

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN HASTALARDA
MEFV GENİNDEKİ MUTASYONLARIN SIKLIĞI
VE GENOTİP - FENOTİP İLİŞKİSİ**

Dr. Tuğba TURGUT

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN HASTALARDA
MEFV GENİNDEKİ MUTASYONLARIN SIKLIĞI
VE GENOTİP - FENOTİP İLİŞKİSİ**

Dr. Tuğba TURGUT

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Ayşe ÇEFLE

İç Hastalıkları A.D. Başkanı:

Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

2009

Asistanlığım ve tezim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam, tez danışmanım Doç.Dr. Ayşe ÇEFLE'ye

Eğitimimi borçlu olduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet YILMAZ, Prof. Dr. İtir YEĞENAĞA, Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ, Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN ARSLAN, Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK, Doç.Dr. Betül KALENDER, Doç.Dr. Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Doç.Dr. Zeynep CANTÜRK, Doç.Dr. İlhan TARKUN, Doç.Dr. Kazım UYGUN, Yrd. Doç. Dr. Altay ÇELEBİ'ye

Tezım süresince yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Hakan SAVLI ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına

Her zaman yanımda olan ve ablam bildiğim Uzm. Dr. Ayten YAZICI'ya

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve dostlukları ile bana destek veren tüm uzman, asistan ve sağlık personeli arkadaşlarıma

Tüm yaşamım boyu varlığını daima yanımda hissedeceğim merhum babam Kamuran TURGUT ve aileme

Teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	I
Şekiller Dizini	III
Tablolar Dizini	IV
Grafikler Dizini	VII
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi	2
2.2. Ailevi Akdeniz Ateşinin Genetiği ve Patogenezi	3
2.2.1. Genetik	3
2.2.2. Patogenez	6
2.3. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı	9
2.3.1. Ailevi Akdeniz Ateşinin Klinik Özellikleri	9
2.3.1.1. Başlangıç Yaşı, Cinsiyet	9
2.3.1.2. Ateş	9
2.3.1.3. Karın Ağrısı	9
2.3.1.4. Göğüs Ağrısı	10
2.3.1.5. Artrit	10
2.3.1.6. Kas Bulguları	11
2.3.1.7. Deri Bulguları	12
2.3.1.8. Nadir Görülen Bulgular	12
2.3.2. Vaskülit	13
2.3.3. Amiloidoz	14
2.3.4. Laboratuvar Bulguları ve Radyolojik Görüntüleme	15
2.3.4.1. Kan	15
2.3.4.2. İdrar	16
2.3.4.3. Eklem Sıvısı	16
2.3.4.4. Görüntüleme	16
2.3.4.5. Genetik Analiz	17
2.3.5. Ailevi Akdeniz Ateşinin Tanı Kriterleri	17
2.3.6. Ayırıcı Tanı	20

	<u>Sayfa No</u>
2.4. Tedavi	24
2.4.1.Kolşisin	24
2.4.2.Diğer Tedaviler	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. İstatiksel İşlemler	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	54
7. ÖZET	55
8. ABSTRACT	59
9. KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
BH	Behçet hastalığı
CARD	Kaspaz toplama domain (caspase recruitment domain)
CINCA	Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom
CRP	C-reaktif protein
DD	Ölüm domain (death domain),
DED	Ölüm efektör domain (death effector domain)
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
ESH	Eritrosit sedimantasyon hızı
FCAS	Familial soğuk otoinflamatuvar sendromu
HIDS	Hiperimmünoglobulin D sendromu
HSP	Henoch Schönlein Purpurası
IL	İnterlökin
IFN	İnterferon
kb	Kilo baz
LPS	Lipopolisakkarid
MEFV geni	Ailevi Akdeniz Ateşi geni (Mediterranean Fever geni)
MWS	Muckle-Wells sendromu
MVK	Mevolanat kinaz
NF κ -B	Nükleer faktör kappa-B
NSAID	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç

OMİM	Online Mendelian Inheritance in Man
PAN	Poliarteritis nodosa
PAPA	Pyojeik artrit, pyoderma gagrenozum ve akne sendromu
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction)
PFAPA	Periyodik ateş sendromu ile aftöz stomatit, farenjit, servikal adenopati
pyD	Pyrin parçası
SAA	Serum amiloid A
TNF- α	Tümör nekroz faktör – alfa
TRAPS	Tümör nekroz faktör ile ilişkili periyodik sendrom

SEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sekil alt yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Pyrin (marenostrin) proteinin şematik görünümü	7
2	Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi	8
3	Kolşisin tedavisine yanıtı göre tanı yaklaşımı	20
4	MEFV analizi için kullanılan test strip örneği	28
5	MEFV test striplerinin yorumlanması	29

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1	MEFV geninde tespit edilen mutasyonlar	4
2	Tel-Hashomer tanı kriterleri	17
3	Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler	18
4	AAA'da genetik incelemenin tanı ve tedaviye katkısı	19
5	AAA ayırıcı tanı	21
6	Otoinflamatuvar hastalıkların genetik karakteristiği	23
7	MEFV test strip örneğinin yorumlanması	28
8	AAA ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı	30
9	AAA grubu aile hikayesi ve akraba evliliği	30
10	AAA grubu yaş, atak başlangıç yaşı, tanı yaşı, atak başlangıcı ile tanı arasındaki süre, takip süresi, atak sıklığı ortalamaları.	31
11	Atak başlangıç yaşı	31
12	AAA grubu kadın ve erkek hastaların yaş, atak başlangıç yaşı, tanı yaşı, atak başlangıcı ile tanı arasındaki süre, atak sıklığı ortalamaları.	32
13	AAA grubu klinik bulgular	33
14	Tutulan eklem sayısı	33
15	AAA grubu klinik özelliklerin cinsiyet dağılımı	34

<u>Tablo No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
16	Tedaviye uyum ve tedaviye yanıt	35
17	Amiloidoz (+) ve (-) hastalarda, atak başlangıç yaşı, tanı yaşı, atak başlangıçı ve tanı arasında geçen süre, takip süresi ve atak sıklığı arasındaki ilişki	36
18	Amiloidoz (+) ve (-) hastalarda aile anamnezi ve akraba evliliği arasındaki ilişki	37
19	Amiloidoz (+) ve (-) hastalarda klinik bulgular arasındaki ilişki	37
20	AAA ve kontrol grubunda allel sıklığı	38
21	AAA ve kontrol grubu MEFV geni mutasyonlarının dağılımları	40
22	AAA ve kontrol grubunda tespit edilen birleşik mutasyonlar	41
23	AAA grubu akraba evliliği (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları	41-42
24	AAA grubu ateş (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları	42
25	AAA grubu karın ağrısı (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları	43

<u>Tablo No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
26	AAA grubu artrit (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları	44
27	AAA grubu erizipel benzeri döküntü (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları	45
28	AAA grubu göğüs ağrısı (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları	45-46
29	AAA grubu miyozit (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları	46
30	AAA grubu amiloidoz (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları	47

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik No</u>	<u>Gafik üst yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1	AAA grubunda klinik özellikler	32
2	Tedaviye uyum	35
3	Tedaviye yanıt	36
4	AAA ve kontrol grubunda MEFV mutasyon varlığı	39

1. AMAÇ VE KAPSAM

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş, seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrit eşlik ettiği otoinflamatuvar bir hastalıktır(1).

AAA birçok etnik grupta görülmekle beraber; Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudilerde siktir. Yapılan epidomiyolojik çalışmalar taşıyıcılık sıklığının Ermenilerde 1:7, Sefarad Yahudilerde 1:8-1:16 olduğunu ortaya koymuştur. Aynı gruplarda AAA prevalansı 1:250-1:1000 arasında değişmektedir(2,3). Türk AAA çalışma grubunun sonuçlarına göre hastalığın görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 gibi yüksek değerlerdedir(4).

AAA hastalığında tanı klinik bulgular, aile öyküsü, diğer hereditör periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisine yanıt ışığında konulabilir. Bu amaçla Tel-Hashomer ve Livneh ve arkadaşlarının önerdiği Sheba Medical Center AAA tanı kriterleri kullanılabilir(5,6).

Hastalığın otozomal resesif geçişli olduğu bildirildikten sonra, 1992 yılında hastalıktan sorumlu genin 16. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmiştir(7). 1997 yılında iki uluslararası grup birbirinden bağımsız olarak aynı zamanda MEFV (Mediterranean FeVer) geni adını verdikleri AAA genini klonlamışlardır(8,9).

AAA hastaları arasında farklı klinik özelliklerin olması ve hastalığın değişik şiddette seyretmesi, MEFV geninin klonlanması ve birçok mutasyonun saptanması ile fenotip-genotip korelasyonu kurulmasına yönelik çalışmaların artmasına neden olmuştur.

Bu çalışmada AAA tanısıyla izlenen hastaların demografik, klinik ve genetik özellikleri, tedavi yanıtları değerlendirilerek, sonuçların fenotip - genotip ilişkisi yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Eskiden benign tekrarlayan poliserozit ve ailesel paroksizmal poliserozit olarak adlandırılan Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otoinflamatuvar sendromlar kategorisinde yer alan ve en sık görülen periyodik ateş sendromudur(10). Bu kategoride Ailevi Akdeniz Ateşi; tümör nekroz faktör ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS); hiperimmünoglobulin D sendromu (HIDS); kriyopyrinin neden olduğu periyodik sendrom yada kriyopyrinopatiler adı altında familial soğuk otoinflamatuvar sendrom (FCAS), Muckle-Wells sendromu (MWS) ve kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom (CINCA); periyodik ateş sendromu ile aftöz stomatit, farenjit, servikal adenopati (PFAPA); piyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne sendrom (PAPA) yer alır(11).

Otoinflamatuvar hastalıklar belli aralıklar ile tekrarlayan sistemik inflamasyonla karakterizedir, ateş belirgindir, ayrıca cilt, göz ve sindirim sistemine yönelik spesifik doku inflamasyonları ön plandadır. Patogenez tam olarak aydınlatılmamış ve otoimmün hastalıklarda gözlenen yüksek titreli otoantikorlar ve/veya antijene özgü T hücreleri bu hastalıklarda saptanamamıştır(12).

2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNİN TARİHÇESİ

AAA ile ilgili ilk olgu sunumu 1908 yılında T. C. Janeway ve H. O. Mosenthal tarafından Yahudi bir genç kızda süt çocukluğu döneminden beri var olan, ayda bir yineleyen, karın ve göğüs ağrısı ile birlikte 40°C 'ye varan ateş ile seyreden bir hastadır. Bu olguda ataklar ile birlikte lökositoz varlığı da rapor edilmiştir(13). İlk olgudan sonra 1945 yılında Amerikalı araştırmacı Siegal, “Benign Paroksizmal Peritonitis” adı ile tekrarlayan ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden bir klinik antite tanımlamıştır(14). 1948 yılında Reiman “ Periyodik hastalık” tanımlamasını kullanmıştır(15). 1951 yılında ilk kez Catton ve Mamou hastalığın ailevi olduğuna dikkat çekmişler ve 1956 yılında aynı yazarlar AAA'lı hastalarda amiloid gelişebileceğini bildirmişlerdir(16). Heller ve Sohar 1958 yılında ilk kez “Ailevi Akdeniz Ateşi” tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında aynı yazarlar hastalığın

otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir(17). Türkiye'de ise ilk FMF hastası “Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu” adı ile 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır(18).

Kolşisinin AAA tedavisinde kullanılabileceği ilk kez 1972 yılında yayınlanmıştır (19,20).

1992 yılında AAA'dan sorumlu genin 16. kromozom kısa kolunda olduğunun anlaşılması ve 1997 de MEFV geninin klonlanması, hastalığın etyopatogenezini anlamamızda önemli bir adım olmuştur(7,8,9).

2.2. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNİN GENETİĞİ VE PATOGENEZİ

2.2.1. GENETİK

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (OMİM#249100). Hastalığın otozomal resesif geçişli olduğu bildirildikten sonra 1992 yılında hastalıktan sorumlu geninin 16. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmiştir(7). İlk defa 1997 yılında pozisyonel klonlama ile İnternasyonal AAA konsorsiyomu 16. kromozomda (16p) AAA'dan sorumlu genin yer aldığı bölgenin belirlendiğini açıkladı. Bu bölgedeki 3.7 kb (kilo baz)'lık bir genin (Ailevi Akdeniz Ateşi geni: MEditerranean FeVer geni: MEFV geni) kodladığı 781 amino asitlik proteine, ateşle ilişkisinin olduğunu ima ederek “pyrin” adını verdiler. Fransız AAA konsorsiyomu eş zamanlı olarak 16. kromozomda MEFV genini içeren bölgeyi belirledi. Bu grup bu genin üretmiş olduğu aminoasit birimine Akdeniz anlamına gelen “Mare Nostrum”dan esinlenerek “marenostrin” adını verdiler. İnternasyonal AAA konsorsiyomu MEFV geninin 10. ekzonunda 3 missens mutasyon tanımlamıştır. Fransız AAA konsorsiyomu ise 4 farklı sekans varyasyonu bildirmiştir(8,9).

O dönemden günümüze 150 üzerinde mutasyon tespit edilmiştir (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/>). Tespit edilen mutasyonlar egzon 1,2,3,5,9 ve 10 üzerinde gösterilmiştir(Tablo 1).

Tablo 1: MEFV geninde tespit edilen mutasyonlar. *En sık görülen mutasyonlar(21)

Exon	1	2	3	5	8-9	10
	R42W	T267I S141I	P369S	F479L	I591T	R761H M680I*
	A89T	E230K E163A	R408Q	E474K	G632S	V726A* M680L
		E167D L110P	E319K	H478Y	I640M	V704I S675N
		E148Q* E148V	R329H	V487M	P646L	M694V* M694I*
		S179I E251K	R354W	R501G	L649P	162del K695R
		T267I A268V			R653H	Y688X R653H
		C390-391ins			E656A	T681I G678E
		P283R G304R			G678E	E656A
		A289V P283L			M680L	
					M680I G-C	
					M680I G-A	
					T681I	
					Y688X	

Onuncu ekzonda ilk tanımlanan ve hastalıkla ilişkili olduğu kanıtlanmış 4 önemli mutasyon tek nükleotid değişimine bağlı olup, pyrinin B30.2 domaininde yer almaktadır. Bunlardan ikisi 694. amino asidi etkilemektedir. M694V ve M694I mutasyonlarında 694. amino asitte sırası ile metiyonin yerine valin ya da izolösün değişimi söz konusudur. Diğer iki mutasyon 680. amino asitte metiyonin yerine izolösün geçmesi (M680I), 726. amino asitte valin yerine alanin geçmesi (V726A) ile gerçekleşmektedir. 10. eksondaki M694V, M680I, M694I ve V726A mutasyonları, hastalığın yaygın olarak görüldüğü dört etnik grupta taşıyıcı ya da hasta kromozomlardaki AAA mutasyonlarının %85'ini oluşturur(22,23,24). M964V, birçok etnik grupta en sık görülen mutasyon olarak saptanmıştır. Türk AAA Çalışma Grubu'nun yaptığı çok merkezli çalışmada %51.4 oranı ile M694V en sık saptanan mutasyondur (4). Fakat Aşkenaz Yahudilerde %38 oranı ile V726A mutasyonu en sık saptanan mutasyondur. M680I mutasyonu Ermenilerde ikinci sıklıkla görülen mutasyondur. Ortadoğu kökenli Araplarda, Afrika kökenlilere göre daha sık V726A mutasyonu görülür(25). İkinci ekzonda yer alan, 148. amino asitte glutamik asit

yerine glutamin geçmesi ile gerçekleşen E148Q mutasyonu Akdeniz toplumunda sık görülen bir varyant olup, nonpatojen olduğu veya E148Q mutasyonu varlığının daha hafif hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. E148Q mutasyonunu homozigot taşıyan bireylerin %55'i asemptomatiktir ve bu hastalarda amiloidoz gelişimi bildirilmemiştir(25). Ancak homozigot E148Q taşıyıcılarında AAA klinik bulguları görülebilmektedir. E148Q bazen tek bir ekzon 10 mutasyonu taşıyan AAA hastalarında “trans” halinde saptanabilmektedir. Bazı ekzon 10 mutasyonları ile “cis” şeklinde görülebilmektedir. Bazı hastalarda E148Q kompleks alleli taşıyıcılığı, tek başına E148Q mutasyonu taşıyıcılığından daha ağır seyirli fenotiple ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda V726A-E148Q kompleks allelinin amiloidoz için risk oluşturduğu bildirilmiştir. M694I-E148Q kompleks alleli taşıyıcılığının dominant geçişli AAA hastalığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

En sık görülen M694V homozigot mutasyonunun Yahudi, Arap, Ermeni popülasyonlarındaki sistemik amiloidoz gelişme riskini arttırdığı gözlenmiştir. Birçok grup tarafından homozigot M694V mutasyonunun şiddetli hastalık formu ve artan amiloidoz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(26). E148Q ve V726A mutasyonlarının düşük penetranslı ve düşük amiloidoz geliştirme riskine sahip oldukları düşünülmektedir. Ancak bazı araştırmacılar, V726A/M680I, M694I/M694I, V726A/V726A gibi mutasyonlara sahip hastalarda da amiloidoz geliştiğini bildirmişlerdir(27,28). M694V homozigot mutasyonunun erken başlangıç yaşı, sık atak, artrit ve erizipel benzeri eritem riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(4).

AAA birçok etnik grupta görülmekle beraber; Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudilerde sıktır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar taşıyıcılık sıklığının Ermenilerde 1:7, Sefarad Yahudilerde 1:8-1:16 olduğunu ortaya koymuştur. Aynı gruplarda AAA prevalansı 1:250-1:1000 arasında değişmektedir(2,3). Bir çalışmada Türkiye’de AAA prevalansı 1:1075 olarak tespit edilmiştir(29).

AAA hastalığında taşıyıcılık oranı; Türklerde %20, Ermenilerde %37, Askenaz Yahudilerde %21, Irak Yahudilerinde %39’dur (4,30,31).

2.2.2. PATOGENEZ

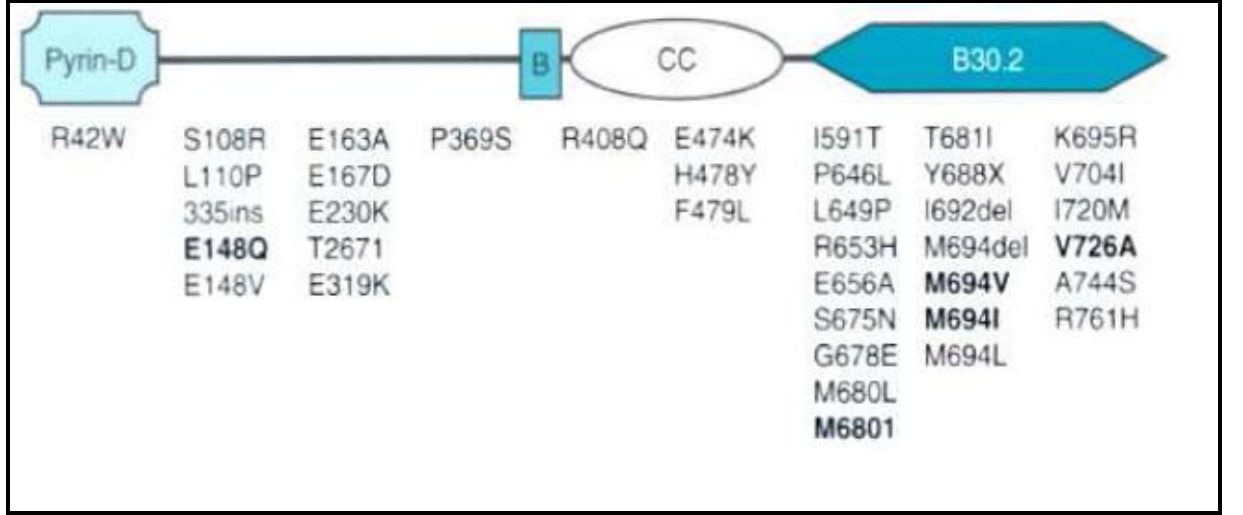
MEFV sağlıklı kişilerde inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan, pyrin adlı bir proteini kodlamaktadır. Bu yüzden bu gende oluşacak mutasyonlar, pyrinin görevini yapamamasına ve inflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olur(32).

