

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BÖLGEMİZDEKİ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE TAKİP
EDİLEN ÇOCUK HASTALARIN SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Niyazi DİRİ

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Celalettin KOŞAN**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2010**

İÇİNDEKİLER

**Sayfa
No**

İÇİNDEKİLERİİ

ONAY SAYFASIiii

TEŞEKKÜRiv

ÖZETv

ABSTRACTVi

KISALTIMA VE SİMGELER DİZİNİvii

TABLolar DİZİNİviii

ŞEKİLLER DİZİNİix

GİRİŞ ve AMAÇ1

GENEL BİLGİLER.....2

Tanım.....2

AAA epidemiyolojisi.....3

Genetik geçiş3

Patogenez.....4

Klinik bulgular.....5

Ateş6

Karın ağrısı6

Eklemler bulguları.....7

Göğüs ağrısı8

Erizipel benzeri eritem.....8

Skrotal tutulum8

Kas bulguları8

Vaskulit.....8

Nörolojik tutulum.....9

Pelvik tutulum9

Amiloidoz.....9

Laboratuvar bulguları10

Sitokinler10

Tanı12

Hastalık ağırlık skorlaması.....15

Ayırıcı tanı15

Hiper IgD sendromu16

TRAPS-TNF-reseptörü ilişkili sendrom	16
Muckle-Wells Sendromu	17
Ailesel soğuk ürtiker sendromu	17
CINCA-Kronik infantil nörolojik kutanöz artropati sendromu.....	17
PAPA-Piyojenik ateş, piyoderma gangrenozum, akne sendromu	17
PFAPA-Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit	17
Genetik tanı	18
Tedavi	18
GEREÇ ve YÖNTEM	21
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	49
SONUÇLAR	63
KAYNAKLAR.....	65
EK-1	74
EK-2.....	75

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 27.04.2009 tarih ve 218 sayılı yazısı ile "Bölgemizdeki Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı ile Takip Edilen Çocuk Hastaların Sonuçlarının Değerlendirilmesi" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Niyazi DİRİ tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 13.03.2009 tarihli ve 2 sayılı oturumunda 59 karar numarası ile ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 28.04.2009 tarih ve 3 sayılı oturumunda 17 sayılı karar numarası ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'na iletilmiştir.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini aktaran değerli hocam tez danışmanım Doç. Dr. Celalettin Koşan'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca klinik yaklaşımlarından bilgi, ve deneyimlerinden faydalandığım, eğitime katkıda bulunan değerli hocalarıma, asistanlığım boyunca tecrübe ve deneyimlerinden faydalandığım değerli anabilim dalı başkanı hocam Prof. Dr. Cahit Karakelloğlu'na, Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, tıp fakültesi öğrenciliğimden itibaren arkadaşlığı ve samimi aile dostluğu ile her zaman yanımda hissettiğim ve tez çalışmamda da her zaman yardım ve desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Yener Aydın'a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman kendilerinden güç ve destek aldığım, bugünlere gelmemde özveri ve emekleri olan aileme, kızlarıma ve eşime şükranlarımı sunarım.

Dr. Niyazi DİRİ

ÖZET

Ailevi akdeniz ateşi (AAA), karın, göğüs ve eklem ağrılarında ateşin eşlik ettiği akut atak şeklindeki çeşitli serözit formlarıyla karakterize, tekrarlayıcı nitelikte otozomal resesif geçişli bir inflamatuvar hastalıktır. 1997'de 16. kromozomun kısa kolunda AAA'ne sebep olan gen tespit edildi. Bu genin pirin adlı proteini kodladığı saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda AAA hastalığının klinik bulgularının aynı etnik gruplar içinde değişik coğrafyalarda farklılık gösterdiği ve etnik gruplar arasında da bir takım farklılıklar gösterdiği belirtilmiştir. Biz de Erzurum bölgesinde yaşayan AAA tanısı alan hastaların klinik bulgularının karakteristiklerini dokümente etmeyi, mutasyonlar ile arasındaki korelasyonu belirlemeyi ve hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulgularının diğer etnik gruplar ve diğer bölgeler ile karşılaştırılmasını planladık.

Erzurum bölgesinde yaşayan AAA tanısı alan 197 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda 11 AAA geni çalışıldı. Hastaların tanısı Livneh ve ark.(70) tarafından belirlenen tanı kriterlerine göre konuldu. Hastalık ağırlık skorlaması Pras ve ark. tarafından hazırlanan skorlama ile belirlendi.

Hastaların 100'ü kız, 97'si erkek idi. Bölgemizde en sık görülen mutasyon M694V idi (%51,7). Bunu sırası ile V726A (%17,6), M680I (%17,3), E148Q (%5,88), R761H (%5,88) mutasyonları izlemekte idi. I692del, M695R, F479L mutasyonlarına hiç rastlanmadı. R761H mutasyonu diğer bölgelere göre daha sık iken M694I mutasyonu daha seyrek tespit edildi. Hastalarımızda en sık görülen klinik bulgu % 90,1 oranı ile karın ağrısı iken, ikinci sıklıkta %82,2 oranı ile ateş yakınması oldu. Bunun yanı sıra hastaların % 57,9'unda artralji yakınması, %17,9'unda artrit, %25,9'unda göğüs ağrısı, %11,7'sinde erizipel benzeri eritem tespit edildi. Hastalık şiddet skorlamasına göre en yüksek hastalık şiddet skoru M694V homozigot bireylerde tespit edildi. E148Q mutasyonu daha hafif seyirli ve klinik açıdan daha siliik bulgulara sahip idi. Hepatosplenomegali M694V mutasyonu taşıyan hastalarda daha sık görülmekte idi. Artrit oranı en yüksek grup M694V homozigot hastalar idi. Amiloidoz 2 hastada tespit edildi. Her iki hastada da M694V mutasyonu taşıyıcılığı söz konusu idi. Bölgemizdeki hastalarda ateş yakınması diğer bölgelere göre daha az görülüyordu. En sık semptom karın ağrısı idi. Çalışma grubumuzdaki hastaların 11'i apendektomi operasyonu geçirmişti. Bu hastalardaki allellerin frekansları değerlendirildiğinde M694V mutasyonunu heterozigot, homozigot veya birleşik heterozigot olarak taşıyan hasta sayısı 7 idi.

Sonuç olarak, bölgemizde tespit edilen hasta popülasyonunda ateş yakınması daha az sıklıkta idi. M694V mutasyonu en sık görülen mutasyon olup, hastalık şiddeti ile arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Amiloidoz riski açısından daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte, gerek şiddet skoru yüksekliği, gerekse atak sıklık ve tedavi gereksinimindeki yüksek oranlar M694V mutasyonu taşıyan bireylerin amiloidoz riski nedeni ile daha dikkatli takip edilmesini gerektirmektedir.

Anahtar Kelime: Ailevi Akdeniz Ateşi, Fenotip-genotip Korelasyon, Mutasyon frekansı

ABSTRACT

Familial mediterranean fever (FMF) is a recurrent autosomal recessively inherited inflammatory disease which is characterized by various serositis forms such as acute attacks with stomach, chest and arthrosis aches accompanied by fever. In 1997, a gene, which is causing to FMF, is found at the short part of the 16th chromosome. It is determined that, this gene codes a protein named as Pirin.

In previous Works, it is recorded that clinical findings of FMF differentiates in same ethnic groups living in different geographies and also in different ethnic groups. In this regard, we planned to document the characteristics of clinical findings of the patients with FMF in Erzurum region, to determine the correlation between mutations and clinical outcomes and to compare these findings of our patients with other ethnic groups and other regions.

197 FMF patients living in Erzurum region are covered in the study. 11 FMF gene is studied in patients. The diagnosis is given regarding diagnosis criterias determined by Livneh and his friends. Disease weight scoring is determined with the scoring prepared by Pras and his friends.

100 patients were female and 97 patients were male. The most frequently observed mutation was M694V(%51.7). this was respectively followed by V726A(%17.6), M680I(%17.3), E148Q(%5.88), R761H(%5.88) mutations. I692del, M695R, F479L mutations have never been observed. It is observed that R761H mutation is more frequent and M694I mutation is less frequent than other regions. The most frequently observed clinical outcome was stomachache (%90.1) and the secondly was fever (%82.2). In addition, following disorders are determined in our patients that arthralgia (%57.9), arthritis (%17.9), chest ache (%25.9), erythema similar to erysipelas (%11.7). Highest severity score(en yüksek şiddet skoru) according to disease severity scoring is found in M694V homozygous individuals. M694V transporting was increasing th severity score. E148Q mutation gave less clear outcomes and was mild form of the disease. Hepatosplenomegaly is most frequently observed in patients having M694V mutation. Group of highest arthritis ratio was M694 homozygous patients. Amiloidosis is detected in two patients. Both patient were M694 mutation carriers. Fever problem is less in our region than other regions. The most frequent symptom was stomachache. 11 of patients in our study

group have had a appendectomy operation before. The result of the evaluation of the allele frequencies of these patients indicates that there were seven patient who had heterozygous, homozygous or combined heterozygous M694V mutation.

As a result, fever was less frequent in the patient population of our region. M694V mutation was the most frequently observed mutation and there is a positive correlation between the severity of the disease and the frequency of this mutation. There is a high need for detailed studies in terms of amyloidosis risk. However, both highness of severity scores and high ratios in attack frequency and treatment necessity makes cautiously observing individuals carrying M694V mutation necessary, due to the amyloidosis risk.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, Phenotype-Genotype Correlations, Mutation frequency

KISALTMALAR VE SİMGELER

AAA	:	Ailevi Akdeniz Ateşi
MEFV	:	Mediterranean fever
TNF	:	Tümör nekrotizan faktör
IL	:	İnterlökin
HSP	:	Henoch-Schönlein Purpurası
PAN	:	Poliarteritis Nodosa
CRP	:	C-Reaktif protein
TNF- α	:	Tümör nekroz faktörü α
ESR	:	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
CINCA	:	Kronik infantil nörolojik kütenez artropati sendromu
PAPA	:	Piyojenik ateş, piyoderma gangrenozum, akne sendromu
PFAPA	:	Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit
HIDS	:	Hiper IgD sendromu
TRAPS	:	TNF reseptörü ilişkili sendrom

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	SAYFA
Tablo 1. Ailesel Akdeniz Ateşinde Sitokinler	11
Tablo 2. Tel-Hashomer AAA Tanı Kriterleri	12
Tablo 3. Livneh ve arkadaşlarının AAA tanı kriterleri	13
Tablo 4. Tipik AAA ataklarının özellikleri	14
Tablo 5. Tipik olmayan AAA ataklarının özellikleri	14
Tablo 6. Pras ve ark. tarafından belirlenen hastalık ağırlık skorlaması	15
Tablo 7. Yaş Dağılımı	24
Tablo 8. FMF hastalarının klinik bulguları	25
Tablo 9. Hastaların atak sıklığına göre dağılımı	26
Tablo 10. Nöbet sürelerine göre hastaların dağılımı	27
Tablo 11. Şiddet skorlamasına göre hastaların dağılımı	27
Tablo 12. Mutasyon taşıyan hastaların dağılımı	29
Tablo 13. Cinsiyetlere göre mutasyon tiplerinin dağılımı	30
Tablo 14. M694V mutasyonu taşıyan hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi	32
Tablo 15. M680I mutasyonu taşıyan hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi	33
Tablo 16. V726A mutasyonu taşıyan hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi	34
Tablo 17. E148Q mutasyonu taşıyan hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi	35
Tablo 18. R761H mutasyonu taşıyan hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi	36
Tablo 19. Apendektomi operasyonu yapılan hasta sayısı	37
Tablo 20. Mutasyon tipleri ile tedavi öncesi atak sıklıkları arasındaki ilişki	38
Tablo 21. Mutasyon tipleri ile tedavi sonrası atak sıklıkları arasındaki ilişki	38
Tablo 22. Mutasyon tipleri ile tedavi öncesi nöbet süreleri arasındaki ilişki	39
Tablo 23. Mutasyon tipleri ile tedavi sonrası nöbet süreleri arasındaki ilişki	40
Tablo 24. Mutasyon tiplerine göre şiddet skorlaması	40
Tablo 25. M694V Mutasyonu ile diğer mutasyonların şiddet skorlamalarının değerlendirilmesi	41
Tablo 26. Hastalığın şiddet skoru ile mutasyon tipleri arasındaki ilişki	42
Tablo 27. M694V ile diğer mutasyonların şiddet skorlamasının karşılaştırılması	43
Tablo 28. Kolşisin tedavisine yanıt ile mutasyon tipleri arasındaki ilişki	43
Tablo 29. Kolşisin tedavisine yanıtın M694V mutasyonu ile diğer mutasyonlar arasındaki ilişkisi	44
Tablo 30. Hastaların kolşisin doz dağılımı	44
Tablo 31. Ortalama kolşisin dozları	45

Tablo 32. Mutasyon tipleri ile hepatosplenomegali arasındaki ilişki	46
Tablo 33. M694V mutasyonu ile diğer mutasyonların hepatosplenomegali sıklığı	46
Tablo 34. Mutasyon tipleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

1. Şekil 1. Yaş dağılımları

23

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ağrılı ataklarla karakterize, ateş, karın ağrısı, artrit ve plörezinin eşlik ettiği başlıca Yahudi, Ermeni, Arap ve Türk kökenlilerde görülen otozomal resesif geçişli inflamatuvar bir hastalıktır (1). AAA daha çok Akdeniz kökenli topluluklarda olmak üzere özellikle Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermenilerde görülür (2). Günümüzde bilinen herediter periyodik ateş sendromlarının en yaygın ve en iyi tanımlanmış olanıdır.

Bu çalışmada AAA tanısı alan ve Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen AAA hastalarının gen mutasyonu sıklığı, mutasyonlar ile semptomlar arasındaki korelasyon, atak anında ve atak arası dönemde akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi, eşlik eden klinik bulguların hastaların taşıdıkları mutasyon allelleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi, klinik bulgularının sıklık sırasına göre ortaya konulması, atak özelliklerinin tanımlanması, ortalama atak sıklıklarının belirlenmesi planlanmıştır. Mimouni ve ark. (3) tarafından 382 AAA tanılı hastada yapılan çalışmada Kuzey Afrikalı Yahudilerde yıllık ortalama sıklığı $13,6\pm 12,2$, diğer Yahudilerde yıllık ortalama atak sıklığı $12,9\pm 11,3$, Amerikada yaşayan Ermenilerde ortalama $5,2\pm 8,7$, Erivan da yaşayan Ermenilerde ise ortalama $30,8\pm 25,9$ olarak belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre klinik bulgular ve hastalığın seyri muhtemelen ırklara ve coğrafi lokalizasyona göre az çok değişmektedir. Amacımız farklı bir coğrafyada ve yüksek rakımda yaşayan hasta popülasyonumuzun klinik karakteristiklerini ortaya koymak ve diğer bölge ve ırklardan farklı yönleri olup olmadığını incelemektir. Yine bölgemizde AAA tanısı alarak takibe alınan hastaların taşıdığı mutant allellerin dağılımının diğer bölge ve ırklar ile karşılaştırılması, bölgeler ve etnik grupların taşıdığı mutasyonlar arasında semptomlar açısından farklılık olup olmadığının değerlendirilmesi, mutasyonlar ile hastalık şiddeti ve tedaviye yanıt açısından bölgeler ve etnik gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığının tespit edilmesi, elde edilen sonuçların diğer etnik grupların sonuçları ile kıyaslandığında anlamlı farklılık varsa ortaya konulması amaçlanmıştır.

Ayrıca hastalarda gelişebilecek komplikasyonların açısından hasta ve hasta yakınlarının bilgilendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.1. Tanım

Ailevi Akdeniz ateşi düzensiz aralıklarla tekrarlayan ve amiloidoza yol açabilen kısa, akut, kendini sınırlayan ateş ve poliserozit ataklarıyla karakterize olan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (4).

İlk defa 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından "*Unusual paroxysmal syndrome*" olarak tanımlanan hastalık sonraları "*Recurrent polyserositis*" , "*Recurrent hereditary polyserositis*" gibi çeşitli adlarla tanımlanmış, daha sonra İsraili araştırmacılar tarafından ayrıntılı olarak tanımlanarak, "*Familial Mediterranean fever*" adını almıştır (5,6).

AAA Akdeniz çevresi ülkelerde Türk, Ermeni, Arap ve Sefardik Yahudilerinde sıkça görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Sorumlu gen *Mediterranean fever geni* (MEFV) ilk defa 1992 yılında tanımlanmış ve 1997 yılında klonlanmıştır. Gen 16. kromozomun kısa kolunda lokalizedir (16p 13,3) (8). MEFV geni 781 aminoasitten oluşan pirin ya da marenostin adı verilen proteini kodlamaktadır. Pirin proteinin AAA atakları sırasında inflamasyon yerinde nörofillerin aktive edilmesi ve inflamasyonun inhibe edilmesinde rol aldığı belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda AAA olan hastalarda M694V, M694I, M680I ve V726A nokta mutasyonlarının toplam mutasyonların %85'ini oluşturduğu görülmüştür (7,8).

AAA klinik olarak dönem dönem tekrarlayan 38-40 dereceye varan ateş, peritonit, plevrit, özellikle diz, bilek ve dirsekleri tutan akut sinovit ile 1-3 gün devam eden ve semptomsuz dönemler içeren bir hastalıktır. Hastalıkta AA tipi amiloidoz gelişmesine bağlı, son dönem böbrek yetmezliği oluşabilmektedir. Profilaktik kolşisin tedavisi, semptomları, inflamasyonu ve amiloidoz gelişimini sınırlamaktadır (7, 5,14,15).

2.2. AAA Epidemiyolojisi

AAA hastalığı özellikle Doğu Akdenize kıyısı olan ülkelerde Türk, Yahudi, Ermeni ve Arap popülasyonunda sık görülür. Bu etnik gruplar içinde de Kuzey Afrikalı Sefardik (Endülüs-İspanya) Yahudilerinde sık gözlenirken, Aşkenazi Yahudilerinde nadirdir. Günümüzde Yunanistan, İtalya gibi güney doğu Avrupa ülkelerinde, Almanya, Polonya, Avustralya gibi orta Avrupa ülkelerinde hatta uzakdoğu ülkelerinden Japonya'da AAA hastaları bildirilmiştir (16). Türkiye'de ülke genelinde yaygın olmakla birlikte, ilk veriler AAA hastalarının çoğunun Orta Anadolu kökenli olduğunu düşündürmekte ancak son çalışmalar Doğu ve Kuzey Anadolu kökenli hasta yoğunluğunun daha fazla olduğunu göstermektedir (17). Sefardik Yahudilerinde AAA prevalansı 1/250-1/1000 arasında değişmektedir. Türkiye'de AAA tanısı alan hasta prevalansı 1/1073'dir (18). AAA her iki cinsiyeti eşit oranda etkilemekle olup erkek cinsiyette daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (5,14,19).

2.3. Genetik geçiş

AAA otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ülkemizde görülme sıklığı 1/1073 olarak bilinmektedir (18). Taşıyıcılık oranı ise %15-34 oranında tespit edilmiştir (17,20). MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda 16p13.3 olarak tanımlanmıştır. DNA PCR yöntemi ile periferik kandaki lenfositlerden izole edilmiştir (21,22). 1997 yılında klonlanan gen *mediterranean fever geni* (MEFV) olarak adlandırılmış olup, *RoRet gen* ailesinin üyesidir, MEFV geni 10 kb uzunluğunda ve 10 eksonlu olup 781 aminoasitli protein olan ve myeloid hücrelerde gösterilen *pyrin* veya *marenostrin* denen proteini kodlar (7,8).

Yapılan çalışmalarda 80'den fazla mutasyon tespit edilmiş olup, 5 mutasyon (M694V, V726A, M680I, M694I, E148Q) AAA'li hastaların 2/3'ünden fazlasında tespit edilmiştir (23). En sık rastlanan mutasyon olan M694V, vakaların %20-67'sinde gösterilmiş olup, homozigot olması durumunda hastalık ağırlığında ve amiloidoz insidansında artışa neden olabileceği belirtilmektedir (23). V726A mutasyonu hastaların %7-35'inde bulunur ve düşük amiloidoz insidansı ve hafif seyir ile ilişkilidir. E148Q mutasyonu en az penetran fenotip olup, bu mutasyonu taşıyanlarda hafif hastalık formu görülür. Bu bulgular, farklı mutasyonların fenotipik farklılığa neden olduğunu göstermektedir (8,22-25).

2.4. Patogenez

AAA'nin akut ataklarının kesin patogenezi bilinmemektedir. AAA'li hastalarda ataklar sırasında serum interferon-gama, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6 ve dolaşan lökositlerdeki IL-8 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin arttığı görülmüştür (26). AAA'nin tam aydınlatılmayan patogenezinde sitokin yapımının da rol aldığını düşündüren veriler vardır. Tümör nekroz faktör (TNF) infeksiyon, doku hasarlanması ve inflamasyonun ilk aracısıdır. Nötrofilleri aktive eder ve onların yapışma, birikme aktivitelerini etkiler. Endotel hücrelerine lökositlerin yapışmasını ve geçirgenliği artırır (27,28).

TNF birçok akut faz proteini için güçlü uyarıcı etkiye sahiptir. Bu nedenle AAA'ndeki inflamasyonda ve ortaya çıkan klinik bulgularda TNF'nin etkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Serum TNF düzeyindeki yükselme, lökosit sayısı, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve fibrinojen gibi diğer akut faz reaktanları ile pozitif korelasyon göstermektedir. AAA hastalarının atak dönemlerinde serumda yüksek bulunan TNF düzeylerinin klinik ve laboratuvar bulgularının birçoğundan sorumlu olabileceği belirtilmiştir.

Bir başka hipotezde AAA'nin inflamasyon mediatörlerinin biyosentezinde görevli bir protein olan lipokortin bozukluğuna bağlı olarak geliştiği ya da C1 esteraz inhibitör defekti ile ortaya çıkan kalıtsal anjioödem benzeri inflamasyon yanıtını düzenleyen bir inhibitörü kodlayan genin defekti sonucu ortaya çıktığı iddia edilmiştir (29).

Matzner ve ark. (30) AAA'nin peritoneal sıvı ve eklemlerde C5a inhibitör aktivitesinin yetersizliği sonucu ortaya çıktığını bildirmişlerdir. C5a, kompleman kaynaklı önemli bir inflamatuvar mediyatördür ve nötrofiller için güçlü bir kemotaktik ajandır. Normal şartlarda C5a inhibitör proteini sinoviyal sıvı ve periton boşluğundaki fibroblastlarca üretilir ve fizyolojik olarak buraya sızmış olan az miktardaki C5a'yı nötralize ederek, uygunsuz bir inflamasyonu engeller. Bu hipoteze göre, AAA'li hastalarda *pyrin/marenostrin* disfonksiyonuna bağlı olarak, C5a inhibitör yetersizliği sonucu C5a dolanımı artmakta ve akut ataklar ortaya çıkmaktadır. Bu teori daha az göz önünde olmakla birlikte, AAA'nin tekrarlayıcı karakterini açıklamaktadır. Hastalığın patogenezi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (31-33).

