.000 olarak bildirilirken (115), Özdoğan H ve ark. nın AAA'li çocuklarda yaklaşık % 1 oranında PAN saptamış olması, yine AAA'nde anlamlı yüksek oranda PAN olabildiğini göstermiştir (23). PAN genellikle orta yaş hastalığı (40–50 yaş) olup, erkeklerde daha sık görülür. Oysa AAA ile birlikte olan PAN'da başlangıç yaşı yaklaşık 21 (20,8) yaş gibi düşebilir (116). Bu nedenle erken yaşta PAN tanısı konulan hastalarda AAA yönünden araştırılmalıdır (23). Yine Özdoğan ve ark. nın AAA'li çocuk grubunda, purpura fulminas ile gelen, HbsAg pozitifliği ile PAN kliniği olan, doku tanısı olmadığı için kesin PAN denemeyen, klinik olarak PAN kabul edilen AAA'li 16 yaşındaki erkek hasta, HbsAg pozitifliği olan ilk AAA-PAN olgusudur (23). İzole PAN'lı olguların % 60'ında hepatit B virüs enfeksiyonu varken (117), Türkiye'de bu oran % 18 bulunmuştur (118).

Tekin ve ark. nın bildirdiği 2 AAA-PAN olgusunda HbsAg negatif olup, M694V mutasyonu bir allellerinde saptanmıştır (114).

AAA-PAN olgularının çoğunda anti-streptolisin O (ASO) yüksek bulunmuştur (114,118). Genel olarak AAA'li hastaların % 50-60'ında yüksek ASO değerleri bildirilmiştir (119). AAA'in aşırı antistreptokokal antikor yanıtına yol açabileceği, uzun süre antikorların yüksek kalabileceği ve streptokokal komplikasyonlara açık olabildiği ileri sürülmüştür (120). Bu duruma, AAA'deki bozulmuş immun yanıtın neden olduğu düşünülür (119). Vaskülitlerin deneysel modellerinde streptokokların superantijenlerinin etkisi gösterilmiştir ve insanlarda vaskülitlerin inflamatuvar kaskatında da yer alabilir (118,121).

Klasik PAN'lı hastaların karakteristik bulgusu, renal arter, interlober arterler gibi orta çaplı damarlarda anevrizma gelişimidir (122). Chapel Hill kriterlerine göre klasik PAN'da glomeruler tutuluş olmaz (122). Ancak Özen ve ark. renal arter anevrizması ve glomerulonefriti birlikte olan olgular bildirmiştir. Klasik PAN'lı bir olguda 10 yıl sonra mikroskobik PAN gelişmiştir. Bu bulgulara göre, AAA'li hastalarda vaskulit farklı gidebilir, PAN küçük damarları da tutabilir (118).

AAA-PAN olgularının hemen hemen yarısında perirenal hematoma görülmüştür (23,116). Ani karın ağrısı, karında palpabl kitle, hipotansiyon, hemoglobin düşmesi; perirenal hematoma'nın önemli belirtileri olabilir. Erken yaşta gelişen PAN ve perirenal hematoma olgusu karşısında AAA araştırılmalıdır. % 50 mortalitesi olan bu tabloda, cerrahi girişim ve vaskulitin tıbbi tedavisi zamanında uygulanması gerekir (123).

İzole PAN'lı olguların nekropsisi çalışmalarında % 42–71 oranında, önceden klinik olarak sessiz olan, hepatik arterlerin nekrotizan vaskulitine bağlı massiv subkapsüler hematoma saptanmıştır (124). İlk olarak Oğuzkurt P ve ark. Tarafından, 8 yaşında AAA'li bir kız çocuğunda, klinik bulgu da veren, PAN'a bağlı hepatobiliyer tutulum bildirilmiştir (124,125).

PAN-AAA olgularını içeren en büyük seride prognozun, izole PAN'a göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (118). Perirenal ve subkapsüler hepatik kanama ardından sepsis ile multiorgan yetmezliğine giren yetişkin bir AAA-PAN olgusu kaybedilmiştir (124).

Sonuç olarak, AAA'de PAN'ın klinik prezentasyonu, birtakım karakteristik özelliklere sahiptir. Diğer izole PAN hastalarına göre, AAA'li olanlarda PAN daha erken yaşta ortaya çıkmakta, daha sık perirenal hematoma yapmakta ve daha iyi prognoza sahip olmaktadır. Mikroskopik ve klasik PAN bulguları birlikte gösterebilmektedir (118).

AAA'li hastalarda vaskülitik semptomlar, steroid ve/veya immünoosupresif tedavi ile dramatik olarak düzelir (112). Ancak, bu ajanlarla yanıt alınamayan vaskülitli AAA hastalarında adjuvan tedavi olarak antiviral ajan olan interferon alfa (IFN) etkili olabilir (126,127). Çünkü AAA'de infeksiyon ile ilişkili antijenik uyarının neden olduğu aşırı ve kontrolsüz inflamasyonun, vaskülit gelişimine yol açtığı düşünülür (23,114). AAA ile birlikte olabilen PAN'ın etyolojisinde Hepatit A

ve B enfeksiyonları vardır. IFN, antiviral tedavide yer almaktadır. Ayrıca INF, AAA semptomlarını kontrol etmede de etkili bulunmuştur (23,127,128). PAN'ı da içine alan, hepatit ile ilişkili vaskülitte, IFN ile iyi yanıt alındığı bildirilmiştir (126).

UFM de, AAA 'li hastalarda görülen vaskülitik kökenli bir patalojidir. Tekin M ve ark. , UFM'li 10 AAA'li çocuk hastayı incelemiştir (114). Herbir olguda miyaljili en az 1 ay sürmüştür. Miyalji yapacak PAN, HSP dışlandıktan sonra tanı konabilmektedir. İlk haftadan sonra hepatosplenomegali, hipertansiyon, anemi, lökositoz, trombositoz ile klinik aktifleşir. Genellikle alt ekstremitelerde olmak üzere eritemöz şiş alanlar biçiminde deri döküntüleri olabilir. Deri biyopsisinde perivasküler lökosit veya mononükleer hücre infiltrasyonu, IgM ve C3 birikimi görülebilir. Kas enzimleri normal olup, kas biyopsisinde vaskülitik değişiklik saptanmaz. EMG'de nonspesifik myopatik değişiklikler görülebilir. KS ile dramatik düzelme görülür. Bu 10 hastanın genetik analizinde; biri homozigot, biri heterozigot olmak üzere 7 tanesi kompaund heterozigot olarak M694V mutasyonuna sahip bulunmuştur. Sonuçta, vaskülit gelişen AAA'li hastaların çoğunda mutasyon saptanmıştır (114).

2.5.2. Glomerulonefritler (GN)

İlk 1988'te Said R ve ark., AAA'de ilk IgA nefropatisini bildirmişlerdir (129). 2005'te Çağdaş DN ve ark. Tarafından, sadece kolşisin ile proteinürinin düzelmiş olduğu, IgA'nın etkilemediği mesangial proliferatif GN sunulmuştur (113).

Eliakim ve ark. 106 AAA hastasının % 22'sinde amiloid dışı böbrek problemleri (geçici veya kalıcı hematüri, rekurren akut piyelonefrit, tipik akut poststreptokokal GN, diğer tip GN'ler) olduğunu bulmuştur (151). Akpolat ve ark, AAA ile birlikte olan bir membranoproliferatif GN'in prednizolon ve azathiopurin ile düzeldiğini, nefritik düzeyde olmayan proteinürinin kalıcı olduğunu bildirmişlerdir (130).

MEVF geni matur nötrofillede eksprese olan, inflamasyonun baskılanmasını sağlayan pyrini kodlamaktadır (131). Oysa mutasyona uğramış pirin IL-1beta ve NF-kappa B aktivasyonu aracılığıyla inflamatuvar sitokinleri aktifleştirir (132).

Kolşisinin mikrotubuluslara etkisi aracılığıyla kemotaksisi etkilediği düşünülür (131). Lökositlerin inflamasyon alanına göçünü engeller. Ek olarak antioksidan özelliğe sahiptir ve bunların tümü mesangialproliferatif GN'in

proteinürinin remisyona girmesinde etkilidir (113). İmmunosupresan ve steroid kullanılması ile uzun süreli remiyon sağlanabilmektedir (130). AAA ile birlikte PAN'ın prognozu daha iyi olduğu gibi (118), AAA ile birlikteki vaskülitlerin de iyi gitmesi beklenir (130).

GN öncesi AAA'ının yeterli klinik belirti ve bulgularının varlığı; GN'in, AAA'in bir belirtisi mi, koincidans mı diye düşünürebilir. Birçok hastada sürekli kullanılması gereken kolşisin aksatılması ve yeni bir AAA atağı sonrası, GN ortaya çıkmaktadır (25). Literatürde sadece 3 AAA-GN hastasının mutasyonu bulunduğu için mutasyonun etkisi söylenemez (130).

Sonuç olarak, düzenli kolşisin kullanımı, AAA ataklarını ve amiloidozu önlemesi yanısıra, GN için de koruyucu olabilir.

2.5.3. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı (BH), en çok Japonlar, Türkler ve bazı akdeniz topluluklarında görülen genetik bir hastalıktır (133). Behçet hastalığının temeldeki patolojisi vaskülitir. Uluslararası Behçet sınıflama kriterlerine göre oral aft yanısıra üveit, genital ülser, paterji, deri tutulumu (eriteme nodozum, püstüler raş) şeklinde 4 bulgudan ikisinin olması komplet BH, bir tanesinin olması ile inkomplet BH tanısı konulur (74,133). Schwart T ve ark. nın sunduğu AAA ile Behçet hastalığı birlikte olan 39 hastanın 16'sı komplet (kBH), 23'ü inkomplet BH (ikBH) dir (74).

BH ile AAA ilişkili bir hastalıktır. AAA'nde BH sıklığı, genel populasyona göre daha yüksektir ($p<0.01$) (186). BH'a genetik yakınlığı olan hastalarda AAA, hastalığın ortaya çıkması için ortamı hazırlayabilir. Subklinik kalabilecek hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir.

AAA-BH hastalarında HLA B5 sıklığı % 53 ve AAA-BH hastalarının yakınlarının HLA B5 sıklığı % 50 olup; İsraili BH serilere göre daha düşük orandadır. Bu da BH etyopatogenezinde, diğer genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığını düşündürür. BH olan AAA'li hastaların çoğunda, homozigot veya heterozigot biçimde M694V mutasyonu bulunmuştur (116).

2.5.4. Artrit

AAA'deki artrit sıklığı farklı etnik gruplara göre % 40–70 arasında değişir (11,134). Bunların 1/3 ünde ilk belirti artrittir. Öncelikle büyük eklemleri tutar (135). İnce E ve ark nın incelediği AAA'li 124 çocuğun % 75'inde, artrit 10 yaşından

önce başladığı, artritlerin % 98'inin alt ekstremitelerde olduğu bulunmuştur (136). Erizipel benzeri eritem ile artrit birlikteliği, AAA ayırıcı tanısında önemlidir.

En sık, rekurren, kendini sınırlayan, kısa süreli (genellikle bir haftadan kısa) eklem inflamasyonu olmasına rağmen, ara ara uzamış eklem efüzyonu gibi kronik artrit formları olabilir (134,136).

Kronik olgularda eklem aralığı daralması, osteofitik formasyon ve skleroz görülür (135,137).

Artrit 1 aydan uzun sürerse, uzamış artrit denir.; en fazla 6 ay sürer (137). Hastaların % 5'inde uzamış artrit olur. Ençok kalça ve dizde olur. Eklem hasarı nadirdir, ancak kalça eklemi aseptik nekroz gelişimine açıktır (137). Uzamış artrit geliştikten sonra kolşisin yetersizdir (136). Artrite sahip Akdenizli her hastayı AAA yönünden sorgulamak, değerlendirmek gerekir. DNA analizi ile mutasyon bakmak, tanıda yardımcı olabilir (134).

AAA'li hastaların % 50-60'ında yüksek ASO değerleri olduğu bildirilmiştir (119). Yüksek ASO düzeyi saptandığı zaman, öncelikle akut romatizmal ateş (ARA) düşünüldüğü, iki hastalıkta da benzer klinik belirtiler bulunduğu için, AAA 'li bir hastada yanlış tanı nadir değildir (134).

AAA'li hastalarda sakroilitis riski artmıştır (11). Sakroiliti olan AAA'li hastalarda HLA B27 pozitifliği her zaman bulunmaz (82). Sakroilitin ana belirtisi olduğu spondilartropatiler (SpA) de AAA'li hastalarda saptanabilir. 160 AAA hastasında SpA sıklığı araştırılmıştır. HLA B27 negatif olan, SpA kriterlerini karşılayan 11 hasta, AAA'in kas iskeleti tutuluşu olarak değerlendirilmiştir. Bu gruba girmeyen, SpA'li diğer 7 hastanın 3'ünde saptanan AS'in, AAA ile koincidental olarak birlikte bulunduğu kabul edilmiştir (138).

Bir başka çalışmada, AS ile birlikte AAA olan 14 hasta incelenmiş, hiçbir hastada HLA B27 pozitifliği bulunmamıştır. Sadece bir olgu HLA B27 pozitif AS+AAA bildirilmiştir (139). Ayrıca 2 AS+AAA hastası daha HLA B27 pozitif bulunmuştur (138-140). AS, AAA'in izole sakroiliitinden ayırt edilmelidir (140).

AAA-AS birlikteliği çoğunlukla erkeklerde görülür. Öncelikle AAA, AS'ten erken başlar. Radyolojik olarak, ağırlıklı olarak kalça ve sakroiliak eklemlerde bulgular olur. Oysa vertebral değişiklikler minimaldir. AAA'deki kalça tutulumu, AS'in kalça tutulumuna benzerlikler gösterir (140).

2.5.5. Osteoporoz

AAA'li bazı hastalarda, ataksız dönemde de subklinik inflamasyonun, yüksek akut faz reaktanlarının sürdüğü gösterilmiştir (97,141). Subklinik inflamasyonun etkisiyle, iştahsızlık, aktivite sırasında fizikal aktivite azlığı, devamlı inflamasyon sonucu kemik mineral dansitesi (KMD) azalabilir öngörüsüyle yapılan değerlendirmede, 48 AAA'li, çocukta, kontrol sağlıklı gruba göre daha düşük KMD ve Z skor bulunmuştur (141). Erken tanı ve erken kolşisin tedavisi ile kemik mineralizasyonunun da daha iyi olacağı düşünülmüştür.

2.6. AAA ve Amiloidoz

Amiloidoz hastalığın prognozunu belirleyen en önemli komplikasyondur. Amiloidoz karakteristik fibriler yapısı olan proteinin hücre dışı alanda birikimi sonucu oluşur. Amiloid birikimi patolojik etkisini doku mimarisini ve organ bütünlüğünü bozarak ve kütle etkisi yaparak göstermektedir.

2.6.1. Patogenez

AAA'de olay plevra, periton ve sinovyum gibi dokuları etkileyen inflamatuvar reaksiyondur. Ataklar sırasında polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivitesi artmakta ve etkilenen dokulara granulosit göçü olmaktadır (58). Inflamatuvar mediatörlerin sentezinde rol oynayan lipocortin veya potent bir kemoatraktan olan C5a inhibitörünün eksikliğinin hastalık patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (142,80).

Nötrofil ve monositlerde eksprese olan marenostri/pyrin, vücudun inflamatuvar cevabında önemli role sahiptir. MEFV-mRNA'nın kemik iliği ve promyeloid seride gösterilememesi bu proteinin ataklar sırasında aktif matur nötrofillerde eksprese olduğunu göstermektedir. Pyrinin normal fonksiyonunu ya mikrotubul veya adhezyon molekülleri gibi proinflamatuvar mediatörleri baskılayarak veya C5a inhibitör veya lipocortin 1 gibi anti-inflamatuvar mediatörleri artırarak gösterdiği düşünülmektedir (143,144).

Pyrindeki mutasyon mikrotubuler aktivasyona ve nötrofillerin inflamatuvar bölgeye göçüne yol açmaktadır. Ayrıca interlökin 1- β ve nükleer faktör-kappa B (NF-kB) aktivasyonunda olmaktadır. Pyrin apoptozis ilişkili 'speck-like protein (ASC)' ile ilişkiye girerek caspase 1 aktivasyonuna yol açmakta, bu da IL-1 β salımını arttırmaktadır. ASC ayrıca NF-kB aktivasyonuna yol açmaktadır.

İnflamatuar yolakların aktivasyonu ve artmış IL-1 β düzeyleri karaciğerde özellikle de C-reaktif protein ve SAA proteinlerinin sentezini artırmaktadır (145). Normalde fizyolojik olarak SAA'nın parçalanması sırasında küçük peptidlere ayrılması beklenirken, inflamasyonda substratın düzeyi sistemin parçalama kapasitesini aştığında yetersiz yıkım amiloidojenik yapıların oluşmasına yol açmaktadır (80,144,146). SAA'nın amiloid fibrillerine polimerizasyonu AA proteininin C terminalinin ayrılması ile olmaktadır. SAA'nın degradasyonunda birçok proteaz rol oynar: trombin, kallikrein, plazmin, elastaz, kollajenaz, katepsin B, D ve G, aspartat proteaz. SAA; önce antijenik özellikleri amiloid A'ya benzeyen ara forma, ardından amiloid A protein'e dönüşür. Amiloid dokunun komşuluğundaki bazal membran bütünlüğünün bozulması nedeniyle SAA'nın amiloidoz oluşumunda aktif rol oynadığı düşünülmektedir (147).

2.6.2. Amiloidoz Gelişiminde Risk Faktörleri

Günümüze kadar yapılan çalışmalar AAA'de amiloidoz gelişiminde etnik, çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermiştir. Hastalık molekuler yapısından bağımsız klinik olarak tanımlandığında üç farklı fenotip belirlenmiştir. Bunlardan fenotip I hastalığın tipik özelliklerini taşıyan ve mutasyonları saptanan hastalardır. Fenotip III, mutasyonu olup, hastalık aktivitesi olmayan bireylerdir. Fenotip II ise öncesinde hiç atak geçirmeyip renal amiloidozla gelen hastalardır. Fenotip II hastalarının tanımlanması ile AAA'de amiloidoz gelişiminde hastalığın süresi, sıklığı ve şiddetinin etkili olmadığı anlaşılmıştır. Fenotip II hastalarında yapılan bir çalışmada en sık görülen dört MEFV mutasyonunun dağılımında diğer AAA hastaları ile arasında farklılık saptanmamıştır (148).

AAA'de amiloidozun yapılan çalışmalarda, Sephardic Yahudilerde % 37, non-Askhenazi Yahudilerinde % 27, Türklerde % 7-12 ve Ermenilerde % 24 oranında görüldüğü belirtilmiştir (11,83). Irak, Askhenazi Yahudileri ve Araplar arasında ise daha nadir görülmektedir (14).

Amerika'da yaşayan Ermenilerde, Ermenistanda yaşayan Ermenilere göre amiloidoz riskinin az olması hastalığın patogenezinde çevresel faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (21). AAA ataklarının stres ve aşırı ağır egzersiz ile arttığı göz önüne alınırsa çevrenin etkisi daha belirginleşmektedir. AAA'de çevrenin etkisinin M694V mutasyonu olanlarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (149).

Amiloidozu olan 181 (123 fenotip I ve 57 fenotip II) ve amiloidozu olmayan 425 AAA'li hasta incelendiğinde amiloidoz aile öyküsü olan hastalarda amiloidoz gelişme oranının olmayanlara göre 6 kat arttığı gösterilmiştir (24).

SAA1 ve SAA2 amiloid A1 ve amiloid A2 proteinlerinin serum prekürsörleridir. İnsan SAA proteini üç farklı lokusta (SAA1, SAA2 ve SAA3) kodlanmaktadır. Uzun süreli SAA plazma düzeylerinin yüksekliği AA proteinlerinin dokularda birikmesine yol açmakla birlikte amiloidoz gelişimi için tek başına yeterli değildir. Bu nedenle günümüzdeki çoğu çalışmalar SAA polimorfizmi üzerinde yoğunlaşmıştır (147,150).

Cazeneuve ve ark. 137 Ermeni AAA hastasında SAA1 polimorfizmi çalışmışlar ve SAA-1 α / α genotipinin renal amiloidoz gelişme riskini 7 kat artırdığını göstermişlerdir (151). Benzer sonuçlar Türk AAA hastaları incelendiğinde de görülmüştür. SAA-1 α / α genotip olan 23 hastadan 7'sinde renal amiloidoz gelişirken, SAA-1 α / α genotipi olmayan grupta 50 hastadan sadece 1'inde amiloidoz gelişmiştir. Dokularda biriken AA fibrillerin esas olarak SAA1 α 'dan köken aldığı düşünülmektedir. SAA-1 α / α genotipinin nasıl renal amiloidozu yol açtığı henüz tam olarak bilinmemektedir (152). İlk olarak SAA düzeylerinin bu genotipi taşıyanlarda daha yüksek olabileceği düşünülmüş fakat Japonlarda yapılan bir çalışmada SAA düzeyleri farklı SAA1 genotipinde daha düşük bulunmuştur (153).