MEFV geni 16. kromozomun 15 kb'lik 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/ marenostin" 86 kDa'luk,781 aminoasitten oluşan, arginin ve lizin aminoasitlerince zengin, pozitif yüklü bir proteindir. Pyrinin monositlerde sitoplazmada; sinovyal fibroblastlar, dentritik hücreler ve nötrofillerde ise çekirdekte lokalize olduğunu göstermiştir(33,34). Pyrinin bulunduğu hücreye göre farklı proteinlerle etkileşime girerek, farklı fonksiyonları üstlenebileceği düşünölmüştür.

MEFV cevabı hücreden hücreye veya türler arasında farklılık gösterebilmektedir. İnsan monositlerinde; lipopolisakkarid (LPS), tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interferon (IFN)- γ ile inkübasyon sonucu 24. saatte MEFV geni ekspresyonu artmakta, antiinflamatuvar sitokinler olan interlökin (IL)-4, IL-10 ve transforming growth faktör (TGF)- β ile ekspresyon düşmektedir. Nötrofillerde; IFN- γ , MEFV geni ekspresyonunu arttırırken, LPS, TNF- α , IL-4 ve IL- 10'un MEFV geninin ekspresyonu üzerinde hiçbir etkisi olmamaktadır(35).

Pyrin proteini, dört fonksiyonel domain (bölge) içermektedir(Şekil 1).

1. Amino (N) ucu PYRIN domaini (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir)
2. "B box zinc finger" domain (BB-ZF)
3. "Coiled coil" domain (CC)
4. Karboksi (C) ucu B30.2 domain



Şekil 1: Pyrin (mrenostrin) proteinin şematik görünümü, Pyrin Domaini dahil 4 korunmuş domain, bir koil halinde domain ve B30.2 domaini, koyu renkli bölgeler en sık 5 mutasyonu göstermektedir. -Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th edition,(2005)'den alınmıştır.

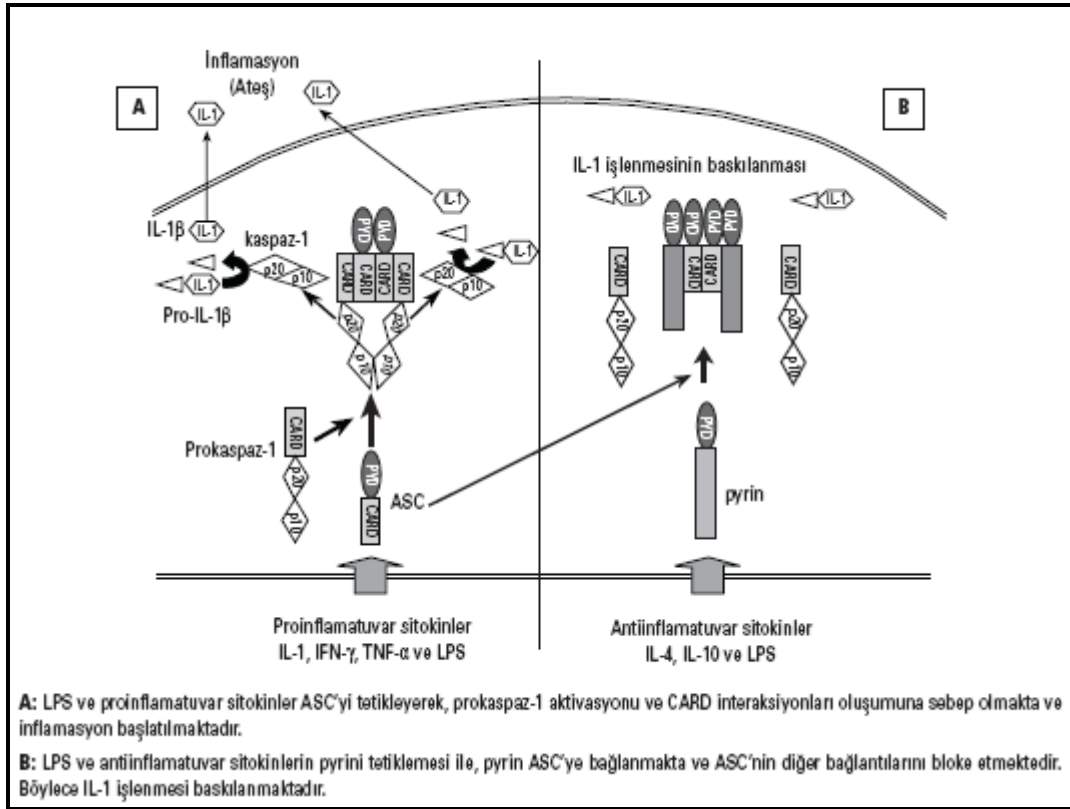
Pyrinin N-terminalinin ilk 92 aminoasitlik bölgesinde yer alan bir motife 'pyrin domain' adı verilmiştir. Bu motif son zamanda klonlanan bazı proteinlerin yapısında da yer almaktadır. Pyrin domaininin görevi; sitokin aktivasyonunda ve apoptozun regülasyonunda rol oynayan proteinlerin etkileşimini kolaylaştırmaktır. Pyrin domaini adı verilen bu N-terminal domaini; Pyrin proteinin 'pyrin parçası' (pyD) olarak adlandırılan bölümü, özellikle apoptozisde görev alan ölüm domainlerine DD (death domain), ölüm efektör domainlerine DED (death effector domain) ve kaspaz toplama domainlerine CARD (caspase recruitment domain) yapısal olarak benzemektedir.

Pyrinin C-terminal kısmında yer alan "B-box" ve "coiled coil" proteinleri birçok proteinde olduğu gibi multimerizasyonda rol oynar.

Yine C-terminal kısmında yer alan B30.2 domainin fonksiyonu ise protein/protein etkileşimine katkıda bulunmaktadır. AAA ile ilgili mutasyonların büyük çoğunluğu bu bölümde meydana gelmektedir.

Pyrin, N-terminalinin pyrin domaini aracılığı ile "ASC" proteinine (Apoptosis associated speck like protein with a CARD) bağlanır. ASC; amino ucunda pyrin domaini, karboksi ucunda CARD içeren adaptör bir proteindir. Nötrofillerde ve

monositlerde eksprese edilir. ASC'nin üç önemli görevi; apoptoz, interlökin(IL)-1 β 'nin salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1'in oluşturulması ve aktivasyonu, inflamatuvar cevabın başlaması ve yayılmasında görevli olan nükleer faktör kappa-B (NF κ -B) aktivasyonudur(36). Ağır inflamasyonun olduğu bölgelerde nötrofil içi ASC düzeyi yükselmiştir. ASC prokaspaz-1'e (IL-1 β dönüştürücü enzim) bağlanarak onun agregasyonu ve otoaktivasyonunu sağlamaktadır. Aktif kaspaz-1 pro-IL-1 β 'yi IL-1 β 'ya çevirmekte ve salgılanan IL-1 β inflamasyonu başlatmaktadır. Kaspaz-1 ve 'ASC' ilişkisini önleyen pyrin, IL-1 β molekülünün aktifleşmesini engeller(37)(Şekil 2). Ayrıca pyrin "ASC" ve "kaspaz 8" arasındaki ilişkiyi bozarak NF κ -B aktivasyonunu ve apoptosisi önler(38). Mutasyona uğramış pyrin, IL-1 β üretimini artırır, lökositlerin apoptozisini geciktirerek kontrolsüz inflamasyona neden olur.



Şekil 2: Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi(39,40)

2.3. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNİN KLİNİĞİ VE TANISI

2.3.1 AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2.3.1.1 BAŞLANGIÇ YAŞI, CİNSİYET

Belirtiler hastaların %60'ında 10 yaşından önce, %80-90'ında 20 yaşından önce başlar(41). Monozigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda hastalığın başlama yaşındaki yüksek konkordans, başlangıç yaşının çevresel değil, genetik faktörler tarafından belirlendiğini düşündürmektedir(42). Belirtiler nadir olarak yaşamın ilk aylarından başlayabilir. %0.5 vakada hastalık 40 yaşından sonra gelişir(43). Belirtilerin başlangıç yaşı 40 yaş üzeri ise AAA tanısı oldukça şüphelidir. Her iki cinste benzer oranlarda görülmesine rağmen(4), yapılan bazı çalışmalarda erkek hakimiyeti gösterilmiştir. Erkek: kadın oranı 1.5-2:1.0'dir(41).

Ataklar sıklıkla 12-72 saat sürer. Bu süre artrit ve miyaljide daha uzundur. Ataklar, menstrasyon, fiziksel aktivite, cerrahi, enfeksiyon ve emosyonel streslerle presipite olabilmektedir. Atak sırasında ortaya çıkan belirti ve bulgular kişiler arasında ve ataktan atağa farklılık gösterir. Ataklar arasında kişi asemptomatiktir. Yaş ilerledikçe atak sıklığı azalır, ileri yaştaki hastalarda daha hafif seyir bildirilmiştir(43).

2.3.1.2. ATEŞ

Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38.0⁰C'nin üzerine çıkması beklenir. Hastalığın en sık görülen bulgusudur. Hastaların % 2'sinde tek klinik bulgu ateştir. Seyrek olarak hafif ateş veya ateşsiz ataklar gözlenir. Ateş olmadığını ifade eden hastaların büyük kısmı ateşlerini ölçmemişlerdir. Ateş tipik olarak aniden yükselir, bazen titreme eşlik eder. Bir süre plato çizer, ardından keskin bir düşme gözlenir. Ateş 12 -72 saat arasında seyreder. Kolşisin tedavisi alan hastalarda ataklarda ateş gözlenmeyebilir(1).

2.3.1.3. KARIN AĞRISI

Hastaların %95'inde ateşin eşlik ettiği karın ağrısı gözlenir. Ağrı lokalize olarak başlayabilir, kısa süre içinde yaygın bir form kazanır. Muayenede irritasyon bulguları

vardır, karın hassastır. Klinik olarak akut batına çok benzer. Posterior peritonda inflamasyona yol açtığı zaman renal kolik ve ya pelvik inflamatuvar hastalığı taklit eder. Sıklıkla dışkılama alışkanlığında değişiklik olmaz veya kabızlık olur, ancak atakların %20'sinde ishal tabloya eşlik edebilir. Özellikle çocuklarda ishal daha yaygındır. Atak 1-3 gün sürer ve spontan olarak kendiliğinden geriler(4,10). Nadiren kronik abdominal hastalık görülür. Bu olgularda asit, sklerozan peritonit saptanır.

Splenomegali farklı serilerde %40-50 oranında rapor edilmiştir(44,45). Splenomegali sıklıkla inflamasyona sekonder olarak gelişir, nadiren amiloidoza bağlıdır.

AAA hastalarında; kolşisin etkisi, gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar barsak hastalıkları, vaskülit gibi abdominal ağrının diğer nedenleri de görülebilir(46). AAA tedavisinde kullanılan kolşisinin kendisi de (%10-20) kronik ishal ve karın ağrısına neden olabilir. Ayrıca ilerlemiş hastalığı olan hastalarda gastrointestinal sistemin amiloidozuna bağlı malabsorbsiyon nedeniyle düzeltilemeyen ishaller görülebilir.

2.3.1.4. GÖĞÜS AĞRISI

Vakaların %40'ında genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür. Hasta sık ve derin olmayan, plevral zar irritasyonu yaratmayacak şekilde nefes alır. Vakaların %2.4'ünde perikardit görülür(4). Tekrarlayan perikardit çok nadiren rapor edilmiştir. Konstrüktif perikardit, kardiak tamponad nadirdir. Diğer serozal yüzeylerin sık tutulmasına rağmen perikardın nadir tutulumunun nedeni henüz aydınlatılamamıştır.

2.3.1.5. ARTRİT

Eklem tutulumu hastaların %75'inde görülür. Genellikle mono/oligoartiküler, sekel bırakmayan, gezici olmayan, simetriktir. Kendiliğinden ortaya çıkar, bazen travma, uzun süreli egzersiz de tetikleyebilir. Alt ekstremitenin büyük eklemlerini tutan monoartrit kısa sürelidir, kırmızı, ağrılı, sıcak eklem ile karakterizedir. Vakaların %5'inden azında diğer eklemler tutulur. Sakroiliit, temporamandibular eklem tutulumu, boyun ve bel ağrısı görülebilir(10). Tek başına artrit varlığı vakaların %1'inde görülebilir. Sekelsiz düzelme AAA artritinde kuraldır, ancak

nadiren kronik ve destrüktif seyredebilir. %5 hastada kronik artrit gelişimi bildirilmiştir(47). Bu durumda en sık tutulan eklemler kalça ve diz eklemleridir. Kalıcı hasarlar nedeniyle eklem replasman ihtiyacı olabileceği bildirilmiştir(41). Bazı olgularda da sadece artralji gözlenir.

Artrit, Sefarad Yahudilerin %75'inde ortaya çıkar(41). Yahudi çocuklarının %16'sında, Arap çocuklarının %16-24'ünde ve Türk çocuklarının %15'inde hastalık artrit atakları ile başlar(48,49). Bazı olgularda diğer bulgular gelişinceye kadar, yıllarca tek başına artrit atakları görülebilir(2).

Arap kökenlilerde artrit, erkek çocuklarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Çocukların %70-75'inde artrit 2-10 yaşları arasında görülmektedir(49,50). Yetişkin dönemde başlayan AAA olan hastalarda artrit görülme sıklığı, çocukluk çağında hastalığı başlayanlara göre daha düşüktür(51).

İlk artrit atağında yapılan eklem ponksiyonunda sinovyal sıvıda lökosit sayısının 100000/mm³'e kadar artması, septik artrit ve osteomyeliti akla getirir. Hastanın genel durumunun iyi olması, eklem sıvısında gram boyamada bakteri görülmemesi, kültür üremesinin olmayışı ve spontan, hızlı, sekelsiz iyileşmesi ile septik artrit uzaklaşır.

Bazı AAA'lı hastalarda spondiloartrit bulguları ortaya çıkabilir. Gerçek sıklığı bilinmemektedir. Türk AAA çalışma grubu verilerinde spondiloartrit sıklığı %2.3 oranında tespit edilmiştir(4). Türkiye'de yapılmış başka bir çalışmada sakroiliit sıklığı %11 olarak bildirilmiştir(52). İsrail'de yapılan geniş kohort çalışmada bu oran %0.4 olarak bildirilmiştir(53). Sakroiliit sıklığındaki bu farklı sonuçlar tanı yöntemi ve hastalık tanımındaki farklılıklardan ileri gelmektedir. Bu hastalarda genellikle tek veya çift taraflı sakroiliit, entezit ve inflamatuvar bel/boyun ağrısı görülür; radyolojik olarak omurga tutulumu belirgin değildir ve HLA-B27 negatif olarak saptanır(53).

2.3.1.6. KAS BULGULARI

Miyalji; spontan miyalji, egzersiz ile tetiklenen miyalji ve uzamış febril miyalji olarak farklı 3 formda gözlenebilir(54). Yapılan bir çalışmada miyalji tanımlayan

hastaların %8 kadarında kendiliğinden miyalji atakları, %81'inde egzersiz ile tetiklenen miyalji ve %11'inde ise uzamış febril miyalji tablosu tespit edilmiştir(55).

Uzamış febril miyalji yakın geçmişte tanımlanmıştır. Altı haftayı bulan, kolşisine ve NSAID'lere yanıt vermeyen, steroid yanıtı iyi olan miyaljidir. AAA'lı hastaların %0.5'inde tespit edilmiştir. Patogenezinde otoimmunitenin sorumlu olabileceği düşünülmüştür(56). Bazı hastalarda makular rash ve peritonit bulguları olmaksızın uzamış karın ağrısı vardır. Artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)(100 mm/saat), ılımlı lökositoz ve poliklonal hiperglobulinemi olabilir. Cilt biyopsisinde arteriol duvarında granülosit infiltrasyonu ile IgA depoziti görülebilir. Kreatin fosfokinaz, elektromiyografi ve kas biyopsisi normaldir. MEFV gen analizinde sıklıkla homozigot M694V mutasyonu gösterilmiştir(57).

Egzersizle tetiklenen miyaljiye ateş eşlik etmez, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı ön plandadır.

2.3.1.7. DERİ BULGULARI

Erizipel benzeri eritemin %7-40 oranında görüldüğü rapor edilmiştir. AAA'ya özgü olduğu kabul edilen erizipel benzeri eritem, genellikle tek taraflı, ekstremitelerin ekstansör yüzünde, ayak sırtında izlenen, 10-15 cm boyutlarında, eritematöz, ağrılı plaklar şeklindedir. Selülit veya erizipele benzer. Biyopsilerde yüzeysel dermis ödemi ve vaskülit olmaksızın perivasküler hücre infiltrasyonu görülebilir. Antibiyotik tedavisine gerek olmadan 1-2 günde kendiliğinden düzelmeye izlenir(1,10).

2.3.1.8. NADİR GÖRÜLEN BULGULAR

Skrotal atak nadir görülen, tunika vaginalis enflamasyonu ile ilişkilendirilen, sıklıkla çocukluk ve genç erişkin döneminde gözlenen, genellikle tek taraflı, etkilenen tarafta ateş, hassasiyet ve kızarıklığın izlendiği, kendiliğinden düzelen atak şeklindedir. Ayrıcı tanısında testis torsiyonu, bakteriyel epididimit ve orşit düşünülmelidir(58).

Hastalarda sık olarak ataklara eşlik eden baş ağrısı görülür. Az sayıda vakada meninks irritasyonu ve buna eşik eden beyin omurilik sıvısında protein ve hücre artışı bildirilmiştir(59).

2.3.2. VASKÜLİT

AAA'lı hastalarda Henoch Schonlein Purpurası (HSP) ve poliarteritis nodosa (PAN) gibi vaskülitik patolojilerin eşlik ettiği görülebilir. Karın ağrısı, ateş, döküntü, hematüri üç hastalık için de ortak bulgulardır. HSP ve PAN gibi klasik vaskülitler AAA hastalarında sırası ile %7.2 ve %0.9 gibi, genel topluma göre yüksek oranlarda bildirilmiştir(60).