MEFV geni, 781 aminoasitli bir protein olan, esas olarak myeloid ve monositik hücrelerden salınan pyrini kodlar. Normal pyrin molekülü, C5a inhibitör düzeylerini yüksek tutarak, nonspesifik inflamatuvar yanıtları baskılayabilmektedir. MEFV genindeki mutasyonlara bağlı pyrin disfonksiyonunda C5a inhibitör düzeyleri düşmekte, nonspesifik bir faktörün başlattığı inflamasyon dizginlenememekte ve klasik bir AAA atağı gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda AAA'li hastaların peritoneal ve sinoviyal sıvılarında C5a inhibitör yetersizliği (inaktive edici enzim) saptanmıştır (34).

2.5. Klinik Bulgular

AAA tanılı hastalarda genellikle semptomlar hayatın birinci dekadında ortaya çıkar. Hastaların çoğunda semptomlar düzensiz aralıklarla gelir, birkaç saatle 5 gün arasında değişen periyodik epizodlar bulunur. Tipik akut epizod ateş, abdominal ağrı, peritonit, artrit veya artralji ve göğüs ağrısından birini veya bir kaçını içerir. Tipik klinik belirtilerin sıklığı toplumlara ve ırklara bağlı olarak değişebilmektedir. Yaygın klinik belirtiler Yahudilerde ateş ve abdominal ağrı başta olmak üzere artrit, erizipel benzeri eritem ve plörit iken Ermeni toplumunda plörit, artritten daha sık görülmektedir (117, 5). Türkiye'de yapılan çalışmalarda abdominal ağrı en yaygın semptom olarak görülmüştür. Bunu ateş, artrit, plörit ve erizipel benzeri eritem izlemektedir (17,35).

Klinik bulgular, AAA'li hastaların yaklaşık %65`inde 5 yaşından önce ve %90`ında 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. 40 yaşından sonra belirtilerin ortaya çıkması nadirdir. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı ise 4-5 yaş olup bu özelliği ile aslında bir çocukluk çağı hastalığıdır. Akut atakların sıklığını egzersiz, duygusal stres, enfeksiyon, adet dönemi ve cerrahi girişim arttırabilmektedir. Tipik ataklar 1-4 gün arasında sürmekte, ateşle beraber karın ağrısı (%90), artrit veya artralji (%85) ve göğüs ağrısından (%20) bir veya daha fazlasının eşlik ettiği görülmektedir. Atakların süre ve sıklığı kişiden kişiye belirgin farklılık göstermekle beraber, 12 saatle 1 hafta arasında sürmektedir. Ataklar çoğunlukla bir ön bulgu vermeden başlamaktadır (31).

Daha önce çok sayıda atak olmasına rağmen tanı koymak güç olabilir. Çünkü pekçok hastalık tekrarlayan karın ağrısı ve ateş ile seyredebilir. Peritonit peristaltizmi azalttığından hastalar diareden çok konstipasyondan şikayet ederler (9,36,37).

AAA'li hastaların 2 farklı fenotipi vardır;

Fenotip 1: AAA hastalarının büyük bir çoğunluğunda ateş, karın ağrısı ve inflamasyon atakları gibi semptomlar gözlemlendikten sonra renal amiloid gelişimi görülmektedir. Bu tip hastalar fenotip 1 olarak gruplandırılmaktadır.

Fenotip 2: Bazı vakalarda AAA semptomları ortaya çıkmadan ileri yaşlarda (13-15 yaş) renal amiloid geliştiği gözlenmektedir. Fenotip II olarak gruplandırılan bu hastalarda renal amiloidoz oluşana kadar hastalık asemptomatiktir (13,14).

Çocuklarda hastalık, kız-erkek her iki cinste eşit olmasına rağmen; Bazı çalışmalarda Erkek:Kadın oranı erkekler lehine olup 1,2:1 olarak rapor edilmiştir. Bunun nedeninin hastalık fenotipinin kadınlardaki eksik penetransı ya da MEFV'nin iki alelinde de mutasyon taşıyan kız zigotlardaki artmış embriyonik ölümden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (9).

AAA olan hastaların klinik bulguları ve bulguların özellikleri aşağıda özetlenmiştir.

2.5.1. Ateş: Hastalığın en tipik bulgularından biridir. Nadiren hastada tek semptom olarak da karşımıza çıkabilir (6). Ateş genellikle 38-40 °C' ye kadar yükselebilir (38). Birkaç saatten 4 güne kadar yüksek kalabilmesine rağmen genellikle 24 saatte düşer. Kolşisin kullanan hastalarda nöbetlerin ateş boyutu yaşanmayabilir (39,40).

2.5.2. Karın ağrısı: AAA hastalarının sık görülen semptomlarından birisi olup hastaların %95'inde görülür. Karın ağrısı atağı yaklaşık olarak 1-3 gün devam eder ve kendiliğinden geriler. Klinik bulgular akut batın ile karışabilir ve hastaların %30-40'ı gereksiz yere apendektomi ve laparotomiye maruz kalmaktadır (6,38). Karın ağrısı bir kadrana lokalize veya tüm kadrarlarda olabilir ve şiddeti hafif şişkinlik hissinden ağır peritonit semptomlarına kadar değişiklik gösterir. Hastanın muayenesinde rebound, hassasiyet, karın kaslarında tahta karın rijiditesi ve karında distansiyon sık rastlanan bulgulardır. Akut inflamasyon sırasında peritonda oluşan nötrofilden zengin eksudanın organize olması fibroz adezyonlara bu da nadiren mekanik ileus oluşumuna neden olabilir. Bazı hastalarda subileus bazılarında asit oluşumu ve AAA'li bazı kadın hastalardaki sterilite bu durumla açıklanabilir. Hastaların geçmişinde genellikle steril inflame peritonit dışında negatif olarak sonuçlanmış apendektomi, eksploratis

laparotomi ve laparoskopi hikayesi bulunur. Elektif apendektomi, diğer akut peritonit nedenlerinin dışlanmasında rol oynamamakla birlikte peritoneal yapışıklık ve fibrotik bantlara neden olabilmektedir. Hastalarda peritonit barsak peristaltizmini azalttığı için diyareden çok konstipasyona neden olmaktadır.

Karın ağrısı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık olmasına rağmen AAA hastalarının şikayetlerinin 20 yaşından önce başlaması nedeniyle hastayı ilk değerlendiren doktorlar genellikle akut apandisit düşünmektedir. Ancak ateş ve ağrının kendiliğinden gerilemesi veya apendektomi sonrasında tekrarlaması diğer tanılara yöneltilmektedir (5,36,37). Atak sırasında opere edilen hastalarda peritonda hiperemi ve az miktarda polimorf nüveli lökositten zengin eksüda birikimi görülmektedir (41). Vakaların %30'unda splenomegali saptanmaktadır. Splenomegali inflamasyona sekonder ortaya çıkıp nadiren amiloid birikimine bağlı olabilir (5,6,19).

2.5.3. Eklem bulguları: Eklem bulguları AAA'nin önemli bir bulgusudur. Afrikada yaşayan Yahudilerin ataklarının %75'ine yakınında artrit, artralji görülmüştür (5). Bazı olgularda eklem bulguları hastalığın tek bulgusu olarak yıllarca devam edebilir. Çocuklarda AAA artriti, juvenil kronik artritinden sonra ikinci sıklıktadır. Eklem bulgularının sıklığı da etnik kökene göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu semptomların ortaya çıkışı minör travma ya da egzersizle presipite olabilmektedir (39,40). Çocuklarda eklem bulguları erişkinlerden daha siktir. Eklem yakınma ya da bulgularını içeren ataklar, hemen her zaman o atakta yalnızca bir eklem etkilenmesi şeklinde görülür. En sık tutulan eklemler alt ekstremitelerde de akut monoartrit görülebilir (5,42). Artrit, klinik bulgular arasında en uzun sürenidir, genellikle 1 haftada iyileşir. Hastaların %5'inde ise 1 aydan uzun süren kronik artrit gelişir. Bulgular 1 aya kadar uzayabilir. Artrit non-erozivdir ve sekel bırakmadan iyileşir (5,14,31). Hastalardan alınan sinovyal sıvı örneği bulanık, viskozitesi azalmış ve nötrofillerce zengindir. Gram boyama ve kültür sonuçları negatiftir (39). Artriti olan AAA hastalarında, hastalığın daha erken yaşta başladığı, erizipel benzeri eritem ve myaljinin daha sık görüldüğü ve vaskülitlerle birlikteliğin daha sık olduğu saptanmıştır (19).

2.5.4. Göğüs ağrısı: Hastaların %25-50'sinde tek taraflı plörit ve buna bağlı genellikle unilateral göğüs ağrısı oluşabilir. Çoğunlukla ateşle birlikte. Enfeksiyöz plöritten ani başlaması ve hızlı rezolüsyonlu olması ile ayırtedilebilir. Göğüs ağrısı atakları gösteren hastaların büyük bir bölümünde çekilen akciğer grafisinde plevral efüzyon saptanır. Sıvı toplanmasına bağlı akciğer sesleri azalabilir. Plevral efüzyon, atağın gerilemesi sonrası 48 saat içinde hızla geriler (43). Göğüs ağrısı etnik kökenler arasında farklılık gösterip, Türkler ve Ermenilerde Non-Ashkenazi Yahudilere göre daha sıktır (44). Ayrıca M694V homozigotluğu ile plörit arasında pozitif ilişki saptanmıştır (45). Perikardit hastaların %2'sinde görülür. Genellikle retrosternal ağrı şikayeti mevcuttur (19,27).

2.5.5. Erizipel benzeri eritem: Erizipel benzeri eritem, AAA'nin en karakteristik bulgularından biridir. Alt ekstremitelerde ve genellikle ayak bileği, ayak sırtı veya bacağın ekstansör yüzeyinde görülür. Lezyon sıcak, şiş ve ağrılı olup, 10-15 cm boyutlarında, erizipeli andırır tarzdadır ve ortalama 1-2 gün sürer. Ateş ve artritle beraber görülebilir. Daha az sıklıkla nodüler eritem veya nonspesifik makülopapüler döküntüler görülebilir (5). Hücrel histopatolojik incelemede ödem, dermiste hiperemi, polimorflardan zengin hücrel infiltrasyon görülür (41). Erizipel benzeri eritemin ayak bileğinde artriti olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır (45).

2.5.6. Skrotal tutulum: Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı olan hastaların %5'inde tek taraflı skrotal tutulum gözlenir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sıktır. 20 yaşından sonra nadiren görülür. Şişlik, kızarıklık, hassasiyet ile kendini belli eder. 12-24 saatte kendiliğinden geriler. Skrotal atak tek başına veya abdominal atakla beraber olabilir (46).

2.5.7. Kas Bulguları: AAA olan hastaların %20'sinde adale tutulumu ortaya çıkabilir. Ağrı sıklıkla alt ekstremitelerde uzun süreli ayakta kalma, egzersiz ile presipite olan kısa veya uzamış febril adale atakları şeklinde ortaya çıkar. Birkaç saatten bir güne kadar uzayabilir. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ile azalır. Uzamış febril miyaljiden farklı olarak hassasiyet ve fonksiyon kaybı daha azdır (6,47,48).

2.5.8. Vaskülit: AAA hastalarında vaskülit sıklığı artar. En sık Henoch-Schönlein purpurası (HSP) görülür. HSP geçiren hastalar iyi sorgulandığında birçoğunda AAA olduğu ortaya çıkmaktadır. Diğer sık görülen vaskülit tablosu

poliarteritis nodosa (PAN)'dır. Çocuk veya adolesan dönemlerinde ortaya çıkan PAN vakalarında AAA mutlaka sorgulanmalıdır (49-52).

2.5.9. Nörolojik Tutulum: AAA hastalarında nadiren nörolojik tutulum görülmektedir. En sık bulgusu baş ağrısıdır. Nadiren aseptik menenjit gelişen vakalar bildirmiştir (50,51).

2.5.10. Pelvik Tutulum: Kadın AAA hastalarında fertilité olumsuz olarak etkilenebilmektedir. Bunun nedeninin inflamasyona sekonder gelişen pelvik yapışıklıklar veya abdominal ataklar sonucunda gelişen düşükler olduğu sanılmaktadır (53,54).

2.5.11. Amiloidoz: Ailevi Akdeniz ateşinin en önemli komplikasyonu amilodozdur. Genellikle böbrekleri etkileyerek kronik böbrek yetersizliğine neden olmaktadır. Sekonder veya reaktif amiloidoz AA tipi amiloid birikimi ile oluşur (55). Tedavi edilmeyen hastaların %90'ında amilodoz gelişebilmektedir (56). Hastalığın prognozunu amiloid birikimi etkilemektedir. Amiloid birikiminin moleküler tabanı tam aydınlatılamamıştır (57). Kolşisin tedavisinin akut atak episodlarının sıklığını ve amiloid birikimini azalttığı gösterilmiştir (38,58). Homozigot M694V mutasyonu varlığında AAA hastalarında artrit, erizipel benzeri döküntü, amiloidoz ve yüksek doz kolşisin kullanım gerekliliğinde artış olduğu gösterilmiştir (59).

Amiloidoz terimi, dokular ve organlarda hücre dışı alanda suda erimeyen, fibröz amiloid proteinlerin birikimi sonucunda ortaya çıkan bir grup hastalığın tanımlanmasında kullanılmaktadır (60). Amiloidoz sıklığı etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. Sefardik Yahudiler ve Türklerde daha sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir. Tedavi edilmeyen çocukların yaklaşık 1/3 veya 1/2'sinde, erişkinlerin 3/4'ünde renal amiloidoz gelişmektedir (5).

Hastalık birbirini izleyen beş evrede gelişir;

1. Aseptomatik dönem
2. Proteinüri
3. Nefrotik dönem
4. Azotemik
5. Üremik dönem

Bu dönemlerin her biri birkaç yıl sürer (60). Gelişen böbrek yetmezliği nedeni ile böbrek transplantasyonu ihtiyacı doğabilmektedir. AAA'nde ölüm genellikle böbrek yetmezliği ve amiloidoza ikincil gelişen enfeksiyon, tromboembolizm ve üremi gibi komplikasyonlar sonucu oluşur. Amiloidozun böbrek dışı tutulumu olarak; ishal, malabsorbsiyon, karaciğer büyüklüğü, sarılık, karaciğer enzim yüksekliği, portal hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, ritm ve ileti bozuklukları sayılabilir (14,60).

Amiloidoz gelişiminin AAA semptom sıklığı ve şiddetinden bağımsız olarak geliştiği bilinmektedir (38). Etkilenen dokudan alınan biyopsilerde amiloid fibril proteinlerinin görülmesi ile tanı konur. Sıklıkla rektal mukoza, gingival doku, renal biyopsi ve abdominal yağ aspiratından alınan biyopsi örnekleri ile tanı konmaktadır. Amiloidoz gelişme riskini artıran faktörler; ırk, spesifik MEFV mutasyonu, amiloidoz aile hikayesi ve erkek cinsiyet olarak sayılabilir (14,19,55,60).

2.6. Laboratuvar bulguları:

AAA'li hastalar için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. AAA atakları esnasında nonspesifik bir akut faz yanıtı olur ve CRP, fibrinojen, serum amiloid A, α_2 -globulin, β -globulin düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı artar. Lökositoz olur. Bu testlerin tümü genel olarak nöbetler arasında normaldir. Bazı hastalardaki akut faz yanıtı daha siliik olarak ataklar arasında da görülebilir (14). Ataklar sırasında geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir (61).

2.6.1. Sitokinler

Adezyon molekülleri ve sitokinler, seröz zarların inflamasyonunda önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda AAA hastalarında atak ve atak dışı dönemlerde sitokin düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar bulunmuştur. Tablo 1'de bazı çalışmaların sonuçları gösterilmektedir. Çözünür IL-2 reseptörünün (sIL-2r) AAA'nde lokal inflamasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (62). Artmış sIL-2r düzeyleri nedeni ile hastalarda artmış lenfosit aktivasyonu olabileceği belirtilmiştir (63-65). Bu molekülün özellikle akut atakta arttığı saptanmıştır (66). Tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ateşe ve karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımına neden olur. AAA hastalarında yapılan çalışmalarda değişken seviyelerde TNF- α miktarları bildirilmiş, özellikle atak esnasında bu proteinin arttığı gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo1. Ailesel Akdeniz Ateşinde Sitokinler (68,69)

Yıl	Çalışma	Atak Dönemi	Asemptomatik Dönem
1980	Aderka D. Ve ark.	INF aktivitesi yok.	-
1988	Melamed A ve ark.	-	Periferik monositlerde IL-1 sentezi yüksek, IL-2 sentezi düşük.
1991	Schattner A ve ark.	PMNL TNF sentezi indüklenemiyor. (Artmış TNF sentezi)	PMNL TNF sentezi kontrollere benzer şekilde indüklenbiliyor.
1992	Rozenbaum M ve ark.	Monositlerde IL-1 sentezi indüklenemiyor. (Artmış IL-1 sentezi)	Monositlerde IL-1 sentezi kontrollere benzer şekilde indüklenbiliyor.
1993	Mege JL ve ark.	-	TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 düzeyleri kontrollere benzer.
1995	Drenth JP. Ve ark.	IL-6, TNF- α , sTNFr p55, IL-1ra düzeylerinde artış.IL-1 α , IL-1 α , IL-10 düzeyleri değişmiyor.	-
1996	Erken E. Ve ark.	sIL-2R düzeyinde artış.	-
1998	Kiraz S ve ark.	-	IL-6, IL-8, TNF- α , E-selektin, P-Selektin düzeyleri yeni tanılarda yüksek. Kolşisin tedavisi sonrası düzeyleri düşmekle beraber kontrollere göre yüksek.
1999	Direskeneli H ve ark.	ICAM-1, IL-8 düzeylerinde artış	ICAM-1 düzeyi kontrollere göre yüksek, IL-8 düzeyleri benzer.
1999	Gang N ve ark.	IL-6, sTNFr p55, sTNFr p75 düzeyinde artış. TNF- α , IL-1 α , IL-1ra düzeyleri değişmiyor	-
2002	Notarnicola C ve ark.	-	PMNL, TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-8 transkripsiyonu yüksek.MEFV genotipi ve kolşisin tedavisinin etkisi yok.
2003	Akçan Y ve ark.	IL-6 düzeyinde artış.	-
2003	Aypar E ve ark.	Intrasellüler sitokin boyamasında, INF- α pozitif PMNL hücre oranında artış. IL-4 pozitif PMNL hücre oranında değişiklik yok.	Intrasellüler sitokin boyanmasında, INF- α pozitif PMNL hücre oranında AAA hasta ve yakınlarında kontrollere göre artış.
2004	Öktem S ve ark.	IL-6 ve sIL-6R düzeyinde artış.	IL-6 ve sIL-6R düzeyleri AAA hasta ve yakınlarında kontrollere benzer.
2004	Musabak U ve ark.	sIL-2R, IL-10 düzeylerinde artış.	sIL-2R düzeyleri kontrollere göre yüksek.IL-10 düzeyleri kontrollere göre düşük.
2005	Köklü S ve ark.	INF- α düzeyinde artış.	INF- α düzeyi kontrollere göre yüksek
2005	Haznedaroğlu S ve Ark	IL17 ve IL18 düzeyinde artış	IL17 ve IL18 kontrollere göre yüksek
2006	Şimşek I. Ve ark.	IL-12, IL-18 düzeylerinde artış, IL-10 seviyeleri aynı	IL-12, IL-18 düzeylerinde artış mevcut ancak atak dönemi anlamlı yüksek, IL-10 seviyeleri aynı.
2006	Erken E. ve ark.	IL-10, IL-12 düzeyleri artmış	Kontrol grubuna göre IL-10 ve IL-12 seviyeleri artmış.IL-10 atak döneminde ataksız döneme göre anlamlı yüksek.
2007	Başar O. Ve ark.	sVEGFR-1 düzeylerinde artış	sVEGFR-1 düzeylerinde artış Atak dönemiyle arasında anlamlı fark yok.
2008	Rigante D. Ve ark.	MIF düzeylerinde artış	MIF düzeylerinde artış devam ediyor.
2007	Dizdar ve ark.	MIP düzeyleri atak döneminde remisyon ve kontrollere göre yüksek bulunmuş	-

INF: interferon, PMNL: polimorfonükleer lökosit, TNF: tümör nekroz faktör, IL: interlekin, sTNFr: çözünür tümör nekroz faktör reseptörü, IL-1 α : interlekin 1 reseptör antagonisti, ICAM: intrasellüler adezyon molekülü, MEFV: ailesel Akdeniz ateşi geni, AAA: Ailesel Akdeniz ateşi, sIL-6R: çözünür interlekin 6 reseptörü. sVEGFR-1: soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 MIP:macrophage inhibitory protein, MIF: macrophage migration inhibitory factor

2.7. Tanı

Ailevi Akdeniz ateşi için tanı koydurucu fizik muayene bulgusu ve özgün bir laboratuvar testi yoktur. Hastalık geninin tanımlanması tanıya yardımcı olmakla birlikte; esas olarak öykü, aile hikayesi, karakteristik klinik gidiş, diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve hastanın kolşisin tedavisine cevabı ile konmaktadır (67).

Akut ataklar esnasında, enflamasyonu gösteren akut faz reaktanları olan eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein, fibrinojen artar. Hastaların yarısında lökositoz görülebilir. Atakların kendiliğinden ve tamamen, kısa sürede düzelmesi tanı açısından önemlidir. MEFV gen mutasyonları tanıyı destekler, ancak tanı koydurucu bir kriter değildir (6,31,50,51,55). Genetik laboratuvarlarında genellikle en yaygın görülen 5-10 mutasyona bakılmaktadır ancak mutasyon analizi moleküler tanı açısından fazla tatminkar değildir. Çünkü klinik olarak kesin AAA olan hastaların AAA geni (MEFV) mutasyonları bakımından sadece %70'i homozigot veya bileşik heterozigot'tur. Geri kalanı heterozigottur veya teşhis edilebilir bir mutasyon yoktur. Öte yandan bazı etkilenmemiş bireylerde iki mutasyon vardır. Bu nedenle mutasyon analizi sadece, klinik tanıya yardım eden bir araçtır (47).

Sonuç olarak, tanı hala klinik verilere dayanmaktadır. Klinik tanı koymada Tel Hashomer ölçütleri kullanılmaktadır. Livneh ve Langevitz 1997'de bu ölçütleri detaylandırarak yeni kullanılan ölçütler geliştirmişlerdir (Tablo 2 ve 3) (67,70).

