

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINDA HASTALIĞIN
ŞİDDETİ VE AMİLOİDOZİS GELİŞİMİ İLE GENETİK
MUTASYONLARIN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berk Baş

SAMSUN-2016

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINDA HASTALIĞIN
ŞİDDETİ VE AMİLOİDOZİS GELİŞİMİ İLE GENETİK
MUTASYONLARIN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berk Baş

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu

SAMSUN-2016

TEŞEKKÜR

Gerek hekimlik mesleği, gerekse de insani ilişkiler açısından her zaman örnek aldığım, odasından her girdiğimde bir anne sıcaklığıyla yaklaşan tez çalışmalarım ve uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve bilgisiyle, hoşgörölü yaklaşımı ve sıcak gülümsemesi ile desteğini daima hissettiğim, çok değerli hocam **Prof. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu**'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi niyet ve hoşgörü ile bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, zor zamanlarda büyük bir aile olarak her zaman yanımda olan başta Anabilim Dalı başkanı **Prof. Dr. Ramis Çolak** olmak üzere tüm iç hastalıkları öğretim üyesi değerli hocalarıma,

Dört yıl boyunca beraber çok mutlu olduğum, en kötü günümüzde bile kahkahaları eksik olmayan, her zaman dost, her zaman sırdaş, yalnızca iyi değil her gün dostlarım olan başta **Derya, Zeliha, Zeynep** olmak üzere tüm asistan, uzman ve diğer mesai arkadaşlarıma, öğrenciliğimden bu yana her zaman yanımda olan değerli dostum **Emrah**'a,

Sayırsız emek ve fedakârlıklar ile bu günlere ulaşmamı sağlayan, benim bile vazgeçtiğim zamanlarda asla vazgeçmeyip her düştüğümde kaldıran onlarsız yapamayacağım **Anneme, Babama** bir kardeşte bulunabilecek tüm iyi özelliklere sahip çok sevdiğim **Ablama**,

Her şeyi düşünebilir, her şeyi hayal edebilir, ancak sadece seçtiklerini gerçekleştirebilirsin seçtiğim herşeyi gerçekleştirmemi sağlayan **Pınar'a en içten duygularım la, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
GRAFİK LİSTESİ	IV
TABLO LİSTESİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	2
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Genetik	3
2.1.4 Patogenez	4
2.1.5 Klinik Bulgular	6
2.1.6 Laboratuvar Bulguları	11
2.1.7.Tanı	11
2.1.8 Ayırıcı Tanı	13
2.1.9 Hastalık Aktivite Skoru	15
2.1.10 Tedavi	17
2.1.11. Amiloidoz	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. İstatiksel Analiz	20
3.2. Etik Kurul Onayı	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	33
KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ASC	: Apoptosis-associated speck like protein with a CARD
TRAPS	: Tümör nekrozis faktör reseptörü ilişkili periyodik sendrom
HIDS	: Hiperimmunoglobulinemi D-periyodik ateş sendromu
FCAS	: Ailesel-soğuk otoinflamatuvar sendrom
MWS	: Muckle-Wells Sendromu
NOMİD	: Neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık
CINCA	: Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom
PSTPIP1	: Proline serine threonine phosphatase interacting protein
CARD	: Caspase recruitment domain
EBE	: Erizipel benzeri eritem
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
HIDS	: Hiperimmunglobulin D periyodik ateş sendromu
NSAİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
EMG	: Elektromiyografi

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1: AAA ve Amiloidozisli Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	21
Grafik 4.2: Hastalık sürelerinin dağılımı	23

TABLO LİSTESİ

Tablo-2.1 Etnik kökenlere göre MEFV Mutasyonlarının dağılımı.....	4
Tablo 2.2 Pras ve ark. Hastalık aktivite Skoru Hesaplanması	15
Mor ve Ark. AAA Hastalarında HAS Hesaplanması.....	16
Hastaların ortalama yaş, hastalık başlangıç ve tanı yaşları	21
Tablo 4.2: AAA ve Böbrek Hastalığının ailede görülme sıklığı.....	23
Tablo 4.3: Klinik bulguların görülme sıklığı.....	24
Tablo 4.4: Amiloidoz olan ve olmayanlarda atak sıklığı ve süresi	24
Tablo: 4.5 Amiloidoz olan ve olmayan AAA'da HAS ve tedavi yanıt ilişkisi	25
Tablo 4.6: Mutasyon Amiloidoz ilişkisi	26
Tablo 4.7: Mutasyonlarda klinik bulgular (EBE; Erizipel benzeri eritem)	26
Tablo 4.8: Genetik Mutasyon; atak Sıklığı, atak süresi, tedavi yanıt, hastalık aktivite skoru ve kolşisin dozu ilişkisi	27
Tablo 4.9: Klinik bulgu genotip ilişkisi	28
Tablo 4.10: Genotip ile aile öyküsü ve böbrek hastalığı ilişkisi	30
Tablo 4.11: Genotip ile amiloidoz ilişkisi	31