HSP ile birlikteliği gözlenen AAA vakalarında HSP kliniği çoğu zaman AAA kliniğinden önce başlar. Özellikle riskli gruplarda AAA araştırılmalıdır. İzole HSP'ye göre, AAA ile birlikte olan HSP daha erken yaşlarda başlama özelliğindedir, fakat vaskülit seyri açısından anlamlı bir farklılık yoktur(60).

PAN ateş ve karın ağrısı kliniği ile AAA'ya benzer, AAA olan hastaların %1'inde görülür ve bu genel popülasyondan daha yüksek bir orandır(61). AAA ile birlikte görülen PAN vakaları genç hasta grubunda sıktır ki klasik PAN orta yaş (50-60 yaş) hastalığıdır(62). AAA ile birlikte olan PAN'da başlangıç yaşı (20.8yaş) daha düşüktür(63). Yayınlanan çeşitli olgu bildirimlerinde AAA ile ilişkili PAN olgularının klasik PAN hastalarına göre daha genç yaşta ortaya çıktığı, perirenal hematomların, deri altı nodüllerinin ve miyaljinin daha fazla olduğu ve genel olarak seyirlerinin daha iyi olduğu bildirilmiştir(64). PAN tanısı cilt, semptomatik sinirden veya kastan alınan biyopside nekrotizan vaskülit gösterilmesi ile doğrulanmalıdır. Anjiogram böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistemdeki anevrizmaların belirlenmesi açısından yararlıdır. İmmünespresif tedaviye rağmen ciddi seyredebilir. Kanama varlığında immünespresif tedaviye ek olarak arteriyel embolizasyon düşünülebilir(65).

Behçet hastalığı (BH), en çok Japonlar, Türkler ve bazı Akdeniz ülkelerinde görülen, genetik bir hastalıktır. Temeldeki patoloji vaskülitir. AAA'da BH sıklığı normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur(10). BH ve AAA biribiri ile

ilişkili iki hastalıktır. Öncelikle ikisi de anormal nötrofil aktivasyonunun olduğu kronik, tekrar eden inflamatuvar hastalıklardır(66). AAA da tespit edilen MEFV geni ürünleri özellikle miyeloid seri hücrelerinin sitoplazmasındadır ve proinflamatuvar sitokinler gibi inflamasyonla ilişkili peptidlerin intranükleer regülasyonunda rol oynar. Bu proteinin defektif fonksiyonu nötrofil hiperaktivitesi, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretilmesi ve artmış inflamatuvar cevaba yol açar. BH gelişiminde de nötrofiller önemli rol oynar. Nötrofiller infeksiyon kanıtı olmadığı halde BH bağlı lezyonlarda bulunur. BH'deki dolaşan nötrofillerde artmış kemotaksis ve süperoksitlerin aşırı üretimi gösterilmiştir. Bu iki hastalıkta tedavi hedeflerinde anormal nötrofiller hedef alınmıştır. Kolşisin, mikrotubul fonksiyonlarını inhibe ederek nötrofil kemotaksisi ve motilitesini baskılar ve her iki hastalığın da ilk basamak tedavisidir(67).

2.3.3. AMİLOİDOZ

Amiloidoz (reaktif- sekonder), AAA prognozunu belirleyen en önemli komplikasyondur. Kolşisin tedavisinden önce, 40 yaşını geçmiş AAA hastalarında amiloidoz görülme oranı % 75 olarak rapor ediliyordu(41). Kolşisin kullanılmaya başlandıktan sonra, düzenli tedavi alanlarda amiloidoz gelişme riski %5'den az olarak bildirilmektedir(68).

Amiloidoz, amiloid fibrillerinin ekstrasellüler birikimi sonucu oluşur. AA tipi amiloid fibrilleri ise, SAA (serum amyloid-associated protein) olarak isimlendirilen, yüksek dansiteli bir lipoprotein bileşiği olan (apoprotein) büyük bir öncül proteinden gelişmektedir(69). SAA proteini depolanan amiloid A'nın prekürsörüdür ve bir akut faz reaktandır. Özellikle IL-1 ile ilgili inflamatuvar sinyallerle ilişkilidir. SAA'nın amiloid fibrillerin C-terminal kısmına polimerizasyonu ile AA proteine dönüşür(70). Depolanan AA fibrillerinin patolojik etkisi böbrek fizik yapısını bozarak ortaya çıkar. Romatoid artrit gibi romatizmal ve tüberküloz gibi infeksiyöz hastalıklardaki şiddetli inflamatuvar yanıt da AA tipi amiloidozla ilişkilidir. Bu hastalıklarda inflamatuvar yanıt uzun bir periyotta etki eder. TRAPS ve Muckle-Wells sendromlarında da TNF- α ve IL-1 β ilişkileri tanımlanmıştır. Bu sendromlarda da sekonder amiloidoz görülür.(71,72). IL-1 beta ve TNF-alfa iki major akut faz proteini olan CRP ve SAA'nın hepatic sentezini arttırır. SAA serum seviyesi ile

amiloid gelişimi arasında korelasyon gösterilmiştir(73). Üç etnik popülasyonda yapılan bir çalışmada artmış SAA serum düzeyleri ile SAA1 polimorfizmi ve amiloidoz arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir(74,75,76). Amiloid çeşitli organ ve dokularda yavaş olarak birikerek organ disfonksiyonu meydana getirir ki en önemli olanı böbrekteki birikimdir. Gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, daha nadir olmak üzere kalp ve testisleri de etkileyebilmektedir(68).

AAA amiloidozunun en önemli özelliklerinden biri hiç febril atak görülmeden renal komplikasyonların ortaya çıkabilmesidir. Serozit nöbetlerinin eşlik etmediği bu tablo “Fenotip II”olarak adlandırılır(1). Amiloidozlu AAA hastaları içinde fenotip II insidansı %7 ile %25 arasında bildirilmiştir, bazı verilerde ise hiç fenotip II hastasına rastlanmamıştır(77,45).

Yapılan birçok çalışmada amiloidoz gelişimi ile ilgili risk faktörleri tanımlanmaya çalışılmıştır. Erkek cinsiyet (74) ve ailede sekonder amiloidoz hikayesi (45) risk faktörü olarak tanımlanmıştır. M694V mutasyonu da çalışmalarda amiloidoz ile ilişkili bulunmuştur(78,79). SAA1 α / α genotipi (74), MEFV geninde ALA138GLY alterasyonu(80) risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Amiloidoz insidansı etnik gruplara ve kolşisin tedavisi alıp almadığına bağlı olarak değişmektedir. Sefarad Yahudilerde %37, Iraklılarda %21, Türklerde %8, Ermenilerde %8 oranlarında amiloidoz saptanmıştır(81).

Amiloid tanısı tutulan organın biyopsisinde amiloid birikiminin gösterilmesi ile konur. En sık renal ve rektal biyopsi kullanılmaktadır. En tanısal bölge böbreklerdir. Rektal biyopsi %80-90 oranla bizi tanıya götürebilir. Kemik iliği, subkutan yağ dokusu biyopsi alınabilecek diğer alanlardır(58).

2.3.4. LABORATUAR BULGULARI VE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME:

2.3.4.1. KAN

Atak dönemlerinde fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), lökosit sayısı, ESH yükselir. Atak sonrası dönemde normal seviyelerine inerler. Tanı açısından önemlidir(41). Bazı hastalarda bu akut faz reaktanları sadece ataklar

sırasında değil, atak aralarında, asemptomatik dönemde de yüksek seyretmeye devam edebilir. Çünkü asemptomatik dönemde de devam eden subklinik bir inflamasyon mevcuttur (82).TNF- α , IL-1, interferon atak döneminde yükselir(83).

2.3.4.2. İDRAR

Amiloidozu olmayan hastalarda idrar analizi normaldir. Amiloidoz durumunda proteinüri aşikar olur, nefrotik düzeye ulaşabilir. Akut atak sırasında renal amiloidoz olmaksızın albuminüri veya hematüri görülebilir(54,83).

2.3.4.3. EKLEM SIVISI

Sinovyal sıvı bulanıktır, 100 000/mm³ düzeyine ulaşan lökosit görülebilir, çoğunluğu polimorfonükleer hücrelerdir(58). Eklem sıvısı sterilidir.

2.3.4.4. GÖRÜNTÜLEME

Hastalığa özgü görüntüleme bulgusu yoktur. Peritonit atağı ile gelen bir hastada çekilen direkt karın grafisinde, ince barsaklarda dilatasyon ve hava sıvı seviyeleri izlenebilir. Çekilen karın tomografisinde mezenterik damarlarda vazokonstriksiyon, mezenterik veya retroperitoneal lenfadenopati, ince barsaklarda dilatasyon ve minimal asit gibi nonspesifik bulgular görülebilir. Akut atak sırasında yapılan laparoskopi ya da laparotomilerde ödematoz ve hiperemik peritonu görmek mümkündür. Peritoneal biyopside steril nonspesifik inflamasyon izlenir. Kronik atakları olan bir hastada ise fibroz adezyonlar görülebilir(58).

Plörit atağı geçiren hastanın çekilen posteroanterior göğüs grafisinde kostofrenik açıda küntleşme, plevral sıvı tespit edilebilir. Daha masif effüzyonlarda aynı tarafta atelettazi izlenebilir(58).

Plörit atağı ile en fazla karışan klinik bulgu olan perikarditte ise en iyi bulgu veren teknik ekokardiyogramdır. Posteroanterior göğüs grafisinde kardiyotorasik oranda artış, elektrokardiyogramda ST-T değişiklikleri bizi yönlendirebilir(58).

Ultrasonografide amiloidozlu böbrekler normalden büyük olarak gözlenebilir(83).

I¹²³ serum amiloid P sintigrafisi ile amiloidoz gelişmiş AAA hastaları görüntülenebilir(84). Serum amiloid P normal kan dolaşımında olan ve tüm amiloid tiplerinin yapı taşı olan, nonfibriler glikoproteindir. AAA amiloidoz vakalarında tanı için I¹²³ serum amiloid P sintigrafisinin sensitivitesi %100'dür. I¹²³ serum amiloid P sintigrafisinin kullanımındaki ana problem, I¹²³ çok kısa ömre sahip olması ve yüksek maliyetidir. Bu nedenlerden dolayı bu tekniğin klinik kullanımı sınırlıdır(57).

2.3.4.5. GENETİK ANALİZ

MEFV geninin kullanıma girmesi ile bazı vakalarda kesin tanı mümkündür. Ancak tanımlanan mutasyon sayısının fazla olması nedeniyle, tanının mutasyon analizlerine dayandırılması için, tüm mutasyonların hastada olup olmadığına bakılması gerekir ki, bu yaklaşım maliyeti belirgin olarak arttırır. Otozomal resesif kalıtım nedeniyle, tanı için her iki alelde de mutasyon olmalıdır. Bu iki mutasyon aynı ise homozigot, farklı ise bileşik heterozigot olarak adlandırılır. Tek allelinde mutasyon olan hastalar ise heterozigot veya taşıyıcı olarak adlandırılır.

2.3.5. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNİN TANI KRİTERLERİ

AAA hastalığında tanı klinik bulgular, aile öyküsü, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisine yanıt ışığında konulabilir. Bu amaçla Tel-Hashomer ve Livneh ve arkadaşlarının önerdiği Sheba Medical Center AAA tanı kriterleri kullanılabilir(5,6)(Tablo2-3). Livneh ve arkadaşların önerdiği AAA tanı kriterleri %99 sensitivite, %99 spesifiteye sahiptir.

Tablo 2: Tel-Hashomer tanı kriterleri (5)

Majör kriterler:

Tekrarlayıcı poliserözit ve ateşli ataklar
Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz
Sürekli kolşisin tedavisine iyi cevap.

Minör kriterler:

Yineleyen ateşli ataklar
Erizipel benzeri eritem
Birinci derece akrabalarda AAA varlığı

Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör ve 2 minör

Şüpheli tanı: 1 majör ve 1 minör

Tablo 3: Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler (6)

Majör Kriterler:

Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması)

1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet abdominal ataklar

Minör Kriterler:

1. İnkomplet göğüs atakları
2. İnkomplet artrit atakları
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi cevap

İnkomplet ataklar:

Vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması
Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta)
Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması
Lokalize abdominal ataklar
Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu

Destekleyici Kriterler:

1. Ailesinde AAA bulunması
2. Etnik köken
3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası semptom olmaması
7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı)
8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi varlığı
10. Akraba evliliği

Kesin tanı: 1 major kriter veya;

En az 2 minör kriter veya;

1 minör 5 destekleyici kriter veya;

1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

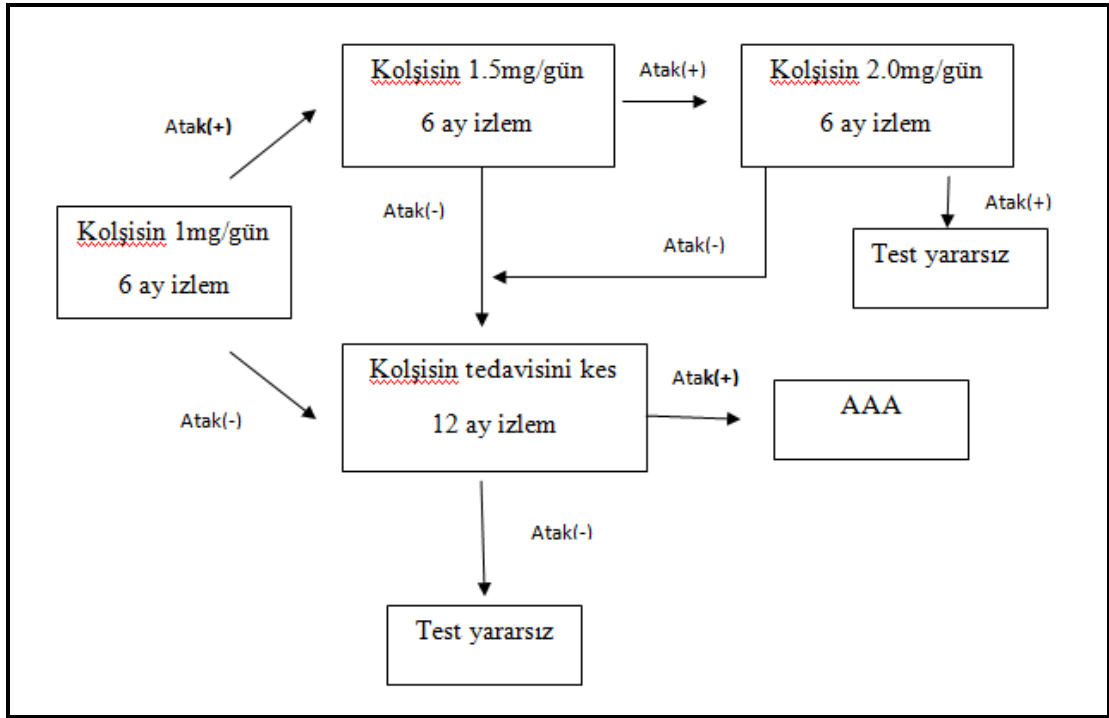
AAA'nın tipik semptomlar ile başlaması fenotip I, amiloidozun hastalığın ilk semptomu olması fenotip II olarak adlandırılır(41,77). MEFV gen mutasyonlarını homozigot olarak taşıyan ancak asemptomatik hastalar fenotip 3 olarak adlandırılmış olsa da bu tanımlama günümüzde kabul görmemektedir.

Tipik klinik tablo ile başvuran hastalarda genetik çalışma tanı için gerekli değildir. Tanısal problem daha çok atipik bulgularla gelen hastalarda yaşanmaktadır. Bu durumda genetik analiz tanıda faydalı olabilmektedir. Son yıllarda yapılan yayınlarda, nedeni bilinmeyen ateşli olgularda ya da etiyojisi belirlenememiş nefrotik sendromlu olgularda AAA genetik analizi önerilmektedir(85,86). Yine de, MEFV mutasyon analizlerinin yapılması tam olarak problemi çözmemektedir. Tipik klinik bulgusu olup mutasyon saptanmamış olgular da mevcuttur. Halen tanıda klinik bulgular önemini korumaktadır. MEFV mutasyonu saptanmasa da, hastada tipik klinik bulgular mevcutsa kolşisin tedavisi başlanması ve tedaviye yanıtın izlenmesi önerilmektedir. Bu hastalarda gen mutasyonu negatif olsa da henüz tespit edilememiş olan mutasyonların varlığı göz önünde bulundurulmalı, tipik kliniğe dayanarak tanıya gidilmelidir(Tablo 4).

Tablo 4: AAA'da genetik incelemenin tanı ve tedaviye katkısı

Klinik Tanı	Genetik Tanı	Son Tanı	Tedavi
Kesin	+/+	Kesin AAA	Kolşisin
AAA	+/-	Kesin AAA	Kolşisin
	-/-	Kesin AAA	Kolşisin
Şüpheli	+/+	Kesin AAA	Kolşisin
AAA	+/-	Şüpheli AAA	Takip veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
	-/-	Şüpheli AAA	Takip veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
AAA (-)	+/+	Preklinik dönem, düşük penetrans	Klinik ve proteinüri takibi
	+/-	Taşıyıcı	-----
	-/-	Normal	-----

Tanıda diğer bir yöntem kolşisin tedavisine verilen yanıttır. AAA düşünölen bir hastaya 1 mg/gün dozunda kolşisin başlanır ve hasta altı ay süre ile takibe alınır. Bu süre içinde hastanın atakları devam ederse kolşisin dozu tedrici olarak yükseltilir(1.5-2mg/gün). Altı ay süre ile atak olmadığı görülürse tedavi kesilerek atağın yenileyip yenilemediği açısından hasta gözlenir. Tedavi kesildikten sonra 1 yıl içerisinde atak tekrarlırsa AAA tanısı konulur, atak yenilemezse test yardımcı değildir. 2 mg/gün dozunda kolşisine rağmen ataklar önlenemezse test yardımcı değildir(58)(Şekil 3).



Şekil 3: Kolşisin tedavisine yanıtı göre tanı yaklaşımı

2.3.6. AYIRICI TANI

Birçok sistemle ilgili belirti ve bulguların olması nedeniyle birçok hastalığın ayırıcı tanıda düşünölməsi gerekir. Periyodik ateş sendromları da ayırıcı tanıda düşünölmelidir(Tablo 5).

Tablo 5: AAA ayırıcı tanı (58).