Yapılan çalışmalarda M694V homozigot mutasyonu olan AAA hastalarında amiloidoz gelişiminin daha sık olduğu saptanmıştır (63,149,154,155). Fakat V726A/M680I heterozigot, M694I homozigot ve V726A homozigot olan vakalarda da amiloidoz saptanmıştır. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda M694V ile amiloidoz gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır (156,157).

2.6.3. Klinik

Sistemik amiloidoziste en sık olarak karaciğer, dalak, böbrekler ve adrenaller tutulmasına rağmen amiloid tutulumu nadiren kalp, kas-iskelet sistemi, sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde de olur (156,158).

Amiloidozun böbrekte en sık görülen formu nefrotik sendrom ve ardından da üreminin gelişimidir. Hematüri ve hipertansiyon nadir görülen bulgulardır. Böbrek amiloidozu olanlarda renal ven trombozuna bağlı akut böbrek yetmezliği görülebilir (156).

Gastrointestinal amiloidoz tamamen asemptomatik olabileceği gibi mide ve bağırsak tutulumuna bağlı malabsorbsiyon, ishal veya kabızlık görülebilir (158).

Kardiyak amiloidoz nadir görülmekle birlikte konjestif kalp yetmezliği veya ritim düzensizlikleri ile karşımıza çıkabilir. Nadiren hastalar böbrek bulguları olmadan hepatomegali veya splenomegali ile başvurabilirler (159).

Tiroide de asemptomatik amiloid birikimi izlenebilir. Fakat amiloid birikimine bağlı tiroid bezinde büyüme yani amiloid guatr nadirdir. Amiloid guatr olan hastalarda da tiroid fonksiyon testleri genellikle normal olmasına rağmen hipotiroidi veya hipertiroidi ile başvuran nadir olgular bildirilmiştir (160).

Renal amiloidozlu hastalarda hamilelik; abortus, normal doğum veya böbrek fonksiyonların da bozulma ile sonuçlanabilir. AAA ve amiloidozu olan 17 kadın ve 29 hamilelik incelenmiş ve bunların 7'sinde böbrek fonksiyonları bozulduğu saptanmıştır. AAA ve amiloidozu olupta normal doğum yapan sporodik olgularda vardır (161).

2.6.4. Tanı

Amiloidozun tanısı idrar tetkikin de proteinüri saptanan AAA'li hastalarda yapılan renal biyopsi ilke konur. Karakteristik özelliği hemotoksilen-eozin boyama ile mezengial matrikste eozinofilik amorf depozitlerin izlenmesidir. Amiloidozu hyalin depozitlerden (örneğin kollajen, fibrin) ayırt etmek için kullanılan Kongo kırmızısı ile boyandığın da ise turuncu-kırmızı boyanma izlenir. Polarize ışık altında ise elma yeşili çift kırınım görülebilir. Histolojik olarak amiloid birincil olarak glomerullerde depolanmakta fakat interstisyel peritubuler doku, arter ve arteriollerde de tutulum izlenmektedir. Glomerullerde ilk olarak mezengial matrikste kalınlaşma görülmekte ve zamanla bazal membran boyunca olan mezengial depolanma kapillerlerde daralmaya yol açmaktadır (159).

Amiloidin % 95'ini fibril proteinleri, % 5'ini ise P komponenti ve diğer glikoproteinler oluşturmaktadır. Biyokimyasal olarak şimdiye kadar saptanan 15 farklı formu olmasına rağmen en sık izlenen dört tanesi:

1. AL (amiloid hafif zincir) plazma hücrelerinden köken alır ve immunglobulin hafif zincirleri içerir.
2. AA (amiloid ilişkili) karaciğerde sentezlenen bir proteindir. AA proteini birçok klinik duruma ikincil gelişir.

3. β 2 mikroglobulin ise MHC Class I molekülüdür ve uzun süreli hemodiyalize giren hastalarda izlenir.

4. β -amiloid protein ise alzheimer hastalığında beyinde izlenen amiloiddir (159).

Amiloidozda tanı rektal veya kemik iliği biyopsisi ile de konulabilir. AAA'li hastalarda yapılan bir çalışmada renal biyopsinin sensitivitesi % 88, rektal biyopsinininki % 75 ve gingival örneğin ise % 19 bulunmuştur (162). Kemik iliği biyopsileri ise AAA'ne ikincil amiloidozu olan hastaların % 80'inde tanı koydurucudur (84).

2.6.5. Ayırıcı Tanı

AAA'li olgularda proteinüri saptandığında amiloid olmayan glomeruler hastalıklar da (IgM nefropati, IgA nefropati, fokal ve difüz proliferatif GN, mezangiokapiller GN ve rapidly progresif GN) akla gelmelidir. Ayrıca AAA'li olgularda HSP, PAN gibi vaskulitlerin sık görüldüğü bilinmektedir. Her ne kadar sistemik bulgular genellikle birlikte olsa da bu hastalıkların böbrek tutulumları unutulmamalıdır (156).

Bunun yanısıra amiloidoz gelişme riski olan birçok otoinflamatuvar hastalıkta vardır. Bunlardan TRAPS AAA'den sonra en sık görülen HPAS'dur ve AAA'den ayırımında miyalji, konjunktivit, periorbital ödem ve atak sürelerinin uzunluğu önemlidir (132).

2.6.6. Tedavi

Kolşisin tedavisi AAA ataklarının ve amiloidoz gelişiminin önlenmesinde etkili bulunmuştur. Ayrıca amiloidozu olan kişilerde progresyonu önlediği ve proteinüriyi azalttığına yönelik çalışmalar vardır (163).

Kolşisin antiinflamatuvar etkisini lökosit kemotaksisini inhibe ederek ve nötrofil membranlarında adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak gösterir. Böylece hem lökositlerin inflamasyon bölgesine göçü hemde endotel hücreleri ile etkileşimi önlenir (42). Kolşisin anti-inflamatuvar, antiamiloid, antimitotik ve antiapoptotik etkileri yanı sıra antifibrotik etkileride vardır. Kollajen sentezini bozmakta ve kollajenaz aktivitesini artırmaktadır (164).

Birçok çalışmada genetik yatkınlık ve çevresel faktörlere bağlı olarak AAA amiloidozunda kolşisin tedavisine yanıtta kişisel farklılıklar olduğu söylenmiştir.

Özellikle renal amiloidozda kolşisinin amiloid progresyonunu ve renal yetmezliğe gidişi önleyici etkisinin üç faktöre bağlı olduğu belirtilmiştir. Bunlardan birincisi ilk gelişteki böbrek hastalığının evresidir. Tedaviye başlamadan önce böbrek yetmezliğinin gelişmesi kötü prognostik faktörken, proteinüri her zaman kötü prognozla ilişkili değildir. İkinci faktör ise ilaç dozudur. AAA hastalarında amiloidozun önlenmesinde gerekli minimal doz 1mg/gündür. Fakat amiloidozu olan hastalarda atakların şiddeti, yaş ve ağırlıktan bağımsız olarak 1,5-2mg/gün kolşisin verilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kolşisin böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı durdurmamakla birlikte amiloidin diğer dokularda birikiminin önlenmesi için verilmektedir.

Korkmaz C.'nin çalışmasında renal amiloidozlu hastalarda azatiyopürin ve düşük doz prednolle proteinürinin gerilediği gösterilmiştir (164a).

AAA'ne bağlı renal amiloidozun prognozu böbrekte amiloid birikiminin şiddeti ile ilişkilidir ve bu hastaların prognozu özellikle interstisyel fibrozis ve tubuler atrofisi olan olgularda daha kötüdür (165).

Renal amiloidozda son dönem böbrek yetmezliği geliştikten sonra renal replasman tedavileri planlanmalıdır. Hemodiyaliz intravasküler volümün az olması nedeniyle sıkıntı yaratırken, periton diyalizinin kullanılabilirliğinin etkin ve güvenilir olduğuna dair çalışmalar vardır (166). En iyi çözüm renal transplantasyondur. Transplantasyon sonrasında da kolşisin kullanılmaya devam edilmelidir (167).

Amiloidoza yol açan risk faktörleri tam olarak bilinmemekle birlikte etnik, genetik ve çevresel faktörlerin etkinliği gösterilmiştir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda erkek cinsiyetin 2 veya 4 kat, amiloidoz için aile hikayesinin 2 kat ve SAA1 α / α genotipinin ise 7 kat şiddetli hastalık ve amiloidoz gelişimini artırdığı gösterilmiştir (168).

2.7. AAA Tedavisi ve Prognozu

2.7.1. Kolşisin

Hastalığın bugün için bilinen tek tedavisi kolşisindir. Kolşisin hem atakların ortaya çıkmasını, hem de amiloidoz gelişmesini önler (37,38).

Farmakokinetik ve Etki Mekanizması

Tek doz çalışmalarında kolşisinin biyoyararlılığı % 24–88 arasındadır (169). Tek bir doz verildikten 30–120 dk sonra kolşisinin serum konsantrasyonu en üst

düzeğe erişir ve 8–12 saatte hızla düşer. Plazmadan çabuk kayboluşu kolşisinin lökositler tarafından hızla alınışına bağlıdır. Nötrofillerdeki yarı ömrü plazmadakinin iki katı kadardır (35–40 saat) (170,171). Kolşisinin antiinflamatuvar etkisinin mikrotübüllere olan doğrudan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tubulin-kolşisin kompleksleri kurarak tubulin fonksiyonunu bozmaktadır (39). Pirin proteininin de hücre içinde özellikle stoplazmada mikrotübüller ve aktin ile eş lokalizasyon göstermesi bu görüşü desteklemektedir. Kolşisinin temel etkisi nötrofiller üzerinedir. Nötrofil kemotaksisini inhibe eder ve nötrofillerde diğer hücrelere oranla daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Nötrofillerin adhezyon moleküllerine bağlanmasını bozarak damar endoteli ile olan ilişkisini engeller (40).

Doz

Kolşisin ağız yoluyla verildiğinde maksimum serum konsantrasyonuna 30–120 dakikada ulaşır. Serum yarı ömrü ise ortalama 10–20 saat kadardır. Bu nedenle toplam günlük doz 2 ya da 3 seferde bölünmüş olarak verilmelidir. Erişkin hastalarda kullanılan doz 1,5–2 mg/gün'dür (172). Bazı hastalarda 1 mg /g dozu atakları kontrol altına alabilir ancak amiloidoz riskinden kurtulabilmek için erişkinlerin mutlaka günde 1,5 mg kolşisin alması gerekir. Hasta ve yakınlarına kolşisin tedavisinin atakları kontrol etmek ve amiloidoz riskini ortadan kaldırmak gibi 2 nedenle ömür boyu alınması gerektiği anlatılmalıdır (173).

Yan Etkiler

İlacın en çok görülen yan etkisi ishaldir (41). İshal gelişirse kolşisini gerekenden daha ufak bir doz ile başlayıp yavaş yavaş arttırmak gerekir. Bulantı, kusma, karın ağrısı da olabilir. Bu yakınmalar laktozsuz diyet ile gerileyebilir (174).

Hematolojik yan etkiler oldukça nadirdir. Lökopeni, trombopeni ve daha da nadir olarak hemolitik anemi görülebilir. Ağır kolşisin zehirlenmelerinde önce lökositöz, 4–5 gün sonra lökopeni ve koagülasyon sorunları ortaya çıkabilir (42).

Bazı olgularda karaciğer enzim düzeylerinde (ALT; AST) artış olabilir. Bunların bir kısmında kreatinin kinaz ve laktik dehidrogenaz da yüksek bulunabilir. O zaman kolşisine ikincil miyopati düşünmek gerekir. Özellikle renal tutulumu olan hastalarda risk daha fazladır. Ancak nadirde olsa profilaktik dozlarda, normal böbrek ve karaciğer fonksiyonları olan hastalarda da miyopati olabilir. EMG'de miyopatik tutulum, kas biyopsisinde ise iltihapsız vakuoler dejenerasyon saptanır (42). Doz

azaltılması ile genellikle düzelir. Rabdomiyoliz ise genellikle kronik kalp, böbrek ya da karaciğer yetmezliği gibi başka organ tutulumları olan erişkin hastalarda görülen ciddi bir komplikasyondur (175,176). GFR'nin 50 ml/d'nin altında olduğu durumlarda doz azaltılması, 10 ml/d 'nin altında ise ilacın kesilmesi önerilmektedir (177). Buna karşılık kreatinin düzeyi 1,5 mg/dl olan AAA ' ya ikincil amiloidozlu hastalarda ciddi yan etkiler bildirilmemiştir (178,38). Kolşisin tedavisi sırasında ürtiker, kaşıntı, purpura, eritema nodosuma benzer deri lezyonları, tırnak bozuklukları, ödem, alopesi çok nadir olarak gözlenmiştir. Alopesi kronik toksikasyon belirtisi olabilir (179).

Teratojenite ve Fertilité

Kolşisin nadiren azospermiye neden olduğunu bildiren birkaç yayın vardır. Ancak yapılan çalışmalar kolşisin bu etkisinin tedavi dozlarının çok üstünde ortaya çıktığını göstermiştir (91,180,181). Hamilelikte ve süt veren annelerde kolşisine ara verilmemektedir. Anneye ya da fetusa zarar verdiğine dair anlamlı bir veri yoktur. Ancak lenfosit kültürlerinde kromozom anomalilerine rastlanmıştır. Ek risk faktörü olan annelerde amniosentez önerilmektedir. Kolşisin tedavisi öncesi yüksek olan düşük ve infertilite oranları (periton yapışıklıklarına bağlı) düzgün kolşisin tedavisi sonucu düşmüştür (91,92,181).

İlaç Etkileşimleri

Kolşisin B12 vitamininin rezervibl malabsorbsiyonuna neden olabilir. Siklosporin kullanan hastalarda (renal transplantasyon) kolşisin kullanımı siklosporin toksisite riskini artırır. Kolşisin metabolizmasını etkileyen, özellikle sitokrom P 450 enzimleri içeren klaritromisin ve eritromisin gibi ilaçlarla etkileşim söz konusu olabilir. Benzer ilişki siprofloksisin, diklofenak, doksisisilin, isoniazid, verapamil, flukanazol gibi ilaçlarla da nadiren bildirilmiştir (182,183).

İzlem

Ömür boyu kolşisin kullanan hastaların yılda 2–3 kez kan (kan sayımı, ALT, AST, kreatinin kinaz, sedimantasyon hızı, CRP) ve idrar tahlili ile izlenmesi uygundur (97).

Tedavi Yanıtı

Düzenli kolşisin tedavisi ile hastaların yarısında ataklar tamamen ortadan kalkarken , % 40–45 kadarında atak sayısı ve şiddeti anlamlı olarak azalır. Hastaların

% 5 kadarında ise kolşisin atakları baskılamakla yetersiz kalır. Ancak bu hastalarda da amiloidoz gelişmesini engellediği bildirilmiştir.

Atak Sırasında Tedavi

Atak başladıktan sonra verilen hiçbir ağrı kesicinin yararı olmamaktadır. Ayrıca atak başladıktan sonra kolşisin dozunu arttırmanın da bir yararı yoktur. Esas olan atağın gelmesini düzenli olarak kolşisin kullanarak engellemektir. Atak sırasında NSAİİ, ya da steroid enjeksiyonlarından yarar sağlanabileceği bildirilmiştir (184).

2.7.2. Kolşisin Dışı Tedaviler

AAA'da kolşisinden başka ilaçlara birkaç nedenle başvurulur.

1. Sadece kolşisinin yetmediği klinik tutulumlar:

a. AAA ile ilişkili vaskülit: AAA ile HSP ve PAN sıklığı artmıştır. Özellikle PAN'da kolşisin yanında yüksek doz KS ve siklofosamid tedavisine gereksinim vardır (185).

b. UFM: Kolşisin tedavisi bu tabloyu kontrol edemediği için yüksek doz KS tedaviye eklenir (0.5–1 mg/k/g) (186).

c. Kronik artrit: Hastaların % 5–10 kadarında tipik kısa süreli artrit ataklarından farklı olarak eklem tutulumu kronik seyir gösterebilir. O zaman kolşisin yanında Salazopirin, Metotreksat, bunların yetersiz kaldığı durumlarda anti-TNF blokerleri kullanılabilir. IFN ile de iyi sonuç alındığı bildirilmiştir.

d. Amiloidoza bağlı kronik böbrek yetmezliği: Bu tabloda hasta artık herhangi bir başka nedenle ortaya çıkmış bir böbrek yetmezliği gibi tedavi edilir. Gerektiği durumlarda periton ve hemodializ uygulanır. Eskiden, transplantta da amiloidoz gelişme riski nedeniyle AAA'li hastalarda böbrek transplantından kaçınılırken günümüzde daha fazla uygulanmaktadır (187).

2. Oral kolşisine dirençli olgular: Günde 2 mg/kolşisini düzgün kullanılmasına rağmen hala atak geçiren hastalarda başka tedaviler denenmeye başlanmıştır.

a. İntravenöz kolşisin: Bir çalışmada günlük oral kolşisine ek olarak haftalık i.v. 1 mg kolşisin verildiğinde atak sıklığında ve şiddetinde % 50 azalma olduğu bildirilmiştir (188).

b. İnterferon: Kronik hepatit B nedeni ile interferon kullanan bir AAA'li olguda atakların kaybolduğunun gözlenmesi sonucu 7 kolşisine dirençli olgunun 21 atağında interferon etkisi değerlendirildi ve etkili olduğu bildirildi (128,189). Ancak aynı grubun yaptığı çift kör, placebo kontrollu çalışmada ise interferonun etkili olduğu gösterilemedi (190). Buna karşılık Çalgüneri ve ark. 1 kronik artrit ve/veya vaskülit ile komplike kolşisine dirençli 8 olguda sürekli interferon alfa'nın etkili olduğunu bildirdiler (191).

c. Talidomid: Bir TNF-alfa inhibitörü olan talidomid ile kolşisine dirençli bir olguda atakların baskılandığı bildirildi (192). 2005'deki AAA kongresinde aynı grup 4 hastada daha etkili sonuç aldıklarını bildirdiler (193).

d. Anti-TNF ajanlar: Atakların kontrolü yanında amiloidoz tedavisinde de potansiyel etkileri olduğu düşünülmektedir (194).

2.7.3. Prognoz

AAA'da prognozu belirleyen amiloidozdur. Amiloidozdan ölen hastaların % 90'ı 40 yaş, % 6'sı ise 6 yaş altındaydı (83). Düzenli kolşisin kullananlarda ise amiloidoz gelişmediği ancak düzenli almayanlarda % 30 oranında ortaya çıkma riski olduğu gösterildi (38).

Kolşisinden sonra AAA'lı hastaların prognozu değişmiştir. Eskiden ölümcül olan bu hastalık, günümüzde zamanında tanı ve düzenli tedavi ile kontrol altına alınabilmiş ve hastalar normal bir yaşam sürdürme şansını yakalamışlardır (173).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hasta Grubu

Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalında retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışma kapsamına Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalında 1998-2010 yılları arasında takip edilen 156 AAA hastası alındı. Hastaların 97'si kadın, 59'u erkek olup çalışma anındaki yaş ortalamaları $32,85 \pm 12,78$ yıl idi.

Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun 21 Mayıs 2010 tarih ve 119 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışmamızda tanının tüm hastalarda Tel Hashomer kriterlerine göre konulduğu doğrulandı. 156 hastanın 14'ünde mutasyon bakılmadı, 13'ünde mutasyon negatif gelirken 129'unda mutasyon pozitif saptandı. Mutasyonlar ile klinik bulgular ve hastalık şiddet skoru arasındaki ilişkiler değerlendirilirken mutasyon açısından taranan 142 kişilik hasta grubu dikkate alındı. Negatif, alel, homozigot ve heterozigot sıklıkları yalnız bu mutasyonun tarandığı grupta belirlendi. Klinik ve epidemiyolojik özellikler belirlenirken ise 156 kişilik tüm çalışma grubu göz önünde bulunduruldu.

Hastalar aynı klinisyen tarafından muayene edildi ve sorgulandı. Her hastaya bilgileri standardize etmek amacıyla bu çalışma için hazırlanan bir form dolduruldu. Bu formlara hastaların yaş, cinsiyet, ek tanı, AAA genotip tayini, hastalığın başlangıç yaşı, tanı yaşı, ailede AAA, AAA nedeniyle diyalize girme ve böbrek yetmezliğinden exitus olma öyküsü, AAA tanısı almadan önce ataklar sırasında aldığı yanlış tanılar, atak sıklığı, atak süresi, ateşle birlikte olan karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, artrit, EBE varlığı, rekürren ateş, 1. derece akrabalarda AAA öyküsü, apandisit- apendektomi öyküsü, diğer operasyon öyküsü, ailede eşlik eden hastalık öyküsü, AAA ile ilişkili hastalıkların varlığı, tedavinin düzenli kullanılıp kullanılmadığı, tedavi yanıtının olup olmadığı varsa tam mı yoksa kısmi mi olduğu kaydedildi. Her hasta için tanımlanan kriterler ışığında Tel Hashomer şiddet skoru hesaplandı. Ailede

eşlik eden hastalıklar incelenirken bir merkezde tanı konulması ve ilaç kullanması şartı arandı. Olguların AAA tanısını almadan önce almış oldukları yanlış tanıları incelenirken başvurdukları tüm sağlık kurumlarındaki veriler dikkate alındı oysa acil serviste konulan tanılarda ise sadece acil servis verileri değerlendirmeye alındı.