Tablo 2. Tel-Hashomer AAA Tanı Kriterleri (67). Kesin tanı: 2 major veya 1 major ve 2 minör Olası tanı: 1 major ve 1 minör

<p><u>Majör Kriterler:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Poliserözit ile giden tekrarlayan ateş atakları 2. Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz 3. Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt
<p><u>Minör Kriterler:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yineleyen ateşli ataklar 2. Erizipel benzeri döküntü 3. Birinci derecede akrabada AAA varlığı

Tablo 3. Livneh ve arkadaşlarının AAA tanı kriterleri (70). AAA tanısı için 1 major kriter veya 2 minör kriter, veya 1 minör ve 5 destekleyen kriter gereklidir.

Major kriterler:

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

1. Peritonit (generalize)
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Tek başına ateş
5. İnkomplet abdominal ataklar

Minör kriterler:

1. İnkomplet göğüs atakları
2. İnkomplet eklem atakları
3. Egzersize bağlı bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi cevap

Destekleyen kriterler:

1. Ailede AAA öyküsü
2. Uygun etnik köken
3. Yirmi yaş öncesi başlama
4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak
5. Kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası bulgusuz dönem
7. Lökosit, ESR (Eritrosit Sedimentasyon Hızı), serum amiloid A, fibrinojen düzeylerinden bir veya daha fazlasında patolojik sonuçlar ile seyreden geçici enflamatuvar yanıt.
8. Aralıklı proteinüri, hematüri
9. Apendektomi veya tanısal laparotomi öyküsü
10. Ailede akraba evliliği olması

Tipik atak şöyle tanımlanır; Tekrarlayan (3 veya daha fazla aynı şekilde), ateşli (rektal 38 C° ve üstü), kısa (12 saat -3 gün arası) süreli atak.

Tipik olmayan atak birkaç özelliği ile ayrılır;

- 1) Ateş normal veya 38 C°'nin altında olabilir.
- 2) Atak süresi daha uzun veya daha kısa (6 saatten kısa,1 haftadan uzun)

- 3) Karın ağrısı atağı esnasında peritonit bulgusu yoktur.
- 4) Karın ağrısı atakları lokalizedir.
- 5) Eklem bulguları tipik değildir. Ataklar tipik değilse sayılmaz..

Majör ölçütler, tipik AAA ataklarından oluşur ve tipik ataklar aşağıdaki özelliklerin tümünün varlığı ile açıklanmaktadır (Tablo 4) (67).

Tablo 4. Tipik AAA ataklarının özellikleri

- Ağrı
- Atakların tekrarlayıcılığı ≥ 3 aynı tipte
- Atakların çoğunda ateş varlığı
- Kısa sürelilik (12 saat-3 gün)
- Şu durumlardan 1 veya daha fazlasının varlığı; yaygın peritonit, tek taraflı plörit, perikardit, diz-ayak bileği veya kalça monoartriti, tek taraflı orşit, erizipel benzeri eritem ve/veya semptomatik miyalji.

Tek başına ateş atakları, tekrarlayıcı karakterdeyse, kısa süreliyse ve saptanabilen bir nedeni yoksa tipik olarak kabul edilebilmektedir. Tipik olmayan ataklar, tipik ataklardan bazı farklılıklar gösterir (67). Tablo 5'te bunlar özetlenmiştir.

Tablo 5. Tipik olmayan AAA ataklarının özellikleri

1. Normal veya 38°C altında rektal ateş.
2. Süre farklı, fakat 6 saatten az veya 1 haftadan uzun değil.
3. Peritonit, plörit, artrit ve orşit ile uyumlu olmayan abdominal, göğüs, eklem ve skrotal bulgular.
4. Lokalize abdominal ataklar .
5. Aynı atakta 2 veya daha fazla eklemi tutan artrit.
6. Çift taraflı skrotal atak.
7. Ayak sırtına yerleşimli olmayan simetrik cilt döküntüsü.
8. Tek taraflı miyalji ve yalnızca üst ekstremitte kaslarının etkilenmesi

2.8. Hastalık ağırlık skorlaması

AAA hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla Pras ve ark. tarafından kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir. Tablo 6'da gösterildiği gibi yapılan puanlamada başlangıç yaşı, ayda ortalama atak sayısı, artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidoz ve günlük kullandığı kolşisin dozu gibi parametreler kullanılarak hafif, orta, ağır hastalık olarak sınıflama yapılmıştır. Hastalığın seyri ileri dönemlerde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar hakkında izlemde yardımcı olabilecek bir sınıflama yapılmaya çalışılmıştır.

Tablo 6. Pras ve ark. (71) tarafından belirlenen hastalık ağırlık skorlaması Hastalığın ciddiyeti herbir parametredeki skorların toplamıdır. Skor 3-5 hafif hastalığı, 6-8 orta hastalığı ve >9 ciddi hastalığı yansıtır.

Parametre	özellikler	Skor
Başlangıç yaşı	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	< 6	4
Ayda atak sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Kronik	3
Erizipel-benzeri eritem		3
Amiloidozis		3
Kolşisin dozu	1 mg/gün	1
	1.5 mg/gün	2
	2 mg/gün	3
	>2 mg/gün	4

2.9. Ayırıcı tanı

AAA'nin ayırıcı tanısı Periyodik Ateş Sendromları göz önüne alınarak yapılmalıdır.

- HIDS-Hiper IgD sendromu

- TRAPS-TNF-reseptörü ilişkili sendrom
- Muckle-Wells sendromu
- Ailesel soğuk ürtiker sendromu
- CINCA-Kronik infantil nörolojik kütenez artropati sendromu
- PAPA-Piyojenik ateş, piyoderma gangrenozum, akne sendromu
- PFAPA-Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit

Bu sendromlar, tekrarlayan enflamasyon atakları ile karakterize nadir genetik hastalıklardır (49,52,72).

2.9.1. Hiper IgD sendromu (HIDS): Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalığın geni 12. kromozomdadır. Ateş, karın ağrısı, artrit ve cilt döküntüsü ile kendini gösterir. 3-7 gün süren inflamasyon ataklarına neden olan ve *mevalonat kinaz* enzimi genindeki mutasyonlardan kaynaklanan bir hastalıktır ve bu hastalığın da sonuçta IL-1 β sekresyonunu etkilediği düşünülmektedir. Bu hastalığın tanısı; klinik tablo, yüksek serum Ig D seviyesi ve idrarda artmış *mevalonik asit* seviyelerine dayanır. Makül, papül, ürtikeryal lezyonlar veya nodüllerden oluşan deri döküntüsü sıktır. Kendiliğinden iyileşme, abdomen ve eklem bulguları ile AAA'ne benzer. Ancak, AAA hastalarının %10'u ve bazı sağlıklı bireyler yüksek serum Ig D seviyelerine sahiptir. Dolayısıyla atipik vakalarda tek başına yüksek Ig D seviyeleri HIDS tanısı için yeterli değildir. Peritonit olmaması, servikal lenf nodlarının tutulması, simetrik oligo-artrit ve genaralize makülopapüler döküntü başlıca ayırıcı özellikleridir (49,52,72,73).

2.9.2. TRAPS-TNF-reseptörü ilişkili sendrom: Otozomal dominant kalıtılan bir periyodik ateş sendromudur. Ateş atakları bir gün ile birkaç hafta arasında devam edebilir ve sıklık değişken olmakla birlikte genelde yılda 2-4 kez görülür. Ateş ile birlikte görülen diğer semptomlar steril peritonite bağlı karın ağrısı, plevral tutulum, artralji veya artrit, lenfadenopatidir. Hastaların %60 gibi büyük bir kısmında cilt döküntüleri görülür ve genelde ödemli plaklar üzerindeki eritemli lezyonlar şeklindedir. Ağrılı konjonktivit, periorbital ödem, miyalji, skrotal ağrı diğer periyodik ateş sendromlarında görüldüğünden daha sık görülür ve tanıda önemlidir. Bazı hastalarda amiloidoz gelişebilir. Ateşli dönemlerde eritrosit çökme hızı ve akyuvar sayısında artış gözlenir. Hastaların büyük bir kısmında serum immünglobülin A düzeyleri yüksektir. Otozomal baskın bir hastalıktır, Tip 1 TNF reseptör genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Steroidler ateşi kontrol etmede etkilidir, ancak zamanla steroide yanıt azalır. Kolşisin

etkili değildir. Bazı hastalarda denenen TNF reseptör karşıtı *etanercept* belirgin iyileşmeye neden olmuştur (49,52,72,74,75).

2.9.3. Muckle-Wells Sendromu: Otozomal dominant geçişli, amiloidoz, ilerleyici sensörinöral işitme kaybı ve febril ürtiker atakları ile karakterizedir. *Cold Autoinflammatory Syndrome 1 (CIAS1)* genindeki mutasyonlarla oluşmaktadır . Tedavide interlökin-1(IL-1) karşıtı *anakinra* ve kortikosteroidler etkilidir (49-52,76).

2.9.4. Ailesel soğuk ürtiker sendromu: Özellikle soğuk uyarısı sonrası ortaya çıkan, ürtikeriyel plaklar, ateş ve artralji ile seyreden bir hastalıktır. Ataklar kısa sürelidir. Sıklıkla soğuk uyarısı ortadan kalktıktan sonra bulgular kendiliğinden düzelir. Tedavide kortikosteroidler ve soğuktan kaçınma etkilidir (49,52,72).

2.9.5. CINCA-Kronik infantil nörolojik kütenez artropati sendromu: En ağır klinik seyirli hastalıklardan birisidir ve yenidoğan döneminde başlar. Hastalık kalıcı ve sürekli merkezi sinir sistemi ve eklem bulguları ile birlikte. Başlangıçta ürtikeriyel tipte olan döküntü daha sonra kaşıntısız ve maküler bir durum alır. Artropati sekel bırakır ve uzun kemiklerin uç kısımlarında epifizyal ve metafizer büyüme bozuklukları görülür. Hastaların hemen hemen tümünde kronik aseptik menenjit vardır. Gözde üveit, papilla ödemi ve körlük görülebilir. Tedavide IL-1 ve TNF karşıtı ilaçlar kullanılır. Hastalığın seyri kötüdür ve büyük çoğunluğu ergenlik dönemine ulaşmadan kaybedilir (49,50,52).

2.9.6. PAPA-Piyojenik ateş, piyoderma gangrenozum, akne sendromu: Çocukluk çağında nadir görülür ve otozomal dominant geçişlidir. Eklemlerde belirgin yıkıcı artrit görülür, cilt bulguları belirgindir. Ciltte enfektif lezyonları andıran akneler vardır. Tedavide steroidler, IL-1 karşıtı olan *anakinra* ve TNF karşıtı ilaçlar kullanılır (49).

2.9.7. PFAPA-Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit: Muayenede kızamık farenks, büyümüş şiş tonsiller ve ağızda ülserler görülür. Ateşli nöbetler 24-48 saat devam eder ve kendiliğinden geçer. 20-40 mg prednizolon verilmesi, 2-4 saat içinde remisyona yol açar ve tanı testi olarak kullanılabilir. Bu hastalığın AAA'nden ayrımı,

karakteristik bulguların hastanın boğazında tekrarlayıcı tarzda görülmesi, kolşisine cevapsızlık ve prednizolona dramatik cevap vermesine dayanır (77).

2.10. Genetik Tanı

AAA de genetik tanı hala tatminkar değildir. MEFV geni 1997’de klonlandıktan sonra, tanıda genetik analiz de önemli bir destekleyici bulgu olarak kullanılmaya başlanmıştır (49-51). Tipik klinik özellikleri taşıyan ve etnik kökeni uygun olan hastalarda tanı genetik doğrulama olmadan da konulabilir. Ancak atipik klinik bulgularla ortaya çıkıp aile öyküsü bulunmayan ya da etnik kökeni uygun olmayan hastalarda genetik tetkik tanıyı doğrulamak için gerekebilir (78).

Kesin tanı için MEFV geninde her iki alelde de mutasyonun olması gerekmektedir. Ancak günümüzde 80’in üzerinde mutasyon tanımlanmasına rağmen pek çok merkezde bunlardan yalnızca sık görülenler bakılmaktadır. Dolayısı ile klinik olarak kuvvetle AAA düşünülen hastada bakılabilen bu mutasyonlar bir ya da iki alelde negatif bile olsa tanı kesin kabul edilir ve tedaviye başlanır. Şüpheli kliniği olanlarda her iki alelde mutasyon varlığı ile tedaviye karar verilir.

AAA’li hastaların aile taramalarında asemptomatik bireylerde mutasyonların iki alelde de taşınabildiği gösterilmiş ve farklı araştırmacılar tarafından farklı öneriler ortaya atılmıştır. Bir grup araştırmacı AAA kliniği ortaya çıkmamış olsa bile özellikle M694V homozigotluğu gibi amiloidozla ilgili olduğu düşünülen durumların tedavisini, diğer bir grup araştırmacı ise tedavisiz izlemine önermektedir. Daha çok kabul gören görüş klinik bulguların ve aile öyküsünün mutasyon analizinden daha önemli olduğu, genetik tanının destekleyici unsur olduğu yönündedir (68).

2.11. Tedavi

Hastalığın tanımlanmasından 1970’li yılların başına gelene dek çeşitli tedavi yöntemleri tanımlanmış olsa da bu tarihten itibaren hastalığın tek tedavi ajanı kolşisindir. Kolşisinin AAA tedavisinde sürekli kullanılırsa etkili olabileceği ilk kez Emir Özkan ve bunu izleyerek SE Goldfinger tarafından 1974’te bildirilmiştir (16,79). *Colchium*, çayır safranı’nın latince adı olup, kolşisin, Karadeniz’in doğu kıyısında eski adı *Colchis* olan yerde yetişen bu bitkiden elde edilir. Bu bitki, tedavi amacıyla

Ortaçağ'da Arap hekimler tarafından eklem ağrılarına ve özellikle de gut hastalığına karşı kullanılıyordu. Ancak zehirli özelliğinden dolayı tedavide kullanılmasından endişe edildiği için kullanımı yaygın değildi (80,81).

AAA'li hastalarda kolşisin'in etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber hücre içi mikrotübüllerle etkileşime girerek, hücre içi granüllerin taşınmasını ve medyatörlerin salınımını engellediği sanılmaktadır (11,82). Kolşisin polimorf nüveli lökositlerde sitokin üretimini kontrol eder. İnflamasyon bölgesine ekstrevasasyon ve migrasyonu sağlayan adezyon moleküllerinin (*e-selektin*, *alfa selektin*) ekspresyonunu azaltır. İnflamasyonun başlangıcındaki C5a salınımını azaltarak lökosit kemotaksisini önler. Hücre içinde mitoz ve motilite için gerekli olan fibriler yapıların oluşumunu önler. Hücre bölünmesini metafazda durdurarak ekstrasellüler amiloid alt birimlerinin amiloid fibrillerine dönüşümünü engeller (14,83-85).

AAA'li hastaların periton ve diğer serozal sıvılarında C5a inhibitör azlığı saptanmıştır. Nötrofiller C5a salınan bölgeye kemotaktik olarak ilerlerler. Bu etki C5a tarafından düzenlenir. AAA'nde kontrolsüz inflamasyondan C5a inhibitör eksikliği sorumlu tutulmuştur. Kolşisin'in inflamasyonun başlangıcındaki C5a salınımını önlediği düşünülmektedir (78).

Kolşisin sadece atak sırasında kullanılırsa ya da o sırada doz artırılırsa etkili değildir. Esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Kolşisin'in tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır (86).

Kolşisin ile yapılan atak profilaksisi sonrası hastaların yaklaşık 2/3'ünde tam iyileşme (remisyon) görüldüğü, 1/3'ünde ise kısmi remisyon (atak sıklığında azalma ve tek semptomlarda düzelme) olduğu belirtilmektedir. Hastaların yaklaşık %5-10'unda bu tedaviye cevap alınamadığı belirtilmektedir (87). Atakları kolşisin tedavisi ile tam kontrol altına alınamayan hastalarda dahi, kolşisin'in uzun dönemde proteinüri ve amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir (11,87).

Hastaların cevabına göre günlük kolşisin dozu 1-2 mg/gün olup, renal amiloidoz gelişenlerde verilecek doz 2 mg/gün'dür (87). Çocuklarda doz vücut ağırlığına veya yüzey alanına göre hesaplanabilir. En düşük doz 1-2 yaşındaki çocuklarda günlük 0,25

mg'dır (88). Tam tedavi dozu olan 1 mg'a 6-7 yaşlarında geçilebilir. Beş yaş altı çocuklarda doz 0,07 mg/kg/gün'dür (88,89). Kolşisin dozunun 5 yaş altı çocuklarda 0,5 mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklarda 1 mg/gün ve 10 yaş ve üstünde 1,5 mg/gün şeklinde verilmesi ile tedavide yüksek oranda başarı sağlamıştır (11). Kolşisinin 2 mg/gün dozunda verilmesine rağmen atakları kontrol altına alınamayan hastalarda ek doz artışının faydalı olmadığı gösterilmiştir (11,82,90).

İlaç hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilmekle birlikte bulantı, kusma, hafif diare, azospermi, malabsorbsiyon (laktöz intoleransı), miyopati, nöropati gibi yan etkileri vardır (91). Hastalara laktözsüz diyet verilmesinin semptomlarda düzelme sağladığı, *simetikon* gibi ilaçlarla görülecek yan etkilerin önemszenmeyecek boyutta olduğu jejunal biyopsilerle gösterilmiştir (92).

Kadın ve erkek üreme sistemi üzerine etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Kolşisinin uzun dönem kullanımı ile erkek infertilitesi arasındaki ilişkiyi gösteren geniş ve prospektif çalışmalar olmamakla birlikte ilacın sperm sayısını azalttığı ve ilacın kesilmesi ile sperm sayısının arttığı bilinmektedir (93). Kadın infertilitesi ile ilgili yapılan bir çalışmada ise hamilelik öncesi ve sırasında kolşisin kullanan 225 gebe izlenmiş, çocuklarında fetal anomalilerde artış olmadığı gözlenmiştir (54).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2002-2010 yılları arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nefroloji Polikliniği'nde izlenmekte olan 321 Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların 123'ü çeşitli sebepler nedeni ile takiplerini kesmiş olması ve hastalara ulaşılamaması nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı. Toplam 197 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların büyük çoğunluğu (%99) bu yörede yaşayan ailelerden oluşuyordu. Tanı tüm hastalara Livneh ve arkadaşlarının(70) AAA tanı kriterleri kullanılarak konuldu. Polikliniğe başvuran takipli hastalar ve telefon ile takipli hastaların çağırılması sonucu başvuran hastalardan çalışma grubu oluşturuldu. Hastaların fizik muayeneleri aynı klinisyen tarafından yapıldı. Detaylı öyküleri sorgulandı. Çalışmaya uygun çocukların aileleri çalışma konusunda bilgilendirildi ve Ek 1'deki bilgilendirme formu imzalatılarak onayları alındı.

Çalışmaya alınan 197 hastadan 100'ü kız, 97'si erkek idi. Hastaların yaş ortalamaları 11.4 ± 3.83 yıl idi. Çalışmaya alınan hasta yaş aralıkları 2-18 yaş idi. Çalışmaya katılan hastaların hepsinde en sık görülen 11 mutasyon (M694V, I692del, M680I, M694I, V726A, M695R, E148Q, A744S, R761H, P369S, F479I) çalışıldı. Mutasyon analizlerinin büyük bir bölümü Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Mutasyon taşıyıcılıkları homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot ve mutasyon taşıyıcılığı tespit edilemeyenler şeklinde değerlendirmeye alındı. Homozigot mutasyon taşıyıcılığı aynı allelin hem anneden hem babadan hastaya geçmesidir. Heterozigot mutasyon taşıyıcılığı ise exon 10 bölgesinde sadece bir bölgede mutasyon tespit edilmesidir. Birleşik heterozigot mutasyon taşıyıcılığı exon 10 bölgesinde AAA gen mutasyonlarından 2 veya daha fazlasının bulunmasıdır. Mutasyon taşıyıcılığı olmayanlar ise hiçbir mutasyon tespit edilmemesine rağmen klinik olarak AAA tanı kriterlerini taşıyan diğer sebeplerin ayırıcı tanısının yapıldığı ve kolşisine yanıtın gözlemlendiği grubu kapsamaktadır. Hasta mutasyonları ile ağırlık skorlamaları arasındaki ilişki, en sık tespit edilen 5 mutasyon (M694V, V726A, M680I, E148Q, R761H) arasındaki ilişkilerle değerlendirildi. Klinik ve epidemiyolojik özellikler belirlenirken 197 kişilik tüm çalışma grubu gözönünde bulunduruldu. Her hastanın verileri çalışmamız için hazırlanan bir form doldurularak arşivlendi. Her hasta formuna yaş, cinsiyet, kilo, boy, AAA tanı yaşı, AAA başlangıç yaşı, semptomlar ateş, karın ağrısı, artralji, artrit, göğüs ağrısı, kusma, ishal,

konstipasyon, kilo kaybı, iştahsızlık, başağrısı, miyalji, erizipel benzeri eritem, splenomegali, hepatomegali, anemi, amiloidoz, ailede AAA varlığı, ailede benzer semptomların varlığı (ataklar halinde gelen ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artralji, artrit), ailede amiloidoz varlığı, ailede benzer şikayet varlığı, ailede kollajen doku hastalığı varlığı, mutasyonlar (M694V, I692del, M680L, M694L, V726A, M695R, E148Q, A744S, R761H, P369S, F479L), atak esnasında ve atak aralarında akut faz reaktanları (sedim, fibrinojen, albumin, CRP, Beyaz küre sayısı) çalışıldı. Ayrıca hemogram biyokimya, ürogram, ferritin, demir, transferin değerlerine bakılarak hasta formuna kayıt edildi. Tedaviye başlama zamanı, tedaviye yanıt, tedavi öncesi nöbet sıklığı, tedavi öncesi nöbet süresi, tedavi sonrası nöbet sıklığı tedavi sonrası nöbet süresi sorgulandı. İlave hastalık olup olmadığı öğrenildi. Mutasyon taşıma şekli ve aldığı günlük kolşisin doz miktarı da öğrenilerek hasta formuna kayıtları yapıldı. Her hasta için Pras ve ark.(71) Tarafından belirlenen ağırlık skorlamasına göre hasta ağırlık skoru hesaplandı. Hastalardaki hepatosplenomegali varlığı ultrason sonuçlarına göre belirlendi.

3.1. MOLEKÜLER TEKNİKLER

3.1.1. DNA İzolasyonu: Hastalardan periferik kan örneği alındı. Hemogram tüpüne alınan 2 cc kan örneği alınarak otomatize MagNA Pure Compact® ROCHE cihazında expirasyon yapıldı.