Peritonit kliniği olan AAA hastalarında ayırıcı tanı		
Febril ataklar	Afebril ataklar	
Pyelonefrit	Nefrolitiazis	
İdrar yolu infeksiyonları	Kolelitiazis	
Kolesistit	Peptik ülser	
Pelvik inflamatuvar hastalık	Ovulasyon/ mensturasyon	
Pankreatit	Orak hücreli anemi	
Behçet Hastalığı	Abdominal epilepsi	
İnflamatuvar barsak hastalıkları	Hereditör anjiödem	
Hiper IgD sendromu	Porfiri	
Kronik divertikülit/ apandisit	Abdominal anjina	
Febril ataklar	Göğüs ağrısı atakları	
PFAPA	İnfeziyöz plöperikardit	
HIDS	Otoimmün plöperikardit	
Crohn hastalığı	Rekürren benign perikardit	
Alerjik reaksiyon	Rekürren pulmoner emboli	
Siklik nötropeni	Plöpronömoni	
Hodgkin, Nonhodgkin lenfoma		
Malarya		
Eklem atakları	Skrotal ataklar	
Behçet hastalığı	Gut	Testis torsiyonu
Reiter sendromu	Menisküs yırtığı	Epididimit
Spondiloartropati	Septik artrit	Orşit
Sarkoidoz	Romatizmal ateş	Behçet hastalığı
Juvenil idiyopatik artrit		

HiperimmünoglobulinD sendromu (HIDS); ilk kez Hollanda’da tanımlanmış olup, daha sonra diğer Avrupa ülkelerinde de bildirilmiştir. Hastalık genellikle yeni doğan bebeklik döneminde veya yaşamın ilk yıllarında başlar. İnflamatuvar ataklar 4-8 haftada bir gelir ve tipik olarak 7 gün sürer. Ateş ile birlikte karın ağrısı, ishal, kusma, nondestrüktif artrit, cilt döküntüleri ve ağrılı servikal lenf adenopatiler gözlenir. Hastalık otozomal resesif geçiş gösterir. HIDS’e neden olan genetik

bozukluk mevalonat kinaz (MVK) enziminde orta derecede bir yetmezliğe neden olan MVK gen mutasyonlarıdır. Bu gen 12. kromozom üzerinde yer alır. MVK enziminde kısmi yetersizlik sonucu mevalonat yolunda isoprenoid ürünleri yeterince yapılamaz. Bu durum IL-1 beta sekresyonunu arttırarak inflamasyona neden olur. Yüksek IgD düzeyinin nedeni tam olarak aydınlatılamamasına karşın, yüksek IgD'nin proinflamatuvar sitokin salgılamasını arttırdığı kabul edilmektedir. Kesin tanısı lenfositlerdeki MVK enzim eksikliğinin gösterilmesi veya atak sırasında idrarda mevalonat atılımının saptanması ile konabilir.

Tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS); TRAPS otozomal dominant ailesel geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. TNF reseptör gen TNFRSF1A'daki missen mutasyona bağlıdır. Tekrarlayan epizotlarla sıklıkla beş günden fazla süren ateş, myalji, döküntü, karın ağrısı ve konjunktivit ile karakterize olur(72). 1998 yılında iki bağımsız grup tarafından kromozom 12p üzerinde hastalıktan sorumlu gen lokusu tanımlanmıştır(87,12). Tanı genellikle TNF reseptörü serum düzeyleri ölçülerek ya da tip-1 TNF reseptörünün akson 2.3.4 bölgelerini kapsayan DNA analiziyle mutasyonlar saptanarak konulur. Amiloidoz gelişimi bildirilmiştir. Amiloidoz dışında nefrotik sendrom, renal yetmezlik, kardiyak ve santral sinir sistemi tutulumu bildirilmiştir(88).

Kriopyrinopati: Ailesel Soğuk Ürtikeri - Muckle-Wells Sendromu - Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Artiküler Sendrom (CINCA); Ailesel soğuk ürtikeri soğuğa maruz kalmanın ardından döküntü, artralji, ateş ve konjunktivit ataklarıyla karakterizedir. Genellikle erken bebeklik döneminde bulgular başlar ve ataklar sırasında döküntü ve eklem ağrıları olur. Döküntüler ürtikeri andırır ve kaşıntılıdır. Ekstremitelerden başlayıp tüm vücuda yayılır(88).

Muckle-Wells sendromu; 1962 yılında tanımlanmış; ürtiker, ilerleyici sağırılık ve amiloidozis üçlüsü ile karakterizedir. Erken çocukluk döneminde, kaşıntı ile başlar, oral ve genital aft benzeri ülserasyonlar, ihtiyozis, periodik karın ağrıları, artralji, akut febril ataklara eşlik edebilir. Ataklar soğuk ile tetiklenebilir. Atakların sıklığı ayda bir ile haftada birkaç kez arasında değişir ve 1-3 gün kadar sürer. Yıllar içinde sensörinöral sağırılık gelişir(89,90).

Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom (CINCA) neonatal başlangıçlı daha ağır seyirli bir hastalıktır. Kronik aseptik menenjitte bağlı baş ağrıları olabilir. Beyin omurilik sıvısı sterildir, fakat nötrofil artışı vardır. Konvülsiyon, spastisite ve motor defisitler görülebilir. Mental retardasyon gelişir. Artrit, artralji ve hatta destrüktif artrit olabilir. Patella hipertrofisi tipiktir. Konjunktivit, üveit, papillit ve optik atrofi şeklinde oküler tutulum olabilir. Bilateral işitme kaybı gelişebilir(91).

Her üç hastalıkta da otozomal dominant geçiş söz konusudur. CIAS1 geninde mutasyon tespit edilmiştir. Komplikasyonsuz ailesel soğuk ürtikeri veya Muckle-Wells sendromu düşük doz steroid tedavisine yanıt verebilir. Ancak amiloidozu olan hastalarda genellikle kolşisin ya da immunosüpresif ajanlar tedavide kullanılır(88).

Piyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne sendrom (PAPA); otoinflamatuar hastalıklar ailesinden fakat rekürren ateş sendromlarına dahil edilmeyen bir hastalıktır. Ateş görülebilir, tekrarlayıcı piyojenik artrit atakları vardır. Otozomal dominant geçiş gösterir. 15. Kromozomda yer alan CD2BP1/PSTPIP1 genindeki mutasyon sonucu oluşan CD2BP1/PSTPIP1 proteini pyrin ile etkileşime giren bir proteindir. Pyrinin sitokinleri regüle edici etkisini baskılayarak periferik kan lokositlerinde IL-1 β yapımında artışa neden olur. Tedavisinde yüksek doz kortikosteroidler kullanılır(92).

Tablo 6: Otoinflamatuar hastalıkların genetik karakteristiği

	AAA	HIDS	TRAPS	KRİYOPYRİNOPATİ	PAPA
Geçiş	Resesif	Resesif	Dominant	Dominant	Dominant
Genin keşfi	1997	1999	1999	2001	2002
Kromozom	16p13.3	12q24	12p13.3	1q44	15q
Gen	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS1	PSTPIP1
Protein	Pyrin/ Marenostrin	Mevalonate kinase	TNFRSF1A	Cryopyrin	PSTPIP1

2.4. TEDAVİ

2.4.1.KOLŞİSİN

Hastalığın tedavisinde kullanılan etkin bir ilaçtır. 1960'lı yıllarda yazılan yazılarda kolşisin AAA tedavisinde etkisiz olduğu ifade edilen ilaçlar listesindeydi. 1972 yılında Goldfinger ve Türkiye'den daha geniş hasta grubu içeren Özkan ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmalar ile AAA hastalarında tedavi seçeneği olmuştur(19,20). Kolşisin hem atakların ortaya çıkmasını hem de amiloidoz gelişmesini önler(93),

Kolşisin, zambak ailesinden Colchicum autumnale bitkisinden üretilen bir alkaloiddir. Kolşisin, oral alımından sonra jejunum ve ileumdan emilir. Lipofilik özelliğinden dolayı multiple hücre tipleri tarafından absorbe edilir ve ilk hedefi olan tubuline bağlanır(94). Biyoyararlanımı %50'nin altındadır(95). Kolşisin öncelikli olarak bilier ekskresyonla gaita ile atılır. Kolşisin metabolizmasında normalde az, fakat anlamlı bir rolü olan (%5-20) enterik ve hepatik sitokrom P450 3A4 sistemi ile kolşisin demetilize edilerek inaktif metabolitlerine dönüşür. Normal bireylerde renal eliminasyonla ise %10-20 ilaç atılımı olur(94).

Kolşisinin hangi mekanizma ile AAA ve amiloidozda etki gösterdiği kesin olmamakla beraber, antiinflamatuvar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkileri olduğu bilinmektedir. Polimorf nüveli lökositler tarafından sitokin yapımını düzenlediği ve nötrofillerde alfa selektin ve damar endotelinde e-selektin salınımını değiştirdiği sanılmaktadır(96).

Kolşisinin bilinen en temel etkisi mikrotubul polimerizasyonu ile ilişkilidir. Uygulanan doz miktarına göre hücrede mikrotubul dinamiğinde farklı etkilere sahiptir. Düşük dozda uygulandığında tubulin monomerlerine (alpha ve beta tubulin) bağlanarak polimerizasyonun gerçekleşmesini engelleyen kolşisin, yüksek dozda uygulandığında doğrudan mikrotubullere bağlanarak depolimerizasyonu sağlamaktadır(97).

Kolşisin 1-2 mg / gün dozda, hastanın verdiği yanıtı göre kullanılır. Erişkin dozu 1mg/gündür. Yanıt alınamayan vakalarda 2 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Amiloidoz gelişen vakalarda 2mg/gün dozunda verilmelidir(98). Amiloidoz ile ilgili

böbrek yetersizliği olan olgularda önerilen doz 2 mg /gün'dür. Üremik hastalarda, yan etkilerdeki artış oranı nedeniyle düşük doz kullanılabilir. Kolşisin tedavisi ile %65 hastada tam remisyon, %30 hastada atak sıklığında ve şiddetinde azalma sağlanır. %5 hasta tedaviye cevapsızdır(99). Yapılan bir çalışmada, yanıtız olan olguların büyük çoğunluğunda tedavi uyumsuzluğu gösterilmiştir(1). Lidar ve arkadaşları kolşisin tedavisinin başarısız olduğu AAA'li hastalarda mononükleer hücrelerdeki bir genetik kusur ile ilgili olarak ilacın azalmış konsantrasyonunun olduğunu öne sürdüler. Tedavi cevabı olan hastalarda mononükleer kolşisin konsantrasyonunun, cevapsızlara oranla iki kez daha yüksek olduğunu gösterdiler (100).

Uzun dönem oral kolşisin tedavisi nispeten güvenli bir tedavidir. Kolşisinin yan etkileri ishal ve karın ağrısıdır. Özellikle yüksek dozlarda kullanımda gözlenir. Diğer görülen yan etkiler kaşıntı, saç dökülmesi, lökopeni, trombositopeni, nöropati, myopati, karaciğer toksisitesi ve testis fonksiyon bozukluklarıdır ve nadirdir(10).

2.4.2. DİĞER TEDAVİLER:

Kolşisin yanıtız hastalarda günlük oral kolşisine ilave olarak haftalık intravenöz kolşisin kullanımı ile atak sıklığı ve şiddetinde %50 azalma olduğu bildirilmiştir, fakat intravenöz yolla verilen kolşisinin yan etkileri daha fazladır(100).

2 mg kolşisin kullanımına yanıtız vakalarda talidomid kullanımı bildirilmiştir. Talidomid kemotaksis inhibitörüdür ve monosit fagositozunu azaltır. Ayrıca selektif olarak TNF- α üretimini engeller. Fakat teratojenik etkileri ve periferik nöropati gibi toksik etkileri klinik kullanımını sınırlar(101,102).

Tipik AAA atakları olan, kolşisin yanıtı olmayan hastalarda semptomları azaltmak için İNF- α kullanılmış. Bazı hastalarda yararlı sonuçlar elde edilmiştir. Fakat aynı grup tarafından yapılan başka çift kör, kontrollü bir çalışmada İNF- α 'nın ataklar üzerindeki yararlı etkisi gösterilememiştir(103,104). Başka bir merkezde

yapılan çalışmada kolşisin yanıtı olmayan hastalarda kolşisine ek olarak İNF- α 'nın etkili olabileceği gösterildi(105).

TNF- α tedavisinin AAA ataklarını ve amiloidozu azalttığı rapor edilmiştir. Spondiloartropatili AAA hastaları anti-TNF- α tedavisine dramatik cevap verirler.

Böbrek nakli amiloidoza bağlı son dönem böbrek yetersizliği gelişmiş hastalarda etkin tedavi yöntemidir. Uzun dönem sonuçları normal transplantasyon yapılmış popülasyon ile benzerdir. Kolşisin tedavisine yanıt vermeyen hastalarda amiloidoz tekrarlayabilir(106). Periton diyalizi ile AAA'ya bağlı son dönem böbrek yetersizlikli bazı hastalarda AAA ataklarının arttığı gösterilmesine rağmen bu hastalarda son dönemde yapılan çalışmalarda periton diyalizinin güvenilir ve etkili renal replasman tedavisi sağladığı görülmüştür(107).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak Mayıs-2007 ve Şubat-2009 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı'nda Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyularak yapıldı.

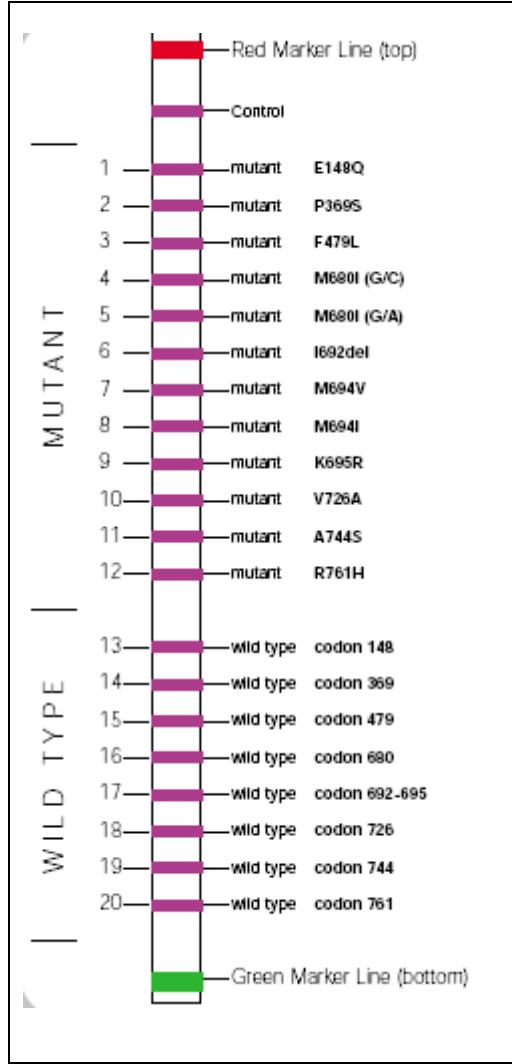
Hasta grubu, Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takipleri devam eden veya yeni tanı konulan Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) olgularından oluşturuldu. Kontrol grubu olarak ailesinde ve kendisinde AAA anamnezi olmayan sağlıklı bireyler yaş ve cinsiyet farkı gözetilmeksizin seçildi. Çalışma süresince 100 hasta ve 100 sağlıklı kontrol incelemeye alındı.

Olguların poliklinik başvurularında öyküleri alındıktan ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra atak anı hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, serum CRP, fibrinojen düzeyleri ve tam idrar tetkiki gibi tanısal incelemeler yapılmış olup Tel-Hashomer ve Livneh ve arkadaşlarının önerdiği tanı kriterleri doğrultusunda Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı konulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastalara hastalıkları ile ilgili bir form dolduruldu. Epidemiyolojik veriler, memleketleri, aile ağaçları, aile öyküleri, tanı yaşları, klinik bulgular, beraberinde görülen hastalıklar, tedaviye başlanma zamanı, tedaviye yanıt, tedavi uyumu ile ilgili bilgiler hasta ile yapılan görüşme sırasında doldurulan anketlere kaydedildi. Takip dosyaları incelenerek, tanı anı ve takip süresince laboratuvar bulguları, proteinüri varlığı, amiloidoz tanısı ve tanı metodu kaydedildi.

AAA olgularından ve sağlıklı kontrol grubundan MEFV mutasyon analizi için alınan 2 ml kan EDTA'lı (ethylene diamine tetraacetic acid) tüplere konuldu. Periferik kandan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Laboratuvarında Roche Mag-Na Pure Compact Nucleic Acid İsolation Kit ile DNA ekstrakte edildi. Mutasyonlar ters hibridizasyon yöntemi ile (FMF StripAssay, Viennalab Labordiagnostika GmbH) araştırıldı. Ekzon 2, 3, 5 ve 10 amplifikasyonu için biyotinillenmiş primerler kullanılarak multipleks PCR yapıldı. PCR ürünleri allel

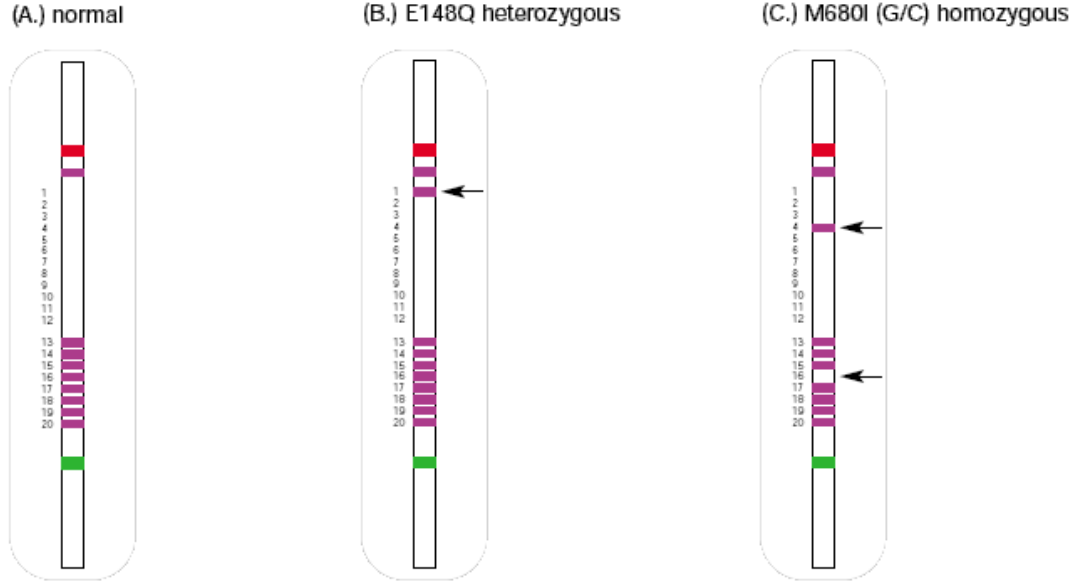
spesifik oligonükleotid problemleri ile hibridize edildi. Bu problemler 12 MEFV mutasyonunu içermektedir [E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H]. Hibridizasyonlar streptavidin alkanin fosfataz ve renk substratı reaksiyonu ile görünür hale getirildi(Şekil4-5, Tablo 7). Sonuçlar hastaların takip dosyalarına kaydedildi.



Şekil 4: MEFV analizi için kullanılan test strip örneği (www.viennalab.com'dan alınmıştır)

Tablo 7: MEFV test strip örneğinin yorumlanması

Genotip	Wild Tip	Mutant
Normal	(+)	(-)
Heterozigot	(+)	(+)
Homozigot	(-)	(+)



Şekil 5: MEFV test striplerinin yorumlanması (www.viennalab.com'dan alınmıştır.)