3.1.2. Gen Analiz Çalışması

MEFV geninin 2, 3, 5 ve 10. ekzonları taranarak tam gen analizi yapıldı. Mutasyon analizleri Multipleks PCR- Reverse Hibridizasyon yöntemiyle çalışıldı. Hastanın periferik kan örneğinden total genomik DNA'sı izole edilerek MEFV geninin 2., 3., 5. ve 10. ekzonları multipleks PCR ile amplifiye edildi. PCR ürünleri reverse hibridizasyon yöntemi kullanılarak 12 mutasyon açısından araştırıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. FMF Strip Assay ile çalışılan mutasyonlar

FMF Mutasyonları	Ekson	Nükleotit	Nükleotit Değişimi
E148Q	2	442	G-C
P369S	3	543	G-C
F479L	5	1413	G-C
M680I	10	2040	G-C
M680I	10	2040	G-A
I692del	10	2074-2076	AAT del
M694V	10	2080	A-G
M694I	10	2082	G-A
K965R	10	2084	A-G
V726A	10	2177	T-C
A744S	10	2276	G-T
R761H	10	2283	G-A

3.1.3. Çalışmada Kullanılan Malzemeler

Çalışmada Reverse-Hibridizasyon yöntemini baz alan MEFV gen mutasyonlarının belirlenmesi için Viennalab FMF StripAssay Kiti ve izolasyon için Invisorb® Spin Blood Mini Kiti kullanıldı. Kitler izolasyon, PCR ve reverse hibridizasyon için gerekli tüm solüsyon ve primerleri içermektedir (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. FMF Strip Assay için PCR ve hibridizasyon solusyonları

Lysis Solution (50ml)	DNAT (1,5ml)	Conjugate Solution (25ml)
Gen Tract Resin (5ml)	TestStrip (20)	Wash Solution B (80ml)
Amplification Mixi (500µl)	Hybridization Buffer (25ml)	Color Developer (25ml)
Taq Dilution Buffer (500µl)	Wash Solution A (80ml)	Typing Tray (3)

3.1.4. Çalışmada Kullanılan Laboratuvar Gereçleri

Tablo 3.3. Çalışmada Kullanılan Laboratuvar Gereçleri

Kullanılan Gereç	Modeli
Mikro santrifüj	Ependorf
Thermo Mixer	Ependorf
Vortex	Fisons Whirli Mixer
Auto-Lipa	TECAN
PCR Cihazı	ABI
Otomatik pipetler	Pipetman
Steril Pipet Uçları	Sarstedt
Buzdolabı	Vestel, Türkiye

3.2. Yöntemler

3.2.1. Genotip Belirlenmesi

Genomik DNA İzolasyonu

Çalışma grubunu oluşturan bireylerden 1cc 0,5M Etilendiamintetraasetikasil (EDTA) tüp içerisine 2 cc kan örneği alındı.

Kandan genomik DNA'nın izolasyonu için Invisorb® Spin Blood Mini Kit kullanıldı. Periferik kan lökositlerinden standart prosedüre göre DNA izolasyonu yapıldı.

Çalışmaya başlamadan önce örnek sayısına yetecek kadar Elution Buffer ependorf tüpüne kondu ve termomikser de 56°C ye kadar ısıtıldı.

1,5 ml'lik ependorf tüpüne 20 µl Proteinaz K, 200 µl kan örneği ve 200 µl lizis Buffer A kondu. Kapagı kapatılarak tüp kısaca vortekslendi. Lizis aşaması için termomikserde 56°C'de 10 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Tüpe 400 µl Binding Buffer eklendi ve 10 sn vortekslendi. Kısa bir santrifüj yapılarak sıvının tamamı Spin filtreli tüpe aktarıldı. 3 dk oda sıcaklığında inkübe edildi ve 12 000 rpm de 2 dk santrifüj edildi. Toplama tüpü degistirilerek, filtre üzerine 500 µl Wash Buffer I eklendi ve 12 000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi. Toplama tüpü tekrar degistirildi, filtre üzerine 800 µl Wash Buffer II eklendi ve 12 000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi. Filtre bos toplama tüpüne aktarıldı ve alkolün uzaklaşması için maksimum hızda 4 dk santrifüj edildi. Filtre temiz 1,5 ml'lik ependorf tüpüne aktarıldı ve alkolün tamamen uzaklaşması için 3 dk kapak açık biçimde oda sıcaklığında bekletildi. Filtre membranın tam ortasına önceden ısıtılmış 56C'deki Eluotion Buffer-D'den 200 µl eklendi. 3 dk oda sıcaklığında inkübe edilerek 10 000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi. Filtre atılarak, ependorf içindeki ekstrakt alındı ve -20 °C de saklandı.

Çoklu-PCR Amplifikasyonu

Reaksiyonda, MEFV genine ait E148Q, P369S, F479L, M680I (G>C),M680I (G>A),I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S ve R761H mutasyonları için primerleri ve dNTP'leri içeren üretici firma tarafından hazırlanan FMF Amplifikasyon miksi kullanıldı.

Her örnek için, PCR toplam reaksiyon hacmi 25 µl olacak şekilde bileşenler ependorf tüp içine koyularak toplu hazırlandı. Her PCR tüpüne karışımdan 20 µl

dağıtıldı. En son 5 µl DNA eklendi. PCR’da kullanılacak malzemeler çalışma esnasında buz üzerinde muhafaza edildi.

PCR tüpüne konan bileşenlerin iyice karışması için çok kısa bir süre (1-2 saniye) santrifüjleme yapıldı. Tüpler PCR cihazına yerleştirildi. Viennalab’ın belirlediği PCR protokolüne göre reaksiyon başlatıldı.

Membran Üzerine PCR Ürünlerinin Hibridizasyonu (Reverse Hibridizasyon Yöntemi)

Çalışmaya başlamadan önce Hibridizasyon Solüsyonu ve Wash Solüsyon A, autolipanın sıcak bloğu üzerine yerleştirildi ve Autolipa’ da Viennalab ürünleri için uygun program seçilerek cihaz 45°C’ye kadar ısıtıldı. Diğer solüsyonlar oda sıcaklığında bekletilerek ısıtıldı.

FMF StripAssay çalışılırken her bir strip için 10µl DNAT solüsyonu striplerin yerleştirildiği trayin kuyucuklarının köşelerine pipetlendi. DNAT solüsyonu 10µl PCR ürünü pipetlenerek kuyucukta karıştırıldı. Oda sıcaklığında 5 dk inkübe edilerek PCR ürünleri denatüre edildi.

Bundan sonraki aşamalar Autolipa cihazında çalışıldı. Programa göre; Örneklerin konulduğu kuyucuklarına dikkatlice önceden ısıtılmış 45°C’de 1 ml hibridizasyon solüsyonu konuldu ve homojen renk elde edilene kadar yavaşça çalkalandı. Stripler mat yüzeyleri üstte olacak şekilde dikkatlice kuyularına yerleştirildi. 45°C’de 30 dakika çalkalanarak inkübe edildi. Hibridizasyon solüsyonu tamamen kuyucuklardan bosaltıldı. Her bir kuyucuga 45°C’de 1 ml Wash solüsyonu A ilave edilerek 10 saniye inkübe edildi. Kuyucuklardan Wash solüsyon A bosaltıldı. 1 ml wash solüsyonu A tekrar ilave edilerek 15 dakika çalkalamalı inkübe edildi. Tekrar bosaltılarak 1 ml wash solüsyon A ilave edildi. 15 dakika 45 °C’de çalkalanarak hibridize olmayan PCR ürünlerinin tamamen uzaklaştırılması sağlandı.

Wash solüsyon A kuyucuklardan tamamen bosaltıldı. Bu aşamadan sonra inkübasyon oda sıcaklığında (26°C) devam etti. Her bir kuyucukta ki strip üzerine konjugat solüsyonu eklenerek 15 dakika çalkalanarak inkübe edildi. Konjugat solüsyonu bosaltıldı. Her bir kuyucuga 1 ml Wash solüsyonu B ilave edilerek 10 saniye inkübe edildi. Kuyucuklardan Wash solüsyon B bosaltıldı. 1 ml wash solüsyonu B tekrar ilave edilerek 5 dakika çalkalamalı inkübe edildi. Tekrar

bosaltılarak 1 ml wash solüsyon B ilave edildi. 5 dakika çalkalanarak konjugat solüsyonunun tamamen uzaklaştırılması sağlandı. Kuyucuklar bosaltıldı.

Her bir strip üzerine 1 ml color developer solüsyonu eklendi ve karanlıkta oda sıcaklığında bantların oluşması için 15 dakika çalkalanarak inkübe edildi. Color developer ortamdan tamamen uzaklaştırıldı. Üzerinde bantlar oluşan stripler 2 kez distile su ile yıkanarak karanlıkta kurutuldu.

Sonuçların Yorumlanması

Hibridizasyon sonrası, stripler kolektör kagıtlarına yapıştırılarak yorumlandı. En bastaki pozitif reaksiyon kontrol bandı konjugat ve color developer asamalarının doğruluğunu gösterir. Bu band daima oluşmalıdır. Normal bireylerin genotipleri için sadece *wild (yabani) bandlar*, heterozigot bireyler için hem *wild* hem de *mutant* bandlar, homozigot bireyler için sadece *mutant bandların* pozitif olması gerekmektedir (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Revers hibridizasyonda genotiplendirme

	Wild tip band	Mutant band	Genotip
NORMAL	Pozitif	Negatif	Normal Birey
HETEROZİGOT	Pozitif	Pozitif	Heterozigot Birey
HOMOZİGOT	Negatif	Pozitif	Homozigot mutant birey

İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 ve Minitab 15 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli veriler grup sayısına bağlı olarak bağımsız yapıdaki verilere t testi ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen verilerin grup sayılarına göre bağımsız gruplardan oluşan verilere ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise crosstabs ve 2 Proportions Testi yapılmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalında 1998-2010 yılları arasında takip edilen 156 AAA hastası alındı. Bu olguların 97'si(%62.2) kadın, 59'u(%37.8) erkek olup yaş ortalamaları $32,85 \pm 12,78$ yıl (11-62 yıl) idi. Kadınlarda ortalama yaş $31,72 \pm 12,03$ yıl (12-62 yıl), erkeklerde ise ortalama yaş $34,71 \pm 13,84$ yıl (11-62 yıl) idi. Yaş dağılımları incelendiğinde 21-30 yaş arasındaki olguların diğer yaş gruplarından fazla olduğu görülmüştür (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Yaş ve cinsiyete göre 156 olgunun dağılımı

Yaş/cinsiyet	10-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61 ve ↑	
Erkek	9	15	15	12	6	2	59
Kadın	22	30	18	19	6	2	97
	31	45	33	31	12	4	156

Hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş $14,33 \pm 10,77$ yıl (1-50 yıl), ortalama tanı alma yaşı ise $26,76 \pm 13,40$ yıl (2-61 yıl) idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Olguların yaş, başlangıç ve tanı yaşları

ÖZELLİK	YAŞ ORTALAMASI	YAŞ ARALIĞI
Çalışma anındaki yaşı	$32,85 \pm 12,78$ yıl	11-62 yıl
Bulguların başlama yaşı	$14,33 \pm 10,77$ yıl	1-50 yıl
Tanı alma yaşı	$26,76 \pm 13,40$ yıl	2-61 yıl

Tablo 4.3.'de ise hastalığın belirtilerinin ilk defa görüldüğü yaşlar gruplandırılmıştır. Buna göre çocukluk ve adölesan dönemde daha fazla ilk belirtilerin ortaya çıktığı saptanmıştır.

Tablo 4.3. Hastalığın belirtilerinin ilk ortaya çıktığı yaş aralıkları

Hastalığın başlangıç yaşı	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51 ve ↑	
Olgu sayısı	65 % 41.6	53 %33.9	24 %15.3	9 %5.7	5 %3.2	0 %0	156 %100

Tablo 4.4.'de hastaların tanı aldıkları yaş grupları irdelenmiştir. 11-20 yaş grubu tanı almada en fazla olguya sahiptir.

Tablo 4.4. Hastaların tanı aldıkları yaş aralıkları

Tanı Yaşı	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61 ve ↑	
Olgu sayısı	14 %8.9	45 %28.8	39 %25.0	33 %21.1	19 %12.1	4 %2.5	2 %1.2	156 %100

Hastalık şiddet skoru her hasta için Tel Hashomer kriterlerine göre AAA şiddet skorlaması ile hesaplandı. 5 ve altındaki skorlar hafif hastalık, 6-10 arası skorlar orta şiddetli hastalık, 10'un üzerindeki skorlar ise şiddetli hastalık olarak değerlendirildi. 156 olgunun 54'ü(%34,6) hafif, 86'sı(%55,1) orta şiddetli ve 16'sı(%10,3) şiddetli hastalık kapsamında olduğu saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastalık şiddet skorlamasına göre dağılım

HASTALIK ŞİDDET SKORLAMASI	SAYI	YÜZDE
Hafif hastalık	54	34,6
Orta şiddetli hastalık	86	55,1
Şiddetli hastalık	16	10,3

Çalışmamızda 156 hastanın 142'sinde mutasyon analizi yapılmış olup bunların 129'unda bir mutasyon saptanırken 13'ünde bakılan mutasyonlar saptanamamıştır. 14 hastada ise mutasyon bakılmadı. Çalışılan gen mutasyonlarının dağılımı tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. 156 olgunun AAA gen mutasyonları ve oranları

GEN MUTASYONU	OLGU SAYISI	YÜZDESİ
M694V/ N	36	23,1
M694V/ M694V	37	23,7
E148Q/ N	3	1,9
E148Q/ E148Q	2	1,3
V726A/ N	3	1,9
V726A/ V726A	1	0,6
M680I/ N	3	1,9
M680I/ M680I	4	2,6
M694I/ E148Q	1	0,6
M680I/ V726A	8	5,1
M694V/ M680I	4	2,6
M680I/ E148Q	4	2,6
M694V/ V726A	7	4,5
M694V/ R761H	6	3,8
M694I/ V726A	2	1,3
M694V/ K695R	1	0,6
K695R/ N	1	0,6
M694V/ E148Q	3	1,9
M694F/ M694F	1	0,6
V726A/ R761H	1	0,6
E148Q/ M694V/ V726A	1	0,6
Negatif	13	8,3
Yapılmadı	14	9,0
Toplam	156	100,0

Buna göre M694V homozigot veya heterozigot alelleri taşıyanlar 73 kişi (%46.8) olarak tespit edilmiştir. M694V mutasyonunun çalışmamızdaki en sık AAA gen mutasyonu olduğu saptanmıştır.

156 hastalık çalışmamızdaki genotip tayini yapılan 142 hastadan; mutasyon saptanan 129 hastanın, hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaşı 13,60±10,16 yıl ve ortalama tanı alma yaşı ise 26,43±13,31 yıl idi. Genotip tayini yapılan 142 hastadan mutasyonu negatif (mutasyon saptanmayan) gelen 13 hastanın hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaşı 21,15±9,61 yıl ve ortalama tanı alma yaşı ise 28,77±11,17 yıl idi (Tablo 4.7). 14 hastada ise gen mutasyonu bakılmadı.

Tablo 4.7. Mutasyon saptanan ve saptanmayan olguların başlangıç ve tanı yaşları

	Bulguların başlama yaşı	Tanı alma yaşı
Mutasyon saptanan	13,60±10,16 yıl	26,43±13,31 yıl
Mutasyon saptanmayan	21,15±9,61 yıl	28,77±11,17 yıl

Çalışmamızda mutasyon saptanan ve mutasyon saptanmayan hastaların tanı yaşları arasında istatistiksel olarak farklılık yok idi ($p>0,05$). Mutasyon saptanan ve saptanmayan hastaların; hastalığın klinik bulgularının başladığı yaşlar arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık saptandı ($p<0,05$).

M694V homozigot-heterozigot mutasyonu olan 73 olgunun hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaşı 14,03±10,11 yıl ve ortalama tanı alma yaşı ise 26,25±12,95 yıl idi. M694V homozigot-heterozigot dışı mutasyonu olan 56 hastanın hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaşı 13,05±10,30 yıl ve ortalama tanı alma yaşı ise 26,66±13,88 yıl idi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların başlangıç ve tanı yaşları

	Bulguların başlama yaşı	Tanı alma yaşı
M694V h-h	14,03±10,11 yıl	26,25±12,95 yıl
Diğer mutasyonlar	13,05±10,30 yıl	26,66±13,88 yıl

M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu ve diğer mutasyonlu olgular arasında hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş ve ortalama tanı alma yaşı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Mutasyon pozitif ve negatif hastaların hastalık şiddet skorlamasına göre dağılımı tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Mutasyon pozitif ve negatif olguların hastalık şiddet skorlamasına göre dağılımı

GEN MUTASYONU	HASTALIK ŞİDDET SKORLAMASI	SAYI	YÜZDE
Mutasyon Saptanan	Hafif Hastalık	44	31
	Orta Şiddetli Hastalık	69	48,6
	Şiddetli Hastalık	16	11,3
Mutasyon Saptanmayan	Hafif Hastalık	5	3,5
	Orta Şiddetli Hastalık	8	5,6
	Şiddetli Hastalık	0	0

Çalışmamızda; mutasyon saptanan ve saptanmayan olgular arasında, hafif hastalık açısından incelendiğinde istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli farklılık saptandı ($p<0.001$). Aynı olgular arasında orta şiddetli hastalık ve şiddetli hastalık açısından ileri düzeyde önemli farklılık saptandı ($p<0.001$).

M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların hastalık şiddet skorlamasına göre dağılımı tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların hastalık şiddet skorlamasına göre dağılımı

GEN MUTASYONU	HASTALIK ŞİDDET SKORLAMASI	SAYI	YÜZDE
M694V homozigot-heterozigot	Hafif Hastalık	25	19,4
	Orta Şiddetli Hastalık	36	27,9
	Şiddetli Hastalık	12	9,3
Diğer Mutasyonlar	Hafif Hastalık	19	14,7
	Orta Şiddetli Hastalık	33	25,6
	Şiddetli Hastalık	4	3,1

Çalışmamızda, M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların arasında hafif hastalık ve orta şiddetli hastalık açısından incelendiğinde istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Aynı olgular şiddetli hastalık açısından karşılaştırıldığında ise çok önemli düzeyde farklılık saptandı ($p<0.01$).

4.1. Yandaş Hastalıklar Açısından Sonuçlar

156 AAA tanısı alan olguların 120'si(%76.9) ek bir hastalığa sahip değilken 36'sında behçet hastalığı, ankilozan spondilit, fibromyalji, amiloidoz gibi eşlik eden hastalıklar olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Olgulara eşlik eden hastalıklar

TANILAR	SAYI	YÜZDE
AAA	120	76,9
AAA+Amiloidoz	9	5,7
AAA+Behçet hast.	6	3,8
AAA+Ankilozan spondilit	5	3,2
AAA+Fibromyalji	5	3,2
AAA+Ülseratif kolit	1	0,6
AAA+ARA+AFAS	1	0,6
AAA+Raynaud fenomeni	1	0,6
AAA+SLE+ITP	1	0,6
AAA+ Henoch Schonlein vaskülit	2	1,3
AAA+Hepatit B	1	0,6
AAA+Vitiligo	1	0,6
AAA+Sedef artriti+MPGN+ Henoch Schonlein vaskülit	1	0,6
AAA+Portal Hipertansiyon	1	0,6
AAA+ Ankilozan spondilit +Amiloidoz	1	0,6
Toplam	156	100,0

AAA ve amiloidoz birlikteliğinin saptandığı 9 hastadan 6'sında renal yetmezlik nedeniyle hemodiyaliz ihtiyacı mevcut iken diğer 3 hastada renal yetmezlik saptanmadı. 6 hastada AAA ve behçet hastalığı birlikteliği gözlenirken 5'er hastada ise ankilozan spondilit ve fibromyalji birlikteliği saptandı. 1 hastada ise sedef artriti, membranoproliferatif glomerulonefrit ve 2 hastada henoch schonlein vaskülitinin AAA'ya eşlik ettiği saptandı.