3.1.2. PCR için kullanılan cihaz ve malzemeler:

PE-9700 termal Cyclus cihazı

PCR master mix

DTCS Quick Start Mix

Agencourt Ampure:

Agencourt Cleanseq

Mikratater Plate

96 well Plate

Sep.Buffer

Sep.Gel

Kapiller

Forward ve Reverse primerler

3.1.3. DNA dizi analizi için: Otomatik DNA dizi analizinde *CEQ8000 Beckmen Coulter® cihazı* kullanılmıştır.

3.2. Diğer laboratuvar teknikleri: Biyokimyasal tetkikler (glukoz, BUN, kreatin, Na, K, AST, ALT) *Cobas 6000®* (spektrofotometrik yazılım) rutin biyokimya cihazında çalışıldı.

3.2.1. Ürogram: *Iris IQ 200 cihazında* çalışıldı.

3.2.2. CRP: *Dade Behring BN II cihazında* serumda çalışıldı.

Veri Analizi:

Verilerin analizi *SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 11.5 paket programında* yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı *Shapiro Wilk testiyle* araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği *Student's t testiyle* ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise bağımsız grup sayısı iki olduğunda *Mann Whitney U testiyle* ikiden fazla grup arasında ise *Kruskal Wallis testiyle* incelendi. Nominal değişkenler *Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle* değerlendirildi. Gruplar içerisinde tekrarlayan laboratuvar ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Bağımlı t testi ya da *Wilcoxon İşaret testiyle* değerlendirildi. AAA başlama yaşı, cinsiyet ve hastalık süresine göre düzeltme yapıldığında mutasyonların semptomlar üzerindeki birlikte etkilerinin önemli olup olmadığı Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle araştırıldı. Her bir değişkene ait *odds oranı* ve %95 güven aralıkları hesaplandı. AAA başlama yaşı, cinsiyet ve hastalık süresine göre düzeltme yapıldığında mutasyonların laboratuvar değerlerindeki değişim üzerindeki birlikte etkilerinin önemli olup olmadığı Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon analiziyle araştırıldı. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Bağımlı değişkenler normal dağılmadığından doğrusal regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm yapıldı. $P < 0,05$ ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

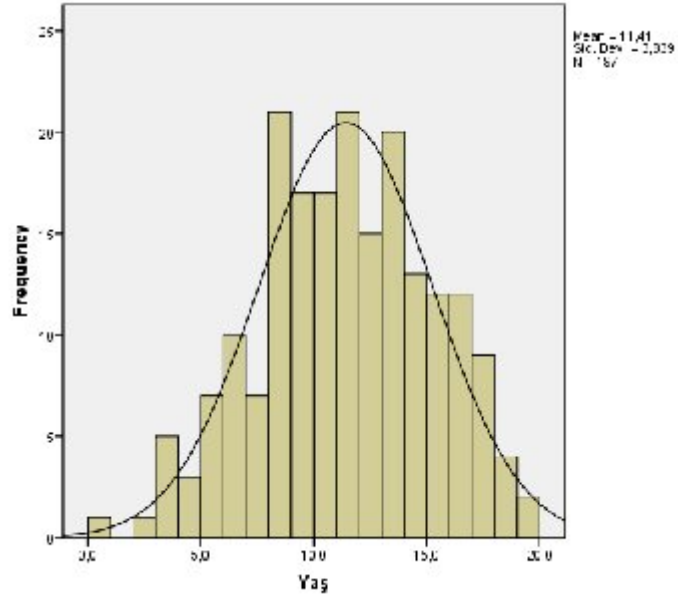
4. BULGULAR

2002-2010 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatri Nefroloji Polikliniği tarafından takip edilmekte olan AAA tanılı hastalar çalışmamıza alındı. Hastaların tanısı Livneh ve arkadaşlarının AAA tanı kriterlerine göre konuldu (70).

Hastaların yaş ortalaması 11.4 ± 3.83 idi. Hastalığın ortalama başlama yaşı 5.25 ± 3.63 , tanı alma yaşı ortalama 8.1 ± 3.56 idi. Tablo 7 ve grafik 1'de yaş dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 7. Yaş Dağılımı

ÖZELLİK	YAŞ ORTALAMASI
Çalışma Anındaki Yaşı	11.4 ± 3.83
Başlangıç Yaşı	5.25 ± 3.63
Tanı Yaşı	8.1 ± 3.56



Şekil 1. Yaş dağılımları (yıl olarak)

Çalışma grubunda, en çok 8-12 yıl yaş grubu, en az 1-5 yıl yaş grubu bulunmaktaydı. Tanı yaşı, başlangıç yaşı ve mutasyonlar ile kıyaslandığında anlamlı farklılık tespit edilemedi. Çalışmaya alınan 197 hastadan 100'ü (%50.8) kız, 97'si (%49.2) erkek idi. Çalışma grubumuzdaki AAA hastaları arasındaki cinsiyet sıklıkları eşit idi.

4.1. Klinik Bulguların Dağılımı

Klinik bulgulardan en sık gözlenenler sırası ile 179 (%90.1) hastada tekrarlayan karın ağrısı, 162 (%82.2) hastada ateş, 114 (%57.9) hastada artralji idi. En sık gözlenen bu 3 semptomun yanında daha az sıklıkta karşılaştığımız artrit, göğüs ağrısı, ishal, kusma, konstipasyon, kilo kaybı, iştahsızlık, baş ağrısı, miyalji, erizipel benzeri eritem gibi klinik bulgular ve oranları tablo 8'de gösterildi. Hastalarımızın 114 tanesinde artralji mevcuttu. 35 (%17.8) hastada artrit olduğu tespit edildi. Bölgemizdeki AAA tanılı hastalarda en sık klinik bulgular sırası ile karın ağrısı, ateş, artralji ve göğüs ağrısı idi.

Tablo 8. FMF hastalarının klinik bulguları

Klinik Bulgular	Hasta Sayısı	%
Ateş	162	82.2
Karın ağrısı	179	90.1
Artralji	114	57.9
Artrit	35	17.8
Göğüs ağrısı	51	25.9
Kusma	32	16.2
İshal	43	21.8
Konstipasyon	15	7.6
Kilo kaybı	7	3.6
İştahsızlık	20	10.2
Baş ağrısı	16	8.1
Miyalji	27	13.7
Erizipel benzeri eritem	23	11.7

4.2. Atak Özellikleri

Atak Sıklığı

Çeşitli yakınmaları olan 197 hastanın atak sıklıkları ve süreleri tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildi. AAA tanılı hastaların %84,8'nin tedavi öncesinde ayda 2'den fazla atak geçirdiği gözlemlendi. Tedavi başlanmadan önce 167 (%84,8) hasta ayda 2 ve daha üzeri atak geçirir iken, tedavi sonrası 21 (%10,7) hasta ayda 2 ve daha üzeri atak geçirmekte idi. Çalışma grubundaki hastaların atak süreleri tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde Tablo 9'de gösterildiği gibi tedavi sonrasında ciddi anlamda atak sayılarında azalma olduğu izlendi. Bu sonuçlar ile hastalardan %89,3'ünün tedaviye yanıt verdiği, %10,7'sinin ise tedaviye yeterli yanıt vermediği tespit edildi. Hastaların %55,3'ünde ise tedavi ile atakların tamamen kontrol altına alındığı izlendi. Hastaların %34 kadarı ise ayda 2'den daha az sayıda atak geçirmekte idi. Bunların bir kısmının atakları kolşisin tedavisini düzenli almadığı için, bir kısmının ise düzenlenmiş olan tedaviyi aksattığı için dönem dönem atakların gözlemlendiği tespit edildi.

Tablo 9. Hastaların atak sıklığına göre dağılımı

Atak Sayısı/ay	Kolşisin Öncesi		Kolşisin Sonrası	
	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%
Atak Yok	3*	1,5	109	55,3
Ayda 2'nin altında	27	13,7	67	34,0
Ayda 2 ve üzeri	167	84,8	21	10,7
toplam	197	100	197	100

*=Bu 3 Hastada mutasyon tespit edildi. Atak tariflenmedi ancak egzersiz ile bacak ağrısı 5 destekleyici kriter mevcut idi.

4.2.2. Atak süresi

Çalışma grubumuza alınan hastaların nöbet sürelerinin dağılımı tablo 10'de belirtildi. Hastaların 14'ünde (%7,1) 72 saatten daha uzun süreli atak tespit edildi. En sık 1-3 gün arası nöbet süresi tariflenmekte idi

Tablo 10. Nöbet sürelerine göre hastaların dağılımı

Nöbet süresi	Hasta sayısı	%
0-24 saat	70	38,5
24-48 saat	62	31,5
48-72 saat	51	25,9
>72 saat	14	7,1
Toplam	197	100

4.3. Hastalık şiddet skorlaması

Tablo 11. Şiddet skorlamasına göre hastaların dağılımı

	Hasta sayısı	%
Hafif	44	22,3
Orta	127	64,5
Ağır	26	13,4

Hastaların ağırlık skorları hafif, orta ve ağır hasta grubu olarak sınıflandırıldı ve mutasyonlar arasındaki ilişkisi incelendi. Daha önce belirtilmiş olduğu gibi 3-5 puan arası hafif, 6-8 puan arası orta, 9 puan ve üzeri ağır hastalık grubuna alındı. Bölgemizdeki 197 hastadan 44'ü (%22,3) hafif, 127'si (%64,5) orta, 26'sı (%13,4) ağır hastalık grubuna giriyordu (Tablo 11).

4.4. AAA hastalarında mutasyonların dağılımı

Hastalarda mevcut literatürlere göre en sık görülen 11 mutasyonun taraması yapıldı. Bu mutasyonlar M694V, M680I, V726A, I692del, M694I, M695R, E148Q, A744S, R761H, P369S, F479L idi. Bölgemizde görülen en sık mutasyonun M694V olduğu belirlendi. Hastalardan bakılan alellerden 49'u (%19,2) M694V homozigot, 83'ünde (%32,5) ise birleşik heterozigot ve heterozigot M694V mutasyonu olduğu görüldü. İkinci sıklıkta görülen mutasyon 45 (%17,57) hastada görülen 4 (%1,57) tanesi homozigot, 41 (%16,0) tanesi de birleşik heterozigot ve heterozigot mutasyon içeren V726A mutasyonu idi. Üçüncü sıklıkta ise 44 (%17,3) hastada görülen 5'i (%2,0)

homozigot, 39'u (%15,3) heterozigot ve birleşik heterozigot M680I mutasyonu tespit edildi. Bunun yanında çalışılan mutasyonlardan 3 tanesine (I692del, M695R, F479L) hastalarda rastlanmadı. Hastaların taşıdıkları mutasyon dağılımı tablo 12'de gösterilmiştir.

Çalışma grubumuza alınan hastaların toplam allel frekansları göz önüne alındığında en sık rastlanan 5 allel tespit edildi. Bu alleller sırası ile M694V, M680I, V726A, E148Q, R761H idi. Bu 5 allel toplam allel frekansının %98,4'lük kısmını oluşturmaktaydı. Dolayısı ile diğer alleller istatistiki anlam ifade edecek yeterli sayıya sahip olmadığı için bu 5 mutant alleli taşıyan hastalar arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Aynı zamanda en sık karşılaştığımız M694V mutasyonu M694V homozigot, M694V heterozigot ve diğer (M694V mutasyonu harici mutasyonları taşıyan ve AAA tanısı almasına rağmen herhangi bir mutasyon taşımayan hastalar) hastalar olarak gruplandı ve aralarında kıyaslama yapıldı. Böylelikle M694V taşıyan bireylerin diğer hastalar ile arasındaki klinik bulgular kıyaslandı.

Çalışma grubumuza alınan hastaların 50 tanesinin ebeveyninde mutasyon çalışması yapılmış bunlardan 44 (%88) tanesinde heterozigot, homozigot veya birleşik heterozigot mutasyon tespit edilmiştir.

Tablo 12. Mutasyon taşıyan hastaların dağılımı

MUTASYONLAR		Birey Sayısı (n)	%
M694V	Homozigot	49	19,2
	Birleşik Heterozigot+Heterozigot	83	32,5
M680I	Homozigot	5	2
	Birleşik Heterozigot+Heterozigot	39	15,3
V726A	Homozigot	4	1,57
	Birleşik Heterozigot+Heterozigot	41	16
I692del	Homozigot	0	0
	Birleşik Heterozigot+Heterozigot	0	0
M694I	Homozigot	0	0
	Birleşik Heterozigot+Heterozigot	1	0,39
M695R	Homozigot	0	0
	Birleşik Heterozigot+Heterozigot	0	0
E148Q	Homozigot	0	0
	Birleşik Heterozigot+Heterozigot	15	5,88
A744S	Homozigot	0	0
	Birleşik Heterozigot+Heterozigot	0	0
R761H	Homozigot	1	0,39
	Birleşik Heterozigot+Heterozigot	14	5,49
P369S	Homozigot	0	0
	Birleşik Heterozigot+Heterozigot	3	1,18
F479L	Homozigot	0	0
	Birleşik Heterozigot+Heterozigot	0	0
Toplam alel		255	100

4.5. Genetik Özellikler

Çalışma grubumuza alınan 197 hastada en sık görülen 5 mutant allel mevcut idi. Bunlar M694V, M680I, V726A, E148Q ve R761H idi. İstatistiki değerlendirmenin anlamlı olabilmesi için en sık tespit edilen bu 5 mutasyon arasında karşılaştırmalar yapıldı. Buraya kadar çalışmamıza aldığımız tüm hastaların klinik verileri genel olarak ele alınmış idi. Bundan sonraki bölümlerde sık karşılaştığımız M694V, M680I, V726A, E148Q ve R761H mutasyonlarını taşıyan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının, şiddet skorlarının, cinsiyet dağılımlarının, tedaviye yanıtın, atak sıklık ve sürelerinin mutasyonlar arasındaki ilişkileri incelenmeye çalışıldı.

4.5.1 Cinsiyet ile mutasyon tipleri arasındaki ilişki

Mutasyonlar ile cinsiyet oranları arasındaki dağılım tablo 13'te gösterildi. Cinsiyet dağılımı açısından mutasyonlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Çalışma grubumuza alınan hastaların kız/erkek (100/97) dağılımı birbirine eşit idi. Bazı çalışmalarda Erkek:Kadın oranı erkekler lehine olup 1,2:1 olarak rapor edilmiştir. Bunun nedeninin hastalık fenotipinin kadınlardaki eksik penetransı ya da MEFV'nin iki alelinde de mutasyon taşıyan kız zigotlardaki artmış embriyonik ölümden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (9). Çocukluk yaş grubu açısından değerlendirildiğinde biz farklılık gözlemedik. Bölgemizdeki hastalarda cinsiyet dağılımı mutasyonlar arasında değerlendirildiğinde her iki cinste eşit oranda idi.

Tablo 13. Cinsiyetlere göre mutasyon tiplerinin dağılımı

Cinsiyet	Kız		Erkek		p
	n	%	n	%	
M694V	73	73	59	60,8	0,111
M680I	19	19	25	25,8	0,254
V726A	20	20	25	25,8	0,335
E148Q	7	7	8	8,2	0,741
R761H	6	6	9	9,3	0,386

Mutasyon tipleri ile klinik bulgular arasındaki ilişki

Çalışmamızda hedeflenen amaçlardan birisi mutasyonlar arasında hastalığın klinik seyri ve şiddeti açısından farklılık olup olmadığının tespit edilmesi idi. Bu sebeple özellikle en sık görülen M694V, M680I, V726A, E148Q ve R761H mutasyonlarını taşıyan hastalar arasında karşılaştırma yapıldı. Hastaların klinik özellikleri, hepatosplenomegali, atak süreleri ve sıklıkları arasındaki korelasyon, başlangıç yaşları, tanı yaşları, şiddet skorları arasında değerlendirme yapıldı.

M694V homozigot ve heterozigot mutasyon taşıyan hastalar ile diğer mutasyonları taşıyan veya mutasyon taşımasına rağmen AAA tanısı alarak tedavi almakta olan hastaların klinik bulguları karşılaştırıldı. M694V homozigot mutasyon taşıyan hastalardan 74'ünde (%89,2) ateş bulgusu var iken, M694V heterozigot mutasyon taşıyan ve M694V mutasyonunu taşımayan diğer AAA tanılı hastalarda bu oran sırası ile 42 (%85,7) ve 46 (%70,8) idi ($p=0.011$). Yine M694V homozigot taşıyıcı olanlarda artrit tespit edilen hasta sayısı 17 (%34,7) iken, bu sayı M694V heterozigot olan bireylerde 8 (%9,6), diğer AAA tanılı hastalarda ise 10 (%15,4) idi ($p=0,001$). Artrit oranı M694V homozigot mutasyonu olan bireylerde anlamlı derecede yüksek idi. Ateş M694V heterozigot ve homozigot hastalarda diğer mutasyonları taşıyanlara oran ile yüksek iken, artrit M694V homozigot mutasyon taşıyan hastalarda hem M694V heterozigot hem de diğer mutasyonları taşıyan hastalara oran ile anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Ateş yakınmasının diğer mutasyonlara oranla M694V mutasyonunu taşıyan hastalarda daha yüksek oranda tespit edilmesi, ateşin ortaya çıkmasında M694V mutasyonunun diğer mutasyonlara oranla daha etkili olduğunu gösterdi. Artrit sıklığının ise M694V homozigot taşıyıcı hastalarda daha sık ortaya çıktığı gözlemlendi. Diğer karşılaşılan klinik bulguların değerlendirilmesinde anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak başağrısı şikayetinin diğer mutasyonları taşıyan hastalarda M694V mutasyonunu taşıyanlara göre daha fazla idi. Bununla birlikte AAA tespit edilen hastaların sadece 16'sında (%8,1) başağrısı mevcut idi. AAA tanısında başağrısının yeri olmadığı düşünüldü (Tablo 14).

Tablo 14'te M694V heterozigot ve birleşik heterozigot mutant allel taşıyan hastaların diğer mutasyonları taşıyanlar ile arasında yapılan değerlendirmede ateşin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenirken, artrit yönünden Diğer mutasyonlarla,

M694V homozigot arasındaki fark ($p=0,016$), homozigot ile heterozigot ve birleşik heterozigot arasındaki fark ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 14. M694V mutasyonu taşıyan hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi

Klinik Bulgular		MUTASYONLAR						P
		M694V Homozigot		M694V Heterozigot + Birleşik Heterozigot		Diğer mutasyonlar		
		n	%	n	%	n	%	
Ateş yakınması	Var	42	85,7	74	89,2	46	70,8	0,011
	Yok	7	14,3	9	10,8	19	29,2	
Karın ağrısı	Var	46	93,9	72	86,7	61	93,8	0,231
	Yok	3	6,1	11	13,3	4	6,2	
Artralji	Var	33	67,3	43	51,8	38	58,5	0,216
	Yok	16	32,7	40	48,2	27	41,5	
Artrit	Var	17	34,7	8	9,6	10	15,4	0,001
	Yok	32	65,3	75	90,4	55	84,6	
Göğüs ağrısı	Var	15	30,6	23	27,7	13	20	0,389
	Yok	34	69,4	60	72,3	52	80	
Kusma	Var	7	14,3	12	14,5	13	20	0,604
	Yok	42	85,7	71	85,5	52	80	
İshal	Var	10	20,6	19	22,9	14	21,5	0,944
	Yok	39	79,4	64	77,1	51	78,5	
Konstipasyon	Var	3	6,1	7	8,4	5	7,7	0,889
	Yok	46	93,9	76	91,6	60	92,3	
Kilo kaybı	Var	4	8,2	1	1,2	2	3,1	0,110
	Yok	45	91,8	82	98,8	63	96,9	
İstahsızlık	Var	5	10,2	7	8,4	8	12,3	0,741
	Yok	44	89,8	76	91,6	57	87,7	
Basagraısı	Var	2	4,1	3	3,6	11	16,9	0,006
	Yok	47	95,9	80	96,4	54	83,1	
Miyalji	Var	7	14,3	7	8,4	13	20	0,126
	Yok	42	85,7	76	91,6	52	80	
Erizipel benzeri eritem	Var	5	10,2	8	9,6	9,6	15,4	0,521
	Yok	44	89,8	75	90,4	90,4	84,6	

Homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot M680I mutasyonu taşıyan bireylerin klinik bulguları bu mutasyonu taşımayanlar ile kıyaslandı klinik bulgular açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. M680I mutasyonu taşıyan hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi

Klinik Bulgular		MUTASYONLAR				P
		M680I		Diğer mutasyonlar		
		n	%	n	%	
Ateş	Var	38	86,4	124	81	0,416
	Yok	6	13,6	29	19	
Karın ağrısı	Var	42	95,5	137	89,5	0,373
	Yok	2	4,5	16	10,5	
Artralji	Var	87	56,9	27	61,4	0,564
	Yok	66	43,1	17	38,6	
Artrit	Var	6	13,6	29	19	0,416
	Yok	38	86,4	124	81	
Göğüs ağrısı	Var	11	25	40	26,1	0,879
	Yok	33	75	113	73,9	
Kusma	Var	5	11,4	27	17,6	0,319
	Yok	39	88,6	126	82,4	
İshal	Var	8	18,2	35	22,9	0,507
	Yok	36	81,8	118	77,1	
Konstipasyon	Var	2	4,5	13	8,5	0,528
	Yok	42	95,5	140	91,5	
Kilo kaybı	Var	1	2,3	6	3,9	1,000
	Yok	43	97,7	147	96,1	
İstahsızlık	Var	4	9,1	16	10,5	1,000
	Yok	40	90,9	137	89,5	
Bas ağrısı	Var	3	6,8	13	8,5	1,000
	Yok	41	94,2	140	91,5	
Miyalji	Var	6	13,6	21	13,7	0,988
	Yok	38	86,4	132	86,3	
Erizipel benzeri eritem	Var	4	9,1	19	12,4	0,545
	Yok	40	90,9	134	87,6	

Homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot V726A mutasyonu taşıyan bireyler ile diğer mutasyonları taşıyan bireyler kıyaslandığında klinik bulgular açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 16).

Tablo 16. V726A mutasyonu taşıyan hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi

Klinik Bulgular		MUTASYONLAR				P
		V726A		Diğer mutasyonlar		
		n	%	n	%	
Ateş	Var	36	80	126	82,9	0,655
	Yok	9	20	26	17,1	
Karın ağrısı	Var	41	91,1	138	90,8	1,000
	Yok	4	8,9	14	9,2	
Artralji	Var	23	51,1	91	59,9	0,296
	Yok	22	48,9	61	40,1	
Artrit	Var	4	8,9	31	20,4	0,760
	Yok	41	91,1	121	79,6	
Göğüs ağrısı	Var	10	22,2	41	27	0,523
	Yok	35	77,8	111	73	
Kusma	Var	7	15,6	25	16,4	0,887
	Yok	38	84,4	127	83,6	
İshal	Var	9	20	34	22,4	0,735
	Yok	36	80	118	77,6	
Konstipasyon	Var	3	6,7	12	7,9	1,000
	Yok	42	93,3	140	92,1	
Kilo kaybı	Var	1	2,2	6	3,9	1,000
	Yok	44	97,8	146	96,1	
İstahsızlık	Var	2	4,4	18	11,8	0,258
	Yok	43	95,6	134	88,2	
Bas ağrısı	Var	4	8,9	12	7,9	0,764
	Yok	41	91,1	140	92,1	
Miyalji	Var	4	8,9	23	15,1	0,285
	Yok	41	91,1	129	84,9	
Erizipel benzeri eritem	Var	4	8,9	19	12,5	0,508
	Yok	41	91,1	133	87,5	

Homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot E148Q mutasyonu taşıyan bireyler ile diğer bireyler kıyaslandığında ateşin diğer mutasyonları taşıyan hastalara göre daha az gözleendiği belirlendi (P:0,031). Diğer klinik bulgular arasında da anlamlı farklılık tespit edilemedi (Tablo 17).