3.1. İSTATİKSEL İŞLEMLER:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmış, göreceli orantı (Odds Ratio) hesaplanmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (2007/117 - İAEK 1/3). Çalışma öncesi ve süresince hastalar bilgilendirilerek onayları alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan AAA grubunda ortalama yaş 32.5 ± 10.6 , kontrol grubunda ortalama yaş 30.6 ± 7.1 olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı AAA grubunda %42 erkek, %52 kadın, kontrol grubunda %49 erkek, %51 kadın olarak bulunmuştur. AAA grubunda kadın/erkek oranı 1.06 tespit edilmiştir. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir(Tablo 8)

Tablo 8: AAA ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı

	Ailevi Ateşi	Akdeniz	Kontrol
Yaş	$32,5\pm 10,6$		$30,6\pm 7,1$
Cinsiyet	Erkek	(48) %48,0	(49) %49,0
	Kadın	(52) %52,0	(51) %51,0

AAA grubu akraba evliği açısından sorgulandığında, %21 (21) hastada akraba evliliği tespit edilmiştir. Hasta grubu aile anamnezi açısından sorgulandığında %45 (45) AAA varlığı, %17 (17) kronik böbrek yetersizliği ve/veya diyaliz hikayesi, %3 (3) amiloidoz varlığı tespit edilmiştir(Tablo 9).

Tablo 9: AAA grubu aile hikayesi ve akraba evliliği

		n	%
Aile Anamnezi	AAA	45	45
	KBİ/ Diyaliz	17	17
	Amiloidoz	3	3
Akraba Evliliği	Var	21	21

AAA grubunda ortalama yaş $32.5 \pm 10,6$ yıl (15-65, medyan:31), atak başlangıç yaşı ortalaması $14,5 \pm 9,3$ yıl (2-41, medyan:13), tanı yaşı ortalaması $27.5 \pm 10,7$ yıl (8-64, medyan:27) , hastalığın başlangıcı ile tanı konması arasında geçen sürenin ortalaması 158.04 ± 117.99 ay (3- 684 medyan:144) , atak sıklığı ortalaması 3.04 ± 3.97 ay (0.25-24, medyan:3), poliklinik takip süresi ortalaması 24.54 ± 22.15 ay (2-134, medyan:18) bulunmuştur(Tablo 10).

Tablo 10: AAA grubu yaş, atak başlangıç yaşı, tanı yaşı, atak başlangıcı ile tanı arasındaki süre, takip süresi, atak sıklığı ortalamaları.

	N	Ort.	SD	Min.	Max.	Medyan
Ailevi Akdeniz Ateşi						
Yaş	100	32,5	10,6	15	65	31
Atak Başlangıç Yaşı	100	14,5	9,3	2	41	13
Tanı Yaşı	100	27,51	10,71	8	64	27
Atak Başlangıcı ile Tanı Arasındaki Süre (ay)	100	158,04	117,99	3	684	144
Hastanın Takip Süresi (ay)	100	24,54	22,15	2	134	18
Atak Sıklığı (ay)	100	3,04	3,97	0,25	24	3

Atak başlangıç yaşı incelendiğinde, 43(%43) hastada 10 yaşından önce, 78(%78) hastada 20 yaşından önce, 1(%1) hastada 40 yaşından sonra belirtilerin çıktığı görülmüştür(Tablo 11).

Tablo 11: Atak başlangıç yaşı

Atak başlangıç yaşı	n	%
<10 yaş	43	43
10-20 yaş	35	35
20-40 yaş	21	21
>40 yaş	1	1

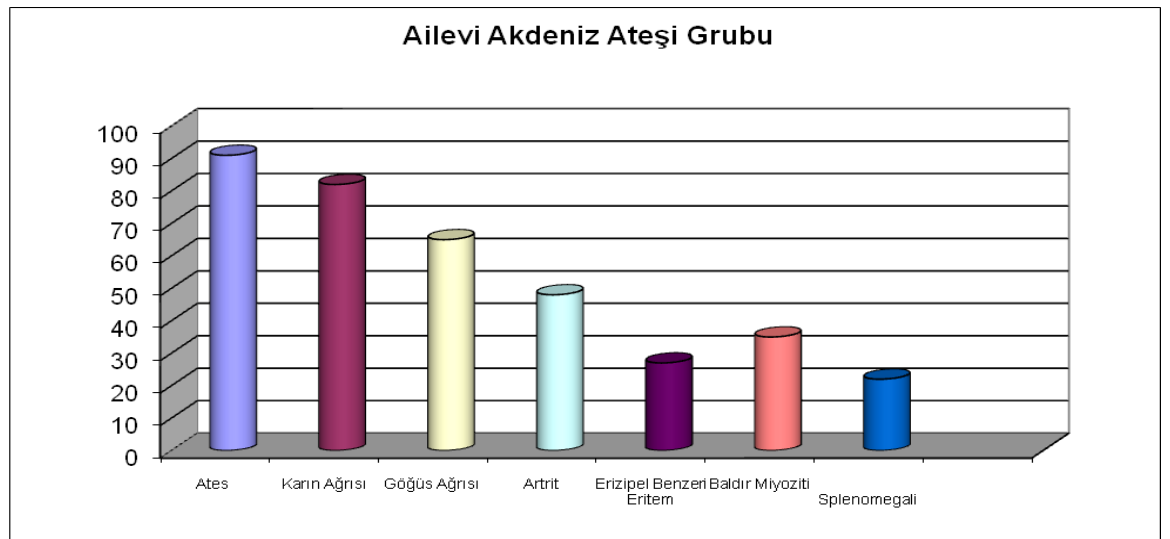
AAA grubunda kadın ve erkek hastaların yaş, atak başlangıç yaşı, tanı yaşı, atak başlangıcı ile tanı arasındaki süre, takip süresi, atak sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir(Tablo12).

Tablo 12: AAA grubu kadın ve erkek hastaların yaş, atak başlangıç yaşı, tanı yaşı, atak başlangıcı ile tanı arasındaki süre, atak sıklığı ortalamaları.

	Erkek	Kadın	p
Yaş	32,54±10,66	32,48±10,83	0,977
Atak Başlangıç Yaşı	15,21±10,41	13,96±8,26	0,507
Tanı Yaşı	27,38±11,11	27,63±10,44	0,904
Atak Başlangıcı İle Tanı Arasındaki Süre (ay)	150,33±114,21	165,15±122,06	0,533
Hastanın Takip Süresi (ay)	25,75±24,24	23,42±20,21	0,602
Atak Sıklığı (ay)	2,51±2,14	5,64±17,04	0,209

Hastaların klinik bulgularına bakıldığında ateş %91(91), karın ağrısı %82 (82), göğüs ağrısı %65 (65), artrit %48(48), erizipel benzeri eritem %27 (27), baldır myoziti %35(35), splenomegali %22 (22) olguda tespit edilmiştir. AAA'ya eşlik eden vaskülit araştırıldığında PAN %1(1), BH %1(1) oranında bulunmuştur(Grafik 1, Tablo 13).

Grafik 1: AAA grubunda klinik özellikler



Tablo 13: AAA grubu klinik bulgular

	n	%	
Ateş	91	91	
Karın Ağrısı	82	82	
Göğüs Ağrısı	65	65	
Artrit	48	48	
Erizipel Benzeri Eritem	27	27	
Baldır Miyoziti	35	35	
Splenomegali	22	22	
Vaskülit	PAN	1	1
	Behçet	1	1

Klinik bulguların başlangıç yaşları değerlendirildiğinde; ateşin ilk görüldüğü yaş 15.7 ± 9.6 (2-43, medyan 15), karın ağrısının ilk görüldüğü yaş 16.71 ± 9.86 (3-41, medyan 16), artrit ilk görüldüğü yaş 12.67 ± 8.96 (3-41, medyan 10) olarak tespit edilmiştir.

Periferik artrit olan 48 vakanın %97.9'unda (47) akut, %2.1'inde (1) kronik artrit varlığı tespit edilmiştir. Akut artrit olan grupta artrit süresi 5.72 ± 3.94 gün (1-15, medyan 5) olarak bulunmuştur.

Akut artrit gelişen grupta %83(39) monoartrit (alt ekstremitelerde büyük eklemlerde lokalize), %17(8) oligoartrit gözlenmiştir. Poliartrit hiçbir vakada gözlenmemiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Tutulan eklem sayısı (akut artrit : 47 hasta)

	n	%	
Akut Artrit Grubunda	Monoartrit	39	83
	Oligoartrit	8	17
	Poliartrit	0	0

Protez varlığı %1 (1) oranında bulunmuştur. Bu hastada kronik kalça artriti mevcut olup, takipte bilateral kalça protezi yapılmıştır. Spondilit varlığı %5 (5) olarak tespit edilmiştir. Klinik ve suprapubikpozisyonda sakroiliak grafi ile tanı konulmuştur. 4 olguda manyetik rezonans ve bir olguda kalça protez varlığı nedeniyle bilgisayarlı tomografi ile de sakroiliit varlığı gösterilmiştir.

Klinik özellikler ve cinsiyet açısından fark var mı diye bakıldığında, erkeklerde splenomegali varlığı kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,032). Diğer klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 15).

Tablo15: AAA grubu klinik özelliklerin cinsiyet dağılımı

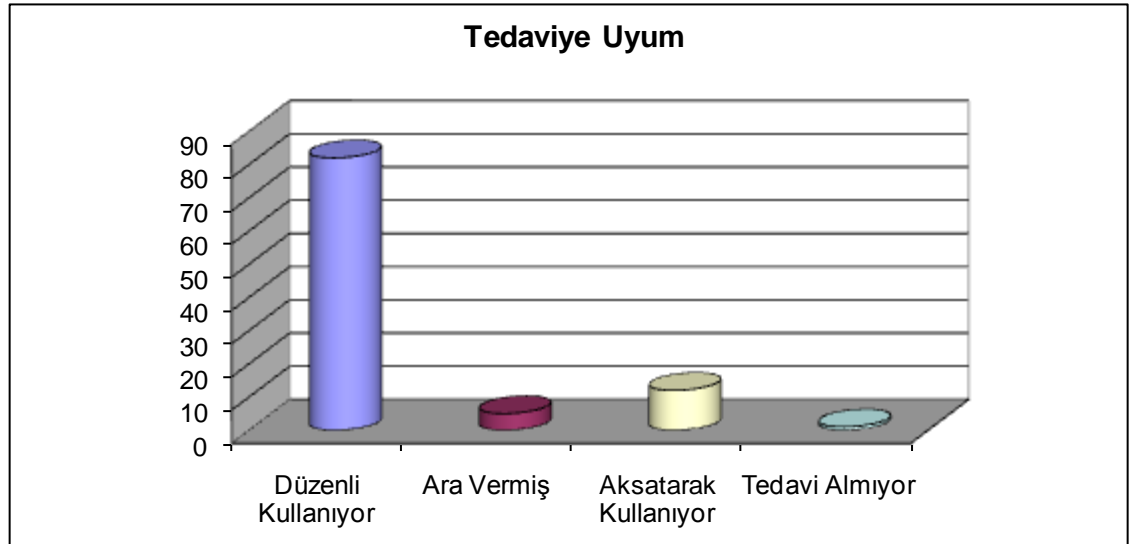
		Erkek		Kadın		
Ateş	Var	44	%91,7	47	%90,4	p=0,823
Karın Ağrısı	Var	39	%81,3	43	%82,7	p=0,851
Göğüs Ağrısı	Var	29	%60,4	36	%69,2	p=0,356
Artrit	Var	27	%56,3	20	%38,5	p=0,075
Spondilit	Var	3	%6,4	2	%3,8	p=0,565
Protez	Var	1	%2,1	0	%0,0	p=0,296
Erizipel Benzeri Eritem	Var	15	%31,3	12	%23,1	p=0,358
Baldır Miyoziti	Var	18	%37,5	17	%32,7	p=0,615
Splenomegali	Var	15	%31,3	7	%13,5	p=0,032
Vaskülit	Behçet	0	%0,0	1	%1,9	p=0,390
	PAN	0	%0,0	1	%1,9	p=0,390

Tedaviye yanıt ve tedaviye uyum sorgulandığında 82(% 82) hasta verilen tedaviyi düzenli olarak kullanmakta olup hastaların 63(%63)'ünde tam tedavi cevabı (ataklar tamamen geçmiş) ve 30(%30)'unda %75-%100 tedavi cevabı (ataklar azalmış, senede 1-2 veya daha az) alınmış olduğu görülmüştür. %1(1) vaka tedaviye yanıtı kabul edilmiştir(Tablo 16, Grafik 2-3).

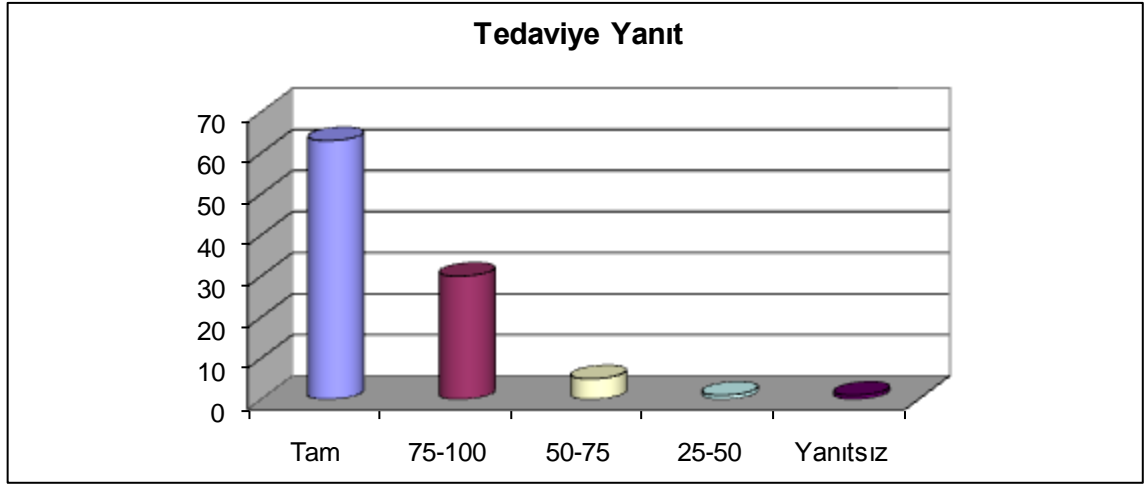
Tablo 16: Tedaviye uyum ve tedaviye yanıt

		n	%
Tedaviye Uyum	Düzenli Kullanıyor	82	82
	Ara Vermiş	5	5
	Aksatarak Kullanıyor	12	12
	Tedavi Almıyor	1	1
Tam		63	63
Tedaviye Yanıt	75-100	30	30
	50-75	5	5
	25-50	1	1
	Yanıtsız	1	1

Grafik 2: Tedaviye uyum



Grafik 3: Tedaviye yanıtı



Amiloidoz varlığı 5 (%5) hastada gösterilmiştir. 5 hastaya da böbrek biyopsisi ile tanı konulmuştur. Bu hastaların üç tanesinde kronik böbrek hastalığının mevcut olduğu, bir hastanın kronik diyaliz programına devam etmekte olduğu tespit edilmiştir.

Amiloidoz (+) ve (-) hastalarda, atak başlangıç yaşı, tanı yaşı, atak başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, takip süresi ve atak sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 17).

Tablo 17: Amiloidoz (+) ve (-) hastalarda, atak başlangıç yaşı, tanı yaşı, atak başlangıcı ve tanı arasında geçen süre, takip süresi ve atak sıklığı arasındaki ilişki

	Amiloidoz (+)	Amiloidoz (-)	p
Atak Başlangıç Yaşı	13,8±8,1	14,6±9,4	0,853
Tanı Yaşı	29,4±5,1	27,4±10,9	0,688
Atak Başlangıcı İle Tanı Arasındaki Süre (ay)	183,2±59,8	156,7±120,3	0,67
Takip süresi (ay)	33,4±15,9	24,1±22,3	0,361
Atak Sıklığı (ay)	2,4±2,1	3,1±4	0,711

Amiloidoz (+) ve (-) hastalar arasında aile anamnezi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Amiloidoz (+) olan hastalarda akraba evliliği, amiloidoz (-) hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,028) (Tablo 18).

Tablo 18: Amiloidoz (+) ve (-) hastalarda aile anamnezi ve akraba evliliği arasındaki ilişki (amiloidozu olan: 5 hasta – amiloidozu olmayan: 95 hasta)

	Amiloidoz (+)		Amiloidoz (-)		p
	n	%	n	%	
Ailede AAA anamnezi	1	%20	44	%46,3	0,118
Ailede KBY / Diyaliz	1	%20	16	%16,8	
Ailede amiloidoz	1	%20	2	%2,1	
Akraba evliliği	3	%60	18	%18,9	0,028

Amiloidoz (+) ve (-) hastalarda klinik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 19).

Tablo 19: Amiloidoz (+) ve (-) hastalarda klinik bulgular arasındaki ilişki (amiloidozu olan: 5 hasta – amiloidozu olmayan: 95 hasta)

	Amiloidoz (+)		Amiloidoz (-)		p
	n	%	n	%	
Ateş	5	%100	86	%90,5	0,471
Karın ağrısı	3	%60	79	%83,1	0,189
Göğüs ağrısı	3	%60	62	%65,2	0,810
Artrit	4	%80	43	%45,2	0,129
Baldır miyoziti	1	%10	34	%35,7	0,417
Erizipel benzeri eritem	3	%60	24	%25,2	0,088
Splenomegali	2	%40	20	%21	0,319
Vaskülit	1	%10	1	%1	-----
Sakroiliit	1	%10	4	%4,2	0,119

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan MEFV gen analizi istenmiş, 12 farklı bölgeye ait mutasyon taraması yapılmıştır.

AAA ve kontrol grubu allel sıklığı açısından irdelendi. Allel sıklığı M694V için %54, E148Q için %6,5, V726A için % 9, M680I(G/C) için %9.5, R761H için %4, F479L için %0.5 oranında bulunmuştur. Göreceli orantı (Odds Ratio) hesaplaması ile M694V mutant gen taşıma olasılığı kontrol grubundan 38,7 kat, V726A mutant gen taşıma olasılığı kontrol grubundan 6,49 kat, M680I(G/C) mutant gen taşıma olasılığı kontrol grubundan 20,89 kat fazla bulunmuştur(Tablo 20).