AAA gen mutasyonu saptanan 129 hastanın 8'inde amiloidoz saptanırken, AAA gen mutasyonu saptanmayan 13 hastanın yalnızca 1'inde amiloidoz saptandı (Tablo 4.12). Mutasyon saptanan hastaların 1'inde AAA, ankilozan spondilit ve

amiloidoz birlikteliği mevcuttu. AAA gen mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar amiloidozun eşlik etmesi açısından incelendiğinde istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.12. Mutasyon saptanan ve saptanmayan olgulara eşlik eden hastalıklar

TANILAR	MUTASYON SAPTANAN		MUTASYON SAPTANMAYAN	
	SAYI	YÜZDE	SAYI	YÜZDE
AAA	103	72,5	7	4,9
AAA+Amiloidoz	8	5,6	1	0,7
AAA+Behçet hast.	3	2,1	2	1,4
AAA+Ankilozan spondilit	5	3,5	0	0
AAA+Fibromyalji	2	1,4	1	0,7
AAA+Ülseratif kolit	1	0,7	0	0
AAA+ARA+AFAS	1	0,7	0	0
AAA+Raynaud fenomeni	0	0	1	0,7
AAA+SLE+ITP	0	0	1	0,7
AAA+ Henoch Schonlein vaskülit	1	0,7	0	0
AAA+Hepatit B	1	0,7	0	0
AAA+Vitiligo	1	0,7	0	0
AAA+Sedef artriti+MPGN+ Henoch Schonlein vaskülit	1	0,7	0	0
AAA+Portal Hipertansiyon	1	0,7	0	0
AAA+ Ankilozan spondilit +Amiloidoz	1	0,7	0	0
Toplam	129	90,8	13	9,2

M694V homozigot-heterozigot mutasyonunu taşıyan 73 hastanın 8'inde amiloidoz saptanırken, M694V homozigot-heterozigot dışı diğer mutasyonları taşıyan 56 AAA hastasının yalnızca 1'inde amiloidoz tespit edildi (Tablo 4.13). Bu

iki grup amiloidozun eşlik etmesi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.13. M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu ve diğer mutasyonlu olgulara eşlik eden hastalıklar

TANILAR	M694V homozigot-heterozigot mutasyon		Diğer mutasyon	
	SAYI	YÜZDE	SAYI	YÜZDE
AAA	53	41,1	50	38,8
AAA+Amiloidoz	7	5,5	1	0,8
AAA+Behçet hast.	2	1,6	1	0,8
AAA+Ankilozan spondilit	4	3,1	1	0,8
AAA+Fibromyalji	1	0,8	1	0,8
AAA+Ülseratif kolit	0	0	1	0,8
AAA+ARA+AFAS	1	0,8	0	0
AAA+Raynaud fenomeni	0	0	0	0
AAA+SLE+ITP	0	0	0	0
AAA+ Henoch Schonlein vaskülit	1	0,8	0	0
AAA+Hepatit B	1	0,8	0	0
AAA+Vitiligo	0	0	1	0,8
AAA+Sedef artriti+MPGN+ Henoch Schonlein vaskülit	1	0,8	0	0
AAA+Portal Hipertansiyon	1	0,8	0	0
AAA+ Ankilozan spondilit +Amiloidoz	1	0,8	0	0
Toplam	73	56,6	56	43,4

Olguların AAA tanısını almadan önce almış oldukları yanlış tanıları içerisinde en sık; tek başına akut apandisit 31 vaka (%19,9) ve ARA 17 vaka (%10,9) bulunmaktadır. 42 (%26,9) olguda ise AAA tanısı öncesi yanlış tanı öyküsü

bulunmamaktadır. Tanı öncesi konulan yanlış tanılarda, 69 vakada (% 44,2) çoklu tanılar arasında akut apandisit'in yer aldığı saptandı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Olguların AAA tanısı öncesi yanlış tanıları

TANILAR	SAYI	YÜZDE
ARA	17	10,9
Behçet hastalığı	2	1,3
JRA	1	0,6
Akut apandisit	31	19,9
Dismenore	1	0,6
Nefrolitiazis	1	0,6
Behçet hastalığı+Akut apandisit+Nefrolitiazis	1	0,6
Pyelonefrit	1	0,6
Yok	42	26,9
Gastrit	1	0,6
JRA+Akut apandisit+Over hastalıkları	1	0,6
Akut apandisit+Nefrolitiazis	2	1,3
İdrar yolu enfeksiyonu	2	1,3
Nefrolitiazis+İdrar yolu enfeksiyonu	2	1,3
Dismenore+İdrar yolu enfeksiyonu	1	0,6
Akut apandisit +Over hastalıkları+Nefrolitiazis	7	4,5
ARA+Dismenore	6	3,8
Ankilozan spondilit	1	0,6
Akut apandisit +Over hastalıkları+Dismenore	3	1,9
Akut apandisit +Plörezi	1	0,6
Akut apandisit +Over hastalıkları+İdrar yolu enfeksiyonu	1	0,6
Over hastalıkları+Mide ülseri	1	0,6
JRA+ Akut apandisit	1	0,6
Orşit	1	0,6
Akut apandisit +İleus	5	3,2
JRA+ Akut apandisit +Nefrolitiazis	1	0,6
ARA+ Akut apandisit	3	1,9
Akut koroner olay	1	0,6
RA+AFAS	1	0,6
ARA+ Akut apandisit +İdrar yolu enfeksiyonu	1	0,6
İleus+Dismenore+Gastrit	1	0,6
Akut apandisit +Dismenore+İdrar yolu enfeksiyonu	3	1,9
ARA+JRA	1	0,6
Akut apandisit + Nefrolitiazis +İdrar yolu enfeksiyonu	2	1,3
Akut apandisit +Dismenore+ Nefrolitiazis	1	0,6
ARA + Over hastalıkları +Dismenore+ Nefrolitiazis	1	0,6
Akut apandisit + Over hastalıkları	1	0,6
İleus+ Nefrolitiazis	1	0,6
JRA+ Nefrolitiazis	1	0,6

Tablo 4.14. Olguların AAA tanısı öncesi yanlış tanıları (devamı)

ARA + Akut apandisit + Over hastalıkları + Nefrolitiazis	1	0,6
ARA + Akut apandisit +İleus	1	0,6
ARA + Akut apandisit +Dismenore+ Nefrolitiazis	1	0,6
ARA + Akut apandisit +İleus+ Nefrolitiazis	1	0,6
Toplam	156	100,0

4.2. Ateş

156 olgunun 140'ında (%89,7) atakları esnasında ateşin seyrettiği saptanmıştır. Ateşi tarifleyen 140 olgunun 126'sında(%80,7) ateş şikayetinin hastalığın başlangıcından itibaren olduğu, 118'sinde(%75,6) ise her atakta ateşin eşlik ettiği belirtilmiştir. Olgularda ateşin başlangıç yaşı ortalaması 14,21±10,75 yıl (1-50 yıl) idi (Tablo 4.15). Bir olguda ateşin süresinin 7 gün olduğu gözlenmişti, 140 olguda ateşin ortalama süresinin 2.46±1.52 gün (1-7 gün) olduğu tespit edildi(Tablo 4.14).

Tablo 4.15. Ateşin ilk defa görüldüğü yaş aralıkları

Ateşin başlangıç yaşı	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51 ve ↑	
Olgu sayısı	63 %45	42 %30	23 %16.4	8 %5.7	4 %2.8	0 %0	140 %100

Tablo 4.15.'te ateşin ilk defa görüldüğü yaşlar gruplandırılmıştır. Buna göre çocukluk, adölesan dönemde ateşin daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır.

Tablo 4.16. Ateşin süresinin olgu sayısına göre karşılaştırılması

Ateşin süresi(gün)	1	2	3	4	5	6 ve ↑	
Olgu sayısı	42 %30	40 %28.5	40 %28.5	4 %2.8	6 %4.2	8 %5.7	140 %100

Genetik mutasyon çalışılan 142 olgunun 129'unda pozitiflik, 13'ünde ise negatiflik saptandı. Pozitif gen taşıyan 129 olgunun 115'i(%89.1), negatif gen taşıyan 13 olgunun 11'i(%84.6) ateşi tariflemiş olup gen çalışmaları yapılmayan 14 olgunun hepsinde ateş bulgusu saptandı. Mutasyon saptanan olgularda ateşin başlangıç yaşı ortalaması $13,30 \pm 9,93$ yıl iken, mutasyon saptanmayan olgularda ateşin başlangıç yaşı ortalaması $22,73 \pm 9,58$ yıl idi. Mutasyon saptanan olgularda ateşin ortalama süresi $2,44 \pm 1,42$ gün, mutasyon saptanmayan olgularda ise ateşin ortalama süresi $2,09 \pm 1,76$ gün idi. Mutasyon saptanan ve saptanmayan olgular ateşin başlangıç yaşı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak çok önemli düzeyde farklılık saptandı ($p < 0.01$). Bu iki grup ateşin ortalama süresi açısından karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

M694V homozigot-heterozigot mutasyon taşıyan 73 olgunun 66'sında (%90,4) ateş görüldü. Bu olgularda ateşin ortalama başlangıç yaşı $13,24 \pm 9,19$ yıl iken M694V homozigot-heterozigot dışı mutasyon taşıyan 56 olgunun 49'unda (%87,5) ateş görüldü, bu olgularda ateşin ortalama başlangıç yaşı $13,39 \pm 10,95$ yıl idi. M694V homozigot-heterozigot mutasyon taşıyan olgularda ateşin ortalama süresi $2,52 \pm 1,55$ gün idi. M694V homozigot-heterozigot dışı mutasyon taşıyan olgularda ise ateşin ortalama süresi $2,35 \pm 1,22$ gün idi. İki grup arasında ateşin ortalama başlangıç yaşı ve ortalama süresi açısından yapılan değerlendirmelerde istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

4.3. Karın Ağrısı

Çalışmamızda 156 olgunun 143'ünde (%91,7) karın ağrısı tespit edildi. Karın ağrısı; çalışmamızdaki AAA olgularında en sık saptanan klinik bulgu idi. Gen analizi yapılan 142 olgunun 129'unda pozitiflik, 13'ünde ise negatiflik saptanmıştı. Pozitif gen taşıyan 129 olgunun 118'i(%91.5), negatif gen taşıyan 13 olgunun 11'i(%84.6) karın ağrısı tarifledi. Mutasyon saptanan 129 olgunun M694V homozigot-heterozigot mutasyonu olan 73 olgudan 64'ünde (%87,7) M694V homozigot-heterozigot dışı mutasyonu olan 56 olgunun 54'ünde (%96,4) karın ağrısı saptandı. Gen analizi yapılmayan 14 olgunun hepsinde karın ağrısı bulgusu gözlemlendi.

143 olguda karın ağrısının ortalama başlangıç yaşı $13,93 \pm 10,28$ yıl (1-50 yıl) idi (Tablo 4.17). Bir olguda karın ağrısı süresinin 10 gün(maksimum) olduğu

gözlendi. 143 olguda karın ağrısının ortalama süresinin 3.08 ± 1.82 gün (1-10 gün) olduğu tespit edildi (Tablo 4.18).

Tablo 4.17. Karın ağrısının ilk defa görüldüğü yaş aralıkları

Karın ağrısı başlangıç yaşı	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51 ve ↑	
Olgu sayısı	59 %41.2	52 %36.3	21 %14.6	7 %4.8	4 %2.7	0 %0	143 %100

Tablo 4.18. Olgularda karın ağrısının süresi

Karın ağrısı süresi(gün)	1	2	3	4	5	6 ve ↑	
Olgu sayısı	21 %14.6	40 %27.9	51 %35.6	8 %5.5	5 %3.4	18 %12.5	143 %100

156 olgunun 76'sı (%48,7) atak esnasında kabızlık ve ardından ishal tarifledi (tipik atak).

Pozitif gen taşıyan 118 olguda karın ağrısının ortalama başlangıç yaşı $13,20 \pm 9,6$ yıl iken negatif gen taşıyan olgularda karın ağrısının ortalama başlangıç yaşı $19,36 \pm 9,72$ yıl idi. Pozitif gen taşıyan olgularda karın ağrısının ortalama süresi $3 \pm 1,64$ gün, negatif gen taşıyan olgularda karın ağrısının ortalama süresi ise $2,91 \pm 2,21$ gündü. Pozitif gen ve negatif gen taşıyan olgular karın ağrısının başlangıç yaşı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık saptandı ($p < 0,05$). Bu iki grup karın ağrısının ortalama süresi açısından karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Pozitif gen taşıyan olguların 65'inde (%50,4) tipik atak öyküsü varken bu sayı negatif gen taşıyanlarda 3 (%23,1) olgu idi. Bu iki grup tipik atak açısından

karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0,001$).

M694V homozigot-heterozigot mutasyon taşıyan olguların karın ağrısının ortalama başlangıç yaşı $12,62\pm 8,74$ yıl, karın ağrısının ortalama süresi ise $3,23\pm 1,81$ gündü. M694V homozigot-heterozigot dışı mutasyon taşıyan olguların karın ağrısının ortalama başlangıç yaşı $13,83\pm 10,57$ yıl, karın ağrısının ortalama süresi ise $2,72\pm 1,39$ gündü. Bu iki grup arasında karın ağrısının başlangıç yaşı ve ortalama süresi açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

M694V homozigot-heterozigot mutasyon taşıyan ve karın ağrısı görülen 64 olgunun 37'sinde (%57,8) tipik atak (atakta kabızlık ardından ishal) görülürken M694V homozigot-heterozigot dışı mutasyon taşıyan ve karın ağrısı olan 54 olgunun 28'inde (%51,8) tipik atak görüldü. Bu iki grup tipik atak bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4.4. Acil Servis Başvuruları

Çalışmadaki 156 hastadan şikayetleri nedeniyle acil servislere 130'u (%83,3) başvurdu. 26 (%16,7) hastanın acil servise başvuru olmadı. Acil servise başvuran hastaların 34'ünde (%21,8) tanı konulamadı, 58'inde (%37,2) ise akut apandisit tanısı konulmuştur. Akut apandisit ve dismenore tanısı 17 (%10,9), akut apandisit ve ileus tanısı 9 (%5,8) hastada kondu (Tablo 4.19). Acile başvuran hastaların 36'sına apendektomi uygulandı. 3 hastaya apendektomi ve kolesistektomi, 1 hastaya ise apendektomi, kolesistektomi ve over kist operasyonu uygulandı. 1'er hastaya ise umbilikal herni, inguinal herni, splenektomi ve tonsillektomi uygulandı (Tablo 4.20).

Tablo 4.19. Acil serviste konulan tanılar

TANILAR	SAYI	YÜZDE
İleus	2	1,3
Dismenore	6	3,8
Akut Apandisit	58	37,2
Tanı konulamayan	34	21,8
İdrar Yolu enfeksiyonu	4	2,6
Akut Apandisit+Dismenore	17	10,9
Akut Apandisit+İleus	9	5,8
Acile başvurmayan	26	16,7
Toplam	156	100,0

Tablo 4.20. Acil serviste yapılan operasyonlar

TANILAR	SAYI	YÜZDE
Apandektomi	36	23,1
Operasyon olmayan	112	71,8
Umbilikal herni	1	0,6
Apandektomi+Kolesistektomi	3	1,9
Apandektomi+Kolesistektomi+Over hastalıkları	1	0,6
İnguinal herni	1	0,6
Splenektomi	1	0,6
Tonsillektomi	1	0,6
Total	156	100,0

Mutasyon saptanan 129 hastadan 105'i şikayetleri nedeniyle acil servise başvurup 47'sine akut apandisit, 5'ine dismenore tanısı kondu, 28 hastaya tanı konulamadı, 24 hasta ise acil servise başvurmadı. Mutasyon saptanmayan 13 hastadan 11'i acile başvurdu ve 7'sine akut apandisit, 1'ine dismenore tanısı kondu, 2 hastaya ise tanı konulamadı, 2 hasta acil servise başvurmadı(Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Mutasyon saptanan ve saptanmayan olgulara acil serviste konulan tanılar

TANILAR	MUTASYON SAPTANAN		MUTASYON SAPTANMAYAN	
	SAYI	YÜZDE	SAYI	YÜZDE
Akut Apandisit	47	33,1	7	4,9
Dismenore	5	3,5	1	0,7
Acile başvurmayan	24	16,9	2	1,4
Tanı konulamayan	28	19,7	2	1,4
İdrar Yolu enfeksiyonu	3	2,1	0	0
Akut Apandisit+Dismenore	13	9,2	1	0,7
Akut Apandisit+İleus	8	5,6	0	0
İleus	1	0,7	0	0
Toplam	129	90,8	13	9,2

Mutasyon saptanan ve saptanmayan hastalar incelendiğinde acil serviste akut apandisit tanısı konulması açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001$). Bu iki grup acil serviste dismenore tanısı

konulması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak çok önemli düzeyde farklılık saptandı ($p<0.01$).

M694V homozigot-heterozigot mutasyon taşıyan 73 hastadan 57'si acil servise başvurdu, bunlardan 23'ne akut apandisit tanısı kondu, bu gruptaki hastaların 16'sı acil servise başvurmadı. Acile başvuran hastalardan 19'na ise tanı konulamadı. 3 hastaya dismonore tanısı kondu. M694V homozigot-heterozigot dışı mutasyonlu 56 hastadan 8 tanesi acile başvurmazken, acile başvuran 48 hastanın 24'ne akut apandisit tanısı konuldu, 9 tanesine ise tanı konulamadı, 2 hastaya ise dismenore tanısı kondu (Tablo 4.22). Bu iki grup arasında acilde akut apandisit ve dismenore tanısı konulması açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı($p>0.05$).

Tablo 4.22. M694V homozigot-heterozigot mutasyon ve M694V homozigot- heterozigot dışı mutasyonlu olguların acilde konulan tanıları

TANILAR	M694V homozigot-heterozigot mutasyon		Diğer mutasyon	
	SAYI	YÜZDE	SAYI	YÜZDE
Akut Apandisit	23	17,8	24	18,6
Dismenore	3	2,3	2	1,6
Acile başvurmayan	16	12,4	8	6,2
Tanı konulamayan	19	14,7	9	7,0
İdrar Yolu enfeksiyonu	1	0,8	2	1,6
Akut Apandisit+Dismenore	6	4,7	7	5,4
Akut Apandisit+İleus	4	3,1	4	3,1
İleus	1	0,8	0	0
Toplam	73	56,6	56	43,3

156 olgudan 90'nında (%57,7) yan ağrısı mevcut iken 66 (%42,3) olguda yan ağrısına rastlanmadı. Bu 90 olguda yan ağrısının ortalamam başlangıç yaşı $20,66\pm 11,22$ yıl (2-48 yıl) idi. (Tablo 4.23.)

Tablo 4.23. Yan ağrısının başlangıç yaş aralıkları

Yan ağrısı başlangıç yaşı	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	
Olgu sayısı	18 %20	34 %37.7	23 %25.5	11 %12.2	4 %4.4	90 %100

Yan ağrısının ortalama atak sayısı 12.57 ± 27.33 (1-250) olduğu tespit edilmiştir. 37 (23,7) olguda her atakta yan ağrısı görüldü. Yan ağrısı görülen 90 hastanın 17'sinde 10 kez yan ağrısı öyküsü mevcut iken, 15 hastada 3 kez, 1 hastada 250 kez yan ağrısı atak öyküsü mevcuttu.(Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Olguların yan ağrı atak sayısı

ATAK SAYISI	OLGU	YÜZDE
1	4	2,6
2	9	5,8
3	15	9,6
4	5	3,2
5	13	8,3
6	2	1,3
7	1	,6
8	3	1,9
10	17	10,9
12	1	,6
14	1	,6
15	1	,6
20	7	4,5
25	5	3,2
30	1	,6
40	2	1,3
50	2	1,3
250	1	,6
Toplam	90	57,7
Ataksız olgu	66	42,3
	156	100,0

Yan ağrısı olan hastalardan 55'i(%35,3) bu şikayeti nedeniyle bir sağlık kurumuna başvurdu, bunlardan 6'sında AAA, 4'ünde pnömoni, 2'sinde miyalji, 1'er hastada ise akut koroner olay, pyelonefrit, ankilozan spondilit, nefrolitiazis ve romatoid artrit tanıları kondu. 38 hastaya tanı konulamadı.(Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Yan ağrısı nedeniyle konulan tanılar

TANI	SAYI	YÜZDE
AAA	6	3,8
Pnömoni	4	2,6
Miyalji	2	1,3
Akut koroner olay	1	0,6
Tanı konulamayan	38	35,3
Pyelonefrit	1	0,6
Ankilozan spondilit	1	0,6
Nefrolitiazis	1	0,6
RA	1	0,6
Toplam	55	46,2
Sağlık kurumuna başvurmayan	101	53,8
	156	100,0

Mutasyon saptanan hastaların 74'ünde(%52,1) yan ağrısı görüldü, 55'inde(%38,7) ise yan ağrısı şikayeti olmadı. Mutasyon saptanmayan hastaların 7'sinde(%4,9) yan ağrısı şikayeti mevcut iken, 6'sinde(%4,2) yan ağrısı görülmedi. Mutasyon saptanan ve saptanmayan hastalar yan ağrısı olması açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı($p<0.001$). Mutasyon saptanan hastaların ortalama yan ağrısı atak sayısı $13,42\pm 30$ iken mutasyon saptanmayan hastaların ortalama yan ağrısı atak sayısı $8,71\pm 8,22$ idi. Bu iki grup arasında ortalama yan ağrısı atak sayısı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı($p>0.05$). Mutasyon saptanan hastaların 34'ünde(%42) her atakta yan ağrısı görüldü, mutasyon saptanmayan olguların ise 3'ünde (%3,7) her atakta yan ağrısı görüldü. Bu iki grup yan ağrısının her atakta olması açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı($p<0.001$). Mutasyon pozitif saptanan hastalardan yan ağrısı nedeniyle hekime başvurup AAA tanısı alan 4(%6,3) kişi mevcut iken, mutasyon negatif saptanan ve yan ağrısı nedeniyle hekime başvurup AAA tanısı olan hasta sayısı 1'di(%1,6). Mutasyon pozitif ve negatif saptanan hastaların yan ağrısı

şikayetiyle hekime başvurup AAA tanısı almaları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık saptandı($p<0.05$).