Tablo 17. E148Q mutasyonu taşıyan hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi

Klinik Bulgular		MUTASYONLAR				P
		E148Q		Diğer mutasyonlar		
		n	%	n	%	
Ateş	Var	9	60	153	84,1	0,031
	Yok	6	40	29	15,9	
Karın ağrısı	Var	15	100	154	90,1	0,369
	Yok	0	0	18	9,9	
Artralji	Var	7	46,7	107	58,8	0,361
	Yok	8	53,3	75	41,2	
Artrit	Var	3	20	32	17,6	0,733
	Yok	12	80	150	82,4	
Göğüs ağrısı	Var	3	20	48	26,4	0,764
	Yok	12	80	134	73,6	
Kusma	Var	2	13,3	30	16,5	1,000
	Yok	13	86,7	152	83,5	
İshal	Var	3	20	40	22	1,000
	Yok	12	80	142	78	
Konstipasyon	Var	0	0	15	8,2	0,610
	Yok	15	100	167	91,8	
Kilo kaybı	Var	0	0	7	3,8	1,000
	Yok	15	100	175	96,2	
İstahsızlık	Var	0	0	20	10,2	0,372
	Yok	15	100	162	89,8	
Bas ağrısı	Var	1	6,7	15	8,2	1,000
	Yok	14	93,3	167	91,8	
Miyalji	Var	2	13,3	25	13,7	1,000
	Yok	13	86,7	157	86,3	
Erizipel benzeri eritem	Var	1	6,7	22	12,1	1,000
	Yok	14	93,3	160	87,9	

Homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot R761H mutasyonu taşıyan bireyler ile diğer bireyler kıyaslandığında klinik bulgular açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 18).

Tablo 18. R761H mutasyonu taşıyan hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi

Klinik Bulgular		MUTASYONLAR				P
		R761H		Diğer mutasyonlar		
		n	%	n	%	
Ateş	Var	38	86,4	151	81	0,416
	Yok	6	13,6	31	19	
Karın ağrısı	Var	14	93,3	165	90,7	1,000
	Yok	1	6,7	17	9,3	
Artralji	Var	6	40	108	59,3	0,145
	Yok	9	60	74	40,7	
Artrit	Var	0	0	35	19,2	0,780
	Yok	15	100	147	80,8	
Göğüs ağrısı	Var	4	26,7	47	25,8	1,000
	Yok	11	73,3	135	74,2	
Kusma	Var	3	20	29	15,9	0,715
	Yok	12	80	153	84,1	
İshal	Var	2	13,3	41	22,5	0,530
	Yok	13	86,7	141	77,5	
Konstipasyon	Var	3	20	12	6,6	0,093
	Yok	12	80	170	93,4	
Kilo kaybı	Var	1	6,7	6	3,3	0,431
	Yok	14	93,3	176	96,7	
İstahsızlık	Var	3	20	17	9,3	0,184
	Yok	12	80	165	90,7	
Basagrısı	Var	1	6,7	15	8,2	1,000
	Yok	14	93,3	167	91,8	
Miyalji	Var	2	13,3	25	13,7	1,000
	Yok	13	86,7	157	86,3	
Erizipel benzeri eritem	Var	1	6,7	22	12,1	1,000
	Yok	14	93,3	160	87,9	

Tablo 14, 15, 16 17 ve 18'de sık görülen mutasyonların klinik bulgularının karşılaştırılmasında özellikle M694V mutasyonu taşıyan bireylerde ateş, artrit, artralji gibi semptomların diğer mutasyonlara göre daha sık gözleendiği tespit edildi. E148Q mutasyonu taşıyan bireylerde ateşin diğer mutasyonlardan daha az oranda gözleendiği tespit edildi.

4.5.3. Apendektomili hastaların AAA gen mutasyonlarına göre dağılımı

197 hastanın 11'inde (%5.6) apendektomi operasyonu yapıldığı gözleendi. Bu hastalardan 4'ü M694V homozigot mutasyon taşıyıcısı idi. Apendektomili hastaların mutasyonlara göre dağılımı tablo 19'da verildi.

Tablo 19. Apendektomi operasyonu yapılan hasta sayısı

Mutasyon Çeşidi	Hasta sayısı
M694V homozigot	4
M694V+V726A Birleşik Heterozigot	2
M680I heterozigot	2
M694V Heterozigot	1
M680I+V726A Birleşik Heterozigot	1
E148Q+R761H Birleşik Heterozigot	1

Bu tabloda 11 hastanın 7 tanesinde M694V mutasyonunun olduğu gözleendi. 3 hastada V726A, 3 hastada da M680I alleli mevcuttu. Hastalardan sadece 1 tanesi E148Q ve R761H mutasyon allellerini birleşik heterozigot olarak taşımakta idi.

4.5.4. Amiloidozisli hastaların dağılımı

Hastaların 2'sinde (%1) amiloidoz olduğu belirlendi. Amiloidoz tespit edilen her iki hastaya biyopsi ile amiloidoz varlığı ortaya konulmuş olup hastalardan biri homozigot M694V taşımakta idi. Diğer hasta ise M694V ve E148Q heterozigot taşıyıcısı idi. Her iki amiloidozisli hastanın M694V mutasyonu taşıdığı gözleendi. Çalışma grubumuza alınan hastaların yakın akrabalarının 10'unda (%5.1) amiloidozis olduğu belirlendi. Çocukluk yaş grubu hastalarının değerlendirilmiş olması nedeni ile anlamlı çalışma yapılabilecek sayıda amiloidozisli vaka tespit edilememiştir.

4.5.5. Atak Sıklık ve Sürelerinin Mutasyonlarla İlişkisi

M694V homozigot mutasyon taşıyan hastaların diğer mutasyon taşıyan hastalara göre tedavi öncesinde aydaki atak sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 20). M694V heterozigot mutasyon taşıyan bireyler ile diğer grup arasında ise anlamlı farklılık gözlemlenmedi.

Tablo 20. Mutasyon tipleri ile tedavi öncesi atak sıklıkları arasındaki ilişki

	M694V Homozigot		M694V Heterozigot		Diğer Mutasyonlar		P
	n	%	n	%	N	%	
Ayda 1	6	12,2	7	8,7	17	27,0	0,013
Ayda1-2	19	38,8	44	54,3	27	42,9	
Ayda2'den fazla	24	49,0	30	37,0	19	30,1	
Total	49	100	81	100	63	100	

Açıklama: Yukarıdaki p değeri üç grup arasındaki genel karşılaştırma sonucudur. Söz konusu farka neden olan durum diğer mutasyonlara göre homozigot olan grupta atak daha fazla sıklıkla görülmekteydi ($p=0,017$). Heterozigot ile homozigot arasında ve heterozigot ile diğer mutasyonlar arasında fark yoktu ($p=0,430$ ve $p=0,063$).

M694V mutasyonu taşıyan hastalar ile diğer mutasyonları taşıyan bireyler arasında tedavi sonrası aylık atak sıklıkları değerlendirildi (Tablo 21). İstatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tedavi ile atak sıklıklarının önemli ölçüde azaldığı tespit edildi.

Tablo 21. Mutasyon tipleri ile tedavi sonrası atak sıklıkları arasındaki ilişki

Mutasyonlar	M694V Homozigot		M694V Heterozigot		Diğer		P
	n	%	n	%	n	%	
Atak sayısı							
Ayda 1	5	21,7	11	40,7	7	35,0	0,103
Ayda1-2	9	39,1	14	51,9	9	45,0	
Ayda 2'den fazla	9	39,1	2	7,4	4	20,0	
Total	23	100	27	100	20	100	

Hastalarda hastalığın tedavi öncesi ortalama nöbet süreleri ile mutasyonlar arasındaki ilişkisi değerlendirildi (Tablo 22). E148Q ve M680I mutasyonu taşıyan hastaların 72 saatten uzun süren nöbeti tespit edilmez iken, M694V, V726A, R761H mutasyonu taşıyan hastalarda belli oranlarda 72 saatten uzun nöbet süreleri gözlemlendi. Ancak istatistiksel anlamda tedavi öncesi nöbet süreleri açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi.

Tablo 22. Mutasyon tipleri ile tedavi öncesi nöbet süreleri arasındaki ilişki

Mutasyon	Nöbet süresi(saat)														P	
		Yok		0-12		12-24		24-48		48-72		>72		total		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n		%
M694V	Var	3	2,3	23	17,4	17	12,9	41	31,1	38	28,8	10	7,6	132	100	0,098
	Yok	2	3,1	18	27,7	7	10,8	21	32,3	13	20	4	6,2	65	100	
M680I	Var	1	2,3	10	22,8	5	11,4	20	45,5	8	18,2	0	0	44	100	0,117
	Yok	4	2,6	31	20,3	19	12,4	42	27,5	43	28,1	14	9,2	153	100	
V726A	Var	0	0	9	20	8	17,8	14	31,1	10	22,2	4	8,9	45	100	0,976
	Yok	5	3,3	32	21,1	16	10,5	48	31,6	41	27	10	6,6	152	100	
E148Q	Var	1	6,7	6	40	1	6,7	4	26,7	3	20	0	0	15	100	0,060
	Yok	4	2,2	35	19,2	23	12,6	58	31,9	48	26,4	14	7,7	182	100	
R761H	Var	1	6,7	2	13,3	2	13,3	2	13,3	7	46,7	1	6,7	15	100	0,365
	Yok	4	2,2	39	21,4	22	12,1	60	33	44	24,2	13	7,1	182	100	

Hastaların mutasyonlar arasındaki kolşisin tedavisi sonrası aylık nöbet süreleri değerlendirildi. Kolşisin tedavisi sonrası hastalarda anlamlı düzeyde aylık nöbet sürelerinde düzelme olduğu gözlemlendi. M694V mutasyonu taşıyan bireylerde nöbetlerin süreleri azalmakla beraber devam ettiği gözlenirken E148Q mutasyonu taşıyan hastaların %66,7'sinde nöbetlerin tamamen kaybolduğu diğerlerinde ise 12 saatin üzerinde nöbet gözlenmediği tespit edildi (Tablo 23). Tedavi sonrası nöbet süreleri ile mutasyon tipleri arasında istatistiksel anlamda farklılık gözlenmedi.

Tablo 23. Mutasyon tipleri ile tedavi sonrası nöbet süreleri arasındaki ilişki

	Nöbet süresi(saat)	Yok		0-12		12-24		24-48		48-72		Total		P
	mutasyon	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
M694V	Var	70	53,8	41	31,5	10	7,7	6	4,6	3	2,4	130	100	0.291
	Yok	39	60,9	21	32,8	1	1,6	2	3,1	1	1,6	64	100	
M680I	Var	23	52,2	18	40,9	0	0	3	6,8	0	0	44	100	0.991
	Yok	85	56,7	43	28,7	12	8	5	3,3	5	3,3	150	100	
V726A	Var	24	53,3	14	31,2	2	4,4	1	2,2	4	8,9	45	100	0.474
	Yok	85	57,4	46	30,7	11	7,3	6	4,0	1	0,6	149	100	
E148Q	Var	11	73,3	4	26,7	0	0	0	0	0	0	15	100	0.082
	Yok	97	54,2	58	32,4	12	6,7	7	3,9	5	2,8	179	100	
R761H	Var	8	57,1	1	7,1	0	0	0	0	1	7,1	14	100	0.149
	Yok	97	53,9	60	33,3	11	6,1	7	3,9	5	2,8	180	100	

4.5.6. AAA hastalığının şiddet skoru ve AAA gen mutasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Çalışma grubundaki hastaların şiddet skorlamaları ile mutasyon tipleri arasındaki ilişkileri değerlendirildi (Tablo 24). Yapılan analizde M694V mutasyonu taşıyanlar ile V726A mutasyonu taşıyan hastaların diğer gruplar ile yapılan karşılaştırmasında anlamlı derecede şiddet skorunda yükseklik tespit edildi.

Tablo 24. Mutasyon tiplerine göre şiddet skorlaması

	Ortalama±SS		P
	Var	Yok	
M694V	7,13±1,66	6,32±1,99	0,005
	6,66±1,55	6,92±1,88	
M680I	6,44±1,51	6,99±1,88	0,473
	6,44±1,51	6,99±1,88	
V726A	6,40±2,00	6,90±1,79	0,050
	6,40±2,00	6,90±1,79	
E148Q	5,90±1,90	6,94±1,79	0,233
	5,90±1,90	6,94±1,79	
R761H	5,90±1,90	6,94±1,79	0,073
	5,90±1,90	6,94±1,79	

M694V mutasyonu en sık gözlenen alel olması ve daha ağır seyretmesi sebebi ile tablo 25'te bu mutasyonu heterozigot ve homozigot olarak taşıyan hastalar ile taşımayan grup arasında şiddet skorlaması kıyaslandı. M694V homozigot taşıyan hastalarda diğerlerine göre anlamlı derecede yüksek ağırlık skoru saptandı.

Tablo 25. M694V Mutasyonu ile diğer mutasyonların göre şiddet skorlamasının değerlendirilmesi

	Ortalama	SS	P
M694V Homozigot	7,65	±1,80	0,001
M694V Heterozigot	6,82	±1,52	
Diğer	6,32	±1,51	

Şiddet skorlamasının değerlendirilmesinde M694V mutasyonuna sahip olan hastaların şiddet skorlamasının daha yüksek olduğu, ters orantılı olarak E148Q mutasyonuna sahip hastaların ise şiddet skorunun daha az olduğu gözlemlendi. M694V ve E148Q'nin diğer mutasyonlardan bağımsız ancak birbirlerine bağlı olarak hastalık şiddeti üzerinde etkili olduğu bu duruma ait subanaliz yapıldığında E148Q bölgesinde mutasyonu olmayan olgular içerisinde M694V bölgesinde mutasyonu olmayanlara göre M694V bölgesinde mutasyonu olanların hastalık şiddet skoru daha yüksekti ($p=0,011$).

Şiddet skorlarına göre her bir mutasyon açısından değerlendirme yapıldı (Tablo 26). Buna göre M694V mutasyon taşıyan 132 bireyin 19'u (%14,4) ağır, 93'ü (%70,3) orta ve 20'si (%15,2) hafif hastalık grubunda idi. Bu mutasyonu taşımayan diğer AAA tanılı hastalar ile kıyaslandığında özellikle hafif hastalık grubunun daha az oranda olduğu, orta şiddette hastalık grubuna giren hasta sayısının çok daha fazla oranda olduğu ve ağır hastalık grubunun da yine M694V mutasyonu taşıyan hastalarda daha fazla olduğu tespit edildi. M694V mutasyonu taşıyan hastaların şiddet skorlamasının daha ağır olduğu gözlemlendi. Diğer mutasyonların her birinin değerlendirilmesinde anlamlı farklılık tespit edilemedi.

Tablo 26. Hastalığın şiddet skoru ile mutasyon tipleri arasındaki ilişki değerlendirildi								
		Hafif		Orta		Ağır		P
		N	%	n	%	N	%	
M694V	Var	20	15,2	93	70,5	19	14,4	0,003
	Yok	24	36,9	34	52,3	7	10,8	
M680I	Var	11	25	30	68,2	3	6,8	0,359
	Yok	33	21,6	97	63,3	23	15	
V726A	Var	13	28,9	29	64,4	3	6,7	0,222
	Yok	31	20,4	98	64,5	23	15,1	
E148Q	Var	6	40,0	7	46,7	2	13,3	0,253
	Yok	38	20,9	12	65,9	24	13,2	
R761H	Var	5	33,3	9	60	1	6,7	0,483
	Yok	39	21,4	118	64,8	25	13,7	

Açıklama: Yukarıdaki tabloda yer alan p değerleri mutasyonlara göre hastalık şiddet skoru dağılımına ait genel karşılaştırma sonucuna ilişkin p değerleridir. Söz konusu genel karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazsa işlemler sonlandırılır. İstatistiksel olarak anlamlı farkın bulunması durumunda ise $p=0,003$ gibi bu kez farka neden olan durumları tespit etmek için sub analizler yapılır. Buna göre M694V mutasyonu olanlara göre mutasyonu olmayanlarda hastalık skorunun hafif olma ihtimali daha yüksek, orta düzeyde hastalık skoruna sahip olma ihtimali ise daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$ ve $p=0,012$).

Hafif hastalık grubunda en fazla orana sahip olan çalışma grubu E148Q mutasyonu taşıyan hastalar idi. Bu hastaların 13 (%40) tanesi hafif hastalık grubuna dahil edilmişti.

Çalışmamıza alınan hastaların şiddet skorlamaları M694V mutasyon allelini taşıyanlarda yüksek idi. M694V mutasyonunun hastalık üzerine etkilerinin daha iyi analiz edilebilmesi amacı ile M694V homozigot, M694V heterozigot ve bu mutasyonu taşımayan AAA tanılı hastalar arasında değerlendirme yapıldı (Tablo 27). M694V homozigot mutasyon taşıyan hastaların ağır hasta grubunda 11 (%22,5) hastanın bulunduğu buna karşın M694V heterozigot bireyler ile diğer mutasyonları taşıyan bireyler arasında ağır hasta grubu açısından farklılık gözlenmediği izlendi. Aynı zamanda M694V homozigot taşıyıcı hastaların sadece 5'inde (%10,2) hafif gruba dahil olurken bu oranın en yüksek M694V mutasyonunu taşımayan diğer mutasyonları taşıyan hastalarda olduğu gözlemlendi (24 hasta (%36,9)).

Tablo 27. M694V ile diğer mutasyonların şiddet skorlamasının karşılaştırması

Mutasyonlar	Hafif		Orta		Ağır		total		P
	N	%	n	%	n	%	n	%	
M694V homozigot	5	10,2	33	67,3	11	22,5	49	100	0,002
M694V heterozigot	15	18,0	60	72,3	8	9,7	83	100	
Diğer	24	36,9	34	52,3	7	10,7	65	100	

4.5.7. AAA Hastalığında tedaviye yanıt ile mutasyonlar arasındaki ilişki

E148Q ve R761H mutasyonları taşıyan hastaların tümünde tedaviye yanıt alındığı gözlemlendi. Bunun yanında diğer mutasyonlar arasında anlamlı değişiklikler gözlenmedi (Tablo 28).

Tablo 28. Kolşisin tedavisine yanıt ile mutasyon tipleri arasındaki ilişkisi

		Tedaviye Yanıt								P
		Yok		Var		Kısmi		Total		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
M694V	Var	2	1,7	73	62,9	41	35,3	116	100	0,057
	Yok	4	8,9	30	66,7	11	24,4	45	100	
M680I	Var	1	2,8	24	66,7	11	30,6	36	100	0,898
	Yok	5	4	79	63,2	41	32,8	125	100	
V726A	Var	2	5,9	22	64,7	10	29,4	34	100	0,742
	Yok	4	3,1	81	63,8	46	33,1	127	100	
E148Q	Var	0	0	3	76,9	10	23,1	13	100	0,413
	Yok	6	4,1	93	63,8	49	33,1	148	100	
R761H	Var	0	0	9	81,8	2	18,2	11	100	0,325
	Yok	6	4	94	62,7	50	33,3	150	100	

Yapılan bazı çalışmalarda da belirtildiği üzere M694V mutasyonu taşıyan bireylerin klinik ve laboratuvar bulgularının daha ağır seyrettiği bilinmekte olduğu için hastalardan M694V mutasyonu taşıyanların diğer hasta grupları ile tedaviye yanıtları değerlendirildi (Tablo 29). M694V homozigot mutasyon taşıyan hastaların %39,5'inde yanıt kısmi idi.

Tablo 29. Kolşisin tedavisine yanıtın M694V mutasyonu ile diğer mutasyonlar arasındaki ilişkisi

	Tedaviye Yanıt						P
	Yok		Var		Kısmi		
	N	%	n	%	N	%	
M694V Homozigot	1	2,08	28	58,3	19	39,50	0,009
M694V Heterozigot	1	1,20	56	65,8	26	30,5	
Diğer	5	7,81	43	67,18	16	25,0	

Tablo 30'da hastaların kolşisin doz dağılımı durumu özetlenmiştir. Buna göre 197 hastadan 168'inde (%85,2) günde 1 gr kolşisin kullanılmakta idi. 1,5 gr/gün kolşisin alan hasta sayısı 15 (%7,6) idi. günde 1 defa 0,5gr kolşisin alan hasta sayısı ise 14 (%7,1) idi. hastalarımızın büyük bir kısmı 1 gr/gün kolşisin ile tedaviye yanıt vermekte idi.

Tablo 30. Hastaların kolşisin doz dağılımı

Kolşisin Doz Dağılımı	Hasta sayısı	%
0,5 gr/gün alıyor	14	7,1
1 gr/gün alıyor	168	85,2
1,5 gr/gün alıyor	15	7,6
Toplam	197	100

Hastaların ortalama kolşisin dozları mg/kg/gün olarak hesaplandı ve ortalama günlük dozları üzerinden yapılan değerlendirmede mutasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 31).

Tablo 31. Ortalama kolşisin dozları

	Ortalama mg/kg/gün	Minimum mg/kg/gün	Maksimum mg/kg/gün	P
M694V	44,23	15,38	90,91	0,057
Diğer	40,7	11,11	90,91	
M680I	43,28	14,29	83,33	0,699
Diğer	41,96	11,11	90,91	
V726A	42,88	22,22	76,92	0,578
Diğer	42,07	11,11	90,91	
E148Q	37,88	16,13	66,67	0,254
Diğer	42,62	11,11	90,91	
R761H	44,99	11,11	83,33	0,449
Diğer	42,03	11,11	90,91	

Çalışmada ateş, artrit, splenomegali, hepatomegali, anemi ile hastanın cinsiyeti, hastalığın süresi ve mutasyonlar arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Yapılan istatistiki analiz sonucu ateşin derecesinin M694V mutasyonuna sahip hastalarda anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,010$). Diğer mutasyonları taşıyan bireyler değerlendirildiğinde anlamlı fark gözlenmedi. Yine ateşin derecesinin hastalığın süresi başlangıç yaşı ve hastanın cinsiyeti ile arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın gözlenmediği bulundu.