Tablo 20: AAA ve kontrol grubunda allel sıklığı 1: normal allel – 2: mutant allel

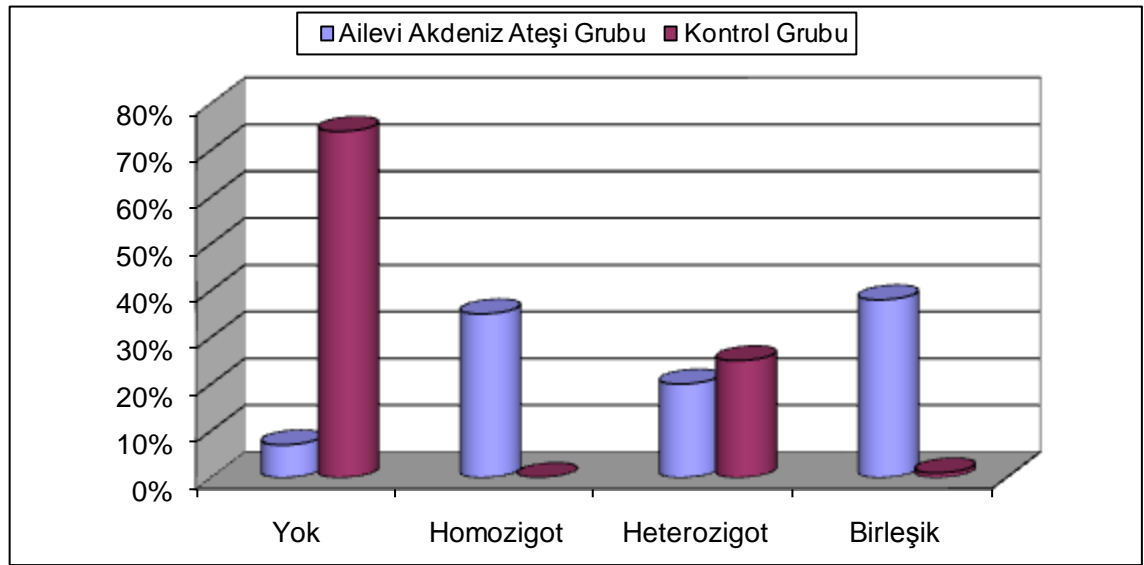
ALLEL	AAA				Kontrol				p	OR	Range
	1 n	1%	2 n	2 %	1 n	1%	2 n	2 %			
E148Q	187	93,5	13	6,5	185	92,5	15	7,5	0,847	0,948	0,436-1,978
M694V	92	46	108	54	194	97	6	3	0,000	38,729	16,409-91,411
V726A	182	91	18	9	197	98,5	3	1,5	0,001	6,495	1,882-22,415
M680I(G/C)	181	90,5	19	9,5	199	99,5	1	0,5	0,000	20,890	2,769-157,619
M680I(G/A)	200	100	0	0	200	100	0	0			
M694I	200	100	0	0	200	100	0	0			
I92DEL	200	100	0	0	200	100	0	0			
K695R	200	100	0	0	199	99,5	1	0,5			
P369S	200	100	0	0	199	99,5	1	0,5			
F479L	199	99,5	1	0,5	200	100	0	0			
A744S	200	100	0	0	200	100	0	0			
R761H	192	96	8	4	200	100	0	0	0,004	1,042	1,013-1,07

AAA grubunda 31 (%31) hastada M694V homozigot, 11(%11) hastada M694V heterozigot, 6 (%6) hastada E148Q heterozigot mutasyon, 3 hastada(%3)

M680I(G/C) homozigot, 2(%2) hastada M680I (G/C) heterozigot, 1(%1) hastada V726A heterozigot, 1(%1) hastada R761H homozigot mutasyonu, 38(%38) hastada bileşik mutasyon tespit edilmiştir(Grafik 4).

Kontrol grubunda 26(%26) hastada MEFV gen analizinde mutasyon tespit edilmiştir. En sık rastlanan mutasyon E148Q mutasyonu olup, 14(%14) kişide (E148Q heterozigot mutasyon) tespit edilmiştir. 5(%5) kişide M694V mutasyonu (M694V heterozigot mutasyon), 3(%3) kişide V726A mutasyonu (V726A heterozigot), 1(%1) kişide M680IG/C mutasyonu (M680IG/C heterozigot), 1(%1) kişide K695R mutasyonu (K695R heterozigot), 1(%1) kişide P369S mutasyonu (P369S heterozigot), 1(%1) kişide birleşik mutasyon tespit edilmiştir (E148Q M694V) (Grafik 4).

Grafik 4: AAA ve kontrol grubunda MEFV mutasyon varlığı



AAA grubunda 93 (%93) hastada bir veya birden çok bölgede mutasyon tespit edilmiştir. En sık rastlanan mutasyon M694V mutasyonu olup en az bir allelde M694V mutasyon varlığı %77, E148Q mutasyon varlığı %13, V726A mutasyon varlığı % 18, M680I(G/C) mutasyon varlığı %16, R761H mutasyon varlığı %7, F479L mutasyon varlığı %1 oranında tespit edilmiştir(Tablo 21).

Tablo 21: AAA ve kontrol grubu MEFV geni mutasyonlarının dağılımları

		Ailevi Akdeniz Ateşi		Kontrol		p
		n	%	n	%	
E148Q	Heterozigot	13	%13	15	%15	
Mutasyonu	Yok	87	%87	85	%85	0,841
M694V	Homozigot	31	%31	0	%0	
Mutasyonu	Heterozigot	46	%46	6	%6	
	Yok	23	%23	94	%94	0,0001
V726A	Heterozigot	18	%18	3	%3	
Mutasyonu	Yok	82	%82	97	%97	0,001
M680I(G/C)	Homozigot	3	%3	0	%0	
Mutasyonu	Heterozigot	13	%13	1	%1	
	Yok	84	%84	99	%99	0,001
M680I(G/A)	Yok	100	%100,0	100	%100,0	
M694I	Yok	100	%100,0	100	%100,0	
I692del	Yok	100	%100,0	100	%100,0	
K695R	Heterozigot	0	%0,0	1	%1,0	
Mutasyonu	Yok	100	%100,0	99	%99,0	0,316
P369S	Heterozigot	0	%0,0	1	%1,0	
Mutasyonu	Yok	100	%100,0	99	%99,0	0,316
F479L	Heterozigot	1	%1,0	0	%0,0	
Mutasyonu	Yok	99	%99	100	%100,0	
A744S	Yok	100	%100,0	100	%100,0	
R761H	Homozigot	1	%1,0	0	%0,0	
Mutasyonu	Heterozigot	6	%6	0	%0	
	Yok	93	%93	100	%100,0	0,316
Birleşik	Yok	62	%62,0	99	%99,0	
Mutasyon	Var	38	%38,0	1	%1,0	0,0001

AAA grubunda birleşik mutasyonlar; 6(%6) hastada E148Q - M694V, 9(%9) hastada M694V - M680I(G/C), 6(%6) hastada M694V - R761H, 13(%13) hastada M694V - V726A, 1(%1) hastada V726A - F479L, 2(%2) hastada V726A - M680I(G/C), 1(%1) hastada E148Q - M694V - V726A tespit edilmiştir. Kontrol grubunda sadece bir kişide birleşik mutasyon varlığı gösterilmiş olup bu mutasyon E148Q- M694V olarak tespit edilmiştir(Tablo 22).

Tablo 22: AAA ve kontrol grubunda tespit edilen birleşik mutasyonlar

	Ailevi Akdeniz Ateşi		Kontrol		
	n	%	n	%	
Birleşik Mutasyonun Adı	YOK	62	%62,0	99	%99,0
	E148Q M694V	6	%6,0	1	%1,0
	E148Q M694V V726A	1	%1,0	0	%0,0
	M694V M680I(G/C)	9	%9,0	0	%0,0
	M694V R761H	6	%6,0	0	%0,0
	M694V V726A	13	%13,0	0	%0,0
	V726A F479L	1	%1,0	0	%0,0
	V726A M680I(G/C)	2	%2,0	0	%0,0

AAA grubu akraba evliliği (-) ve (+) hastaların, MEFV mutasyonu varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir(Tablo 23).

Tablo 23: AAA grubu akraba evliliği (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları

		Akraba Evliliği (-)		Akraba Evliliği (+)		
		n	%	n	%	
E148Q Mutasyonu	Heterozigot	11	%13,9	2	%9,5	
	Yok	68	%86,1	19	%90,5	p=0,594
M694V Mutasyonu	Homozigot	22	%27,8	9	%42,9	
	Heterozigot	39	%49,4	7	%33,3	
	Yok	18	%22,8	5	%23,8	p=0,343

Tablo.23		Akraba Evliliği (-)		Akraba Evliliği (+)		
devamı						
V726A Mutasyonu	Heterozigot	13	%16,4	5	%23,8	
	Yok	66	%83,6	16	%76,2	p=0,436
M680I(G/C) Mutasyonu	Homozigot	2	%2,5	1	%4,8	
	Heterozigot	11	%13,9	2	%9,5	
	Yok	66	%83,5	18	%85,7	p=0,767
R761H Mutasyonu	Homozigot	1	%1,3	0	%0,0	
	Heterozigot	5	%6,3	1	%4,8	
	Yok	73	%92,4	20	%94,2	p=0,840

AAA grubu klinik olarak ateş (-) ve (+) hastaların, MEFV mutasyonu varlığı dağılımları arasında ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir(Tablo 24).

Tablo 24: AAA grubu ateş (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları

		Ateş (-)		Ateş (+)		
E148Q Mutasyonu	Heterozigot	2	%22,2	11	%12,1	
	Yok	7	%87,8	80	%87,9	p=0,388
M694V Mutasyonu	Homozigot	1	%11,10	30	%32,9	
	Heterozigot	5	%55,6	41	%45,1	
	Yok	3	%33,3	20	%22	p=0,383
V726A Mutasyonu	Heterozigot	2	%22,2	16	%17,5	
	Yok	7	%77,8	75	%82,5	p=0,730
M680I(G/C) Mutasyonu	Homozigot	0	%0,00	3	%3,3	
	Heterozigot	1	%11,1	12	%13,1	
	Yok	8	%88,9	76	%83,6	p=0,839
R761H Mutasyonu	Homozigot	0	%0,00	1	%1,1	
	Heterozigot	0	%0,00	6	%6,6	
	Yok	9	%100,00	84	%92,3	p=0,689

AAA grubu karın ağrısı (-) ve (+) hastaların, MEFV mutasyonu varlığı dağılımları arasında ilişki değerlendirildiğinde, AAA grubu karın ağrısı (-) ve (+) hastaların V726A mutasyonu varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,028). Karın ağrısı (+) grubunda V726A mutasyon varlığı karın ağrısı (-) grubundan fazla bulunmuştur(Tablo 25).

Tablo 25: AAA grubu karın ağrısı (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları

		Karın Ağrısı (-)		Karın Ağrısı (+)		
E148Q Mutasyonu	Heterozigot	1	%5,5	12	%14,6	
	Yok	17	%94,5	70	%85,4	p=0,300
M694V Mutasyonu	Homozigot	6	%33,30	25	%30,5	
	Heterozigot	11	%61,2	35	%42,7	
	Yok	1	%5,5	22	%26,8	p=0,133
V726A Mutasyonu	Heterozigot	0	%0,00	18	%21,9	
	Yok	18	%100,00	64	%78,1	p=0,028
M680I(G/C) Mutasyonu	Homozigot	0	%0,00	3	%3,7	
	Heterozigot	4	%22,2	9	%10,9	
	Yok	14	%77,8	70	%85,4	p=0,334
R761H Mutasyonu	Homozigot	0	%0,00	1	%1,2	
	Heterozigot	1	%5,5	5	%5,8	
	Yok	17	%94,5	76	%92	p=0,891

AAA grubu artrit (-) ve (+) hastaların, MEFV mutasyonu varlığı dağılımları arasında ilişki değerlendirildiğinde, AAA grubu artrit (-) ve (+) hastaların M694V mutasyonu varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Artrit(+) grubunda M694V mutasyon varlığı artrit (-) grubundan fazla bulunmuştur(Tablo 26).

Tablo 26: AAA grubu artrit (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları

		Artrit (-)		Artrit (+)		
E148Q Mutasyonu	Heterozigot	8	%15,1	5	%10,6	
	Yok	45	%84,9	42	%89,4	p=0,508
M694V Mutasyonu	Homozigot	7	%13,20	24	%51,1	
	Heterozigot	29	%54,7	17	%36,2	
	Yok	17	%32,1	6	%12,7	p=0,0001
V726A Mutasyonu	Heterozigot	13	%24,5	5	%10,6	
	Yok	40	%75,5	42	%89,4	p=0,071
M680I(G/C) Mutasyonu	Homozigot	3	%5,70	0	%0,00	
	Heterozigot	10	%18,9	3	%6,4	
	Yok	40	%75,4	44	%93,6	p=0,036
R761H Mutasyonu	Homozigot	1	%1,90	0	%0,00	
	Heterozigot	5	%9,4	1	%2,1	
	Yok	47	%88,7	46	%97,9	p=0,189

AAA grubu erizipel benzeri döküntü (-) ve (+) hastaların, MEFV mutasyonu varlığı dağılımları arasında ilişki değerlendirildiğinde, AAA grubu erizipel benzeri döküntü (-) ve (+) hastaların M694V mutasyonu varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001). Erizipel benzeri döküntü (+) grubunda M694V mutasyon varlığı erizipel benzeri döküntü (-) grubundan fazla bulunmuştur(Tablo 27).

Tablo 27: AAA grubu erizipel benzeri eritem(-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları

	Erizipel Benzeri Eritem (-)		Erizipel Benzeri Eritem (+)			
E148Q Mutasyonu	Heterozigot	10	%13,7	3	%11,1	
	Yok	63	%86,3	24	%89,9	p=0,733
M694V Mutasyonu	Homozigot	16	%21,9	15	%55,60	
	Heterozigot	35	%48	11	%40,7	
	Yok	22	%30,1	1	%3,7	p=0,001
V726A Mutasyonu	Heterozigot	16	%21,9	2	%7,4	
	Yok	57	%78,1	25	%92,6	p=0,94
M680I(G/C) Mutasyonu	Homozigot	3	%4,10	0	%0,00	
	Heterozigot	11	%15,1	2	%7,4	
	Yok	59	%80,8	25	%92,6	p=0,313
R761H Mutasyonu	Homozigot	1	%1,40	0	%0,00	
	Heterozigot	5	%6,8	1	%3,7	
	Yok	67	%91,8	26	%96,3	p=0,691

AAA grubu göğüs ağrısı (-) ve (+) hastaların, MEFV mutasyon varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir(Tablo 28).

Tablo 28: AAA grubu göğüs ağrısı (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları

	Göğüs Ağrısı(-)		Göğüs Ağrısı(+)			
E148Q Mutasyonu	Heterozigot	4	%11,4	9	%13,8	
	Yok	31	%88,6	56	%86,2	p=0,732

Tablo.28 devamı		Göğüs Ağrısı(+)				Göğüs Ağrısı(-)	
M694V Mutasyonu	Homozigot	11	%31,40	20	%30,80		
	Heterozigot	14	%40	32	%49,2		
	Yok	10	%28,6	13	%20		p=0,562
V726A Mutasyonu	Heterozigot	4	%11,4	14	%21,5		
	Yok	31	%88,6	51	%78,50		p=0,209
M680I(G/C) Mutasyonu	Homozigot	1	%2,9	2	%3,10		
	Heterozigot	2	%5,8	11	%16,9		
	Yok	32	%91,3	52	%80		p=0,279
R761H Mutasyonu	Homozigot	1	%2,9	0	%0,00		
	Heterozigot	3	%8,5	3	%4,6		
	Yok	31	%88,6	62	%95,4		p=0,277

AAA grubu miyozit (-) ve (+) hastaların, MEFV mutasyon varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 29).

Tablo 29: AAA grubu miyozit (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları

		Miyozit (-)		Miyozit (+)			
E148Q Mutasyonu	Heterozigot	9	%13,8	4	%11,4		
	Yok	56	%86,2	31	%88,6		p=0,732
M694V Mutasyonu	Homozigot	18	%27,7	13	%37,10		
	Heterozigot	30	%46,1	16	%45,3		
	Yok	17	%26,2	6	%17,1		p=0,482
V726A Mutasyonu	Heterozigot	12	%18,5	6	%17,1		
	Yok	53	%81,5	29	%82,9		p=0,870
M680I(G/C) Mutasyonu	Homozigot	2	%3,1	1	%2,90		
	Heterozigot	11	%16,9	2	%5,7		
	Yok	52	%80	32	%91,4		p=0,279
R761H Mutasyonu	Homozigot	1	%1,5	0	%0,00		
	Heterozigot	3	%4,6	3	%8,6		
	Yok	61	%93,9	32	%91,4		p=0,584

Amiloidoz tespit edilmiş 5 vakanın hepsinde, M694V homozigot mutasyonu tespit edilmiştir. AAA grubu amiloidoz (-) ve (+) hastaların, M694V mutasyonu varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,003). Amiloidoz (+) grubunda M694V mutasyon varlığı amiloidoz (-) grubundan fazla bulunmuştur(Tablo 30).

Tablo 30: AAA grubu amiloidoz (-) ve (+) hastaların MEFV gen mutasyonu varlığı dağılımları

		Amiloidoz (-)		Amiloidoz (+)		
E148Q Mutasyonu	Heterozigot	13	%13,7	0	%0,0	
	Yok	82	%86,3	5	%100,0	p=0,375
M694V Mutasyonu	Homozigot	26	%27,4	5	%100,0	
	Heterozigot	46	%48,4	0	%0,0	
	Yok	23	%24,2	0	%0,0	p=0,003
V726A Mutasyonu	Heterozigot	18	%18,9	0	%0,0	
	Yok	77	%81,1	5	%100,0	p=0,282
M680I(G/C) Mutasyonu	Homozigot	3	%3,2	0	%0,0	
	Heterozigot	13	%13,7	0	%0,0	
	Yok	79	%83,1	5	%100,0	p=0,606
R761H Mutasyonu	Homozigot	1	%1,1	0	%0,0	
	Heterozigot	6	%6,3	0		
	Yok	88	%92,6	5	%100,0	p=0,820

5.TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş, seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrit eşlik ettiği bir hastalıktır(1).

AAA hastaları arasında farklı klinik özelliklerin olması ve hastalığın değişik şiddette seyretmesi, MEFV geninin klonlanması ve birçok mutasyonun saptanması ile fenotip-genotip korelasyonu kurulmasına yönelik çalışmaların artmasına neden olmuştur.

Çalışmamızda AAA tanılı hastaların demografik, klinik ve genetik özellikleri, tedavi yanıtları değerlendirilerek, sonuçların fenotip - genotip ilişkisi yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

AAA her iki cinsten benzer oranlarda görülmesine rağmen (4), yapılan bazı çalışmalarda erkek hakimiyeti gösterilmiştir. Erkek: kadın oranı 1.5-2.0:1.0'dir (41). Bizim çalışmamızda AAA grubunda kadın: erkek oranı 1.06 olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda belirtilerin hastaların %60'ında 10 yaşından önce, %80-90'ında 20 yaşından önce başladığı bildirilmiştir(41). 4000 AAA hastasının incelendiği bir çalışmada, 20 (%0.5) hastada 40 yaşından sonra belirtilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir(43). 401 AAA hastasında yapılan bir çalışmada, belirtilerin 40 yaşından sonra ortaya çıktığı hasta yüzdesi %1.25 olarak bildirilmiştir(51). Bizim çalışmamızda hastaların atak başlangıç yaşı ortalaması 14,5±9.3 yıl (2-41, medyan:13) olup atak başlangıç yaşı yaş grupları açısından incelendiğinde; 43(%43) hastada 10 yaşından önce, 78(%78) hastada 20 yaşından önce, 1(%1) hastada 40 yaşından sonra belirtilerin ortaya çıktığı görülmüştür ve literatürle uyumludur. 40 yaşından sonra başlayan AAA benzeri klinikle başvuran hastalarda, AAA tanısına şüpheyle yaklaşılmalı, ayırıcı tanı iyi yapılmalı, AAA tanısı genetik analizle desteklenmelidir.