ÖZET

AMAC: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ataklar halinde gelen ateş ve ona eşlik eden seröz zarların inflamasyonu ile karakterize, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Amiloidoz AAA'da hastalığının en önemli prognozu belirleyen komplikasyonudur. AAA 16. kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV genindeki mutasyonlarla birlikte olan resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Bazı mutasyonlar bazı etnik gruplarda daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. M694V ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık görülen mutasyondur bu mutasyon homozigot olarak taşıyanlarda hastalık daha ağır olarak seyreder ve amiloidoz gelişmesi daha sıktır. Bir diğer mutasyon olan V726A mutasyonu olan hastalarda amiloidoz gelişim riski düşüktür, ancak bir çalışmada V726A ve E148Q mutasyonu olanlarda da amiloidoz geliştiği görülmüştür. Çalışmamızda Samsun Ondokuzmayıs Üniversitesi'ne başvuran AAA hastalarında bulunan genetik mutasyonlar ile hastalığın şiddeti ve amiloidoz gelişimi sıklığı arasındaki ilişkiyi araştırdık

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji ve Nefroloji kliniğine Ocak 2009 ile Aralık 2015 tarihleri arasında başvurmuş 148 Ailevi Akdeniz Ateşi hastasında bulunan genetik mutasyonlar ile hastalığın şiddeti, başlangıç yaşı, cinsiyet ilişkisi, atak sıklığı, atak süreleri, tedavide kullanılan ilaç düzeyi, tedaviye yanıtları, klinik bulguların görülme sıklığı ve amiloidozis gelişme sıklığı açısından değerlendirildi.

Çalışmamıza 18 yaşını doldurmuş 148 hasta alındı. Bu hastaların tamamı Tell-Hashomer tanı kriterlerine göre tanı almıştı. Hastalarımızın cinsiyete göre dağılımında 80 hasta kadın (%54), 68 hastamız erkek cinsiyetti (%46). Kadın cinsiyetin erkek cinsiyete oranı 1.2/1 idi. Ortalama yaş $30,98 \pm 11,18$ (18-67) yıl, klinik bulgularının başlangıç yaşı $13,57 \pm 8,28$ (2-40) yıl idi. Ortalama tanı alma yaşı ise $22,45 \pm 11,15$ (3-64) yıl olarak saptandı. Amiloidoz gelişen hastalarımızın ortalama yaşı $35 \pm 12,42$ (18-54) yıl, klinik bulguların başlama yaşı ortalaması $8,30 \pm 3,42$ (2-14) yıl ve bu hastalarda tanı alma yaşı ortalaması ise $21,61 \pm 10,62$ (6-40) yıl idi.

Hastalarımız hastalık sürelerine göre 3 sınıfa ayrıldılar; 5 yıldan kısa süredir hastalığı olan 19 hasta (%12.8), 5-10 yıldır hasta olan 17 hasta (%11.4) ve 10 yıldan uzun süredir hasta olan 112 hasta vardı (%75.2).

Çalışmamızda 148 hasta genetik mutasyonlar açısından tarandığında en sık görülen mutasyonlar sırasıyla M694V, M680I, R202Q ve E148Q, en fazla görülen genotip M694V/M694V mutasyonuydu. Otuz yedi hastada bu mutasyon mevcuttu ve tüm hastaların %25'ini oluşturmaktaydı, 25 hastada M694V heterozigot mutasyonu görüldü (%16.8). Üçüncü sıklıkta görülen mutasyon M694V/M680I/R202Q, 13 hastada saptandı (%8.7).

Hastalar amiloid gelişimi ile mutasyonlar açısından değerlendirildiler. 148 hastanın 23'ünde amiloidoz gelişmişti. Amiloidoz gelişen hastaların 10'u M694V homozigot mutasyonu taşıyordu bütün M694V homozigot olan hastaların %27' si idi. M694V heterozigot 5 hastada amiloidoz gelişmişti (%20). E148Q mutasyonunu homozigot olarak taşıyan 2 hastanın ikisinde de amiloidoz gelişmişti.