AAA genetik mutasyon analizi yapılan hastalardan, M694V homozigot-heterozigot mutasyon taşıyan 73 olgunun 38'inde(%29,5) yan ağrısı mevcuttu. M694V homozigot-heterozigot dışı diğer mutasyonları taşıyan 56 olgunun 36'sında(%27,9) yan ağrısı şikayeti görüldü. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonları taşıyan olgular yan ağrısının görülmesi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı($p>0.05$). M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olguların yan ağrı şikayetinin başlangıç yaş ortalaması $20,08\pm 10,73$ yılıdır. Diğer mutasyonlu olguların yan ağrının başlangıç yaş ortalaması ise $18,61\pm 11,13$ yılıdır. Bu iki grup arasında yan ağrısının başlangıç yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı($p>0.05$). M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olgularda yan ağrısı atak sayısı ortalaması $18,08\pm 40,90$ 'dır. Diğer mutasyonlu olguların ortalaması ise $8,5\pm 7,75$ 'dir. Bu iki grup arasında yan ağrısı atak sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$). M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olgulardan 22'sinde her atakta yan ağrısı görülürken, diğer mutasyonlu 12 olguda her atakta yan ağrısı gözlemlendi. İki grup arasında her atakta yan ağrısı görülmesi açısından istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık saptandı($p<0.05$).

Çalışmada 156 olgunun 108'inde (%69,2) eklem ağrısının (artralji) olduğu, 48'inde (%30,8) olmadığı kaydedildi. 67 kişide (%42,9) eklem ağrısına şişmenin (artrit) de eşlik ettiği saptandı. En sık tutulan eklemler; ayak bileği 32 (%29,6), diz ve ayak bileği 25 (%23,1), diz 19 (%17,6) olarak saptandı (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Eklem tutulum bölgeleri

Eklem	Diz	Ayak bileği	El bileği	Diz ve ayak bileği	Diz ve el bileği	El ve ayak bileği	Diz ve el-ayak bileği	
Olgu sayısı	19	32	7	25	3	10	12	108
Yüzde	17.6	29.6	6.5	23.1	2.8	9.3	11.1	100

44 (%40,7) hastada eklem tutulumu atakla beraberken, 64 (%59,3) hastada ataksız dönemdeydi. Çalışmamızda artriti olan 67 olgudaki artritin ortalama süresi $6,42 \pm 8,36$ gün (1-60 gün)'dü. (Tablo 4.27.)

Tablo 4.27. Çalışmadaki Artritli olgularda artritin süresinin dağılımı

Artrit süresi (gün)	1	2	3	4	5	7	10	12	15	20	35	60
Olgu sayısı	7	7	16	4	4	19	5	1	1	1	1	1
%	10.4	10.4	23.8	5.9	5.9	28.3	7.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4

Hastaların eklem tutulum döneminde kullandığı ilaçlar Tablo 4.28'de belirtildi. Eklem tutulumu olan 108 hastadan 37'sinin atak döneminde ilaç kullanım öyküsü yoktu. İlaç kullanan 71 hastada en sık NSAİİ'ler tercih edildi. Sadece NSAİİ'leri kullanan 36 hasta mevcuttu.

Tablo 4.28. Hastaların artralji ve artritite kullandığı ilaçlar

İLAÇ	SAYI	YÜZDE
NSAİİ	36	23,1
Asetominofen±NSAİİ	10	6,4
Kolşisin	13	8,3
İlaç kullanmayan	37	23,7
NSAİİ± Asetominofen	1	0,6
Salazopyrin	1	0,6
Kolşisin± Azotiyoprin	1	0,6
Penisilin	1	0,6
Kolşisin± NSAİİ	2	1,3
Metamizol	2	1,3
NSAİİ± ASA	1	0,6
Asetominofen± ASA	1	0,6
ASA	1	0,6
Metamizol± Steroid	1	0,6
Toplam	108	69,2
Eklem tutulumu olmayan	48	30,8
	156	100

Mutasyon analizi yapılan 142 olgunun 129'unda pozitif bir gen mutasyonu saptanırken 13 olguda gen mutasyonu negatif geldi. Mutasyon saptanan olguların 90'nında (%63,4) ve mutasyon saptanmayanların 9'unda (%6,3) artralji mevcuttu. Mutasyon saptanan olguların 55'inde (%38,7), mutasyon saptanmayanların ise

5'inde (%3,5) artrit görüldü (Tablo 4.29). Bu iki grup artralji ve artrit görülmesi açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında her ikisi içinde aralarında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.29. Mutasyon saptanan ve saptanmayan olguların eklem tutulum dağılımı

	ARTRALJİ				ARTRİT			
	EVET		HAYIR		EVET		HAYIR	
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
MUTASYON SAPTANAN	90	63,4	39	27,5	55	38,7	74	52,1
MUTASYON SAPTANMAYAN	9	6,3	4	2,8	5	3,5	8	5,6

Mutasyon saptanan ve artrit görülen 55 olgunun ortalama artrit süresi $5,87\pm 5,47$ gün (1–35 gün)'dü, bu süre mutasyon saptanmayan ve artrit görülen 5 olguda ise $14,60\pm 25,38$ gün (3–60 gün)'dü. Mutasyon saptanan ve saptanmayan artritli olgular ortalama artrit süreleri açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık yoktu ($p>0,05$).

Mutasyon analizi yapılan ve mutasyonu pozitif saptanan 129 hastanın 73'ünde M694V homozigot-heterozigot mutasyonu, 56'sında ise bu mutasyon dışındaki diğer mutasyonlar saptandı. M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olguların 58'inde (%45) artralji, 39'unda artrit (%30,2) diğer mutasyonlu olguların 32'sinde (%24,8) artralji, 16'sında (%12,4) artrit gözlemlendi (Tablo 4.30). Bu iki grup arasında artralji ve artrit görülmesi açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0,001$). M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olgularda görülen artrit ortalama süresi $5,4\pm 4,1$ gün (1–20 gün) iken diğer mutasyonlu olgularda görülen artrit ortalama süresi $6,9\pm 8,1$ gün (1–35 gün)'dü. Bu iki grubun ortalama artrit süreleri açısından yapılan değerlendirilmesinde istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.30. M694V homozigot-heterozigot ve diğ er mutasyonlu olguların eklem tutulum dağılımı

	ARTRALJİ				ARTRİT			
	EVET		HAYIR		EVET		HAYIR	
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
M694V homozigot- heterozigot mutasyonlu olgular	58	45	15	11,6	39	30,2	34	26,4
Diğ er mutasyonlu olgular	32	24,8	24	18,6	16	12,4	40	31

Ayak bileğ i etrafında kızarıklığı (erizipel benzeri eritem-EBE) 53 (%34,0) olgu tanımlamış, 10 kişi ayakta fazla kalma, 6 kişi de yorulmayla, 9 kişide ayakta kalma ve yorulmayla ilişkilendirmiştir (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Olgularda EBE'nin ilişkilendirildiği faktörler

EBE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER	SAYI	YÜZDE
Yorulmak	6	3,8
Ayakta kalmak	10	6,4
Stres	3	1,9
Yolculuk	2	1,3
İlişkilendirilemeyen	2	1,3
Yorulmak+Ayakta kalmak	9	5,8
Yorulmak+Stres	4	2,6
Yorulmak+Yolculuk	2	1,3
Ayakta kalmak+Stres	4	2,6
Ayakta kalmak+Yolculuk	2	1,3
Stres+yolculuk	2	1,3
Yorulmak+Ayakta kalmak+Yolculuk	3	1,9
Yorulmak+ Ayakta kalmak+Stres	2	1,3
Yorulmak+ayakta kalmak+stres+Yolculuk	2	1,3
Toplam	53	34,0
EBE görülmeyen olgular	103	66,0
	156	100,0

Mutasyon saptanan olguların 44'ünde(% 31) EBE gözlenirken, mutasyon saptanmayan olguların 4'ünde (%2,8) EBE gözlendi. Mutasyon saptanan ve saptanmayan olguların EBE görülmesi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001$).

M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olguların 31'inde (%24) EBE gözlenirken, diğer mutasyonlu olguların 13'ünde(%10,1) EBE gözlendi. Bu iki grup arasında EBE görülmesi açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.32. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında AAA sıklığı

AİLEDE AAA	OLGU SAYISI	YÜZDE
Anne	2	1,3
Baba	6	3,8
Anne+ Kardeş	4	2,6
Baba+ Kardeş	5	3,2
Kardeş	30	19,2
Anne+ Anne 1	2	1,3
Annel	6	3,8
Annel+ Kardeş	1	0,6
Anne+ Babal+Kardeş	1	0,6
Babal	8	5,1
Babal+Kardeş	3	1,9
Baba+ Babal	3	1,9
Çocuk	13	8,3
Annel+Torun	1	0,6
Çocuk+Kardeş	3	1,9
Baba+Babal+Çocuk	1	0,6
Anne+Kardeş+Çocuk	1	0,6
Annel+Babal+Kardeş	1	0,6
Yok	65	41,7
Toplam	156	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.32'deki veriler incelendiğinde; AAA'li 156 olgudan 91'inin(%58,3) yakın akrabalarında da yine AAA hastalığının bulunduğu tespit edildi.

Tablo 4.33. Mutasyon saptanan ve saptanmayan AAA'lı olguların aile bireyleri arasında AAA sıklığı

AİLEDE AAA	MUTASYON SAPTANAN	YÜZDE	MUTASYON SAPTANMAYAN	YÜZDE
Anne	2	1,5	0	0
Baba	4	3,1	1	7,6
Anne+ Kardeş	3	2,3	1	7,6
Baba+ Kardeş	5	3,8	0	0
Kardeş	27	20,9	1	7,6
Anne+ Anne1	2	1,5	0	0
Anne1	4	3,1	2	15,3
Anne+ Baba1+Kardeş	1	0,7	0	0
Baba1	8	6,2	0	0
Baba1+Kardeş	3	2,3	0	0
Baba+ Baba1	3	2,3	0	0
Çocuk	9	6,9	1	7,6
Anne1+Torun	1	0,7	0	0
Çocuk+Kardeş	3	2,3	0	0
Baba+Baba1+Çocuk	1	0,7	0	0
Anne+Kardeş+Çocuk	1	0,7	0	0
Anne1+Baba1+Kardeş	1	0,7	0	0
Yok	51	35,5	7	53,8
Toplam	129	100,0	13	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.33'deki veriler incelendiğinde; mutasyon saptanan 129 olgunun 78'nin (%54,9) ailesinde AAA hastalığının olduğu saptandı. Mutasyon saptanmayan olgularda ise bu sayı 6 (%4,3) idi. Bu iki grup arasında ailede AAA görülmesi açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.34. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların aile bireyler arasında AAA sıklığı

AİLEDE AAA	M694V HOMOZİGOT HETEROZİGOT	YÜZDE	DİĞER MUTASYONLAR	YÜZDE
Anne	0	0	2	3,5
Baba	2	2,7	2	3,5
Anne+ Kardeş	3	4,1	0	0
Baba+ Kardeş	3	4,1	2	3,5
Kardeş	15	20,5	12	21,4
Anne+ Anne1	1	1,3	1	1,7
Anne1	2	2,7	2	3,5
Anne+ Babal+Kardeş	1	1,3	0	0
Babal	2	2,7	6	10,7
Babal+Kardeş	3	4,1	0	0
Baba+ Babal	2	2,7	1	1,7
Çocuk	5	6,8	4	7,1
Anne1+Torun	1	1,3	0	0
Çocuk+Kardeş	3	4,1	0	0
Baba+Babal+Çocuk	1	1,3	0	0
Anne+Kardeş+Çocuk	1	1,3	0	0
Anne1+Babal+Kardeş	1	1,3	0	0
Yok	27	36,9	24	42,8
Toplam	73	100,0	56	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.34 incelendiğinde M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olgulardan 46'sının (%63,1) aile bireyleri arasında AAA hastası olduğu, diğer mutasyonlu olgulardan 32'sinin (%57,2) aile bireyleri arasında AAA hastası olduğu gözlemlendi. Bu iki grup arasında ailede AAA hastası görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık saptandı ($p<0.05$).

Tablo 4.35. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında Behçet Hastalığı sıklığı

AİLEDE BEHÇET	SAYI	YÜZDE
Anne	1	,6
Kardeş	3	1,9
Anne+ Anne1	1	,6
Anne1	4	2,6
Baba1	2	1,3
Yok	145	92,9
Toplam	156	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.35'deki veriler incelendiğinde; AAA'li 156 olgudan 11'inin(%7,1) yakın akrabalarında Behçet hastalığının bulunduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.36. Mutasyon saptanan ve saptanmayan olguların aile bireyleri arasında Behçet Hastalığı sıklığı

AİLEDE BEHÇET	MUTASYON		MUTASYON	
	SAPTANAN	YÜZDE	SAPTANMAYAN	YÜZDE
Anne	1	0,7	0	0
Kardeş	2	1,5	1	7,6
Anne+ Anne1	0	0	1	7,6
Anne1	3	2,3	1	7,6
Baba1	1	0,7	1	7,6
Yok	122	94,5	9	69,2
Toplam	129	100,0	13	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.36'daki veriler incelendiğinde; gen analizi sonrası 129 pozitif gene sahip AAA'lı bireylerin 7'sinin(%5,5), gen analizi negatif gelen 13 hastanın 4'nün (%30,8) yakın akrabalarında Behçet Hastalığının bulunduğu tespit edilmiştir. Bu iki grup ailede Behçet Hastalığının görülmesi açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.37. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların Ailelerinde Behçet Hastalığı sıklığı

AİLEDE BEHÇET	M694V HOMOZİGOT HETEROZİGOT	YÜZDE	DİĞER MUTASYONLAR	YÜZDE
Anne	1	1,3	0	0
Kardeş	2	2,7	0	0
Anne1	3	4,1	0	0
Baba1	1	1,3	0	0
Yok	66	90,4	56	100,0
Toplam	73	100,0	56	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.37'deki veriler incelendiğinde; M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu 73 olgudan 7'sinin (%9,6) ailelerinde Behçet Hastalığı tanılı bireyler olduğu saptandı. Diğer mutasyonlu 56 olgunun hiçbirinin ailesinde Behçet Hastalığı olmadığı görüldü. Bu iki grup arasında ailelerinde Behçet Hastalığı görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak çok önemli düzeyde farklılık saptandı ($p<0.01$).

Tablo 4.38. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında Ankilozan Spondilit sıklığı

AİLEDE AS	SAYI	YÜZDE
Anne 1	1	0,6
Çocuk	1	0,6
Yok	154	98,7
Toplam	156	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.38'deki veriler incelendiğinde; AAA'lı 156 olgudan 2'sinin(%1.2) yakın akrabalarında Ankilozan Spondilit hastalığının bulunduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.39. Mutasyon saptanan ve saptanmayan AAA'lı olguların aile bireyleri arasında AS sıklığı

AİLEDE AS	MUTASYON SAPTANAN	YÜZDE	MUTASYON SAPTANMAYAN	YÜZDE
Anne1	1	0,7	0	0
Yok	128	99,3	13	100,0
Total	129	100,0	13	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.37.'teki veriler incelendiğinde; gen analizi sonrası 129 pozitif gene sahip AAA'lı bireyin 1'inin(%0,7) yakın akrabalarında AS bulunduğu tespit edildi. Mutasyon saptanmayan 13 olgunun ise hiçbirinin ailelerinde AS saptanmadı. Bu iki grup arasında ailede AS görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak sayı yetersizliği nedeniyle hesaplama yapılamadı.

Tablo 4.40. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların ailelerinde AS sıklığı

AİLEDE AS	M694V HOMOZİGOT HETEROZİGOT	YÜZDE	DİĞER MUTASYONLAR	YÜZDE
Anne 1	1	1,3	0	0
Yok	72	98,7	56	100,0
Toplam	73	100,0	56	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.40'daki veriler incelendiğinde; M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olguların 1'nin(%1,3) ailesinde AS saptanırken, diğer mutasyonlu olguların hiçbirinin ailesinde AS saptanmadı. Bu iki grup arasında sayı yetersizliği nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı.

Tablo 4.41. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında Sedef/sedef artriti sıklığı

AİLEDE SEDEF/SEDEF ARTRİTİ	SAYI	YÜZDE
Anne	1	0,6
Baba	1	0,6
Kardeş	1	0,6
Anne1	3	1,9
Baba1	1	0,6
Çocuk	2	1,3
Yok	147	94,2
Toplam	156	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.41'deki veriler incelendiğinde; AAA'lı 156 olgudan 9'unun(%5,8) yakın akrabalarında sedef/sedef artriti hastalığının bulunduğu tespit edildi.

Tablo 4.42. Mutasyon saptanan ve saptanmayan AAA'lı olguların aile bireyleri arasında Sedef/sedef artriti sıklığı

AİLEDE SEDEF/SEDEF ARTRİTİ	MUTASYON SAPTANAN	YÜZDE	MUTASYON SAPTANMAYAN	YÜZDE
Anne	1	0,7	0	0
Baba	1	0,7	0	0
Kardeş	1	0,7	0	0
Anne1	3	2,3	0	0
Baba1	1	0,7	0	0
Çocuk	2	1,5	0	0
Yok	120	93	13	100,0
Toplam	129	100,0	13	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.42'deki veriler incelendiğinde; mutasyon saptanan 129 AAA'lı bireyin 9'unun(%7) yakın akrabalarında Sedef/sedef artriti bulunduğu tespit edildi. Mutasyon saptanmayan 13 hastanın ise hiçbirinin ailesinde Sedef/sedef artriti saptanmadı. Bu iki grup ailede Sedef/sedef artriti görülmesi açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.43. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların ailesinde Sedef/sedef artriti sıklığı

AİLEDE SEDEF/SEDEF ARTRİTİ	M694V HOMOZİGOT HETEROZİGOT	YÜZDE	DİĞER MUTASYONLAR	YÜZDE
Anne	0	0	1	1,7
Baba	0	0	1	1,7
Kardeş	1	1,3	0	0
Anne1	2	2,7	1	1,7
Baba1	0	0	1	1,7
Çocuk	0	0	2	3,5
Yok	70	95,8	50	89,2
Toplam	73	100,0	56	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.43'deki veriler incelendiğinde; M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olgulardan 3'nün (%4,2) ailesinde Sedef/sedef artriti saptandı. Diğer mutasyonlu olgulardan 6'sının(%10,8) ailesinde Sedef/sedef artriti saptandı. Bu iki grup arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde ailelerinde Sedef/sedef artriti görülmesi açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.44. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında Romatoid artrit sıklığı

AİLEDE ROMATOİD ARTRİT	SAYI	YÜZDE
Anne	5	3,2
Baba	4	2,6
Anne+ Kardeş	2	1,3
Kardeş	3	1,9
Anne1	5	3,2
Baba1	4	2,6
Yok	133	85,3
Toplam	156	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.44'deki veriler incelendiğinde; AAA'lı 156 olgudan 23'ünün(%14,7) yakın akrabalarında romatoid artrit hastalığının bulunduğu tespit edildi.

Tablo 4.45. Mutasyon saptanan ve saptanmayan AAA'lı olguların aile bireyleri arasında Romatoid artrit sıklığı

AİLEDE ROMATOİD ARTRİT	MUTASYON SAPTANAN	YÜZDE	MUTASYON SAPTANMAYAN	YÜZDE
Anne	4	0,7	1	7,6
Baba	3	2,3	0	0
Anne+ Kardeş	1	0,7	0	0
Kardeş	3	2,3	0	0
Anne1	5	3,8	0	0
Baba1	3	2,3	0	0
Yok	110	85,2	12	92,3
Toplam	129	100,0	13	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.45'deki veriler incelendiğinde; gen çalışması sonrası 129 pozitif gene sahip AAA'lı bireyin 19'unun(%14,8) yakın akrabalarında Romatoid artrit bulunduğu tespit edildi. Gen mutasyonu negatif gelen 13 hastanın 1'nin (%7,7) yakın akrabalarında Romatoid artrit bulunduğu tespit edildi. . Bu iki grup ailede Romatoid artrit görülmesi açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.46. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların ailesinde Romatoid artrit sıklığı

AİLEDE ROMATOİD ARTRİT	M694V HOMOZİGOT HETEROZİGOT	YÜZDE	DİĞER MUTASYONLAR	YÜZDE
Anne	1	1,3	3	5,3
Baba	1	1,3	2	3,5
Anne+ Kardeş	1	1,3	0	0
Kardeş	3	4,1	0	0
Anne1	3	4,1	2	3,5
Baba1	2	2,7	1	1,7
Yok	62	84,9	48	85,7
Toplam	73	100,0	56	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.46'daki veriler incelendiğinde; M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olgulardan 9'nun (%15,1) ailesinde Romatoid artriti saptandı. Diğer mutasyonlu olgulardan 8'nin(%14,3) ailesinde Romatoid artrit saptandı. Bu iki grup arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde ailelerinde Romatoid artrit görülmesi açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.47. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında İnflamatuvar Barsak Hastalığı sıklığı

AİLEDE	SAYI	YÜZDE
İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI		
Annel	1	0,6
Çocuk	1	0,6
Yok	154	98,7
Toplam	156	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.47'deki veriler incelendiğinde; AAA'lı 156 olgudan 2'sinin(%1,3) yakın akrabalarında İnflamatuvar Barsak Hastalığı bulunduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.48. Mutasyon saptanan ve saptanmayan AAA'lı olguların aile bireyleri arasında İnflamatuvar Barsak Hastalığı sıklığı

AİLEDE	MUTASYON	YÜZDE	MUTASYON	YÜZDE
İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI	SAPTANAN		SAPTANMAYAN	
Çocuk	1	0,7	0	0
Yok	128	99,3	13	100,0
Toplam	129	100,0	13	100,0

Tablo 4.48'deki veriler incelendiğinde; gen çalışması sonrası 129 pozitif gene sahip AAA'lı bireyin 1'inin(%0,7) yakın akrabalarında İnflamatuvar Barsak Hastalığı

bulunduğu tespit edildi. Gen mutasyonu negatif gelen 13 hastanın hiçbirinin ailesinde İnflamatuvar Barsak Hastalığı saptanmadı. Bu iki grup ailede İnflamatuvar Barsak Hastalığı görülmesi açısından sayı yetersizliği nedeniyle istatistiksel hesaplama yapılamadı.