AAA grubu ortalama yaşları $32.5 \pm 10,6$ yıl (15-65, medyan:35), atak başlangıç yaşı ortalaması $14,5 \pm 9,3$ yıl (2-41, medyan:13), tanı yaşı ortalaması $27.5 \pm 10,7$ yıl (8-64, medyan:27) , hastalığın başlangıcı ile tanı konması arasında geçen sürenin ortalaması 158.04 ± 117.99 ay (3- 684 medyan:144), atak sıklığı ortalaması 3.04 ± 3.97 ay (0.25-24, medyan:3), poliklinik takip süresi ortalaması 24.54 ± 22.15 ay (2-134, medyan:18) bulunmuştur. Bu sonuçlar bize günümüzde AAA'nin hekimler tarafından iyi tanınmadığını düşündürmektedir.

Akraba evliliği açısından sorgulandıklarında, %21(21) hastada akraba evliliği tespit edilmiştir. Aile sorgulamasında %45 (45) ailede AAA varlığı, %17 (17) ailede kronik böbrek yetersizliği ve diyaliz hikayesi, %3 (3) ailede amiloidoz varlığı tespit edilmiştir.

Farklı etnik gruplarda klinik bulguların farklı oranlarda tespit edildiği bildirilmiştir. Türklerde karın ağrısının %94, ateşin %93, göğüs ağrısının %31, artrit %47, erizipel benzeri döküntünün %21(4); Araplarda karın ağrısının %82, ateşin %100, göğüs ağrısının %43, artrit %37, erizipel benzeri döküntünün %3 (108); Ermenilerde karın ağrısının %96, ateşin %100, göğüs ağrısının %87, artrit %37, erizipel benzeri döküntünün %8 (109); Yahudilerde karın ağrısının %95, ateşin %100, göğüs ağrısının %40, artrit %77, erizipel benzeri döküntünün %46 (41) oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların klinik bulgularına bakıldığında; ateş 91(%91) hastada, karın ağrısı 82 (%82) hastada, göğüs ağrısı 65 (65%) hastada, artrit 48(%48) hastada, erizipel benzeri döküntü 27 (%27) hastada tespit edilmiştir. Yapılan birçok çalışmada ateş en sık görülen bulgudur. Türklerde karın ağrısı ve ateş en sık görülen bulgu olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da karın ağrısı ve ateş en sık görülen bulgu olarak tespit edilmiş olup klinik bulgu oranları Türkiye'den gelen veriler ile uyumlu bulunmuştur.

Eklem tutulumu Sefarad Yahudilerin %75'inde ortaya çıkar (41). Türk AAA Çalışma Grubu verilerinde artrit sıklığı %47 olarak belirlenmiştir (4). Artrit mono/oligoartiküler, sekel bırakmayan, gezici olmayan, simetriktir. Sıklıkla alt ekstremitenin büyük eklemlerinin etkilendiği akut monoartrit şeklindedir. %5 hastada kronik artrit gelişimi bildirilmiştir(47). Bu çalışmada periferik artriti olan 48(%48) olgunun, %97.9(47)'unda akut, %2.1(1)'inde kronik artrit varlığı tespit edilmiştir.

Akut artrit gelişen grupta %83(39) monoartrit (alt ekstremitede büyük eklemlerde lokalize), %17(8) oligoartrit gözlenmiştir. Poliartrit hiçbir vakada gözlenmemiştir. Bir hastada kronik kalça artrit ve protez tespit edilmiştir. Elde edilen veriler literatür ile uyumludur.

Türk AAA çalışma grubu verilerinde spondiloartrit sıklığı %2.3 oranında tespit edilmiştir(4). Türkiye’de yapılmış başka bir çalışmada sakroiliit sıklığı %11 olarak bildirilmiştir(52). İsrail’de yapılan geniş kohort çalışmada bu oran %0.4 olarak bildirilmiştir(53). Farklı literatür verileri spondiloartrit vakalarının tespitinde kullanılan farklı tetkiklere bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda spondilit varlığı %5(5) olarak tespit edilmiştir. Bu konuda klinik olarak spondiloartrit düşünülen AAA vakalarında tanının daha güvenilir yöntemlerle doğrulandığı geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada miyozit %35(35) hastada tespit edilmiştir.

Splenomegali farklı serilerde %40-50 oranında rapor edilmiştir(44,45). Splenomegali sıklıkla inflamasyona sekonder olarak gelişir, nadiren amiloidoza bağlıdır. Bu çalışmada splenomegali %22 (22) vakada tespit edilmiştir. Bu oran literatürde belirtilen oranların altındadır. Bu sonuç hastaların düzenli kolşisin tedavisi alması ve tedavi yanıtlarının iyi olması nedeniyle inflamasyonun baskılanmasına bağlı olabilir.

AAA vaskülit birlikteliği bilinmektedir. AAA hastalarında HSP %7,2 ve PAN %0,9 gibi genel topluma göre yüksek oranlarda bildirilmiştir(60). Bu çalışmada AAA’ya eşlik eden vaskülit PAN %1(1), BH %1(1) oranında bulunmuştur. HSP hiçbir vakada tespit edilmemiştir. PAN sıklığı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Kolşisin tedavisi ile %65 hastada tam remisyon, %30 hastada atak sıklığında ve şiddetinde azalma sağlandığı, %5 hastada tedaviye cevap alınmadığı bildirilmiştir(99). Bu çalışmada tedavi yanıt ve tedavi uyumu sorgulandığında % 82(82) hasta verilen tedaviyi düzenli olarak kullanmakta olup hastaların %63(63)’ünde tam tedavi cevabı (ataklar tamamen geçmiş) ve %30(30)’unda %75-%100 tedavi cevabı (ataklar azalmış, senede 1-2 veya daha az) alınmış olduğu

görülmüştür. %1(1) vaka tedaviye yanıtı kabul edilmiştir. Tedaviye yanıtı kabul edilen vakanın ilaçlarının düzenli kullanmadığı tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu bulunmuştur. Tedaviye cevapsız vakalar sorgulandığında düzensiz ilaç kullanımı literatürde de bildirilmiştir(1).

Amiloidoz AAA hastalarında prognozu belirleyen, en önemli komplikasyondur. Kolşisin tedavisi kullanılmaya başlandıktan sonra, düzenli tedavi alanlarda amiloidoz gelişme riski %5'den az olarak bildirilmektedir(68). Bu çalışmada amiloidoz varlığı 5 (%5) hastada gösterilmiştir. Bu bulgu literatürle uyumlu bulunmuştur. Literatürde amiloidozu olan hastalarda artrit ve erizipel benzeri eritem varlığının amiloidozu olmayan hastalara göre daha sık olduğu bildirilmiştir (52). Bu çalışmada ise amiloidozu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında klinik bulgular arasında farklılık saptanmamıştır. Bu durum hasta sayısının yeterince büyük olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Yalçinkaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada M694V mutasyonu %43,5, M680I %13, V726A % 11,1, M694I %2,8 bulunmuştur (110). Türk AAA çalışma grubunun verilerine göre mutasyon tipleri değerlendirildiğinde %51.4 M694V, %14.4 M680I ve %8.6 V726A allelleri bulunmuştur. Bu üç mutasyon tipi toplam mutasyon tipleri içinde %75'lik oranı oluşturmaktadır(4). Türk toplumunda geniş bir seride yapılan çalışmada M694V %51.55, M680I %9.22, V726A %2.88, M694I %0.44, E148Q %3.55 mutasyon oranları rapor edilmiştir(30). Bu çalışmada da benzer şekilde en sık rastlanan mutasyon M694V mutasyonu olup en az bir allelde M694V mutasyon varlığı %77, E148Q mutasyon varlığı %13, V726A mutasyon varlığı % 18, M680I(G/C) mutasyon varlığı %16, R761H mutasyon varlığı %7 oranında tespit edilmiştir. Allel sıklığı M694V için %54, E148Q için %6.5, V726A için % 9, M680I(G/C) için %9.5, R761H için %4, F479L için %0.5 oranında bulunmuştur. 31 (%31) hastada M694V homozigot, 11(%11) hastada M694V heterozigot, 6 (%6) hastada E148Q heterozigot mutasyon, 3 (%3) hastada M680I(G/C) homozigot, 2(%2) hastada M680I (G/C) heterozigot, 1(%1) hastada V726A heterozigot, 1(%1) hastada R761H homozigot mutasyonu, 38(%38) hastada bileşik mutasyon tespit edilmiştir. AAA grubunda hiçbir hastada M680IG/A, M694I, I692del, K695R, P369S, A744S mutasyonuna rastlanmamıştır.

Klinik olarak AAA tanısı konan vakaların yaklaşık %5-20'sinde mutasyon gösterilememektedir(26). Bu çalışmada bu oran %7 bulunmuştur ve literatüre uygundur.

M694V mutasyonu farklı popülasyonlarda %40-90 oranında (110) görülür. M694V mutasyonu Türkiye'de de en sık görülen mutasyondur(4). Türkiye'den yapılan iki ayrı çalışmada amiloidoz ve M694V mutasyonu arasında ilişki saptanmamıştır(110,111). Daha sonra birçok grup tarafından homozigot M694V mutasyonunun şiddetli hastalık formu ve artan amiloidoz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26,76,78,79,112). Bu çalışmada amiloidoz gelişen 5 vakanın hepsinde, M694V homozigot mutasyonunu tespit edilmiştir ve literatürle uyumlu olarak M694V mutasyonu ile amiloidoz gelişimi arasında ilişki saptanmıştır.

M694V homozigot mutasyonunun erken başlangıç yaşı, sık atak, artrit ve erizipel benzeri eritem riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer klinik veriler ile mutasyonlar arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir(4). Bu çalışmada da erizipel benzeri eritem ve artrit ile M694V mutasyonu arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki kurulmuştur. Karın ağrısı (-) ve (+) hastaların V726A mutasyonu varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,028). Karın ağrısı (+) grubunda V726A mutasyon varlığı karın ağrısı (-) grubundan fazla bulunmuştur.

AAA ve kontrol grubu allel sıklığı açısından irdelendi. Göreceli orantı (Odds Ratio) hesaplaması ile M694V mutant gen taşıma olasılığı kontrol grubundan 38,7 kat, V726A mutant gen taşıma olasılığı kontrol grubundan 6,49 kat, M680I(G/C) mutant gen taşıma olasılığı kontrol grubundan 20,89 kat fazla bulunmuştur. Bu veri M694V, V726A ve M680I(G/C) mutasyon varlığı ile AAA kliniği arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Buna karşılık E148Q mutasyonu için allel sıklığı AAA olan grupta %6.5 ve kontrol grubunda ise %7.5 olarak bulunmuştur. Bu bulgular E148Q mutasyonunun penetransının düşük olduğunu düşündürmektedir.

AAA hastalığında taşıyıcı oranı; Türklerde %20, Ermenilerde %37, Askenaz Yahudilerde %21, Irak Yahudilerinde %39 olarak bildirilmiştir(4,30,31). Yapılan bir çalışmada taşıyıcılık sıklığı açısından MEFV mutasyonları incelendiğinde, M694V % 3, M680I % 5, V726A % 2, M694I % 0 ve E148Q % 12 oranlarında

bulunmuştur(30). Bu çalışmada taşıyıcılık oranı %26 tespit edilmiştir. En sık rastlanan mutasyon E148Q mutasyonu olup, 14(%14) kişide (E148Q heterozigot mutasyon) tespit edilmiştir. Literatür ile uyumludur. 5(%5) kişide M694V mutasyonu (M694V heterozigot mutasyon), 3(%3) kişide V726A mutasyonu (V726A heterozigot mutasyon), 1(%1) kişide M680IG-C mutasyonu(M680IG-C heterozigot mutasyon), 1(%1) kişide K695R mutasyonu(K695R heterozigot mutasyon), 1(%1) kişide P369S mutasyonu (P369S heterozigot mutasyon), 1(%1) kişide bileşik mutasyon tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki birleşik mutasyon E148Q- M694Volarak tespit edilmiştir. Hastada klinik bulgular ve ailesinde AAA anamnezi mevcut olmadığından tedavisiz olarak takibe alınmıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); otozomal resesif geçişli, tekrarlayıcı, seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrite ateşin eşlik ettiği, ülkemizde sık görülen bir hastalıktır. İlk belirtiler hastaların büyük çoğunluğunda 20 yaşından önce başlar. Yüksek taşıyıcılık ve genotip çeşitliliğinin olduğu ülkemizde, AAA'nın hekimler tarafından tanınmasında sorunlar halen devam etmektedir. Akut oligo- monoartrit- spondiloartropati ile başvuran hastalarda AAA tanısı akla gelmeli ve bu yönden klinik sorgulama yapılmamalıdır. AAA vaskülit birlikteliği genel toplumdaki sıklığından farklı olduğundan AAA hastaları vaskülitler açısından sorgulanmalıdır. Kolşisin tedavisi AAA'da atakların tamamen geçmesi ya da atak sıklığının azaltılması açısından etkin bir tedavidir ve yanıtı olmadığı düşünülen hastalarda tedavi uyumu dikkatlice sorgulanmalıdır. AAA'da en sık gözlenen mutasyon M694V mutasyonudur. M694V mutasyonu hastalık ile yakın ilişki içindedir. Klinik yakınmalardan artrit ve erizipel benzeri eritem ile bu ilişki oldukça anlamlıdır. Günümüzde AAA'nın en önemli komplikasyonu başlangıçta ya da takipte tespit edilen amiloidozdur. M694V mutasyonu amiloidoz için önemli bir risk faktörüdür. Ülkemizde MEFV genindeki mutasyonlar açısından taşıyıcılık oranları yüksektir. Bu nedenle gereksiz yere genetik tetkik istenmesinden kaçınılmalıdır.

7.ÖZET

Amaç: AAA tanılı hastaların demografik, klinik ve genetik özellikleri, tedavi yanıtları değerlendirilerek, sonuçların fenotip, genotip ilişkisi yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı konmuş 100 olgu ve sağlıklı bireylerden oluşan 100 kişilik kontrol grubu çalışmaya alındı. AAA grubuna hastalıkları ile ilgili bir anket formu dolduruldu. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Laboratuvarında AAA ve kontrol grubunun periferik kandan DNA ekstraksiyonu yapıldı ve Multipleks PCR sonrası ters hibridizasyon yöntemiyle, mutant ve wild tip bölgelere özgü panel ile melezleştirilerek MEFV analizi çalışıldı. Elde edilen verilerde istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan AAA grubunda ortalama yaş 32.5 ± 10.6 , kontrol grubunda ortalama yaş 30.6 ± 7.1 olarak bulundu. Cinsiyet dağılımı AAA grubunda %48 erkek, %52 kadın, kontrol grubunda %49 erkek, %51 kadın olarak bulundu. AAA grubunda kadın/erkek oranı 1.06 tespit edildi. Atak başlangıç yaşı ortalaması 14.5 ± 9.3 yıl (2-41, medyan:13), tanı yaşı ortalaması 27.5 ± 10.7 yıl (8-64, medyan:27) bulundu. Atak başlangıç yaşı gruplar açısından incelendiğinde 43(%43) hastaya 10 yaşından önce, 78(%78) hastaya 20 yaşından önce, 1(%1) hastaya 40 yaşından sonra tanı konulduğu tespit edildi. Hastalığın başlangıcı ile tanı konması arasında geçen sürenin ortalaması 158.04 ± 117.99 ay (3- 684 medyan:144), poliklinik takip süresi ortalaması 24.54 ± 22.15 ay (2-134, medyan:18) bulundu. AAA grubu akraba evliği açısından sorgulandığında, %21(21) hastada akraba evliliği tespit edildi. AAA grubu aile anamnezi sorgulamasında; %45 (45) AAA varlığı, %17 (17) kronik böbrek yetersizliği/diyaliz hikayesi, %3 (3) amiloidoz varlığı tespit edildi. Atak sıklığı ortalaması 3.04 ± 3.97 ay (0.25-24, medyan:3) olarak bulundu. Hastaların klinik bulgularına bakıldığında ateş %91(91), karın ağrısı %82 (82), göğüs ağrısı %65 (65), artrit %48(48), erizipel benzeri eritem %27 (27), myozit %35(35), splenomegali %22 (22) vakada gözlemlendi. Periferik artriti olan 48 vakanın %97.9(47)'unda akut,

%2.1(1)'inde kronik artrit varlığı tespit edildi. Akut artrit olan grupta artrit süresi 5.72 ± 3.94 gün (1-15, medyan 5) olarak bulundu. Akut artrit gelişen grupta %83(39) monoartrit(alt ekstremitede büyük eklemlerde lokalize), %17(8) oligoartrit gözlemlendi. Protez varlığı 1 hastada gösterildi. Spondilit varlığı %5(5) olarak tespit edildi. AAA'ya eşlik eden PAN bir, BH bir hastada bulundu. Amiloidoz varlığı 5 (%5) hastada gösterildi. Bu hastaların üç tanesinde kronik böbrek hastalığının mevcut olduğu, bir hastanın kronik diyaliz programına devam etmekte olduğu tespit edildi. Hastaların tedavi yanıt ve tedavi uyumu sorgulandığında % 82(82)'si verilen tedaviyi düzenli olarak kullanmakta olup hastaların %63(63)'ünde tam tedavi cevabı (ataklar tamamen geçmiş) ve %30(30)'unda %75-%100 tedavi cevabı (ataklar azalmış, senede 1-2 veya daha az) alınmış olduğu görüldü. %1(1) vaka tedaviye yanıtı kabul edildi.

AAA ve kontrol grubu allel sıklığı açısından irdelendi. Allel sıklığı M694V için %54, E148Q için %6.5, V726A için %9, M680I(G/C) için %9.5, R761H için %4, F479L için %0.5 oranında bulundu. Göreceli orantı (Odds Ratio) hesaplaması ile M694V mutant gen taşıma olasılığı kontrol grubundan 38,7 kat, V726A mutant gen taşıma olasılığı kontrol grubundan 6,49 kat, M680I(G/C) mutant gen taşıma olasılığı kontrol grubundan 20,89 kat fazla bulundu.

AAA grubunda 93 (%93) hastada bir veya birden çok bölgede mutasyon tespit edilmiştir. En sık rastlanan mutasyon M694V mutasyonu olup en az bir allelde M694V mutasyon varlığı %77, E148Q mutasyon varlığı %13, V726A mutasyon varlığı % 18, M680I(G/C) mutasyon varlığı %16, R761H mutasyon varlığı %7, F479L mutasyon varlığı %1 oranında tespit edildi.

AAA grubunda 31 (%31) hastada M694V homozigot, 11(%11) hastada M694V heterozigot, 6 (%6) hastada E148Q heterozigot mutasyon, 3 hastada(%3) M680I(G/C) homozigot, 2(%2) hastada M680I(G/C) heterozigot, 1(%1) hastada V726A heterozigot, 1(%1) hastada R761H homozigot mutasyonu, 38(%38) hastada birleşik mutasyon tespit edildi.