Artrit bulgusu değerlendirildiğinde mutasyonlar, hastalığın başlangıç yaşı, süresi ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

4.5.8. Hepatosplenomegali ve mutasyonlar arası ilişki

Splenomegali ve hepatomegali açısından yapılan değerlendirmede cinsiyet, başlama yaşı, hastalığın süresi arasında anlamlı ilişki görülmedi. Ancak mutasyonlar açısından değerlendirildiğinde (Tablo 32) M694V mutasyonu taşıyan bireylerin içerisinde hepatosplenomegali oranının daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,011$). V726A mutasyonu taşıyan hastalardan sadece birinde , E148Q mutasyonu taşıyanların hiçbirinde hepatosplenomegali tespit edilmedi. V726A mutasyonu taşıyan hastaların

istatistiksel olarak hepatosplenomegali oranı diğer mutasyonlarla karşılaştırıldığı anlamli dercede düşük idi ($p=0,030$). Yaş, cinsiyet, AAA tanı yaşı, tedavi süresi açısından hepatosplenomegali kıyaslandığında anlamli farklılık tespit edilmedi.

Tablo 32. Mutasyon tipleri ile hepatosplenomegali arasındaki ilişki								
	Hepatosplenomegali					Total		
		Var		Yok				P
		n	%	n	%	n	%	
M694V	Var	20	15,2	112	84,8	132	100	0,011
	Yok	2	3,1	63	96,9	65	100	
M680I	Var	2	4,5	42	95,5	44	100	0,173
	Yok	20	13,1	133	86,9	153	100	
V726A	Var	1	2,2	41	97,8	42	100	0,030
	Yok	21	13,8	131	86,2	152	100	
E148Q	Var	0	0	15	100	15	100	0,383
	Yok	22	12,1	160	87,9	182	100	
R761H	Var	1	6,7	14	93,3	15	100	1,000
	Yok	21	11,5	161	88,5	182	100	

M694V mutasyonunu homozigot taşıyan bireylerde hepatosplenomegali sıklığı diğer mutasyonları taşıyanlara göre daha yüksek idi (Tablo 33).

Tablo 33. M694V mutasyonu ile diğer mutasyonların hepatosplenomegali sıklığı

	Hepatosplenomegali				P
	Var		Yok		
	N	%	n	%	
M694V homozigot	13	59,1	36	20,6	0,002
M694V heterozigot	7	31,8	76	43,4	0,194
Diğer	2	9,1	63	36,0	0,011

4.5.9. Mutasyon tipleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

Mutasyonlar ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo 34). Sedimentasyon değerlerinin M694V mutasyonu homozigot hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilirken diğer akut faz reaktanları ve hemoglobin, lokosit değerleri arasında istatistikî anlamda farklılık tespit edilemedi.

Sedimentasyon, CRP, fibrinojen değerleri en düşük tespit edilen grup E148Q mutasyonu taşıyanlar idi.

Tablo 34. Mutasyon tipleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

mutasyonlar	Sedimentasyon mm/h		Fibrinojen mg/dl		CRP mg/dl		Albumin g/dl		Hemoglobin g/dl		Lokosit 10 ³ µ/L	
	Atak dışı	Atak esnası	Atak dışı	Atak esnası	Atak dışı	Atak esnası	Atak dışı	Atak esnası	Atak dışı	Atak esnası	Atak dışı	Atak esnası
M694V homozigot	22,4	58,6	361	497	1,0	7,5	4,2	4,5	12,8	12,3	10300	8147
M680I	17,4	51,9	343	523	1,0	7,5	4,4	4,5	12,9	12,3	10162	8219
V726A	16,5	46,4	339	482	1,3	7,4	4,4	4,6	13,2	12,5	11601	9434
E148Q	16,5	37,3	298	393	1,0	7,0	4,3	4,4	13,0	12,4	11980	10666
R761H	21,3	47,3	324	483	0,7	6,0	4,5	4,7	13,3	12,8	10644	9070
M694V Heterozigot	18,6	53,8	330	483	0,9	7,6	4,3	4,5	13,1	12,5	10326	14596

Açıklama: P değeri sadece M694V homozigot mutasyon içeren grup ile diğer gruplar arasında değerlendirme yapıldığında sedimentasyon yüksekliği açısından 0,05'in altında idi (0,009). M694V mutasyonunda daha yüksekti. Diğer parametreler açısından anlamlı fark yoktu.

Anemi değerlendirildiğinde mutasyonlar, hastalığın süresi, başlangıç yaşı açısından herhangi bir fark görölmedi. Sadece cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kız hastalarda anemi oranının daha yüksek olduğu sonucuna varıldı ($P=0,045$).

Laboratuar bulguları değerlendirildiğinde sedimentasyon değerinin M694V ve E148Q mutasyonu taşıyan hastalarda anlamlı olduğu M694V mutasyonu olan hastaların sedimentasyon değerlerinin daha yüksek E148Q mutasyonu taşıyan hastalarda ise daha düşük olduğu gözlendi ($p=0,009$).

Tüm bu değerlendirmeler ışığında E148Q mutasyonu taşıyan hastaların daha silik bulgular ile karşımıza çıktığı ancak M694V mutasyonu taşıyan bireylerin ise daha ağır seyrettiği gözlendi.

Semptomlar ve klinik bulgular ile kolşisin dozları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde splenomegali tespit edilen hastalarda kolşisin dozunun daha fazla olduğu tespit edildi ve istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0,016$). Diğer klinik bulgular ile kolşisin dozu arasında farklılık gözlenmedi.

Çalışma grubumuza alınan hastaların lokosit sayıları, fibrinojen değerleri, CRP ve albumin düzeyleri; hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, cinsiyet ve mutasyonlar ile kıyaslandığında anlamlı farklılık tespit edilemedi.

5. TARTIŞMA

Ailevi akdeniz ateşi, karın, göğüs ve eklem ağrılarında ateşin eşlik ettiği akut atak şeklindeki çeşitli serözit formlarıyla karakterize, tekrarlayıcı nitelikte otozomal resesif geçişli bir inflamatuvar hastalıktır. Etnik kökene dayalı bir hastalık olup en sık görüldüğü ırklar Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar'dır. Bu toplumlarda taşıyıcı sıklığı bir hayli yüksek orandadır. Taşıyıcılık oranı Ashkenazi olmayan Yahudilerde 1/5- 1/7 iken, Kaliforniyada yaşayan Ermenilerde 1/7'dir (94). Ülkemizde ise hastalığın prevalansı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5'tir (68).

Araplar, Ermeniler ve Yahudileri içeren birkaç etnik grupta erkek baskınlığı olmasına rağmen çoğu çalışmada AAA'nin her iki cinsi de benzer oranda etkilediği bildirilmektedir. Kone ve ark. (9) 91 hastada yaptıkları çalışmada Fransa'da erkek/kadın oranını 0,75 bulmuştur. Cecile Cazeneuve ve ark. (44) Ermenilerde yaptıkları çalışmada erkek/kadın oranı 1.2 bulunmuştur. Günümüzde Türkiye AAA Çalışma Grubu'nun verilerinde erkek/kadın oranı 1.2:1 olarak bildirilmektedir (17). Fakat bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. AAA'nin kadın bireylerde inkomplet penetransı olabileceği önerisini desteklememektedir. Çalışmamızda ise bu oran biraz daha düşük olup 197 hastadan 100'ü (%50.8) kız, 97'si (%49.2) erkek idi. Çalışma grubumuza aldığımız AAA tanılı hastalarda her iki cins birbirine yakın sayılarda idi.

Yalçinkaya ve ark. (35) teşhis yaşını 11.9 ± 9.61 ve hastalığın başlangıcı ile teşhisi arasında geçen süreyi 5.67 ± 2.70 yıl olarak bildirdi. Düşünsel ve ark. (110) ise teşhis yaşını 9.7 ± 3.7 , hastalık yaşı ve teşhis arasında geçen süreyi ise 2 yıl (0.5-11 yıl arası) olarak bildirdiler. Bu sonuçlardaki farklılık literatürden elde edilen farklı bilgi kaynaklarından kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması 11.4 ± 3.83 idi. Tanı alma yaşı ortalama 8.1 ± 3.56 idi. Çalışma grubunda en çok 8-12 yaş grubu, en az 1-5 yaş grubu bulunmaktaydı. Bu da AAA teşhisinin 5 yaşından önce zor olduğu ve hastaların farklı teşhisler ile gönderildiği izlenimini vermektedir.

Brik ve ark. (119) tarafından Aşkenezisi olmayan Yahudi ve Araplardan oluşan 70 AAA arasında yapılan çalışmada hastaların başlangıç yaşları M694V homozigot hastalarda 4 ± 6 (yıl), M694V heterozigot olanlarda 4 ± 6 (yıl), diğer mutasyonları taşıyanlarda $6 \pm 2,7$ (yıl) olarak tespit edilmiştir. Aynı hasta grubunda ortalama başlangıç yaşı $4,8 \pm 2,9$ olarak belirlenmiştir. Mimouni ve ark. (3) tarafından 382 hasta üzerinde

yapılan bir çalışmada Kuzey Afrika Yahudilerinde başlangıç yaşı $4,7\pm 5,9$ (yıl), diğer yahudilerde $6,9\pm 7,5$ (yıl), Amerikada yaşayan Ermenilerde $9,8\pm 7,2$ (yıl), Erivanda yaşayan Ermenilerde $8,0\pm 7,5$ (yıl) olarak bulunmuştur. Düşünel ve ark. (110) 102 hastada yaptıkları çalışmada başlangıç yaşını $6,8\pm 3,7$ (yıl) olarak buldular. Bizim çalışmamızda ortalama başlangıç yaşı $5,25\pm 3,63$ olarak tespit edildi. Tanı yaşlarının diğer çalışma gruplarına yakın olduğu gözlemlendi.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda genellikle semptomlar hayatın birinci dekadında ortaya çıkar. Hastaların çoğunda düzensiz aralıklarla birkaç saatle 5 gün arasında değişen periyodik febril epizodlar bulunmaktadır. Tipik akut epizod ateş ve abdominal ağrı olarak tariflenen peritonit, artrit veya artralji ve göğüs ağrısından birini veya birkaçını içerir. Tipik klinik belirtilerin sıklığı toplumlara ve ırklara bağlı olarak değişebilmektedir. Yaygın klinik belirtiler Yahudilerde ateş ve abdominal ağrı başta olmak üzere artrit, erizipel benzeri eritem ve plörit iken; Ermeni toplumunda plörit, artritten daha sık görülmektedir (117,5). Türkiye’de yapılan çalışmalarda abdominal ağrı en yaygın semptom olarak görülmüştür. Bunu ateş, artrit, plörit ve erizipel benzeri eritem izlemektedir (17). Düşünel ve ark. (110) ateş (%94), peritonit (%68.6), artrit (%40.2), plörit (%4.9) ve erizipel benzeri eritem (%4.9) olarak tespit ettiler. Bu çalışmada göğüs ağrısı diğer çalışmalardan daha düşük olarak tespit edildi. Bunun nedeni farklı populasyonlar arasında çalışma yapılmış olması olabilir. Hastalarımızda klinik bulgulardan en sık gözlenenler, 179 (%90.1) hastada tekrarlayan karın ağrısı, 162 (%82.2) hastada ateş ve 114 (%57.9) hastada artralji idi. Bunları plörit ve kusma takip etmekte olup erizipel benzeri eritem %11.7 ise dokuzuncu sıklıkta yer almakta idi.

Cazeneuve ve ark. (44) tarafından 1999 yılında Ermenilerde 90 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ateş %91 oranında gözlenmiştir. Dewalle ve ark. (10) tarafından 109 Yahudi hasta üzerinde yapılan çalışmada ateş oranı %93 tespit edilmiştir. Düşünel ve arkadaşlarının (110) 2008 yılında Kayseri çevresinde 102 hastada yaptıkları çalışmada ateş %92 oranında görülmüştür. Bizim çalışmamızda 197 hastadan 162’sinde (%82,2) ateş yakınması mevcut idi. Bölgemizde AAA tanısı ile takip edilen hastaların ateş yakınması diğer bölgelere göre daha az görülmekte idi.

Karın ağrısı hastaların %90’ında görülür ve %68’inde tek bulgudur (41). Düşünel ve ark. (110) karın ağrısını %70, Cazeneuve ve ark. (44) %90 olarak bildirdiler. İsrail’de yapılan bir çalışmada karın ağrısının %96 olduğu tespit edilmiştir

(5,111). Araplarda Barakat ve ark. (112) tarafından yapılan çalışmada hastaların %97'sinde karın ağrısı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 197 hastadan 179'unda (%90,1) karın ağrısı tariflenmiştir. Bu sonuç diğer çalışmalarda gözlenen oranlara yakın olup çalışma grubumuzda rastlanılan en sık semptom karın ağrısı idi.

Göğüs ağrısı (plevral atak) Arap, Türk ve Yahudi hastalarda %50 oranında görülmüştür (5,112,114). En yüksek oranda plörezi atakları ise Ermeni popülasyonunda tespit edilmiştir (117). Plörezi genellikle tek taraflı olup, krepitan ral, solunum seslerinde azalma gibi bulgular görülebilir. Radyografik incelemede ise hafif effüzyon veya atelektazi gözlenebilir (115). 470 vakalılık bir çalışmada göğüs ağrısı oranı %5,1 olarak bildirilmiştir (5). Bununla birlikte Ermenilerde 90 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada plörezi oranı %57 olarak bulunmuştur (44). Bizim çalışmamızda ise göğüs ağrısı ile gelen hastaların oranı %25,9 idi. Bu da literatürlerde belirtildiği gibi göğüs ağrısının Ermeni hasta popülasyonunda daha sık olduğunu, Türkler de ise daha az oranda gözlendiğini ancak Kayseri bölgesinde Düşünsel ve ark. (110) tarafından yapılan çalışmada göğüs ağrısı (%4.9) bulunmuş. Bu çalışmaya oranla bizim bölgemizde daha sık göğüs ağrısı yakınması tariflendiğini göstermektedir.

Erizipel benzeri eritem AAA hastalığında en karakteristik kutanöz lezyondur. Ancak yapılan çalışmalarda AAA hastalığında erizipel benzeri eritem oranı %3-%46 oranında tespit edilmiştir (5,112,116). Bizim çalışmamızda da erizipel benzeri eritem atak sayısı 23 (%11,7) hastada tespit edilmiş. Yukarıda belirtildiği üzere çalışma grubumuzdaki hastalarda da benzer sıklıkta erizipel benzeri eritem tespit edilmiştir.

AAA tanısı koymada henüz bir laboratuvar testi geliştirilememiştir. Tanı günümüzde klinik bulgular, etnik köken, aile anemnezi ve kolşisine yanıt gibi tamamen klinik veriler eşliğinde konulmaktadır (94). Bununla birlikte son yıllarda mutasyon analizleri de tanıyı desteklemek için sıklıkla kullanılmaktadır.

1997'de 16. kromozomun kısa kolunda AAA'ne sebep olan gen tespit edildi. MEFV 10 eksondan oluşmakta olup DNA değişiklikleri tipik olguların %80'den fazlasında son eksonda meydana gelmektedir. *Pyrin* veya *marenostriin* olarak kodlanan proteinin fonksiyonu hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir (71). Günümüzde apoptotik alanlarda pyrin bulunması ile pyrin'in apoptoziste bir rolü olduğu belirtilmiştir. Yaklaşık olarak 80 tane mutasyon tespit edilmiş. Bunların sadece beş tanesi (M694V, V726A,

M680I, M694I, E148Q) AAA mutasyon allellerinin en çoğundan sorumludur. Diğer genler hem kromozomda nadiren mutasyona neden olurlar hem de *pyrin* kodlama bölgelerinde mutasyona neden olmamaktadır (95).

AAA'ne neden olan ekzon 10 ve ekzon 2 bölge mutasyonlarının (M694V, M694I, M680I, V726A ve E148Q mutasyonları) diğer tüm mutasyonların %74'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. Mutasyon tipi ve sıklığı hem farklı populasyonlarda hem de 4 etnik grupta farklı olabilmektedir. Bu etnik grupların tümünde en sık rastlanan mutasyon tipi M694V mutasyonudur. M694V mutasyonu Türklerde tüm mutasyonların %45'ini, Araplarda %20'sini, Yahudilerde %65'ini ve Ermenilerde ise %37'sini oluşturmaktadır (95,96). M694V mutasyonunu Araplarda M694I, Ermeni ve Türklerde M680I ve Yahudilerde ise V726A mutasyonları takip etmektedir. Bu mutasyonlar içinde E148Q tüm etnik gruplarda en az rastlanan mutasyondur (95,96).

Yalçinkaya ve ark. (35) yapmış oldukları çalışmada M694V mutasyonu %43,5, M680I %13, V726A %11,1, M694I %2,8 arasında buldular. Topaloğlu ve ark. (97) ise mutasyon oranlarını M694V için %51,2, M680I için %9,2, V726A için %2,9, E148Q için %3,6, M694I için %0,04 saptamışlardır. Türkiye'de AAA çalışma grubu tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada 2838 hasta değerlendirildi. Gen mutasyon analizi yapılan 2180 hastanın 1090'ında (%51,4) M694V mutasyonu saptandı. M680I mutasyonu 313 (%14,4) hastada; V726A ise 188 (%8,6) hastada tespit edildi (17).

Çalışmamızda 197 hastada 11 tane mutasyonun taraması yapıldı. Bu mutasyonlar M694V, M680I, V726A, I692del, M694I, M695R, E148Q, A744S, R761H, P369S, F479L idi. En sık görülen mutasyonun M694V olduğu belirlendi. Hastalardan bakılan alellerden 49'u (%19,2) M694V homozigot, 83 (%32,5) hastada ise birleşik heterozigot ve heterozigot M694V mutasyonu olduğu görüldü. M694V mutasyonundan sonra en sık gözlenen 2 mutasyon tipi ise M680I ve V726A olduğu gözlemlendi. Hastaların 5'inde (%2,0) M680I homozigot, 39'unda (%15,3) M680I heterozigot, 4'ünde (%1,57) V726A homozigot, 41'inde (%16) V726A heterozigot mutasyon tespit edildi. Bunun yanında çalışılan mutasyonlardan 3 tanesine (I692del, M695R, F479L) hastalarda rastlanmadı.

Diğer literatürler ile karşılaştırıldığında ülkemizde görülen M694V mutasyonu sıklığı ile bölgemizdeki M694V mutasyonu sıklığının birbirine yakın olduğu gözlemlendi. V726A mutasyonu ise ülkemizde yapılan diğer çalışmalara oranla bölgemizde %17,5 ile diğer bölgelerimize oranla daha yüksek oranda tespit edildi. Çalışma grubumuza alınan hastalarda diğer çalışmaların aksine 5. sıklıkta gözlenen mutasyon R761H idi. Bir (%0,39) hastada homozigot, 14 (%5,49) hastada ise heterozigot olarak tespit edildi. Yalçinkaya ve ark. (35) yapmış olduğu 167 hastalık çalışmada M694I mutasyon oranı %17 tespit edilmiş. Diyarbakır yöresinde yapılan bir çalışmada ise M694I %1,9 oranında saptanmıştır (125). Bizim çalışma grubumuzda sadece 1 (%0,39) hastada heterozigot olarak gözlemlendi. Türkiye’de yapılan diğer çalışmalara oranla M694I mutasyonu daha az sıklıkta saptanmıştır.

Mutasyonların keşfinden sonra genotip-fenotip ilişkisi olup olmadığına dair birçok çalışma yapılmıştır. İnal ve ark. (98) çalışmalarında M694V için homozigot ve M694V için birleşik heterozigot durumunda AAA’nin klinik seyrini daha şiddetli olarak saptadılar. Bu durum Pras ve ark. (12) ve Dewalle ve ark. (10) tarafından da benzer olarak bildirildi. M694V homozigot genotipine sahip hastalarda hastalığın daha ciddi formunun görüldüğü, bu mutasyonun erken başlangıç yaşı, plörezi, artrit ve artmış amiloidoz sıklığı ile ilişkili olduğu belirtildi. Ayrıca 42 AAA hastasını içeren başka bir çalışmada M694V için homozigotluk hastaların %71’inde tespit edildi ve en yüksek şiddet skoruna sahip olarak bulundu (99). Medlej-Hashim ve ark. (45) Fransa’da yaptıkları bir çalışmada 47 aileden 91 kişi incelediler. Bunlardan 83’ü 15 yaşın altında olup, bu hastaların genotip-fenotip ilişkilerine bakıldığında M694V homozigotluğu ile hastalığın erken yaşta başlaması, plevral krizlerin sıklığı, splenomegali, artrit ve erizipel benzeri eritem arasında bağlantı olduğunu belirlediler. Diğer çalışmalarda da M694V mutasyonu ile hastalığın erken yaşta başlaması, ağır seyretmesi, artrit ve erizipel benzeri eritem görülme oranının daha fazla olması ile ilişkisi gösterilmiştir (23,100). Bahsedilen çalışmaların yanısıra bu sonuçları desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Shohat ve ark. (101) çalışmalarında Kuzey Afrika Yahudileri, Ermeniler ve Türklerden oluşan 83 AAA ailesinden toplam 138 AAA hastası üzerinde genotip-fenotip ilişkilerini incelediler. Ancak farklı mutasyonları taşıyan gruplar arasında klinik özellikler açısından fark saptayamadılar.

Ülkemizde 2000 yılında yapılan bir araştırmada 7 Türk ailesinde sık görülen 4 mutasyon bakılmış, her aileden en az 2 AAA'li hasta olmak üzere 18 hasta seçilmiş, bu hastaların izleminde 10 tanesinde amiloidoz gelişmiştir. Amiloidoz gelişen olguların hiçbirinin M694V homozigot olmadığı görülmüştür. Aynı genotip ve aynı aileden olanların birinde amiloidoz gelişirken diğerinde gelişmeyebileceği, amiloidoz gelişiminde çevresel etkenlerin önemli olabileceği üzerinde durulmuştur. Ayrıca bu çalışma ile M694V homozigotluğu olsun veya olmasın amiloidoz gelişebileceğinden her hastanın tedavisinin gerektiği vurgulanmıştır (102).