Tablo 4.49. M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların ailesinde İnflamatuvar Barsak Hastalığı sıklığı

AİLEDE İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI	M694V HOMOZİGOT HETEROZİGOT	YÜZDE	DİĞER MUTASYONLAR	YÜZDE
Çocuk	0	0	1	1,8
Yok	73	100,0	55	98,2
Toplam	73	100,0	56	100,0

Tablo 4.49'deki veriler incelendiğinde; M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olgulardan hiçbirinin ailesinde İnflamatuvar Barsak Hastalığı saptanmadı. Diğer mutasyonlu olgulardan 1'nin(%1,8) ailesinde İnflamatuvar Barsak Hastalığı saptandı. Bu iki grup arasında ailede İnflamatuvar Barsak Hastalığı görülmesi açısından sayı yetersizliği nedeniyle istatistiksel hesaplama yapılamadı.

Tablo 4.50. AAA tanısı alan olguların aile bireyleri arasında Amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları görülme sıklığı

AİLEDE BÖBREK SORUNLARI	SAYI	YÜZDE
Anne	4	2,6
Baba	5	3,2
Kardeş	12	7,6
Anne1	6	3,8
Baba1	7	4,5
Anne+Anne1	1	0,6
Yok	121	77,5
Toplam	156	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.50'deki veriler incelendiğinde; AAA'lı 156 olgudan 35'inin(%22,5) yakın akrabalarında amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları bulunduğu tespit edildi.

Tablo 4.51. Mutasyon saptanan ve saptanmayan AAA'lı olguların aile bireyleri arasında Amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları görülme sıklığı

AİLEDE BÖBREK SORUNLARI	MUTASYON SAPTANAN	YÜZDE	MUTASYON SAPTANMAYAN	YÜZDE
Anne	4	3,1	0	0
Baba	5	3,8	0	0
Kardeş	12	9,3	0	0
Anne1	5	3,8	1	7,6
Baba1	5	3,8	1	7,6
Anne+Anne1	1	0,7	0	0
Yok	97	75,1	11	84,6
Toplam	129	100,0	13	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.51'deki veriler incelendiğinde; gen çalışması sonrası 129 pozitif gene sahip AAA'lı bireyin 32'sinin(%24,8) yakın akrabalarında amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları bulunduğu tespit edildi. Mutasyonu negatif gelen 13 olgunun 2'sinin (%15,4) yakın akrabalarında amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları bulunduğu tespit edildi. Bu iki grubun ailelerinde amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları görülmesi açısından yapılan değerlendirmede aralarında istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.52. M694V homozigot-heterozigot ve diğ er mutasyonlu olguların ailesinde amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları sıklığı

AİLEDE BÖBREK SORUNLARI	M694V HOMOZİGOT HETEROZİGOT	YÜZDE	DİĞER MUTASYONLAR	YÜZDE
Anne	2	2,7	2	3,5
Baba	1	1,3	4	7
Kardeş	8	10,9	4	7
Anne1	4	5,4	1	1,7
Baba1	3	4,1	2	3,5
Anne+Anne1	0	0	1	1,7
Yok	55	75,3	42	75
Toplam	73	100,0	56	100,0

(1= Birinci derece akraba)

Tablo 4.52'deki veriler incelendiğinde; M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olguların 18'nin (%24,7) ailelerinde amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları saptanırken, diğ er mutasyonlu olguların 14'nn (%25) ailelerinde amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları saptandı. Bu iki grup arasında ailelerinde amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları görülmesi açısından yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda ailesinde SLE olan bir olguya rastlanmadı. 1 kişinin annesinde vitiligo saptandı. Çalışmamızdaki AAA'lı 156 olgunun yakın akrabalarında en sık AAA 91 (%58,3), Amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları 35 (%22,5) ve Romatoid Artrit 23 (% 14,7) bulunduğu tespit edildi.

Çalışmamızdaki 156 AAA hastasında ensık saptanan klinik bulgu 143 (%91,7) olgu ile karın ağrısı olurken, mutasyon saptanan 129 hastada ise ensık klinik bulgu yine 118 (%91,5) olgu ile karın ağrısı oldu. M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu 73 hastada ise en sık klinik bulgu 66 (%90,4) olgu ile ateş olarak saptandı (Tablo 4.53).

Tablo.4.53. Olgularda klinik bulguların sıklığı

Klinik bulgular	Tüm olgular 156 hasta		Mutasyon saptanan olgular 129 hasta		M694V homozigot- heterozigot mutasyonlu olgular 73 hasta	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Karın ağrısı	143	91,7	118	91,5	64	87,7
Ateş	140	89,7	115	89,1	66	90,4
Yan ağrısı	90	57,7	74	52,1	38	29,5
Artralji	108	69,2	90	63,4	58	45
Artrit	67	42,9	55	38,7	39	30,2
EBE	53	34	44	31	31	24

5. TARTIŞMA

AAA tekrarlayıcı, otozomal resesif geçişli bir inflamatuvar hastalık olup, karnın, göğüs ve eklem ağrılarında ateşin eşlik ettiği akut atak şeklindeki çeşitli serözit formlarıyla karakterizedir (86). En fazla Yahudiler, Ermeniler, Türkler, Araplar'dan oluşan dört etnik grubu, bir de Ortadoğu'da yaşayan Dürziler gibi azınlıkları etkiler. Evrensel değil, etnik kökene dayalı bir hastalıktır (55). Son yıllarda artan epidemiyolojik veriler taşıyıcılık sıklığının Ermenilerde 1:7, Sefardim Yahudilerde 1:8–1:16 olduğunu göstermiştir (72,73). Aynı gruplarda prevalans 1:250–1:1000 arasında değişmektedir. Özen ve ark.'nın saha çalışmasında Türkiye'de AAA prevalansı 1:1075 bulunmuştur (8).

Çalışmamızda, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğinde takip edilen 156 AAA'lı hastanın bulgularını retrospektif olarak değerlendirdik.

Hastaların yaş, cinsiyet dağılımının incelenmesinde; çalışmadaki hastaların yaş dağılımı 11 yaş ile 62 yaş arasında ve ortalama yaşı $32,85 \pm 12,78$ idi. Çalışmaya alınan 156 hastanın %62,2'sini kadın (97), %37,8'ini erkek (59) hastalar oluşturmaktaydı (erkek: kadın oranı 1:1,6). Bu oran Türk AAA çalışma grubunun 1,2:1 oranı ile karşılaştırıldığında kadın cinsiyet baskınlığı göstermekte olup Majeed ve arkadaşları tarafından 476 Arap kökenli AAA hastası çocukta bulunan %54 kadın, %46 erkek oranı ile uyumlu idi. Bu bulgu Shohat ve arkadaşlarının AAA'nın kızlarda inkomplet penetrans gösterebileceğine dair görüşlerini destekler nitelikte değildi (195).

Çalışmadaki 156 AAA'lı hastanın, hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaşı 14,33 olarak saptandı. Hastalarımızın %75,5'inde ilk klinik bulguların ilk 20 yaş içerisinde görüldüğü gözlemlendi. Bu bulgular, literatürde yer alan belirtiler hastaların %60'ında 10 yaşından önce, %80-90'ında 20 yaşından önce başlar (11) bilgisiyle uyumluydu.

156 hastalık çalışmamızdaki olguların Tel-Hashomer hastalık şiddet skorlamasına göre yapılan analizinde ensik %55,1 ile orta şiddetli hastalık grubunun sonrasında ise %34,6 ile hafif hastalık grubunun olduğu görüldü.

AAA tanısında kullanılabilecek belirli bir laboratuvar testi henüz yoktur. Günümüzde bu tanı klinik bulgular, etnik köken, aile hikayesi ve kolşisine yanıt gibi tamamen klinik verilere dayanılarak konulmaktadır (196). Son yıllarda mutasyon

analizleri de klinik tanıyı desteklemek amacıyla yaygın olarak kullanıma girmeye başlamıştır.

Bugüne dek MEFV geninde yaklaşık 140 mutasyon bildirilmiştir. Bunların büyük çoğunluğu onuncu ekzonda ve ikinci ekzonda yer almaktadır. M694V, birçok etnik grupta en sık görülen mutasyon olarak saptanmıştır (1,3,4,10).

Çalışmamızda Tel-Hashomer kriterlerine göre tanı almış 156 AAA hastası olup bunların 142'sinde 2, 3, 5 ve 10. ekzondaki 12 mutasyon tarandı. 14 hastada ise mutasyon bakılmadı. Mutasyon taraması yapılan 142 hastanın 13'ünde bakılan bu 12 mutasyon saptanamadı, mutasyon saptanan 129 hastalık grupta en sık görülen genotip M694V homozigot (M694V/M694V) olup sıklığı %28,7 idi. M694V heterozigot (M694V/N) %27,9, ikinci sıklıkta bulundu. Genotip sıklık sıralamasında M680I/V726A %6,2, M694V/V726A %5,4, M694V/R761H %4,6 ile sıralandığı görüldü. M694V homozigot olgularımız literatüre göre daha az olmakla birlikte sıklık sıralamamız ve diğer mutasyonların oranı literatür ile uyumlu idi (28,69,70). M694V homozigot veya heterozigot alelleri taşıyan 73 kişi %56,5 olarak saptandı. Mutasyon saptanan 129 hastalık grupta alel frekansları değerlendirildiğinde en sık saptanan alelin M694V (%73,6) olduğu görüldü. M680I'nin %17,8, V726A'nın %17,8, E148Q'nun %10,8 ve M694I'nin %2,3 oranında görüldüğü saptandı. Mutasyon bakılan hastaların %9,1'inde taranan 12 mutasyon saptanamadı. Tespitteki noksanlık nadir veya bilinmeyen mutasyonların varlığından, genetik heterojeniteden, modifiye edici genlerden veya yanlış tanıdan kaynaklanıyor olabilir. Analizde kullanılan reverse hibridizasyonun bilinen iki sınırlaması: iki yakın boşluklu mutasyon arasında tanımlama ve ayırmadaki yanlışlık ve AAA hastalığının %25-30'undan sorumlu olan görüntülenmeyen bölgelerdeki nadir mutasyonları tanımlamadaki yetersizliktir.

M694V en sık görülen mutasyon olup özellikle Kuzey Afrika Yahudileri, Türkler, Ermeniler ve Araplarda sıktır. V726A Ermeniler, Dürziler ve Askenazi Yahudilerde; M680I Ermenilerde, M694I Araplarda sık görülmektedir (80). Yahudi ve Arap kökenlilerde yapılan bir çalışmada (Gersoni-Barusch, 2001) en sık görülen 5 AAA mutasyonunun (M680I, M694V, V726A, E148Q ve M694I) AAA kromozomlarında % 91 oranında bulunduğunu göstermişlerdir. Türkiye'den Yılmaz ve arkadaşları (2001) ise aynı mutasyonların MEFV allellerinin % 67,7'sinde

göstermişler ve M694V mutasyonunun % 51,6 allelde bulunduğunu ortaya koymuşlardır. Gersoni-Barusch'un çalışmasına göre en önemli 4 mutasyon (M680I, M694V, V726A, E148Q) Askhenazi Yahudilerinde 1:4.5, Fas Yahudilerinde 1:4.7, Irak Yahudilerinde 1:3.5, Müslüman Araplarda 1:4.3 oranında bulunmuştur. Düşük penetranslı E148Q ve V726A mutasyonlarının asemptomatik hastalarda genetik tanıyla ortaya konabildiği gösterilmiştir. İki MEFV mutasyonu taşıyıp AAA bulguları eksprese olmayan hastalar (Fenotip III) Askhenazi Yahudilerinde 300'de 1 oranında, Irak Yahudilerinde 25'te 1 oranında gösterilmiş olup; bu oranlar bu etnik gruplardaki aşikar AAA oranına göre 40–240 kat daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular, MEFV mutasyonu taşıyıp klinik belirti vermeyen çok sayıda bireyin var olduğunu göstermektedir (65–71). Yalçinkaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada M694V mutasyonu %43,5, M680I %13, V726A % 11,1, M694I %2,8 bulunmuştur (69). Topaloğlu ve arkadaşları ise mutasyon oranlarını M694V için %51,2, M680I için %9,2, V726A için %2,9, E148Q için %3,6, M694I için %0,04 saptamışlardır (198). Türk AAA Çalışma Grubunun 2005 yılında yayınladığı 2838 hastayı kapsayan bir çalışmada 1090 hasta alel frekansları açısından değerlendirilmiş, M694V %51,4, M680I %14,4, V726A %8,6 bulunmuştur (70). Sonuçlarımız literatürle kıyaslandığında M694V alel frekansı nispeten yüksek olmakla birlikte, genel sıralama ve diğer mutasyonlar açısından uyumludur.

Çalışmamızda mutasyon saptanan hastalar ile mutasyon saptanmayan hastaların, hastalığın klinik bulgularının başladığı yaşları arasında mutasyon saptananların lehine daha erken yaş olmak üzere ilişki saptandı. Literatürle uyumlu gözlenen bu durumda mutasyon pozitifliğinin daha erken klinik belirtilerin gelişimiyle doğrudan ilişkisi olabileceği düşünülebilir (63,64). Fakat bu ilişki M694V homozigot-heterozigot grupla diğer mutasyonlu grup arasında saptanamadı, bu çalışmanın olgu sayısındaki kısıtlılıkla açıklanabilir.

Olgularımızın hastalık şiddet skorlamasına göre değerlendirilmesinde mutasyon saptananların saptanmayanlara göre, M694V homozigot-heterozigot mutasyonluların diğer mutasyonlulara göre şiddetli hastalık açısından daha riskli olduğu görüldü. Mutasyonlar bulunduktan sonra genotip-fenotip ilişkisi olup olmadığına dair pek çok araştırma yapılmıştır. En sık görülen M694V homozigot mutasyonunun Yahudi, Arap, Ermeni popülasyonlarında sistemik amiloidoz gelişme

riskini arttırdığı gözlenmiştir. Türklerde diğer mutasyonlarla birlikte de amiloidoz görülebileceği bildirilmiştir. M694V homozigotluğunun erken başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit ve erizipeloid eritem riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (63,64).

Dewalle ve arkadaşları M694V homozigot genotipine sahip hastalarda hastalığın daha ciddi formunun görüldüğü, bu mutasyonun erken başlangıç yaşı, plörezi sıklığı, artrit sıklığı ve artmış amiloidoz sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (154). Fransa'da yapılan başka bir çalışmada 47 aileden 91 kişi incelenmiştir. Bu hastaların genotip-fenotip ilişkilerine bakıldığında M694V homozigotluğu ile hastalığın şiddeti, erken yaşta başlaması, plevral krizlerin sıklığı, splenomegali, artrit ve erizipel benzeri eritem arasında bağlantı saptanmıştır (198). Çalışmamızda saptanan bulguların, mutasyon-hastalık şiddet skorlaması ilişkisi açısından literatürle benzer olduğu görüldü.

Amiloidoz AAA hastalığının prognozunu belirleyen en önemli komplikasyonudur. Sürekli ve yeterli doz kolşisinle engellenebilir olması bu tablonun ciddiyetini daha da arttırmaktadır. Çalışmamızda hastaların %5,7'sinde AAA+ amiloidoz birlikteliği saptanmıştır. Ülkemizden yapılan bir bildiriye AAA'da amiloidoz riski %7 olarak belirtilmiştir (28). Çalışmamızda mutasyon saptanan olguların saptanmayanlara göre ve M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olguların diğer mutasyonlulara göre amiloidozun eşlik etmesi açısından incelendiğinde ilk grupların lehine anlamlı bir fark olduğu saptandı. Genetik analizde mutasyon saptanan ve mutasyonu M694V olan hastaların amiloidoz gelişimi açısından daha büyük bir riskle karşı karşıya olduğu gözlemlendi. Bu gruptaki hastaların daha yakın takibiyle düzenli-yeterli kolşisin tedavisi almalarının olası ciddi komplikasyon gelişiminin önlenmesi ve hastalığın prognozunun iyileştirilmesi adına önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızdaki amiloidoz sıklığının ve mutasyon-amiloidoz gelişim riski sonuçlarının literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Literatürde amiloidoz gelişimindeki diğer risk faktörleriyle ilgili birçok çalışma mevcuttur. Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nefroloji ve Romatoloji Ünitesinin 600'den fazla AAA hastasını kapsayan verilerine göre akrabalık ve aile öyküsü olanlarda amiloidoz riski 6 kat fazladır (24). Yine Türkler ve Kuzey Afrika Yahudilerinde riskin arttığı gözlenmiştir, tedavi edilmeyen vakalarda % 60 oranında amiloidoz gözlenmektedir (12,83). Amerika'da yaşayan Ermenilerde, Ermenistan'da

yaşayan Ermenilere göre amiloidoz riskinin az olması çevresel faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (11,13). Ayrıca AAA ataklarının stres ve aşırı ağır egzersiz ile arttığı göz önüne alınırsa çevrenin etkisi daha belirginleşmektedir. AAA hastalarında amiloidoz gelişimindeki risk faktörlerinin daha net ortaya konabilmesi için daha kapsamlı, çok merkezli, uzun süreli, prospektif yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm bu verilen çalışmaların yanısıra bu sonuçları doğrulamayan çalışmalar da vardır. Shohat ve arkadaşları 1999 tarihli bir araştırmalarında Kuzey Afrika Yahudileri, Ermeniler ve Türklerden oluşan 83 AAA ailesinden toplam 138 AAA hastası üzerinde genotip-fenotip ilişkilerini incelemişler, farklı mutasyonları taşıyan gruplar arasında klinik özellikler açısından fark saptayamamışlardır. Amiloidozu olan ve olmayan hastalar arasında hastalığın ağırlığını belirleyen parametreler açısından fark bulunamamıştır. Türk ve Ermeni hastalarda plöritin Kuzey Afrika Yahudilerine göre daha sık olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmadaki amiloidoz hastalarının tamamının M694V mutasyonunu en azından bir alelde taşıdıkları görülmüştür (199). Dewalle ve arkadaşları ise bir çalışmalarında Arap hastalarda amiloidozlu olguların tümünün M694I homozigot olduğunu ortaya koymuşlardır (154). Arap kökenli 70 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada M694V mutasyonu ile hastalığın ağır seyretmesi arasında ilişki gösterilmiş ancak bu mutasyonu taşıyan hastalarda amiloidozla rastlanmamıştır (79). Yalçınkaya ve arkadaşları V726A/M680I compound heterozigot 2 amiloidoz olgusu bildirmişlerdir (64). Pras V726A'yı homozigot olarak taşıyan sistemik amiloidozlu bir olgu rapor etmiştir (55).

Ülkemizde 2000 yılında yapılan bir araştırmada 7 Türk ailesinde sık görülen 4 mutasyon bakılmış, her aileden en az 2 AAA'lı hasta olmak üzere 18 hasta seçilmiş, bu hastaların izleminde 10 tanesinde amiloidoz gelişmiştir. Amiloidoz gelişen olguların hiçbirinin M694V homozigot olmadığı görülmüştür. Aynı genotip ve aynı aileden olanların birinde amiloidoz gelişirken diğerinde gelişemeyeceği, amiloidoz gelişiminde çevresel etkenlerin önemli olabileceği üzerinde durulmuştur. Ayrıca bu çalışma ile M694V homozigotluğu olsun olmasın her hastanın tedavisinin gerektiği çünkü amiloidoz gelişebileceği vurgulanmıştır (200).

Çalışma sonuçları M694V mutasyonu üzerinde yoğunlaşmakla birlikte diğer mutasyonların klinik bulgular üzerine etkisini ortaya koyan yayınlar da vardır. Bir

çalışmada V726A mutasyonunun Askenazi Yahudileri, Dürziler ve Ermeniler’de sık görüldüğü, bu etnik gruplardaki amiloidoz sıklığındaki düşüklüğün V726A mutasyonunun amiloidozdan koruyucu etkisine bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır (80). Ayrıca genotip-fenotip ilişkilerinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda Ermeniler’de daha sık görülen M680I mutasyonunun hastalığın daha hafif formu ve daha düşük amiloidoz sıklığı ile ilişkisi gösterilmiştir (55,106).