Kontrol grubunda 26(%26) hastada MEFV analizinde mutasyon tespit edildi. En sık rastlanan mutasyon E148Q mutasyonu olup, 14(%14) kişide (E148Q heterozigot

mutasyon) tespit edildi. 5(%5) kişide M694V mutasyonu (M694V heterozigot mutasyon), 3(%3) kişide V726A mutasyonu (V726A heterozigot mutasyon), 1(%1) kişide M680I(G/C) mutasyonu (M680I(G/C) heterozigot mutasyon), 1(%1) kişide K695R mutasyonu (K695R heterozigot mutasyon), 1(%1) kişide P369S mutasyonu (P369S heterozigot mutasyon), 1(%1) kişide bileşik mutasyon tespit edildi.

Tespit edilen mutasyonlar ile klinik bulgular arasındaki ilişki araştırıldığında AAA grubu artrit (-) ve (+) hastaların ve erizipel benzeri eritem (-) ve (+) hastaların M694V mutasyonu varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (sırasıyla $p=0,0001$ ve $p=0,0001$). Artrit (+) grubunda M694V mutasyon varlığı, artrit (-) grubuna göre daha fazla bulundu. Erizipel benzeri eritem (+) grubunda M694V mutasyon varlığı, erizipel benzeri eritem (-) grubuna göre daha fazla bulundu.

Mutasyonların amiloidoz ilişkisi değerlendirildiğinde; amiloidoz tespit edilmiş 5 olgunun hepsinde M694V homozigot mutasyonu tespit edildi. AAA grubu amiloidoz (-) ve (+) hastaların, M694V mutasyonu varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,003$). Amiloidoz (+) grubunda M694V mutasyon varlığı amiloidoz (-) grubundan fazla bulundu.

Sonuç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); otozomal resesif geçişli, tekrarlayıcı, seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrite ateşin eşlik ettiği, ülkemizde sık görülen bir hastalıktır. İlk belirtiler hastaların büyük çoğunluğunda 20 yaşından önce başlar. Yüksek taşıyıcılık ve genotip çeşitliliğinin olduğu ülkemizde, AAA'nın hekimler tarafından tanınmasında sorunlar halen devam etmektedir. Akut oligo- monoartrit- spondiloartropati ile başvuran hastalarda AAA tanısı akla gelmeli ve bu yönden klinik sorgulama yapılmamalıdır. AAA vaskülit birlikteliği genel toplumdaki sıklığı ve tedavi modalitesi farklı olduğundan AAA hastaları vaskülitler açısından sorgulanmalıdır. Kolşisin tedavisi AAA'da atakların tamamen geçmesi ya da atak sıklığının azaltılması açısından etkin bir tedavidir ve yanıtı olmadığı düşünülen hastalarda tedavi uyumu dikkatlice sorgulanmalıdır. AAA'da en sık gözlenen mutasyon M694V mutasyonudur. M694V mutasyonu hastalık ile yakın ilişki içindedir. Klinik yakınlardan artrit ve erizipel benzeri eritem ile bu ilişki oldukça anlamlıdır. Günümüzde AAA'nın en önemli

komplkasyonu başlangıçta yada takipte tespit edilen amiloidozdur. M694V mutasyonu amiloidoz için önemli bir risk faktörüdür. Ülkemizde taşıyıcılık sıklığı yüksektir (%26) ve en sık rastlanan mutasyon E148Q'dur.

8. ABSTRACT

Purpose: In this study our purpose is to evaluate the demographic, clinical, genetic features and treatment responses with comparing the results in aspect of phenotype-genotype relation.

Material and Method: 100 case with FMF diagnosis and control group composed of 100 healthy volunteer is included in this study. A poll form was filled for the FMF group about their disease. Peripheric blood DNA extraction was applied for both the FMF and control group in genetic laboratory of Kocaeli University. MEFV analysis was studied by reverse hybridization technique after multipleks PCR for the spesific mutant and wild type regions. The statistical analysis of the results was made with 2007 NCSS programme. The results were evaluated on meaningfulness level of $p < 0,05$.

Results: The average age is 32.5 ± 10.6 in FMF group and 30.6 ± 7.1 in control group. Sexual distribution in FMF group is %48 male, %52 female; in control group % 49 male %51 female. In FMF group female/male ratio is determined as 1.06. The average age of the first attack is $14,5 \pm 9.3$ year (2-41, median:13); the average diagnosis age is 27.5 ± 10.7 year (8-64, median:27). It is determined that %43 of cases was diagnosed before 10 years old; %78 before 20 years old and %1 before 40 years old. The average time between the starting of disease and diagnosis is 158.04 ± 117.99 month (3- 684, median:144). Average clinical follow up time is 24.54 ± 22.15 month (2-134, median 18). In FMF group relative marriage was determined in %21 of cases. When FMF group is interrogated for family history ;%45 FMF existence , %15 CRD/dialysis history, %3 amiloidosis is established. When we evaluated the clinical findings in %91 of cases fever, %82 stomache, %65 chest pain, %48 arthritis, %25 eryspel like rash , %35 myositis, %22 splenomegaly was determined. In 48 of cases that have a peripheric arthritis episode %97.9 (47) had an acute, %2.1 (1) chronic arthritis. Arthritis period is 5.72 ± 3.94 days (1-15, median 5) in acute arthritis group. In acute arthritis group %83 (39) had a monoarthritic (large joints in lower extremities), %17 (8) had an oligoarthritic attack. Only 1 patient had a prosthesis. %5

of cases had spondylitis. In 1 case PAN and 1 other case Behçet disease accompanied FMF. Amiloidosis existence is shown in %5 (5) cases. 3 of these cases have CRD and 1 case is under chronic dialysis programme. When we evaluated the treatment response and treatment accommodation, we determined %82 (82) of patients take the medicines properly and %63 of cases have a complete treatment response. In %30 (30) of cases %75-100 treatment response (attack frequency is decreased, 1-2 times a year) is provided. %1 of cases is accepted as unresponsive to treatment.

FMF and control group is examined for allele frequency. Allele frequency for M694V is %54, E148Q %6.5, V726A %9, M680I % 9.5, R761H %4, F479L %0.5. M694V mutant gene ratio is 38.7, V726A mutant gene ratio is 6.49, M680I mutant gene ratio is 20.89 times higher in FMF group compared to control group.

31(%31) cases are homozygous for M694V, 11(%11) cases are heterozygous for M694V, 6 (%6) cases are heterozygous for E148Q, 3(%3) cases are homozygous for M680I (G/C), 2 (%2) cases are heterozygous for M680I(G/C), 1 (%1) case is heterozygous for V726A, 1 case is homozygous for R761H. %38 of cases are detected as compound mutation.

In control group 26 cases (%26) have a mutation in MEFV analysis. Most detected mutation is E148Q and 14 (%14) cases are heterozygous for E148Q. In %5 cases M694V mutation (heterozygous), in %3 V726A mutation (heterozygous), in %1 M680I(G/C) mutation (heterozygous), in %1 K695R mutation (heterozygous), in %1 P369S mutation (heterozygous) and in %1 of cases compound mutation is detected.

When we investigated the relation between mutations and clinical findings, in FMF group there is a statistical expressive difference between M694V mutation existence and arthritis (-), (+); erysipel like rash (-) and (+) patient groups. ($p=0,0001$ and $p=0,0001$). In arthritis (+) group M694V mutation ratio is higher than arthritis (-) group. Similarly, in erysipel like rash (+) group M694V mutation ratio is higher than erysipel like rash (-) group.

When we evaluated the mutation-amyloidosis relation, 5 cases diagnosed as amyloidosis have homozygous mutation for M694V. There is a statistical difference between amyloidosis (-) and (+) patients and M694V mutation existence. M694V mutation ratio is higher in amyloidosis (+) group than amyloidosis (-) group.

Discussion: FMF is an autosomal recessive, recurring disease presented with stomachache, chest pain, arthritis and fever as a result of serosal membrane inflammation and is seen frequently in our country. First clinical findings start mostly before 20 years old. Although it is seen with high carrier ratio and genetic variability in our country, diagnosis problems are still going on for clinicians.

FMF must be remembered as a probable diagnosis when we encountered a patient applied with monoarthritis-spondyloarthropathy. Because of the higher incidence of FMF vasculitis unity than the general population, FMF patients must be investigated for vasculitis. Colchicin treatment is effective for the complete disease remission or decrease of frequency of attacks. If treatment failure is considered, proper usage of medicine must be interrogated.

The most detected mutation in FMF cases is M694V mutation. M694V mutation existence is in close relation with disease. The relation with clinical findings like arthritis and erysipelas like rash is most pronounced. Today most important complication of FMF is amyloidosis detected at the beginning or during follow up of patients. M694V mutation is a high risk factor for amyloidosis. In our country mutation carrier ratio is high (%26) and the most isolated mutation is E148Q.

9. KAYNAKLAR:

1. Eldad Ben-Chetrit, Micha Levy. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; **351**:659-64.
2. Rorgers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989; **87**:30-5.
3. Y Yuval, M Hemo-Zisser, D Zemer, E Sohar and M Pras. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF) *Am J Med Genet* 1995; **57**:455-57.
4. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; **84**:1-11.
5. Pras M, Kastner DL. Familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA eds. *Rheumatology*, 2nd ed, London: Mosby, 2000;5:23.1-4
6. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; **40 (10)**:1879-1885.
7. Pras E, Aksentjevich 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**:1507-13.
8. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the Roret gene family cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; **90**:797-807.
9. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics* 1997; **17**:25-31.
10. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; **26**:489-96.
11. Stankovic K, Greteau G. Auto inflammatory syndromes: diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2007; **74**:544-50.
12. Galon J, Aksentjevich I, McDermott M, O'shea J, Kastner DL: TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000; **12**:479-86.

13. Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual proxymal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys.* 1908; **23**:504-18.
14. Siegal S. Benign paroxymal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; **22**:1-21.
15. Reimann HA, Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948; **136**:239.
16. Mamou OH. La Maladie Periodique. L'Expansion Scientifique Française. Paris, 1956.
17. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med* 1958; **102**:50.
18. Abrevaya Marmaralı: Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tip Cem Mec* 1946; **No:12**.
19. Goldfinger SE: Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972; **287**:1302.
20. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T: A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull İstanbul* 1972; **5**:44-49.
21. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLER, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol.* 2006 ;**6**:183-95.
22. Dode C, Pecheux C, Cazeneuve C et al. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 2000; **92**:241-246.
23. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu 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
24. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999; **103**:70
25. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; **9(7)**:473-83.

26. Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçınkaya F. ve ark. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean fever. *Human Mutation* 2000; **15**:118-9.
27. Akar N, Akar E, Yalçınkaya F. E148Q of the MEFV gene causes amyloidosis in familial Mediterranean fever patients *Pediatrics* 2001;**108**:215.
28. Sohat M, Magal N, Shohat T. ve ark . Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999 ;**7**:287-92.
29. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; **25**:2445–2449.
30. 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 Hum Genet* 2001; **9**:553-5.
31. Staoffman N, Magal N. Higher than expected carrier rates for FMF in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet* 2000; **8**:307-10.
32. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol* 1998; **27**:92-97.
33. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2004; **50**:3679-89.
34. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001 ;**98**: 851–859.
35. Schaner PE, Gumucio DL. Familial Mediterranean fever in the post-genomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005; **4**:45-52.

36. Gumucio DL, Diaz A. ve ark. Fire and ICE: the role of pyrin domaincontaining proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; **20**; 45-51.
37. Srinivasula SM, Poyet JL. ve ark The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1. *J Biol Chem* 2002; **277**:21119–21122.
38. Masumoto J, Dowds TA.ve ark. ASC is an activating adaptor for NF-kappa B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; **303**:69–73
39. Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; **37**:223-229.
40. Chae JJ, Komarrow HD, Cheng J, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Molecular Cell* 2004; **11**:591-604.
41. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; **43**:227–253.
42. Armenian HK.Genetic and environmental factors in the aetiology of familial paroxysmal polyserositis. *Trop Geogr Med* 1982; Jun;**34(2)**:183-187.
43. Tamir N, Langevitz P. ve ark. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet* 1999; **87(1)**:30-5.
44. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr* 1989; **148**: 633-641.
45. Saatci Ü, 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
46. Claudia Fonnesu. Familial Mediterranean fever: A review for clinical management *Joint Bone Spine* May 2009; **76**: 227-233

47. Uthman I, Hajj-Ali RA. Arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2001; **20(4)** ;145-8.
48. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with Familial Mediterranean Fever *Arthritis Rheum.* 1991;**34(8)**:973-7
49. İnce E, Cakar N, tekin M, et al. Arthritis in children with Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2001; **20**:145-8.
50. Majeed HA, Rwasshdeh M. The clinical patterns of arthritis in children with Familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;**30(2)**:138-43
51. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial mediterranean fever in Turkey:Analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract* 2005; **59**:202-5.
52. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O et al A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int* 2005; **25**:442–6.
53. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer Y, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997; **27**:67–72.
54. Orbach H, Ben-Chetrit E: Familial Mediterranean fever a review and update. *Minerva Med* 2001; **92**:421-30.
55. Majeed HA, Al-Koudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2000; **30**:138-43.
56. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; **21**:1708–1709.
57. Adam Mor, M.D., Rivka Gal, M.D., And Avi Livneh, M.D. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol.* 2003; **98(12)** :2594-2604.

58. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000; **14(3)**:477-498.
59. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations of familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993; **9**:301-02.
60. Ozdogan H, Arisoy N. ve ark. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; **24(2)**:323-7.
61. Sachs D, Langevitz P, Morag B, et al. Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever. *Br J Rheumatol* 1987; **26**:139-41.
62. Pras M, Langevitz P, Livneh A, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. In: Ansell NM, Bacon PA, Lie JT, eds. The vasculitides: Science and practice. *Chapman & Hall Medical* 1996:412-6.
63. Glikson M, Galun E, Schlezinger M, et al. Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever. A report of two cases and review of the literature. *J Rheum* 1989; **16**:536-9.
64. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, et al. Polyarteritis nodosa in patients with familial Mediterranean fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 2001; **30**:281-7.
65. Akar S, Goktay Y, Akinci B et al. A case of familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa complicated by spontaneous perirenal and subcapsular hepatic hemorrhage requiring multiple arterial embolizations. *Rheumatol Int* 2005; **25**:60-64.
66. Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1748-1757.
67. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1284-1291.
68. Grateau G: The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Curr Opin in Rheum* 2000; **12**:61-64.
69. Westermark, P. Aspects on human amyloid forms and their fibril polypeptides. *FEBS J* (2005); **272(23)**:5942-5949.
70. Ben-Chetrit E. FMF and renal AA amyloidosis. Phenotypegenotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003;**16**:431- 434.

71. Hoffman Hm, Mueller JI, Broide Dh, *et al*: Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes FCAS and MWS. *Nat Genet* 2001;29:301–305.
72. Mcdermott Mf, Aksentjevich I, Galon J, *et al*: Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; **97**:133–144.
73. Hawkins P. Evaluation, significance and treatment of inflammation in the inherited periodic fever syndromes. *Clin Exp Rheum* 2000; **20 (Suppl 26)**:S66–S67.
74. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, *et al*: Identification of MEFV independent modifying genetic factors for FMF. *Am J Hum Genet* 2000; **67**:1136–1143.
75. Gershoni-Baruch R, Brik R, *et al*: The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with FMF. *Arthritis Rheum* 2003; **48**:1149–1155.
76. 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**:198–202.
77. Melikoglu M, Özdoğan H, Korkmaz C *et al*. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2000; **59**:910-913.
78. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, *et al*: Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with FMF. *J Rheumatol* 2000; **27**:1703–1707.
79. Shohat M, Magal N, Shohat T, *et al*: Phenotype-genotype correlation in FMF: Evidence for an association between M694V and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; **7**:287–292.
80. Akar E, Yalcinkaya F, Akar N: Is the A138G alteration of MEFV gene important for amyloidosis? *Hum Mutat* 2001; **17**:71.
81. Pras, M. Amyloidosis of familial Mediterranean fever and the MEFV gene. *Amyloid* 2000; **7**:289-95.

82. Haznedaroğlu S, Ozturk MA, Sancak B, Goker B, Onat AM, Bukan N, Ertenli I, Kiraz S, Calguneri M. Serum IL 17 and 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2005; **23(38)**:77-80.
83. Livneh A, Langevitz P, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; **26**:612–627.
84. Gillmore JD, Lovat LB, Presey MR, et al. Amyloid load and outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; **358**:24–9.
85. Konstantopoulos K, Michael S, Kanta A, Pecheux C, Grateau J, Helioti H, Stathakis C. Renal amyloidosis as a first manifestation of familial Mediterranean fever. *Scand J Rheumatol* 2000; **29(2)**:129-130.
86. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hasin Y, Chajek-Shaul T: Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2000; **59**: 836-8.
87. Mulley J, Saar K, Hewitt G *et al.*: Genelocalization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13. *Am J Hum Genet* 1998; **62**: 884-9.
88. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; **16**:443-69.
89. Muckle TJ, Wellsm Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962; **31**:235–248.
90. Stojanov, S, Kastner, DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; **17**:586-602.
91. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, Pelkonen P, Chevrant-Breton J, Ansell BM A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; **66**:57–68.
92. H. Yeon, N. Lindor, J. Seidman, C. Seidman. Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, and Acne Syndrome Maps to Chromosome 15q. *The American Journal of Human Genetics*, 2000; **66(4)**:1443-1448

93. Zemer D, Pras M. ve ark. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of FMF. *N Eng J Med* 1986; **314** :101-5.
94. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine* 2006; **73**:672-8.
95. Colchicine Update: 2008
96. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1974; **81**: 792-94.
97. Lidar, M., Scherrmann, J.M., Shinar, Y., Chetrit, A., Niel, E., Gershoni-Baruch, R., et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum* 2004; **33(4)**:273-282.
98. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; **37**:1804–1811
99. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; **291**:932-934.
100. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol* 2003; **30**:2620–2623
101. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 2002; **20**:S43–S44
102. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991;**173**:699–703.
103. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicineresistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1997; **36**:1005–1008.

104. Tunca M, Akar S, Soy Turk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H, Gonen O, Gallimore JR, Hawkins PN, Tankurt E. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: a double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2004; **22**:S37–S40.
105. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA. The efficacy of interferon-alpha in a patient with resistant familial Mediterranean fever complicated by polyarteritis nodosa. *Intern Med* 2004; **43**:612–614.
106. Keven K, Sengul S, Kutlay S. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc* 2004; **36**(9):2632-4
107. Altıparmak MR, Pamuk ON, Ataman R, Serdengeçti K. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in familial Mediterranean fever amyloidosis patients with end-stage renal failure: a single-centre experience from Turkey. *Nephron Clin Pract* 2004; **98**(4):c119-23.
108. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996; **155**:540–544
109. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; **53**:453–462
110. Yalcinkaya F, Cakar N, Mısırlıoğlu M, Tumer N, Akar N, Tekin M, Tastan H, Kocak H, Ozkaya N, Elhan AH: 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.
111. Tekin M, Yalcinkaya F, Cakar N, Akar N, Mısırlıoğlu M, Tastan H, Tumer N: MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000; **57**:430-34.
112. Sayhan N, Ozdogan H, Kasapcopur O, Melikoğlu M, Altıparmak MR, Tunc R, Yazıcı H, Sonmez M, Tuzuner N, Ereğ E, Arısoy N: MEFV gene analysis in familial Mediterranean fever patients from Turkey: prognostic

value of M694V homozygous phenotype . *Clin Exp Rheumatol*
2000;**18**:286.