Çalışmamızda M694V homozigot ve heterozigot mutasyon taşıyan hastalar ile diğer mutasyonları taşıyan veya mutasyon taşıyamamasına rağmen AAA tanısı alarak tedavi almakta olan hastaların klinik bulguları karşılaştırıldı. M694V homozigot mutasyon taşıyan hastalardan 74'ünde (%89,2) ateş yakınması var iken M694V heterozigot mutasyon taşıyan ve bu mutasyonu taşımayan AAA tanılı hastalarda ateş yakınması sırası ile 42 (%85,7) ve 46 (%70,8) idi ($p=0.011$). Yine M694V homozigot taşıyıcı olanlarda artrit tespit edilen hasta sayısı 17 (%34,7) iken bu sayı M694V heterozigot olan bireylerde 8 (%9,6), diğer AAA tanılı hastalarda ise 10 (%15,4) idi ($p=0,001$). Artrit oranı M694V homozigot mutasyonu olan bireylerde anlamlı derecede yüksek idi. Ateş M694V heterozigot ve homozigot hastalarda diğer mutasyonları taşıyanlara oran ile yüksek iken, artrit M694V homozigot mutasyon taşıyan hastalarda hem M694V heterozigot hem de diğer mutasyonları taşıyan bireylere oranla anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Bu bulgular ile ateşin ortaya çıkmasında M694V mutasyonunun diğer mutasyonlara oranla daha etkili olduğu izlendi. Artrit sıklığının ise M694V homozigot taşıyıcı hastalarda daha sık ortaya çıktığı gözlemlendi. Diğer karşılaşılan klinik bulguların değerlendirilmesinde anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak baş ağrısı şikayetinin diğer mutasyonları taşıyan hastalarda M694V mutasyonu taşıyanlara göre daha fazla olduğu ateş ve artrit semptomları ile baş ağrısı arasında ters orantı olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte AAA tespit edilen hastaların sadece 16'sında (%8,1) baş ağrısı mevcuttu. AAA tanısında baş ağrısının yeri olmadığı düşünüldü. Baş ağrısı nörolojik bulgular arasında değerlendirilmekte ve aseptik menenjit ile birlikte bazı çalışmalarda bahsedilmekte ise de bizim hasta grubumuzda tespit edilmiş aseptik menenjitli hasta yoktu.

Çalışmaların çoğu M694V mutasyonu üzerinde yoğunlaşmakla birlikte diğer mutasyonların klinik bulgular üzerine etkisini ortaya koyan bildiriler de vardır. Yapılan bir çalışmada V726A mutasyonunun Askenazi Yahudileri, Dürziler ve Ermeniler'de sık görüldüğü, bu etnik gruplardaki amiloidoz sıklığındaki düşüklüğün V726A mutasyonunun amiloidozdan koruyucu etkisine bağlı olabileceği bildirilmiştir (38). M694I Araplarda başlıca mutasyon olarak belirtilmektedir (100). Türkiye'deki çalışmalarda bu oran %0-4 olarak tespit edilmiştir (21,98,103-105). Bizim hastalarımızdan sadece birinde M694I mutasyonuna rastlanılmıştır. Ayrıca Ermeniler'de daha sık görülen M680I mutasyonunun bazı çalışmalarda hastalığın daha hafif formu ve daha düşük amiloidoz sıklığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (68). Bir başka çalışmada Yalçinkaya ve ark. (35) 167 Türk AAA hastada 12 klinik parametre ve sık görülen mutasyonları incelediler. M694V homozigotluğu ile hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişki dışında diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki bulamadılar. Ayrıca M680I mutasyonunu çift alelde taşıyan, tek alelde taşıyan ve hiçbir alelde taşımayan 3 grup oluşturdular. Homozigot grupta artrit sıklığı diğer 2 gruba göre düşük olup diğer parametreler açısından fark saptanmamıştır. Çalışmamızda M680I ve V726A mutasyonu taşıyan bireylerin klinik bulguları bu mutasyonu taşımayanlar ile kıyaslandığında klinik bulgular açısından anlamlı farklılık gözlenmedi.

Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermenilerde en sık görülen 5 mutasyon tipinden (M694V, M694I, M680I, V726A, E148Q) ilk 4 mutasyon 10. ekzonda yer almaktayken E148Q 2. ekzonda yer almaktadır (106). AAA mutasyon sıklıklarının saptanması için yapılan çalışmaların çoğunda, E148Q hafif klinik seyir ile en az penetran mutasyon olarak bildirilmiştir (95). E148Q dördüncü en yaygın allel olup tespit edilebilen mutasyonların %5.4'ünden sorumludur. Bu düşük oran E148Q'nun MEFV üzerindeki lokalizasyonu nedeniyle düşük penetrasyona sahip olması ile açıklanabilir. Düşük fenotipik penetrasyon heterozigot hatta homozigot E148Q mutasyonlu bireyleri bazen AAA açısından asemptomatik kılmakta ve AAA hastalarına yönelik mutasyon taramalarında düşük frekansta saptanmasına neden olmaktadır (96). Bununla beraber bu mutasyon Iraklı hastalarda en sık, Lübnanlı hastalarda ise en sık ikinci mutasyondur (107,108).

Bazı araştırmacılar E148Q'daki düşük penetransın mutasyondan ziyade E148Q'nun bir dizi varyantı olabileceğini ifade etmiştir. Ben-Chetrit ve ark. (109) yaptıkları çalışmada E148Q'nun hastalık sebebi bir mutasyon olduğuna dair bir bulgu

saptamadıklarını bildirdi. Booth ve ark. (22) 50 sağlıklı kontrol, 25 AA tip amiloidoz ve 7 karakterize edilmemiş ateş sendromlu 82 hastayı E148Q mutasyonu açısından incelediler. Çalışmalarında E148Q'nun bir dizi varyantı olduğunu ve homozigot E148Q'nun bile hastalığa neden olamayacağı sonucuna vardılar. Bununla birlikte, 26 homozigot ve 10 birleşik heterozigot E148Q mutasyonuna sahip bireylerin incelendiği Türkiye'deki bir çalışmada E148Q'ya sahip hastaların çoğunun AAA açısından semptomatik olduğu ve kolşisin tedavisine ihtiyaç duyduklarını bildirmişlerdir (97).

Çalışmamızda 15 (%5,88) hastada heterozigot E148Q mutasyonuna rastlanıldı. E148Q mutasyonu taşıyan bireyler ile diğer bireyler kıyaslandığında ateşin diğer mutasyonları taşıyan hastalara göre daha az gözleendiği belirlendi ($p=0,031$). Diğer klinik bulgular arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi. E148Q mutasyonu taşıyan bireylerin klinik bulguları hafif seyretmektedir. Çalışma grubundaki hastaların hepsi tedavi almakta idi. Tedaviye yanıt vermeyen hasta yoktu. Yine atak sayıları bakımından diğer hastalarla E148Q taşıyıcıları kıyas edildiğinde atak sayıları anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,010$). Bu mutasyonun sadece 15 hastada tespit edilmesi belki de klinik olarak daha hafif semptomlar ile karşımıza çıktığından bu mutasyonu taşıyan hastaların hastanelere başvurusunun fazla gerekli olmamasına bağlanabilir. Bunun için de toplu tarama çalışmaları yapılabilir.

M680I, V726A ve R761H mutasyonlarının klinik bulguları kıyaslandığında anlamlı farklılık gözlenmedi.

12 yaşın altındaki çocuklarda AAA tekrarlayan artrit atakları ile presente olabilir; çoğunlukla monoartikülerdir nadiren oligoartiküler olabilir. AAA sadece artrit atakları ile presente olduğunda tanı güçlükleri olabileceği için mutasyon analizleri bu durumda yardımcı olabilir (17). Artrit en fazla Non Aşkenazi Yahudilerinde (%74) tespit edilmiş bunu Türkler (%44), Ermeniler (%37), Araplar (%33) takip etmişlerdir (5). Pras ve ark. (113) tarafından 1998 yılında yapılan çalışmada Iraklı Yahudiler ve Kuzey Afrikalı Yahudiler artrit sıklığı bakımından kıyaslandığında, Iraklı Yahudilerde artrit oranı %33 iken, Kuzey Afrikalı Yahudilerde %77 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda genel popülasyonda ataklar arasında artralji yakınmaları olan hasta 114 (%57.9), artrit tespit edilen hasta ise 35 (%17.8) idi. Yapılan bazı çalışmalarda artrit ve amiloidoz oranının M694V homozigot bireylerde daha yüksek oranda tespit edildiği gösterilmiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızda da değerlendirildiğinde M694V homozigot bireylerin artrit

oranı %34,7 idi. M694V heterozigot bireylerde %9.6 ve diğer mutasyonlarda %15,4 olup bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). M694V mutasyonu taşıyıcılığı olan hastalardaki artrit sıklığını çalışmamız da doğruluyor idi. Ancak diğer populasyonlar ile kıyaslandığında genel hasta sayısındaki artrit oranının daha düşük oranlarda olduğu gözlenmekteydi. Artrit ile amiloidoz arasında pozitif korelasyon olduğu ve bunun da M694V mutasyonu taşıyanlarda sık görüldüğüne dair verilerin olması bizim çalışmamızda da homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarda daha fazla oranda artrit tespit edilmesi bu hastaların daha ileri yaşlarda amiloidoza yakalanma riskinin yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Bu da bu hastaların tedavi ve takiplerinin önem arzettiği sonucunu doğurmaktadır.

Mimouni ve ark. (3) tarafından 382 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada yıllık atak sayısının Erivan'da yaşayan Ermenilerde, aynı genotip dağılımına rağmen Amerika'da yaşayan Ermeniler ve diğer etnik gruplardan daha fazla olduğu gözlenmiştir. Mutasyon ve genotip dağılımının benzer olduğu İsrailde yaşayan Yahudilerde, Kuzey Afrikada yaşayan Yahudiler ve diğer bölgelerde yaşayan Yahudiler ile benzer yıllık atak sayısı tespit edilmiş. Bu nedenle AAA ataklarının sayısı ve şiddetinin daha çok çevresel nedenlere bağlı olduğu düşünülmüştür (3). AAA hastalığı ataklarının stres ve fiziki egzersiz ile tetiklendiği bilinmektedir (61). Düşünsel ve ark. (110) tarafından yapılan çalışmada tedavi öncesi yıllık ortalama atak sayısı 12, atak süresi ortalama 27,5 saat, ortalama şiddet skoru $7,3\pm 2,0$ olarak değerlendirilmiştir. Yılmaz ve ark. (118) tarafından 2009 yılında Tokat ve çevresinde 78 hasta ile yapılan çalışmada hastalık şiddet skoru ortalama $6,1\pm 1,9$, tedavi öncesi yıllık ortalama atak sıklığı 21,9 olarak tespit edilmiştir. 382 AAA tanılı hastada yapılan çalışmada Kuzey Afrikalı Yahudilerde yıllık ortalama atak sıklığı $13,6\pm 12,2$, diğer Yahudilerde yıllık ortalama atak sıklığı $12,9\pm 11,3$, Amerikada yaşayan Ermenilerde ortalama atak sıklığı $5,2\pm 8,7$, Erivan da yaşayan Ermenilerde ise ortalama atak sıklığı $30,8\pm 25,9$ olarak belirtilmiştir (3). Bizim çalışmamızda şiddet skoru M694V homozigot olan hastalarda $7,65\pm 1,80$, M694V heterozigot olan hastalarda $6,82\pm 1,52$, diğerlerinde ise $6,32\pm 1,51$ olarak değerlendirilmiştir. Aylık ortalama atak sıklıkları M694V homozigot olan hastaların %39,1'inde ayda 1-2, yine %39,1'inde ayda 2'den fazla, %21,7'sinde ise ayda 1'den az ölçülmüş. M694V heterozigot hastalarda ayda 1-2 %51,9, ayda 1'den az %40,7 iken ayda 2'nin üzeri atak sayısı %7,4'te kalmış. Diğer mutasyonlarda ise bu oranlar ayda 1-2 atak %45, ayda 1'den az atak %35 ayda 2'den fazla atak ise %20 olarak ölçülmüştür. Hastalarımızda ortalama şiddet skoru düşük idi. bunun sebebi

olarak henüz çocukluk çağında amiloidoz tespit edilmemesi, hastaların düzenli takibi ile tedavilerin uygun şekilde devam etmesi, tedaviye yanıtın yüksek oranda olması ve erizipel benzeri eritem sıklığının daha az oranda görülmesi sayılabilir. İlerleyen yaşlarda yapılacak olan değerlendirme sonucunda hastaların ağırlık skorlamasında artış görülebileceği aşıkardır.

Çalışma grubumuza alınan hastalardaki şiddet skorlamaları hafif , orta , ağır olarak sınıflandırıldığında yapılan değerlendirmede M694V homozigot mutasyon taşıyan bireylerin 11 (%22,5) tanesi ağır hastalık grubunda iken bu oran diğer mutasyonları taşıyanlarda %10,7 civarında idi. Yine hafif hastalık grubuna girenlerin oranı M694V mutasyonu taşıyanlarda 5 (%10,2) hastada hafif iken, bu oran diğer mutasyonları taşıyanlarda %36,9 idi. Taşınan mutasyonlara göre değerlendirme yapıldığında ise M694V taşıyan hastaların diğer mutasyonları taşıyanlara oranla hastalık şiddetinde anlamlı düzeyde yükseklik göze çarpıyordu ($p=0,003$). Diğer mutasyonlar birbiri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi. Sonuç olarak exon 10 bölgesinde M694V mutasyonu taşımanın hastalık şiddeti ile pozitif korelasyonu olduğu ortaya çıkıyordu.

Karın ağrısı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık olmasına rağmen AAA hastalarının şikayetlerinin 20 yaşından önce başlaması nedeniyle hastayı ilk değerlendiren doktorlar genellikle akut apendisit düşünmektedir. Ancak ateş ve ağrının kendiliğinden gerilemesi veya apendektomi sonrasında tekrarlaması diğer tanılara yöneltmektedir (5,36,37). Çalışmamızda 197 hastanın 11'ine (%5,6) apendektomi operasyonu yapıldığı gözlemlendi. Bu hastalardan 4'ü M694V homozigot mutasyon içermekte idi. İki hasta M694V+V726A birleşik heterozigot mutasyon, 2 hasta M680I heterozigot mutasyon, bir hasta M680I+V726A birleşik heterozigot mutasyon, bir hasta E148Q+R761H birleşik heterozigot mutasyon ve bir hasta da M694V heterozigot mutasyon içermekte idi. Mevcut 11 hastanın 7'sinde (%73,6) M694V mutasyonunun olduğu gözlemlendi. Bu da şiddetli karın ağrısı atakları ile gelip apendektomiye kadar gidebilecek seyirli atakların M694V mutasyonu taşıyan kişilerde daha fazla olduğu fikrini edinmemize neden olmuştur.

192 çocuk hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (124) %12 splenomegali saptanmış, bir başka çalışmada ise vakaların %30'unda splenomegali saptanmıştır.

Splenomegali inflamasyona sekonder ortaya çıkar, nadiren amiloid birikimine bağlı olabilir (5,6,19). Çalışmamızda 24 hastada (%11.2) hepatosplenomegali tespit edildi. Splenomegali ve hepatomegali açısından yapılan değerlendirmede cinsiyet, başlama yaşı, hastalığın süresi arasında anlamlı bağıntı görülmedi. Ancak mutasyonlar açısından değerlendirildiğinde M694V mutasyonu taşıyan bireylerin içerisinde hepatosplenomegali oranının daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,011$). V726A mutasyonu taşıyan hastalardan sadece birinde hepatosplenomegali tespit edilirken, E148Q mutasyonu taşıyanların hiçbirinde hepatosplenomegali tespit edilmedi.

Literatürde M694V mutasyonu taşıyan bireylerde artrit bulgusu ile benzer şekilde erizipel benzeri eritemin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Pras (12) ve Kone (9) homozigot olarak taşınan M694V mutasyonunun erizipel benzeri eritem sıklığı ile korele olduğunu gösterdiler. Çalışmamızda literatürün aksine homozigot olarak taşınan M694V mutasyonunun erizipel benzeri eritem sıklığı ile korelasyonu bulunmamaktaydı ($p=0.521$).

AAA'nin en önemli komplikasyonu amiloidozistir. Genellikle böbrekleri etkiler ve son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Sekonder veya reaktif amiloidoz AA tipi amiloid birikimi ile oluşur (55). Tedavi edilmeyen hastaların %90'ında amilodoz gelişebilmektedir (56). Etnik gruplar arasında amiloidozis sıklığı farklılık gösterir. Amiloidoz Arap hastalarda %2 görülürken (42), Sephardic Yahudi hastalarda %27.6 (5), Ermenilerde %24 (126) ve Türk hastalarda %12.9 ile %15 arasında bulunmuştur (35, 17). Düşünel ve ark. (110) bu oranı %8.8 olarak tespit ettiler. Türkiye'de iki major çalışmaya rağmen amiloidoz gelişimi ve homozigot M694V arasında bir ilişki bulunamamıştır (35,120). Düşünel ve ark. (110) ise M694V homozigot genotipi amiloidozis gelişimi için belirgin bir risk faktörü olarak tespit ettiler. Onlar hafif proteinürili çocuklarda renal biyopsi ile daha agresif teşhis yöntemi kullandılar. Bu yaklaşım fenotip II hastalarda artmış yüzdeye yol açabilir. M694V için homozigotluk önemli derecede amiloidozis ve fenotip II prezentasyon ile ilişkili bulunmuştur. Fenotip II klinik prezentasyonlu tüm hastalarda M694V mutasyon için homozigotluk tespit edilmiştir. Çalışmamızda iki hastada amiloidoz belirlendi. Amiloidoz tespit edilen her iki hastaya biyopsi ile amiloidoz varlığı ortaya konulmuş olup hastalardan biri homozigot M694V taşıyıcısı idi. Diğer hasta ise M694V ve E148Q birleşik heterozigot taşıyıcısı idi. Her iki amiloidozisli hastanın M694V mutasyonu taşıdığı gözlemlendi. Ayrıca çalışma grubumuza alınan hastaların 10'unun (%5.1) yakın akrabalarında amiloidozis olduğu

belirlendi. Amiloidoz oranındaki bu düşüklüğün sebebi kısmen tüm hastalarımızın çocuk olması kısmen de hastalık hakkında ve kolşisin tedavisinin düzenli yapılması gerektiğinin önemi konusunda yapılan bilgilendirmelerin, görüşmelerin etkisine bağlanabilir. M694V mutasyonu oranının yüksek olduğu çalışma grubumuzda ileriki yaşlarda amiloidoz için potansiyel teşkil eden hasta sayısının yüksek olduğu gözlemlendi. Hastaların, özellikle M694V mutasyonu taşıyan grubun amiloidoz yönü ile yakın takibi ailelerin bilgilendirilmesi ve her ne kadar çocukluk döneminde sık rastlanmasa da ileride çıkabilecek komplikasyonlar açısından daha dikkatli olunması hususunda hasta yakınlarının bilgilendirilmesi, çocukluk dönemi sonrasında takip edecek hekim arkadaşlarımıza yardımcı olacak gerekli verilerin aktarılması hasta konforu, mortalite ve morbiditesi açısından büyük önem arzettiği kanısındayız.

AAA hastalarında yüksek oranda vaskülit bulunmaktadır. Henoch – Schönlein purpura (HSP) ve poliarteritis nodoza (PAN) AAA hastalarında genel populasyondan daha yaygın görülmektedir (69). Düşünsel ve ark. (110) çalışmalarında %6.8 oranında HSP saptadılar. Fakat PAN tespit etmediler. Bizim 197 hastamızdan 7'sinde (%3,6) HSP tespit edildi. Ancak PAN tanısı alan hasta bulunmamaktaydı.

Çalışmamızda sık görülen mutasyonların klinik bulgularının karşılaştırılmasında özellikle M694V mutasyonu taşıyan bireylerde ateş, artrit, artralji gibi semptomların diğer mutasyonlara göre daha sık gözlemlendiği tespit edildi. E148Q mutasyonu taşıyan bireylerde ise ateşin diğer mutasyonlardan daha az oranda gözlemlendiği görüldü. Elde ettiğimiz bulgularla E148Q mutasyonu taşıyan hastaların klinik bulgularının diğer mutasyonlara oranla daha silik olabileceği kanaatine varılmıştır.

Çalışmamıza alınan hastaların atak sıklıklarının mutasyonlar ile olan ilişkisi değerlendirildi. M694V mutasyonu homozigot taşıyan hastalar ve M694V heterozigot taşıyıcılığı olan hastalar ve M694V mutasyonu taşımayan hasta grupları kendi aralarında kıyaslandığında M694V homozigot bireylerin 9'unda (%39) aylık atak sıklığının 2'den fazla olduğu tespit edildi. M694V homozigot taşıyıcılığı olan hastaların atak sayılarının diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu kanısına varıldı ($p=0,013$). Aynı hasta grupları arasında atak sıklıklarının tedavi sonrası değerlendirilmesi yapıldığında atak sıklıklarında ciddi anlamda azalmanın olduğu kolşisin sonrasında gruplar arasındaki atak sıklıklarının değerlendirilmesinde istatistiksel

anlamda fark gözlenmediği anlaşıldı. Bu da AAA hastalarının kolşisine yanıtının iyi olduğunu göstermektedir.

Nöbet süreleri ile mutasyonlar arasındaki korelasyonunun değerlendirilmesinde ise anlamlı fark saptanmadı. Ancak M694V mutasyonu taşıyan bireylerde nöbetlerin süreleri azalmakla beraber devam ettiği gözlenirken E148Q mutasyonu taşıyan hastaların %66,7'sinde nöbetlerin tamamen kaybolduğu diğerlerinde ise 12 saatin üzerinde nöbet gözlenmediği tespit edildi. Bu da E148Q mutasyonu taşıyan hastaların tedaviye daha iyi cevap verdiği ve daha hafif seyrettiği izlenimini uyandırdı.

Mutasyonlar bulunduktan sonra genotip-fenotip ilişkisi olup olmadığına dair pek çok araştırma yapılmıştır. Pras ve ark. (113) M694V mutasyonunu taşıyan hastaların diğer mutasyonları taşıyan hastalara göre bulguların daha erken yaşta ortaya çıkması, kolşisine yanıtın daha az olması, daha sık amiloidoz görülmesi açısından daha çok risk altında olduklarını ortaya koymuşlardır.