Bir başka çalışmada ülkemizden Yalçinkaya ve arkadaşları 167 Türk AAA hastasını 12 klinik parametre ve sık görülen mutasyonlar açısından incelemişler, M694V homozigotluğu ile hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişki dışında diğer parametreler açısından fark saptamamışlardır. M694V mutasyonunun hastalığın daha ağır seyretmesiyle ve amiloidoz ile ilişkisi gösterilememiştir. Aynı çalışmada M680I mutasyonunu çift alelde taşıyan, tek alelde taşıyan ve hiçbir alelde taşımayan 3 grup oluşturulmuş, homozigot grupta artrit sıklığının diğer 2 gruba göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüş, diğer parametreler açısından fark saptanmamıştır (69). Türk Ailevi Akdeniz Ateşi Çalışma Grubu verilerinde M694V mutasyonu ve amiloidoz arasında ilişki saptanmamıştır (70). Tek başına MEFV geninin fenotipi belirlemediği; henüz tanımlayamadığımız genetik ve çevresel faktörlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir.

AAA ile ilişkili hastalıklar açısından olgularımız değerlendirildiğinde 6 (%3,8) hastada AAA ve behçet hastalığı birlikteliği gözlenirken 6 (%3,8) hastada ankilozan spondilit ve 5 (%3,2) hastada fibromyalji birlikteliği saptandı. 1 (%0,6) hastada ise sedef artrit, membranoproliferatif glomerulonefrit ve 3 (%1,9) hastada ise Henoch Schonlein vaskülitinin AAA’ya eşlik ettiği saptandı. Olgularımız arasında AAA ve PAN birlikteliği gözlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda HSP ve Poliarteritis nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin AAA’lı hastalarda ortaya çıkma oranının genel popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır (23–27). HSP en sık görülen vaskülit olup sıklığı %5–7, bazı serilerde %10 olarak bildirilmektedir. Türk AAA çalışma grubunun serisinde ise %2,7 olup bizim sonuçlarımızla uyumludur (70). Behçet hastalığı ve AAA birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. Bu iki hastalık aynı coğrafi bölgelerde yoğunluk kazandığı için birlikteliği anlamlı bulmayan yayınlarda vardır. Özdoğan H ve ark. 207 AAA’lı çocuk hastanın 15 (% 7,2)’inde HSP, 2’sinde (% 0,9) PAN olduğunu bildirmişlerdir (23). Tekin ve ark. HSP ile birlikte olan 11 AAA’lı

çocuk bildirmiştir. Bunların 2'sinde M694V homozigot, üçünde yine M694V kompaunt heterozigot, 4'ünde heterozigot biçimde bir mutasyon saptanırken, 2'sinde hiç mutasyon saptanmamıştır (114). Bizim çalışmamızda da 3 HSP'li hastanın 2'si M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu grupta iken 1'i ise mutasyon bakılmayan grupta idi ve bu olgular literatürle benzerlik gösteriyordu. Diğer taraftan PAN prevalansı 6/100.000 olarak bildirilirken (115), Özdoğan H ve ark. nın AAA'li çocuklarda yaklaşık % 1 oranında PAN saptamış olması, yine AAA'da anlamlı yüksek oranda PAN olabildiğini göstermiştir (23). Tekin ve ark. nın bildirdiği 2 AAA-PAN olgusunda HbsAg negatif olup, M694V mutasyonu bir allelerinde saptanmıştır (114). Fakat bizim çalışmamızda PAN'lı olgu saptanamadığı için hesaplama yapılamadı. AAA hastalarında postinfeksiyöz, diffüz mezengial proliferatif (IgA veya IgM birikimi ile) ve tip II (immun kompleks) hızlı ilerleyen glomerulonefrit gibi çeşitli glomerulonefrit tiplerinin daha sık görüldüğü bildirilmiş olmakla beraber glomerulonefritin AAA hastalarında genel popülasyondan daha sık olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. GN öncesi AAA'nın yeterli klinik belirti ve bulgularının varlığı; GN'in, AAA'nın bir belirtisi mi yoksa koinsidansı mı diye düşündürülebilir. Birçok hastada sürekli kullanılması gereken kolşisinin aksatılması ve yeni bir AAA atağı sonrası, GN ortaya çıkmaktadır (25). Literatürde sadece 3 AAA-GN hastasının mutasyonu bilindiği için mutasyonun etkisi söylenemez (130). Sonuç olarak, düzenli kolşisin kullanımı, AAA ataklarını ve amiloidozu önlemesi yanısıra, GN için de koruyucu olabilir.

Behçet hastalığı (BH), en çok Japonlar, Türkler ve bazı akdeniz topluluklarında görülen genetik bir hastalıktır (133). Behçet hastalığının temeldeki patolojisi vaskülitir. Uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubu sınıflama kriterlerine göre oral aft yanısıra üveit, genital ülser, paterji, deri tutulumu (eriteme nodozum, püstüler raş) şeklinde 4 bulgudan ikisinin olması komplet BH, bir tanesinin olması ile inkomplet BH tanısı konulur (133,74). Schwart T ve ark. nın sunduğu AAA ile Behçet hastalığı birlikte olan 39 hastanın 16'sı komplet (kBH), 23'ü inkomplet BH (ikBH) dır (74).

BH ile AAA ilişkili bir hastalıktır. AAA'da BH sıklığı, genel popülasyona göre daha yüksektir (152). BH'ya genetik yakınlığı olan hastalarda AAA, hastalığın ortaya çıkması için ortamı hazırlayabilir. Subklinik kalabilecek hastalığın ortaya

çıkmasını kolaylaştırabilir. BH olan AAA'lı hastaların çoğunda, homozigot veya heterozigot biçimde M694V mutasyonu bulunmuştur (116). Bizim çalışmamızda saptanan 6 BH'lı hastanın 2'si M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu iken 2'sinde mutasyon saptanamamıştı, 1'i diğer mutasyonlu grupta iken 1 hastada mutasyon bakılmayan grupta idi. Sonuçlarımızdan mutasyon-BH ilişkisi literatürle benzer saptandı.

AAA'lı hastaların % 50-60'ında yüksek ASO değerleri olduğu bildirilmiştir (119). Yüksek ASO düzeyi saptandığı zaman, öncelikle akut romatizmal ateş (ARA) düşünüldüğü, iki hastalıkta da benzer klinik belirtiler bulunduğu için, AAA 'lı bir hastada yanlış tanı nadir değildir (134).

AAA'lı hastalarda sakroilitis riski artmıştır (11). Sakroiliti olan AAA'lı hastalarda HLA B27 pozitifliği her zaman bulunmaz (82). Sakroilitin ana belirti olduğu spondilartropatiler (SpA) de AAA'lı hastalarda saptanabilir. 160 AAA hastasında SpA sıklığı araştırılmıştır. HLA B27 negatif olan, Spa kriterlerini karşılayan 11 hasta, AAA'in kas iskeleti tutuluşu olarak değerlendirilmiştir. Bu gruba girmeyen, SpA'li diğer 7 hastanın 3'ünde saptanan AS'in, AAA ile koincidental olarak birlikte bulunduğu kabul edilmiştir (138). AAA-AS birlikteliği çoğunlukla erkeklerde görülür, çalışmamızda AAA-AS birlikteliğinin cinsiyet dağılımı daha önceki yayınlarla uyumlu bulunmuştur.

AAA hastalığı farklı, geniş ve değişken bir klinik prezentasyonla karşımıza çıkabildiği için ataklar esnasında çeşitli yanlış tanımlar alabilmektedir. Bu yanlış tanı neticesinde yıllarca yanlış tedavi uygulanabilmektedir ve AAA'nın en önemli komplikasyonu olan amiloidoz için risk devam etmektedir. Olgularımız arasında en sık konulan yanlış tanı akut apandisit (%19,9) ve ARA (%10,9) olarak saptanmıştır. Akut apandisit'in içerisinde yer aldığı tanı öncesi yanlış tanılarda toplam frekansı % 44,2 olarak saptanmıştır ve %25,6'sında apandektomi uygulanmıştır. Çalışma grubumuzda daha önceden ARA tanısı alıp profilaksi başlanmış olma oranı %10,9 olup bu oran Türk AAA çalışma grubunun %5'lik oranı ile kıyaslanınca yüksektir. Bunun nedeni bizim hastalarımızda artrit daha sık görülmesi, ARA sıklıkla 5-15 yaş arası görülen bir hastalık olduğundan çocukluk artritlerinde daha fazla düşünülmesi ile kısmen açıklanabilir. Hastalara bu kadar sık ARA tanısı konulmuş olmasının nedeni çocukluk çağı artritinde hastayı değerlendiren klinisyenlerin

ülkemizde çok görülen ve eğitim hayatları boyunca daha çok üzerinde durulan ARA'yı daha önce akla getirmeleri olabilir. Bu şekilde hastalar özellikle artrit atakları sık tekrarlamıyorsa uzun süre penisilin profilaksisi almakta ve kolşisin tedavileri gecikmektedir. Beşbaş ve arkadaşları da yalnız artrit ile başvuran olgularda tanının güç olabileceği ve bunun da spesifik AAA tedavisinin gecikmesine yol açabileceğini söylemişlerdir (82).

Bu veriler ışığında, kaynak kitaplarda dünya genelinde nadir görülen bir hastalık olduğu için yeterince yer bulamayan ancak ülkemizde 1/5 taşıyıcılık oranı ve 1/1075 prevalans ile oldukça yaygın olan AAA'nın tıp eğitimimiz boyunca daha çok üstünde durulması, ARA ayırıcı tanısında daha ısrarla vurgulanması gerektiğine, bu şekilde AAA'lı hastaların uzun yıllar ARA tedavisi verilerek amiloidoz gelişimi açısından ciddi risk altına sokulmayacağına inanmaktayız. Bu ülkede çalışan doktorlar olarak yanlış tanıların hastaya ve ülkeye getireceği maddi ve manevi zararları azaltmak için AAA hastalığı açısından bilinçlenmemizin gerekliliği daha net ortaya çıkmaktadır.

AAA'nın farklı ve geniş bir klinik tablosu olup bölgesel, etnik, çevresel ve genetik farklılıklarla çeşitlendikçe klinik prezentasyonda ortak bulgular mevcuttur. Çalışmamızda olguların atakları esnasında; %91,7'sinde karın ağrısı, %89,7'sinde ateş, %69,2'sinde artralji, %57,7'sinde yan ağrısı, %42,9'unda artrit ve %34'ünde EBE saptandı. Türk Ailevi Akdeniz Ateşi Çalışma Grubu tarafından 2005 yılında 2838 vakanın özellikleri bildirilmiştir. Vakaların % 93,7'sinde peritonit, % 92,5'inde ateş, % 47,4'ünde artrit, % 31,2'sinde plörit (göğüs ağrısı), % 39,6'sında miyalji, % 20,9'unda EBE, % 12,9'unda amiloidoz, % 0,9'unda PAN, % 2,7'sinde HSP, % 1,4'ünde perikardit görülmüştür. FenotipII (başlangıç bulgusu yalnızca amiloidoz olan hastalar) vakaların yalnızca % 0,3'ünü oluşturmuştur (70). Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında artrit oranı %46 bulunmuştur (69). Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızın klinik bulgularının sıklık ve sıralamalarının uyumlu olduğu yalnızca çalışmamızda plöritin daha sık görüldüğü saptandı. Bu farklılık çalışmamızdaki bölgesel, kişisel parametrelerle ve eşlik eden diğer hastalıklarla açıklanabilir.

Çalışmadaki olgularda çocukluk ve adölesan dönemde ateşin daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır. Karın ağrısı çalışmamızdaki AAA olgularında en sık saptanan

linik bulgu idi. Plörit nedeniyle klinisyene başvuran hastaların % 3,8'ine AAA tanısı konulabildi. Olgularımızın eklem tutulumunda ensik etkilenen eklemler; ayak bileği (% 29,6), diz ve ayak bileği (% 23,1) ve diz (% 17,6) olarak saptandı. Literatür taramasında: Alt ekstremitenin büyük eklemlerini tutan monoartrit kısa sürelidir; kırmızı, ağrılı, sıcak eklemle karakterizedir. Vakaların % 5'inden azında diğer eklemler tutulur. Sakroileit, temporomandibular eklem tutulumu, boyun, bel ağrısı görülebilir (82) bilgisine ulaşıldı ve çalışmamızdaki eklem tutulum lokalizasyonlarının literatürle uyumlu olduğu görüldü. Eklem bulguları literatürle uyumlu olarak 3. sık görülen atak şekli olup hastalarımızın %69,2'sinde saptanmıştır. Pras ve arkadaşları bu oranı %75 olarak verip Kuzey Afrika Yahudileri'nde en sık, Irak kökenli Yahudiler, Ermeni ve Türkler'de daha düşük sıklıkta olduğunu bildirmişlerdir (35). Türk AAA çalışma grubu ise hastalığın 18 yaş altında başladığı hastalarda artralji oranını %51,7 bulmuşlardır. Literatürle karşılaştırıldığında hastalarımızda artralji oranının yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki eklem tutulumu olan 108 hastanın %65,7'sinde NSAİİ'ler en sık kullanılan medikasyon olarak saptandı. Bu yüksek oran bu ilaçların hızlı ve güçlü analjezik, antienflamatuvar etkinliğinin bilinmesi ve kolay ulaşılabilir olmasıyla açıklanabilir. Ataklarda EBE tarifleyen 53 olgunun %18,8'i ayakta fazla kalmayla, %16,9'u ayakta kalma ve yorulmayla, %11,3'ü ise yorulmayla EBE gelişimini ilişkilendirmiştir.

Çalışmadaki olguların genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirilmesinde anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Mutasyon pozitifliğiyle; ateşin ve karın ağrısının erken başlangıcı, atağın tipikliği (kabızlık-sonrasında ishal), plörit, artralji, artrit ve EBE sıklığı arasında ilişki saptanmıştır. Ateş, karın ağrısı ve artrit süreleri ile mutasyon pozitifliği arasında ilişki saptanamamıştır. Literatürde; Kastner ve arkadaşları 1998 yılında AAA'nın genetik tanısının duyarlılığını saptamak için en sık görülen dört mutasyonu da kapsayan sekiz mutasyon açısından hastaları taramışlar, mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında ataklarda görülen semptomlar açısından EBE dışında farklılık saptanamamıştır (201). Bizim çalışmamızda EBE'nin dışındaki semptomlardaki bağlantı saptanmıştır. Yine aynı şekilde çalışmamızdaki M694V homozigot-heterozigot mutasyon taşıyan olgularla, artralji, artrit ve EBE

sıklığı arasında ilişki saptanmıştır. Literatür tarandığında bu ilişkinin daha önceki yayımlarla benzer olduğu görüldü (63,64,154,198).

Çalışmamıza katılan 156 AAA hastasının aileleri (yakın akrabaları) taşıdığı hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, mutasyon-ailede taşınan hastalık ilişkisi daha net olarak ortaya kondu. Mutasyon saptanan olgularla; bu olguların ailelerinde AAA, sedef-sedef artriti, RA ve amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları görülmesi arasında ilişki saptandı. Mutasyon pozitifliğiyle ailede BH görülmesi arasında ilişki saptanamadı, benzer şekilde M694V homozigot-heterozigot mutasyon taşıyan olgularla, ailelerinde AAA ve BH görülmesi arasında ilişki saptanırken sedef-sedef artriti, RA ve amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları görülmesi arasında ilişki saptanamadı. Olgu yetersizliği nedeniyle AS ve inflamatuvar barsak hastalıkları üzerine değerlendirme yapılamadı. Genetik analizin hastanın kendisi ve ailesi için olası risklerle ilişkisi bu sonuçlarla ortaya konulmaya çalışılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hastalarımızın 97'si (%62,2) kadın, 59'u (%37,8) erkek idi. K/E oranı 1,6:1 olarak bulundu.
2. Hastalarımızın ortalama yaşı $32,85 \pm 12,78$ olup yaş dağılımı 11–62 idi.
3. Hastalarımızın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş 14,33 olarak bulundu, %75,5'inde ilk klinik bulguların ilk 20 yaş içinde görüldüğü gözlemlendi.
4. Hastalarımızda en sık görülen mutasyon M694V mutasyonu olarak saptandı.
5. En sık görülen genotip M694V/M694V idi.
6. Hastalığın klinik bulgularının başladığı yaşları mutasyon saptanan hastalarda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı, bu ilişki M694V homozigot-heterozigot hastalarla diğer gruplar arasında saptanamadı.
7. Hastalık şiddet skorlamasına göre mutasyon saptananların saptanmayanlara göre, M694V homozigot-heterozigot mutasyonluların diğer mutasyonlulara göre şiddetli hastalık açısından daha riskli olduğu görüldü.
8. Hastalarımızın %5,7'sinde AAA+ amiloidoz birlikteliği saptandı.
9. Mutasyon saptananların saptanmayanlara göre, M694V homozigot-heterozigot mutasyonluların diğer mutasyonlulara göre amiloidozun eşlik etmesi açısından anlamlı düzeyde yüksek riskli olduğu görüldü.
10. Hastalarımızın %3,8'inde AAA+BH ve AAA+AS ve %1,9'unda AAA+HSV birlikteliği gözlemlendi. M694V homozigot-heterozigot hastalarda HSV ve BH birlikteliği anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Erkek hastalarda da AAA+AS birlikteliği anlamlı düzeyde yüksek bulundu.
11. Hastalarımıza en sık konulan yanlış tanı % 44,2 ile akut apandisit ve %10,9 ile ARA idi ve % 25,6'sına apandektomi uygulanmıştı.
12. Karın ağrısı (peritonit) hastalarımızda en sık görülen klinik bulgu idi.
13. Hastalarımızda plöritin daha sık görüldüğü saptandı.
14. Hastalarımızın eklem tutulumunda en sık etkilenen eklem ayak bileği olduğu saptandı.
15. Hastalarımızda artralji oranının daha yüksek olduğu görüldü.
16. Hastalarımızın eklem tutulumunda NSAİİ'lerin en sık kullanılan medikasyon olduğu saptandı.
17. Hastalarımızda EBE'nin en çok ayakta kalmayla ilişkili olduğu saptandı.

18. Mutasyon saptanan hastaların, ateşin ve karın ağrısının erken başlangıcı, artrit, artralji, plörit ve EBE'nin görülmesi açısından anlamlı düzeyde daha riskli olduğu saptandı fakat ateş, karın ağrısı ve artrit süresi açısından benzer ilişki saptanamadı.
19. M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu hastaların, artralji, artrit ve EBE görülmesi açısından anlamlı düzeyde daha riskli olduğu saptandı.
20. Mutasyon saptanan hastaların, ailelerinde AAA, sedef-sedef artrit, RA ve amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları görülmesinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Aynı ilişki BH için saptanamadı.
21. M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu hastaların, ailelerinde AAA ve BH görülmesinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanırken sedef-sedef artrit, RA ve amiloidoz ve amiloidoz dışı nedenli böbrek sorunları için bu ilişki saptanamadı.

KAYNAKLAR

1. Kastner DL, Aksentijevich I, İntermittent and periodic arthritis syndromes: Arthritis and Allied Conditions, Kopman WJ, Moreland LW; A Textbook of Rheumatology içinde, Lippincott Williams and Wilkins, Philedelphia, 2005;1411-61.
2. Sarrauste de Menthiere C, Terriere S, Pugnera D, et al. "INFEVERS:The Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations." Nucleic Acids Res 2003;31/1:282-5.
3. Touitou I, Lesage S , McDermott M et al. "Infervers:An evolving mutation database for autoinflammatory syndromes".Hum Mutat 2004;24/3:194-8.
4. Grateau. G. Clinical and genetic aspects of hereditary periodic fever syndromes.Rheumatology 2004;43;410-5.
5. Stanjov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases Genetics, pathogenesis and treatment. Current opinion in Rheumatology 2005;17:586-99.
6. Tunca M, Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi Dünya'da ve Türkiye 'de Ailevi Akdeniz Ateşi, Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006,2(8):4.
7. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med 1992;326:1509-13.
8. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O, et al. Prevalance of juveline chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey:A field study .J Rheumatol 1998;25:2445-9.
9. Tunca M, Akar S, Hawkisns PN, et al. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symtomps of familial Mediterranean fever. Eur J Hum Genet 2002;10:786-9.
10. Yepiskoposyan L, Harutrunyan A. Population genetics of familial mediterranean fever: a review. Eur. J Hum Genet 2007; 15(9): 911-6.
11. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and reiew of the literature. Am J Med 1967;43:227-53.
12. Ozer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean fever in Turkey. A report of 20 cases. Am J Med 1970;50:336-9.

13. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians: Analysis of 100 cases. *Medicine* 1974;53:453-62
14. Barakat MH, Karnik AM, Mejeed HW, et al. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in arabs. A study of 175 patients and review of the literature. *QJ Med* 1986;837-47.
15. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of Familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:612-27.
16. Sohar E, Pras M, Gafni J. Familial Mediterranean fever and its articular manifestations. *Clin Rheum Dis* 1975;1:195-209.
17. Zemer D, Livneh A, Danon YL, et al. Long-term colchicine treatment in children with Familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991;34:973-7.
18. Majeed HA, Rawashded M. The clinical patterns of arthritis in Familial Mediterranean fever. *Qjm* 1997;90:37-43.
19. Uthman I, Hajj-Ali RA, Arayssi T, et al. Arthritis in Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2001;20:145-8.
20. Ince E, Cakar N, Tekin M, et al. Arthritis in Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2002;21:213-7.
21. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34:168-72.
22. Schapira D, Ludatscher R, Nahir M, et al. Severe myalgia in familial Mediterranean fever: Clinical and ultrastructural aspects. *Ann Rheum Dis* 1988;47:80-3.
23. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur Ö, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24:323-7.
24. Saatçi U, Özen S, Özdemir S, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997;156:619-23.
25. Said R, Hamzeh Y, Said S, et al. Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 1992;41:414-9.

26. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, et al. Familial Mediterranean fever-renal involvement by disease other than amyloid. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:475-9.
27. Tınaztepe K, Güçer Ş, Bakkaloğlu A, et al. Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa. Experience of five pediatric cases. A casual relationship or coincidence. *Eur J Med* 1997;156:505-6.
28. Yazıcı H, Özdoğan F. Familial Mediterranean fever in Turkey. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial Mediterranean fever*. Tel Aviv: Freund Publishing House. 1997.p.66-71.
29. Samuels J, Aksentijevich J, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the National institute of Health. *Medicine* 1998;77:268-97.
30. Frensdorff A, Shibolet S, Lamprecht S, et al. H. Plasma proteins in familial Mediterranean fever. *Clin Chim Acta* 1964;10:106-13.
31. Knecht M, de Beer FC, Pras M. Serum amyloid A protein in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1985;102:71-2.
32. Frensdorff A, Sohar E, Heller H. Plasma fibrinogen in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1961;55:448-55.
33. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. *Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease)*. Amsterdam, Elsevier/Noth-Holland Biomedical Press, 1981.
34. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, et al. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61:79-81.
35. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, et al. Clinical difference between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75:216-9.
36. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
37. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:252-6.
38. Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1986;314:1001-5.

39. Vandecandeleare A, Martin SR, Engelborghs Y. Response of microtubules to the addition of colchicines and tubulin colchicine: Evaluation of models for the interaction of drugs with microtubules 1997;323:189-96.
40. Crostein BN, Molad Y, Reibman J. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest* 1995;96:994-1002.
41. Ehrenfeld M, Levy M, Sharon P, et al. Gastrointestinal effects of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis (familial mediterranean fever). *Dig Dis Sci* 1982;2:723-7.
42. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.
43. McDermott EM, Smillie DM, Powel RJ: Clinical spectrum of familial Hibernian fever: A 14 year follow up study of the index case and extended family. *Mayo Clin. Proc.* 1997;72:806-17.
44. McDermott MF, Ogunkolade BW, McDermott EM, et al. Linkage of familial Hibernian fever to chromosome 12p13. *Am J Hum Genet* 1998;62:1446-51.
45. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. International Hyper IgD Syndrome Study Group: Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:133-44.
46. Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, et al. Mevalonate kinase deficiency and Dutch type periodic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:525-32.
47. Simon A, Mariman EC, van der Meer JW, et al. A founder effect in the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Am J Med* 2003;114:148-52.
48. Prietsch V, Mayatepek E, Krastel H, et al. Mevalonate kinase deficiency: Enlarging clinical and biochemical spectrum. *Pediatrics*.2003;111:258-61.
49. Masson C, Simon V, Hoppe E, et al. Audran M: Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): Definition, semiology, prognosis, pathogenesis, treatment, and place relative to other periodic joint diseases, *Joint Bone Spine* 2004;71:294-0.

50. Simon A, Van der Meer JWM, Drenth JPH. Familial autoinflammatory syndromes. Hars ED, Budd RC, Firestein GS, et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology* içinde. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005. p.1773-88.
51. Siegal S. Bening paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1-21.
52. Reimann HA *Periodic Diseases*. FA Davis Co. Philadelphia;1963.p.14.
53. Marmaralı A. Garip bir karın sendromu. *Türk Tıp Cemy Mecm* 1946;12:436-43.
54. Mamou H, Cattan R. La maladie periodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliques de nephropathies). *Sem Hop Paris* 1952;28:1062-70.
55. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
56. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974;291:932-4.
57. Insel PA. Colchicine. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9. ed. New York: McGraw-Hill Co; 1996.p.647.
58. Matzner Y, Ayesh SK, Hochner-Celniker D, et al. Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1990;150:1289-91.
59. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797-807.
60. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
61. Ben-Chetrit E. The rise and fall of FMF research-fifty years of publication. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(suppl.38):3-7.
62. McDermott MF. A common pathway in periodic fever syndromes. *Trends in Immunology* 2004;25/9:457-60.
63. Ben-Chetrit E, Backenroth R. 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* 2001;60:146-9.
64. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M. Familial Mediterranean fever-amyloidosis and the Val726Ala mutation. *N Eng J Med* 1998;338:993-4.

65. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ulman A, et al. Familial Mediterranean fever. High gene frequency among the non-Askhenazic and Askhenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995;55:311–4
66. Gersoni-Barusch R, Shinawi M, Leah K, et al. Familial Mediterreanean fever: Prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet*: 2001;9:634–7.
67. Gersoni-Barusch R, Brick R, Shinawi M, et al. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002;10:145–9.
68. Yılmaz E, Özen S, Balcı B, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hun Genet* 2001;9:553–5.
69. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: Evidence for mutation independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:67–72.
70. Turkish FMF Study Group: Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey. Results of a nationwide study. *Medicine* 2005;84/1:1–11.
71. Booth DR, Gillmor JD, Lachmann HJ, et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJ Med* 2000;93:217–221.
72. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34:168–72.
73. Yuval Y, Hemo-Zidder M, Zemer D, et al. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1995;57:455–7.
74. The international FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause FMF. *Cell* 1997;90:797–807.
75. Askentijevich I, Torosyan Y, samuels J, et al. Mutation and haplotype study in familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1999;64:949–62.

76. Bernot A, da Silva C, Petit JL, et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever. *Hum Mol Genet* 1998;7:1317–25.
77. Booth DR, Gillmore JD, Both SE, et al. Pyrin/marenostrin mutations in familial Mediterranean fever. *QJ Med* 1998;91:63–6.
78. Dode C, Pecheux C, Cezaneuve C, et al. Mutations in MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 2000;92:241–6.
79. Brick R, Shinawi S, Kepten J, et al. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterisation in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatric* 1999;103:1025–6.
80. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659–64.
81. Armenian HK. Genetic and environmental factors in the aetiology of familial paroxysmal peritonitis. *Trop Geogr Med* 1982;34:183–7.
82. Besbas N, Özdemir S, Saatçi I, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: An unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr* 1999;41:387–90.
83. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, et al. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *Johns Hopkins Med J* 1982;150:22–6.
84. Sungur C, Sungur A, Ruacan Ş, et al. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 1993;44:834–6.
85. Tishler M, Pras M, Yaron M. Abdominal fat tissue aspirate in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:395–7.
86. Saatçi U, Bakkaloğlu A, Özen S, et al. Familial Mediterranean fever amyloidosis in children *Acta pediatr* 1993;81:705–6.
87. Skinskas G, Bar RA, Magil A, et al. Colchicine therapy for nephrotic syndrome due to familial Mediterranean fever. *Can Med Assoc* 1997;117:1416–7.
88. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1992;112:426.
89. Fak A, Özener C, Akoğlu E. Colchicine and secondary amyloidosis. *Ann intern Med* 1992;117:795.

90. Eliakim M, Rachmilewitz M, Rosenmann E, et al. Renal manifestations in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever) *Isr J Med Sci* 1970;6:228–45.
91. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, et al. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term. Colchicine treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1186–91.
92. Rabinovithch O, Zemer D, Kukia E, et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy. Two hundred thirty one pregnancy in patients familial Mediterranean fever. *Am J Rebrold Immuno* 1992,28:245–6.
93. Ehrenfeld EN, Polishuk WZ, Gynecological aspects of recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever periodic disease) *Isr J Med* 1970;6:9–13.
94. Sarıca K, Süzer O, Gürler A, et al. Urological evaluation of Behçet patients and the effects of colchicine of fertility. *Eur J Mol* 1995;22:39–42.
95. Ben-Chetrit A, Ben-Chetrit E, Nitzan R, et al. Colchicine inhibits spermatozoal motility in vitro. *Int J Fertil* 1993;38:301–4.
96. Tunca M, Kırkcalı G, Soytürk M, et al. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1999;353:1415.
97. Düzova A, Bakkaloğlu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring sublethal inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exlp Rheumatol* 2003;21:509–14.
98. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, et al. Overproduction of monocyte derived tumour necrosis alpha IL-6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993;20:1544–9
99. Matzner Y, Biological and clinical advances in familial Mediterranean fever. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;18:197–205.
100. Matzner Y, Brezezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever *N Engl J Med* 1984;311:287–90.
101. Shahim N, Sohar E, Dalith F. Roentgenologic findings in familial Mediterranean fever *Am J Roentgenol* 1960;84:269–74.

102. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²³I labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990;323:508–13.
103. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres's Clin Rheum* 2000;14:477–98.
104. Centola M, Kastner DL and the international FMF consortium. Cloning of the MEFV: Implications for the pathophysiology of familial Mediterranean fever. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial Mediterranean fever*. Tel Aviv: Freund Publishing House; 1997:p.252–9.
105. Pras E, Langevitz P, Livneh A, et al. Genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever (a preliminary report) In: Sohar E, Gafni J, Bras M, eds. *Familial Mediterranean fever*. Tel Aviv: Freund publishing house; 1997.p.260–4.
106. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 1998;6:95–7.
107. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutation in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133–44.
108. Prieur AM, Gricelli C, Lamperd F, et al. A chronic, infantile, neurologic cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol (suppl)* 1987;66:57–8.
109. Cuisset L, Drenth JP, Berholet JM, et al. Genetic linkage of muckle wells syndromes to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet* 1999;65:1054–9.
110. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Allergy Clin North Am* 2004;24:259–86.
111. Padeh S, et al. Mutation of a new gene Biresniak N, Prass E, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98–101.

112. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, et al. Familial Mediterranean fever-renal involvement by diseases other than amiloid. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:475–9.
113. Çağdaş DN, Gucer S, Kale G, et al. Familial Mediterranean fever and mesangial proliferative glomerulonephritis: Report of a case and review of the literature *pediatr Nephrol* 2005;20:1352–4.
114. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, et al. Clinical laboratory and molecular characteristics of children with familial Mediterranean Fever-associated vasculitis *Acta Paediatrica* Issue 2000;89:177–82.
115. Michet CJ. Epidemiology of vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;43:227–53.
116. Glikson M, Galum E, Schlesinger M, et al. Polyarthritits nodosa and familial Mediterranean fever: A report of 2 cases and review of the literature *J Rheumatol* 1989;16:536–9.
117. Guillevin L, Lhote F, Cohen P. Polyarthritits nodosa related to hepatitis B virus. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:238–53.
118. Özen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloğlu A, et al. Polyarteritits nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): A concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:281–7.
119. Yalçınkaya F, İnce E, Uçar T, et al. Antistreptecocal response is exaggerated in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheum* 2002;21:378–81.
120. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, et al. Familial Mediterranean Fever and acute rheumatic fever: A pathogenetic relationship? *Clinical Rheum* 1999;18:446–9.
121. David J, Ansell BM, Woo P. PAN associated with streptecocus. *Arch Dis Child* 1993;69:685–8.
122. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1994;37:187–92.
123. Schouffoer Aa, Siegart CEH, Arend SM, et al. Embolization of a ruptured aneurysm in clasic polyarteritits nodosa presenting as perirenal hematoma. *Arch inter Med* 1998;158:1466–8.
124. Akar S, Göktay G, Akıncı B, et al. A case of Familial Mediterranean Fever and polyarteritits nodosa camplicated by spontanaeouse perirenal and subcapsular

- hepatic hemorrhage requiring multiple arterial embolization. *Rheumatol Int* 2005;25:60–4.
125. Oğuzkurt P, Akcoren Z, Kale G, et al. Polyarteritis nodosa involving the hepatobiliary system in an eight-year old girl w. *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:145–7.
 126. Calguneri M, Apras S, Özbalkan Z, et al. The efficacy of interferon-alpha in a patient with resistant familial Mediterranean fever complicated by polyarteritis nodosa. *Intern Med* 2004;43:612–4.
 127. Braun E, Schappira D, Guralnik L, et al. Acute vasculitis with multiorgan involvement in a patient with familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci* 2003;325:363–4.
 128. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar A, et al. The efficacy of interferon-alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: A pilot study. *Br J Rheumatol* 1997;36:1005–8.
 129. Said R, Nasrallah N, Hamza Y, et al. IgA nephropaty in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Nephrol* 1988;8:417–20.
 130. Akpolat T, Akpolat İ, Karagöz F, et al. Familial Mediterranean Fever glomerulonephritis and review of the literature. *Rheum Int* 2004;24:43–5.
 131. Cemtola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000;95:3223–31.
 132. Özen S. Renal amiloidosis in familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 2004;65:1118–27.
 133. Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazıcı H. Behçet's syndrome Rheumatology in Europe 1997;26:31–33.
 134. İnce E, Cakar N, Tekin M, et al. Arthritis in children with familial mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2002;21:213–7.
 135. Incel NA, Saraçoğlu M, Erdem HR. Seronegative spondiloathropaty of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2003;23:41–3.
 136. Yalçınkaya F, Tekin M, Tumer N, et al. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication) *Br J Rheum* 1997;36:1228–30.

137. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:139–50.
138. Keleş I, Aydın G, Tosun A, et al. Familial Mediterranean fever and ankylosing spondylitis in a patient with juvenile idiopathic arthritis: A case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;24:1–6.
139. Kaushik P, el-Sobkie NI, Shehab D, et al. Familial Mediterranean fever with HLA B–27 positive ankylosing spondylitis in a young Armenian man. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:387–8.
140. Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone spine* 2002;69:560–5.
141. Düzova A, Özaltın F, Ozon A, et al. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2004;23:230–4.
142. Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA. Metaraminol provocative test: A specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. *Lancet* 1984;i:656–7.
143. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the Millennium. Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998;77:268–97.
144. Ben-Chetrit E, FMF and renal AA amyloidosis. Phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003;16:481–4.
145. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, et al. Fire and ICE: The role of pyrin domain containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheum* 2002;20(Suppl 26):S45-S53.
146. Hull KM, Shoham N, Chae JJ, et al. The expanding spectrum of systemic auto-inflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:62–9.
147. Benson MB, Cohen AS. Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum* 22:36–42.
148. Balci B, Tınaztepe K, Yılmaz E, et al. MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: A retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1921–3.

149. Aviva Miomuni, Nurit Magal, Nava Stoffman, et al. Familial Mediterranean Fever: Effects of Genotype and Ethnicity on Inflammatory Attacks and Amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997;156:619–23.
150. Yılmaz E, Kutlay S, Ozen S, et al. SAA1 polymorphism is a predictor for amyloid development in familial Mediterranean fever. *Turk J Ped* 2003;45:98–202.
151. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Human Genet* 2000;67:1136–43.
152. Bakkaloğlu A, Duzova A, Ozen S, et al. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 Gene Polymorphisms on Renal Amyloidosis and on SAA/C-Reactive Protein Values in Patients with Familial Mediterranean fever in the Turkish Population. *The Journal of Rheumatol* 2004;31:1139–42.
153. Yamada T, Wada A, Itoh K. Serum amyloid A1 alleles and plasma concentrations of serum Amyloid A. *Amyloid* 1999;6:199–204.
154. Livneh A, Langevitz P. Mefv mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of Familial Mediterranean fever. *Int J Clin Invest* 1999;6:1–6.
155. Shohat M, Nagal N, Shohat T, et al. Phenotype- genotype correlation in familial Mediterranean fever: Evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999;7:287–92.
156. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18:853–9.
157. Cakar N, Yalçınkaya F, Özkaya N, et al. FMF associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S63-S7.
158. Kavukçu S, Türkmen M, Eroğlu Y, et al. Renal, gastric and throidal amyloidosis due to familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrol* 1997;11:210–12.
159. Cotran R, Kumar V, Collins T. *Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999.p.251–9.
160. Altıparmak MR, Pamuk ÖN, Pamuk GE, et al. Amyloid goitre in Familial Mediterranean Fever: Report on Three Patients and Review of the Literature. *Clin Rheumatol* 2002;21:497–500.

161. Cabili S, Livneh A, Zemer D, et al. The effect of pregnancy on renal function in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:243–4.
162. Blum A, Sohar E. The diagnosis of amyloidosis. Ancillary procedures. *Lancet* 1962;1:721–24.
163. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis for familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1992;116:42–6.
164. Ozen S, Uçkan D, Baskin E, et al. Apoptosis in Familial Mediterranean Fever. *Clin exp Rheumatol* 2000;18:277.
- 164a. Korkmaz C. Immunosuppressive treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:107–8.
165. Öner A, Erdoğan Ö, Demircin G, et al. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18:521–6.
166. MR Altıparmak, Pamuk ON, Ataman R, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in familial Mediterranean fever amyloidosis patients with end-stage renal failure: A single centre experience from Turkey. *Nephrol Clin Pract* 2004;98:119–23.
167. Livneh A, Zemer D, Siegal B, et al. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in FMF. *Nephron* 1992;60:418–22.
168. Ozen S. Familial Mediterranean Fever: Revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003;162:449–54.
169. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, et al. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J Clin Pharmacol* 1996;36:874–83.
170. Sabouraud A, Rochdi M, Urtizbera M, et al. Pharmacokinetics of colchicine: A review of experimental and clinical data. *Z. Gastroenterol* 1992;30 Suppl 1:35–9:35–9.
171. Chappey O, Niel E, Dervichian M, et al. Colchicine concentration in leukocytes of patients with familial Mediterranean fever. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:87–9.

172. Zemer D, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974;291:932–4.
173. Özdoğan H. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(8):51–56.
174. Fradkin A, Yahav J, Zemer D, et al. Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci* 1995;31:616–20.
175. Boomershine KH. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Ann. Pharmacother* 2002;36:824–6.
176. Sayarlıoğlu M, Sayarlıoğlu H, Özen S, et al. Colchicine-induced myopathy in a teenager with familial Mediterranean fever. *Ann Pharmacother* 2003;37:1821–4.
177. Anderson-Haag T, Patel B. Safety of colchicine in dialysis patients *Semin Dial* 16,412–3.
178. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, et al. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1804–11.
179. Guven AG, Bahat E, Akman S, et al. Late diagnosis of severe colchicines intoxication. *Pediatrics* 2002;109:971–3.
180. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, et al. The effects of long-term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia* 1986;18:420–6.
181. Merlin HE. Azoospermia caused by colchicine-a case report. *Fertil steril* 1972;23:180–1.
182. Rollet F, et al. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration. *Ann Pharmacother* 2004;38:2074–7.
183. Caraco Y, Putterman C, Rahamimov R, et al. Acute colchicine intoxication-possible role of erythromycin administration. *J Rheumatol* 1992,19:494–6.
184. Erken E, Özer TH, Bozkurt B, et al. Efficacy of methylprednisolon infusion in the treatment of acute FMF attacks. IV. International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases Nov 6–10 2005; 24.
185. Hatemi G, Masatlıoğlu S, Göğüş F, et al. Necrotizing vasculitis associated with familial Mediterranean fever. *Am J Med* 2004;1:516–9.
186. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, et al. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994;21:1708–9.

187. Keven K, Sengül S, Kutlay S, et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: A single-center experience. *Transplant Proc* 2004;36:2632–4.
188. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, et al. Intravenous colchicines for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicines. *J Rheumatol* 2003;30:2620–3.
189. Tankurt E, Tunca M, Akbaylar H, et al. Resolving familial Mediterranean fever attacks with interferon alpha. *Br J Rheumatol* 1996;35:1188–9.
190. Tunca M, Akar S, Soytürk M, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double blind, placebo controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22 (Suppl.34):S37–40.
191. Çalgüneri M, Apraş S, Özbalkan Z, et al. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicines resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22 (Suppl.34):S 41–4.
192. Seyahi E, Özdoğan H, Masatlıoğlu S, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:43–4.
193. Seyahi E, Yazıcı H, Özdoğan H. Alternative treatments in colchicines-resistant patients with familial Mediterranean fever. IV. International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases Nov 6-10 2005;43.
194. Yüksel S, Yalçınkaya F, Özçakar ZB, et al. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. IV. International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases Nov 6-10 2005;24.
195. Majeed HA, Rawashdeh M, El Shanti H, et al. Familial Mediterranean fever in children: the expanded profile. *Q J Med* 1999;92:309–18.
196. Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, et al. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis*, 2000;59:836–838.
197. Topaloğlu R, Özaltın F, Yılmaz E. E148Q is a disease causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann. Rheumatic Dis.* 2004.30.

198. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5:1–6.
199. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, et al. 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* 1999;65:88–97.
200. Cattan D, Delpuch M. Fievre mediterraneenne familiale (maladie periodique): *Hepato-Gastro* 1996;3:369–76.
201. Kastner D. Familial Mediterranean Fever at the Millenium, *Reviews in Molecular Medicine*, Vol.77,No.4,1