Çalışma grubumuza alınan hastaların kolşisin tedavisine yanıtları açısından mutasyonlar arasında farklılık olup olmadığı araştırıldı. Kolşisinin lizozomal degranülasyonu engellemek ve hücre duvarını stabilize etmek yolu ile etkili olduğu sanılmaktadır. Ayrıca, *kryopyrin* ve *pyrin* sentezi üzerine de etkileri mevcuttur. Bir diğer önemli etkisi ise akut faz proteinlerinden serum amiloid A düzeyini baskılamasıdır (121). Günlük 1-2 mg kolşisin kullanımının etkinliği, 1974'te Zemer ve arkadaşlarının (122) yaptığı çift kör bağımsız randomize bir çalışmayla gösterilmiştir. Kolşisin, atakların gelişmesini engelleyen, amiloidoz gelişimini önleyen etkili bir ilaçtır. İsrail'de yapılan prospektif bir çalışmada, amiloidi olmayan 960 olgudan, 11 yıl boyunca günlük kolşisin tedavisine düzenli olarak uyan 906 hastanın %2'sinde amiloidoz gelişirken, 9 yıldan fazla süre kolşisin almayan 54 hastanın %49'unda amiloidoz geliştiği bildirilmiştir (123). Özer ve ark. (114) kolşisin kullanmadan önce AAA'lilerin %60'ında amiloidoz gelişirken, kolşisin kullanımı ile birlikte bu oranın %3'lere düştüğünü göstermişlerdir. Kolşisinin sürekli günlük olarak uygulanmasının aralıklı uygulanmasına göre amiloidozun önlenmesinde daha etkili olduğu bildirilmektedir. Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır. Kolşisin AAA'ne bağlı amiloidoz gelişimini önlemede etkili olduğu kadar, ağır proteinürisi olan hastalarda bile böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı yavaşlatmaktadır. Çalışmamıza alınan hastalarda kolşisin kullanımı ve doz oranları

değerlendirilmiş. Kolşisin dozu mg/kg/gün olarak hesaplandı. Mutasyonlar arasında kolşisin dozu ilişkisi incelendi ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilemedi. Ancak günlük kullanım dozları şeklinde değerlendirildiğinde M694V homozigot taşıyıcılığı olan bireylerin kolşisin günlük dozu diğer mutasyonlara göre daha yüksek idi ($p=0,009$). Bu sonuç ile M694V mutasyonu taşıyan hastaların günlük kolşisin dozlarının daha yüksek olması ve hastaların ataklarının diğer mutasyonlara göre daha ciddi seyretmesi nedeni ile hastaların tedaviye uyum zorunluluğu ve tedavi gereksinimindeki önemi göstermektedir.

Sonuç olarak; bu çalışma sonrasında çalışılan hasta grubunda en yaygın MEFV gen mutasyonunun M694V olduğu, yapılan genotip fenotip korelasyon analizi sonrasında bu mutasyonun homozigot formunda hastalık şiddet skorunu önemli oranda arttırdığı saptanmıştır. FMF belirtilerinin apandisit ile sıklıkla karıştırılabildiği ortaya konmuştur özellikle M694V taşıyıcısı olan hastalarda apendektomi sıklığının arttığı gözlenmiştir. Bölgemizde AAA tanısı ile takip edilen hastalarda en sık görülen klinik bulgular karın ağrısı, ateş, artralji idi. E148Q mutasyonu taşıyan hastalarda klinik bulgular daha hafif seyrediyordu.

SONUÇLAR

1. AAA hastalığı çalışma grubumuzdaki hastalarda her iki cinsten benzer oranlarda idi. Hastalarımızın 100'ü (%50,8) kız, 97'si (%49,2) erkek idi.
2. Ortalama başlangıç yaşı $5,25 \pm 3,63$ idi. 2 yaş altı tanı alan hasta sayısı az idi. AAA çocukluk çağı hastalığıdır.
3. AAA hastalığının en yaygın bulgusu 197 hastanın 179'unda (%90,1) görülen karın ağrısı idi. İkinci sıklıkta 162 (%82,2) hastada görülen tekrarlayan ateş yakınması mevcuttu. Artralji 114 (%57,9), göğüs ağrısı 51 (%25,9) olguda görüldü.
4. Amiloidoz sadece 2 (%1,01) hastada belirlendi. Bu durum kısmen hastalarımızın çocukluk yaş grubundaki hastalar olmasına, kısmen de hastalık hakkında ve kolşisin tedavisini düzenli yapılması gerektiğinin önemi konusunda yapılan bilgilendirmelerin etkisine bağlanabilir.
5. En yaygın MEFV gen mutasyonu M694V olarak bulundu. En sık görülen genotip M694V/M694V idi. R761H diğer çalışma grubumuzda diğer yapılan çalışmalara oranla daha sık idi. M694I ise aksine daha az sıklıkta tespit edildi.
6. AAA hastalığının en sık rastlanan klinik bulgusu olan karın ağrısı çoğunlukla apandisit ile karıştırılmaktadır. Mevcut 11 hastanın 7(73,6)'sinde M694V mutasyonunun olduğu gözlemlendi. Bu da şiddetli karın ağrısı atakları ile gelip apendektomiye kadar gidebilecek seyirli atakların M694V mutasyonu taşıyan kişilerde daha fazla olduğu fikrini edinmemize neden olmuştur.
7. Artrit klinik bulgusunun tüm hastalardaki oranı %17,8 iken M694V homozigot taşıyıcı olan bireylerde %34,7 ($p=0,001$) oranında olup diğer mutasyonları taşıyan hastalardan anlamlı derecede yüksek idi.
8. M694V mutasyonunu taşıyan olgularda ateş yakınması %85,7 olup istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.
9. E148Q mutasyonunu taşıyan bireylerde ateş yakınmasına istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az raslandı.
10. M694V mutasyonu taşıyan hastalarda aylık atak sıklıkları anlamlı derecede daha fazla idi. R761H mutasyonu taşıyan hastaların ailelerinde mutasyon tespit edilme ve aile de AAA öyküsü bulunma oranı %80 oranı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,018$).
11. Hastalık şiddet skoru M694V homozigot olanlarda ortalama $7,65 \pm 1,80$ ile en fazla idi ($p=0,001$). M694V mutasyonu taşımak ağırlık skorunu arttırmakta idi.

12. Hastalarda hepatomegali sıklığı en fazla M694V homozigot mutasyon taşıyan bireylerde mevcut idi.

KAYNAKLAR

1. Öztürk A, Elbosky E, Elsayed SM, Alhodhod M, Akar N. Mutational analysis of the MEFV gene in Egyptian Patients with Familial Mediterranean Fever. *Turk J Med Sci* 2009; 39: 229-234.
2. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 364-7.
3. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, et al. Familial Mediterranean Fever: Effects of Genotype and Ethnicity on Inflammatory Attacks and Amyloidosis *Pediatrics* 2000; 105; e70.
4. Keane V. Assessment of Growth. In Richard Behrman (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics* , Philadelphia:Saunders Elsevier, 2007: 70-74.
5. 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.
6. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 612-627.
7. French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
8. International FMF consortium. Ancient missense mutations in a new member of the Roret gene family are likely to cause familial mediterranean fever. *Cell* 1997;19: 797-807.
9. Koné Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype–genotype correlation in 91 patients with Familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology* 2000; 39: 1275–1279.
10. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M et al. Phenotype–genotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 1998; 6:95–97
11. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine Use in Children and Adolescents with Familial Mediterranean Fever: Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics* 2007; 119: 474-483.
12. Pras E, Langevitz P, Livneh A, et al. Genotype-phenotype correlation in familial mediterranean fever (a preliminary report). In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial Mediterranean Fever*. Tel Aviv: Freund Publishing House , 1997: 260-4.

13. Gilgil E, Arman MI. Ailesel Akdeniz Ateşi. İn: Göksoy T.(ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı Ve Tedavisi. Antalya: Yüce Yayım 2002.
14. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium; clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998; 77: 268-297.
15. Özen S, Hoffman HM, Frenkel J, Kastner D. Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: a new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 961-4.
16. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 287: 1302.
17. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever in Turkey; Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine* 2005; 84; 1: 1-11.
18. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445–2449.
19. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 1–11.
20. Dinç A, Pay S, Turan M, Şimşek I. Prevalence of Familial Mediterranean Fever in young Turkish men. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:292.
21. Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçınkaya F, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial mediterranean fever. *Hum Mutat.* 2000; 15: 118–119. 2.
22. Booth DR, Lachmann HJ, Gillmore JD, Booth SE, Hawkins PN. Prevalence and significance of the familial Mediterranean fever gene mutation encoding pyrin Q148. *QJM.* 2001; 94: 527–531.
23. Zaks N, Shinar Y, Padeh S, et al. Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 585-8.
24. Arısoy N. Ailevi Akdeniz ateşi dünya, ülkemiz ve çocuklar açısından konuya bakış. *Klinik Gelişim* 1991; 4: 930-935.
25. Kotone-Miyahara Y, Takaori-Kondo A, Fukunaga K, et al. E148Q/M694I mutation in 3 Japanese patients with familial Mediterranean fever. *Int J Hematol.* 2004; 79: 235-7.
26. 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.

27. Schattner A, Hahn T. A proposed mechanism of the inflammatory attacks in Familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1992; 152: 421-9.
28. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986; 163: 1433-50.
29. Notarnicola C, Didelot MN, Kone-Paut I, Seguret F, Demaille J, Toitou I. Reduced MEFV messenger RNA expression in patient with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2785-2793.
30. Matzner Y, Ayesh S, Hochner-Celniker D, Ackerman Z, Ferne M. Proposed mechanism of inflammatory attacks in familial mediterranean fever. *Arch intern Med*; 150: 1289-1291.
31. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; 26: 489-496.
32. McDermott MF. A common pathway in periodic fever syndromes. *Trends in Immunology* 2004; 25: 457-460.
33. Etem E. Familial mediterranean Fever: a retrospective clinical and molecular study in the East of anatolia region of Turkey.. *Open Rheumatol J.* 2010; 4: 1-6.
34. Eisenberg S, Urieli-Shoval S, Azar Y. et al. C5a inhibitor and Pyrin/Marenostrin: Possible relationship. *Familial Mediterranean Fever. The official book of 1st International Conference on FMF.* 1997; 275-277.
35. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: Evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology* 2000; 39: 67–72.
36. Michaeli D, Pras M, Rosen N. Intestinal strangulation complicating familial Mediterranean fever (FMF). *B Med J* 1996; 2: 30-32.
37. Desnick RJ. The porphyrias. In: In Isselbacher KJ, ed. *Harrison's principle of internal medicine*, 13. edition New York: Mc Graw Hill, 1994; 2073-79.
38. Ben-Cherit E, Lewy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-664.
39. Erdoğan Ö, Öner A. Ailevi Akdeniz ateşi: T. *Klin Pediatri* 2002; 11: 160-170.
40. Koşan C. Ailevi Akdeniz ateşine tanısal yaklaşım: *AÜTD* 2003; 35: 1-6.
41. Pras M, Kastner DL. Familial Mediterranean Fever. In: Klippel JH, Dieppe PA. Eds. *Rheumatology 2'nd. Ed, London, Mosby, 2000; 5: 1-4.*
42. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 637-41.
43. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M: Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 67-69.

44. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 88-97.
45. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004; 5: 1-6.
46. Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai A. Acute orchitis in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med.* 1988;109:164-165.
47. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2000; 14: 477-498.
48. 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.
49. Padeh S. Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52: 577-609.
50. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer Otoenflamatuvar Hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41: 9-17.
51. Özdoğan H, Kasapçopur Ö. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Dirim* 2006;197-205.
52. Brydges S, Athreya B, Kastner DL. Periodic Fever Syndromes in Children. In: Cassidy, Petty, Laxer, Lindsley eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology* 5th edition 2005: 658-69.
53. Ehr enfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eloakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1186-91.
54. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one, pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 245-46.
55. Abraham G. Hereditary Periodic Fever Syndromes. In Richard Behrman (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:1029-1034.
56. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the Hereditary periodic fever syndromes: *Acta Bio. Medica. Ateneo Parmense.* 2004; 75: 92-99.
57. Hashkes PJ. Amyloidosis and familial mediterranean fever. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ(eds) *Rudolphs Pediatrics*, 21 st edn. McGraw-Hill, New York, 2002; 864-6.

58. Majeed HA, Carroll JE, Khuffash FA, Hijazi Z. Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). *J. Pediatr.* 1990; 116: 997–9.
59. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2000; 27: 1703–7.
60. Saatçı U, Bakkaloğlu A, Özen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 81: 705-706.
61. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Laboratory examinations. In: *Recurrent Polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease)*. Amsterdam: Elsevier North Hollan. 1981: 37-95.
62. Erken E, Güneşçar R, Özbek S, Konca K. Serum soluble interleukin-2 receptor levels in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55: 852-5.
63. Matzner Y, Brezezinski A. C5a inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984; 311: 287-90.
64. Öktem S, Yavuzsen TU, Şengül B, Akhunlar H, Akar S, Tunca M. Levels of interleukin-6 (IL-6) and its soluble receptor (sIL-6R) in familial Mediterranean fever (FMF) patients and their first degree relatives. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: 34-6.
65. Musabak U, Şengül A, Öktenli C, et al. Does immune activation continue during an attack-free period in familial Mediterranean fever? *Clin Exp Immunol.* 2004; 138: 526-33.
66. Baykal Y, Sağlam K, Yılmaz MI, Taşlıpınar A, Akıncı SB, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-a level in familial Mediterranean fever patients *Clin Rheumatology* 2003 ;22;99-101.
67. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85.
68. Doğan Demir A. Çocukluk çağı Ailevi Akdeniz Atesi hastalarında klinik ve epidemiyolojik özelliklerin belirlenmesi ve bu özelliklerle sık görülen mutasyonlar arasındaki ilişkilerin araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği. İstanbul (2007)
69. Sayarlıoğlu M, Cefle A, İnanç M, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: Analysis of 401 cases. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 2: 202 – 5.
70. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007; 65; 318-325.

71. Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 57-64.
72. Picco P, Ceccherini I, Martini A. The Inherited Periodic Fever Syndromes. *Ital J Pediatr.* 2002; 28: 285-91.
73. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore).* 1994;73:133-144
74. Gedalia A. Hereditary Periodic Fever Syndromes. In; Behrmann RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition, 2007:1029-33.
75. Long SS. Distinguishing Among Prolonged, Recurrent and Periodic Fever Syndromes: Approach of a Pediatric Infectious Disease Subspecialist. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52: 811-35.
76. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004; 20: 319–25.
77. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr.* 1999; 135: 98-101.
78. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 853-859.
79. Özkan E, Okur O, Ekmekçi A, Özcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972; 5; 44-49.
80. Sütlüpinar N. Türkiye’ de yetisen ve sonbaharda çiçek açan Colchicum türlerinin kolsisin ve demekolsin yönünden araştırılması. *Doçentlik Tezi, İstanbul (1981).*
81. Baytop T. Türkiye’ de Bitkiler ile Tedavi. İstanbul Ü. Yayınları No: 3255-Eczacılık Fak. Yayınları No: 40, İstanbul,(1984)
82. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine:1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 48-59.
83. Zemer D, Livneh A, Danon Y, Pras M. Long term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheumatism.* 1991; 34: 973-7.
84. Famaey JP. Colchicine in therapy. State of art and new perspectives for an old drug. *Clin. Experiment Rheumatol.* 1998; 6: 305-17.
85. Kedar I, Ravid M, Sohar E, Gafni J. Colchicine inhibition of casein –induced amyloidosis in mice. *Isr J Med;*1974; 10: 787-9.
86. Tunca M, Özdoğan H, Molecular and genetic characteristic of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005; 4: 77-80.

87. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291: 932-934.
88. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 672-678.
89. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 273-282.
90. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 117-124.
91. Malkinson FD. Colchicine: new uses of an old drug [Editorial]. *Arch Dermatol* 1982; 118: 453-7.
92. Hart J, Levin KJ, Peters RS, Schwabe AD. Effect of long term colchicine therapy on jejunal mucosa. *Dig Dis Sci* 1993; 389: 2017-21.
93. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effects of long term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia* 1993; 18: 420-26.
94. Özlü SG. Ailevi Akdeniz Ateşi olgularında gen mutasyonları ve hastalık ağırlık skorlaması ilişkisi; kolşisin tedavisinin B12 vitamini düzeylerine etkisinin araştırılması. İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık tezi, İstanbul; 2006.
95. Touisou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473-83.
96. Köksal B. C.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ailevi akdeniz ateşi (FMF) hastalarında MEFV gen mutasyon sıklığı. Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji Anabilim Dalı. Sivas; 2007.
97. Topaloğlu R, Özaltın F, Yılmaz E. E148Q is a disease causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 750-752.
98. İnal A, Yılmaz M, Guneser Kendirli S, Altintas DU, Bingol Karakoc G. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatol Int*. 2008.
99. Padeh S, Shinar Y, Pras E. Genotype/phenotype correlation in 75 pediatric Familial Mediterranean patients. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 283 (Abstract).

100. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003; 30: 185-90.
101. Shohat M, Magal N, Shohat T, et al. Phenotype-genotype correlation in FMF: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 287-92.
102. Cattan D, Delpech M. Fievre mediterraneenne familiale (maladie periodique): Hepato-Gastro 1996; 3: 369-76.
103. 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: 553–555.
104. Ayaz NA, Özen S, Bilginer Y, et al. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 23-5.
105. Ertekin V, Selimoğlu MA, Pirim İ. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int* 2005; 47: 640–644.
106. Booth DR, Gillmore JD, Booth SE, Pepys MB, Hawkins PN. Pyrin/marenostrin mutations in Familial Mediterranean Fever. *Q J Med* 1998; 91: 603–606.
107. Al-Alami JR, Tayeh MK, Najib DA, et al. Familial Mediterranean fever mutation frequencies and carrier rates among a mixed Arabic population. *Saudi Med J* 2003; 24: 1055–1059.
108. Sabbagh AS, Ghasham M, Khalek RA, et al. MEFV gene mutations spectrum among Lebanese patients referred for Familial Mediterranean fever work-up: experience of a major tertiary care center. *Mol Biol Rep* 2008; 35: 447–451.
109. Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hassin Y, Chajek-Shaul T. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 836-838.
110. Düşünsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dündar M. Genotype – phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatrics International* 2008; 50: 208–212.
111. Eliakim M, Rachmilewitz M, Rosenmann E, Niv A. Renal manifestations in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *Isr J Med Sci* 1970; 6: 228–45.
112. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, El Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs: a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986; 60: 837–47.

113. Pras E, Livneh A, Balow JE, et al. Clinical Differences Between North African and Iraqi Jews With Familial Mediterranean Fever American Journal of Medical Genetics. 1998; 75: 216–219.
114. Özer FL, Kaplaman E, Zileli S, Familial Mediterranean fever in Turkey. A report of twenty cases. Am J Med 1971; 50: 336-39.
115. Brauman A, Gilboa Y, Recurren pulmoner atelectasis as a manifestation of Familial Mediterranean Fever. Arch Intern Med 1987; 147: 378-79.
116. Azizi E, Fisher BK, Cutaneous Manifestations of Familial Mediterranean Fever. Arch. Dermatol 1976; 112: 364-66.
117. Schwabe AD, Peters PS. Familial Mediterranean fever in Ermenians. Analysis of 100 cases. Medicine (Baltimore). 1974; 53: 453 – 62.
118. Yılmaz R, Özer S, Özyurt H, Ünal E, Şemsettin S. Familial Mediterranean Fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children Journal Of Pediatrics and Child Health 2009; 45: 641-645.
119. 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: e70.
120. Tekin M, Yalçınkaya F, Çakar N, et al. MEFV mutations in multiple families with familial Mediterranean fever: Is a particular genotype necessary for amyloidosis? Clin. Genet. 2000; 57: 430–34.
121. Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of FMF. N Eng J Med 1986; 314: 1001-5.
122. Livneh A, Langewitz P, Zemer D, et al. Establishment of a new set of criteria for the classification of familial Mediterranean fever. Freund, 1997;199-202
123. Gang N, Drenth J.P.H, Livneh A, Langevitz P. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. In 1st International conference on familial Mediterranean fever. Jerusalem-Israel, 7-11 september 1997;pp:58.
124. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. Eur J Pediatr 1996;155:540-544.
125. Evliyaoğlu O, Bilici S, Yolbaş İ, Kelekçi S, Şen V. Diyarbakır YÖRESİ Ailevi Akdeniz Ateşili çocuklarda MEFV gen mutasyon sıklıkları. Dicle Tıp Dergisi 2009;36:80-84.
126. Aivazian AA , Zavgorodniaia AM , Abramian MK . Immunogeneticsof periodic disease . *Klin. Med* . 1997 ; 55 : 41 – 79 .

Ek 1- Onam Formu:**GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ**

Sayın veli,

Çocuğunuza FMF hastalığı tanısı konulmuştur. Hastalığın klasik tedavisi kolşisin adlı ilaç kullanılmaktadır.

Çocuğunuzun hastalığının özellikleri diğer hasta bölge ve ırklardaki hasta grupları ile karşılaştırılacaktır. Bunun için çocuğunuz ile ilgili detaylı hastalık hikayesi alınacak, muayenesi yapılacak ve gerekli duyulur ise bir takım kan örnekleri alınacaktır.

Çalışmaya çocuğunuzun katılmasını reddetme hakkınızın da bulunduğunu hatırlatarak aşağıdaki A veya B kutucuğuna (X) işareti koymanızı rica ediyoruz.

- A)** Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı. Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını hiçbir baskı altında kalmadan kabul ediyorum
- B)** Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı. Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını kabul etmiyorum.

Velinin Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Açıklamayı yapan araştırmacının Adı

Soyadı: Dr. Oğuzhan Sepetçigil

İmzası:

Ek 2 HASTA TAKİP FORMU	
Hasta adı soyadı	:
Doğum tarihi	:
Adres	:
Telefon	:
Dosya No	:
Başvuru Tarihi	:
Doğum Yeri	:
Cinsiyeti	:
FİZİK MUAYENE	
Ateş	:
Nabız	:
Kilo	:
Boy	:
Tansiyon	:
Persentil	:
Rölatif Tartı	:
FMF Tanı Yaşı	:
SEMPATOMLAR	
Ateş	:
Karın Ağrısı	:
Artralji	:
Artrit	:
Göğüs Ağrısı	:
Kusma	:
Konstipasyon	:
Kilo Kaybı	:
İştahsızlık	:
Başağrısı	:
Miyalji	:
Splenomegali	:
Hepatomegali	:
Febril Myalji	:
Eritem	:
Anemi	:
KOMPLİKASYON	
Apendektomi	:
Amiloidozis	:
ÖYKÜ	
Ailede FMF	:
Ailede Benzer Şikayet	:
Ailede Amiloidoz	:
Ailede kollajen doku hastalığı öyküsü:	
MUTASYONLAR	
M694V	:
M680I (G/C)	:
M680I (G/A)	:
I692del	:
M694I	:
M695R	:
A744S	:
V726A	:
E148Q	:

R761H :
P369S :
F479L :
Diğer :
LABORATUAR
Sedimentasyon :
Fibrinojen :
Albumin :
CRP :
WBC :
Hemoglobin :
Platelet :
MCV :
MCH :
RDW :
Ferritin :
Transferin :
Serum Demir :
Hgb elektroforezi :
Ürogram :
pH :
dansite :
WBC :
RBC :
Lökosit Esteraz:
Nitrit :
Blood :
RF :
ANA :
Anti Ds DNA :
Anti SM :
P ANCA :
C ANCA :
HLA B 27 :
C3 :
C4 :
Ig A :
Ig G :
Ig M :
Aile Öyküsü :
Tedavi :
Tedavi başlangıç tarihi:
Kullanılan ilaç:
Tedaviye Yanıt :
Tedaviye Uyum :
Tedavi Öncesi Nöbet Sıklığı:
Tedavi Esnasında Atak Sıklığı:
Tedavi Süresi :
Tedaviye Yanıt :