TARTIŞMA : Çalışmaya katılan 148 hastanın genetik mutasyonları tespit edildi. Hastaların genetik mutasyonları ile hastalığın şiddeti, klinik özellikleri, başlangıç yaşı, tanı yaşı, tedavide kullanılan kolşisin düzeyi, hastalığın tedaviye yanıtı, hastalık aktivite skoru ve amiloidoz gelişimi ile ilişkileri araştırıldı.

Çalışmamızda mutasyon sıklıklarının dağılımını Türkiye'de yapılan diğer benzer çalışmalar ile uyumlu idi. Tanı yaşı açısından değerlendirildiğinde M694V/P369S taşıyan tek hasta dışında tanı yaşı ortalaması en düşük olan hasta grubunun yine M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyanlarda görüldüğü tespit edilmiştir. Bu sonuç bize hastalığın bu grupta daha şiddetli seyrettiğini bu sebeple tanının daha erken konulduğunu düşündürmüştür. Genetik mutasyonlar amiloidoz ilişkisi açısından değerlendirildiklerinde, böbrek biopsisi ile amiloidoz tanısı alan hastaların 10'u M694V homozigot mutasyonu taşıyordu., M694V/M680I, M694V/M680I/R202Q V726A heterozigot taşıyan birer hastada amiloidozis gelişmişti. Amiloidozis gelişen grubun büyük çoğunluğu M694V mutasyonunu homozigot ve heterozigot olarak taşımaktaydı.

Sonuç olarak hastaların taşıdığı genetik mutasyonlar hastalığın klinik gidişatını etkilediği ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda M694V mutasyonu taşıyan hastalarda belirgin olarak hastalığın daha erken yaşta ortaya çıktığı, diğer mutasyonları taşıyanlara göre daha fazla klinik bulgu ile seyrettiği, atak sıklığının daha fazla olduğu, tedavi için daha yüksek ilaç dozları gerektiği ve amiloidozis gelişimi ile yakından ilişkisi olduğu ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Amiloidozis, Genotip-Fenotip

ABSTRACT

AIM: ABSTRACT

AIM: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive genetic disease which is characterized by episodic fever attacks and the inflammation of the accompanying of serous membranes. Amyloidosis is the most important complication of FMF that determines the prognosis of the disease. FMF is a disease associated with mutations in the MEFV gene located on the short arm of chromosome 16. Some mutations are more frequent in some ethnic groups. M694V mutations are the most common mutations in studies have done in our country. Those who are homozygous for M694V have a heavier disease and amyloidosis is more frequent. Although, the risk of developing amyloidosis is low in patients with V726A mutation, it has been shown in one study that patients with V726A and E148Q mutations amyloidosis are more common. The other genes can also be affected in FMF. In our study we have investigated the relationship between the genetic mutations with the disease severity and the frequency of development of amyloidosis in patients with FMF who applied to Samsun Ondokuz Mayıs University.

MATERIAL and METHOD: In our study we have been evaluated genetic mutations, the severity of the disease, age at onset, gender relationship, attack frequency, the duration of attack, medication levels used in treatment of FMF, treatment response, the frequency of occurrence of clinical symptoms and the frequency of

development of amyloidosis in 148 FMF patients who were admitted to Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Rheumatology and Nephrology Clinic between January 2009 and December 2015.

In our study, 148 patients were enrolled over 18 years of age. All of these patients were diagnosed according to the Tell-Hashomer criteria. Gender distribution of our patients was 80 women (54%) and 68 men (46%). Female-male sex ratio was 1.2 / 1. The mean age of the patients was 30.98 ± 11.18 (18-67) years and the mean age of onset of clinical symptoms was 13.57 ± 8.28 (2-40) years. The mean age of diagnosis was 22.45 ± 11.15 (3-64) years. The mean age of patients with amyloidosis was 35 ± 12.42 (18-54) years, the mean age of onset of clinical symptoms was 8.30 ± 3.42 (2-14) years and the mean age of diagnosis in these patients was 21.61 ± 10.62 (6-40) years.

Our patients have been divided into 3 groups according to disease duration; shorter than 5 years duration: 19 patients (12.8%), 5 to 10 years: 17 patients (11.4%) and longer than 10 years duration: 112 patients (75.2%).

In our study, when 148 patients have been screened for genetic mutations, the most frequently seen mutations are M694V, M680I, R202Q and E148Q, respectively. The most common genotype is M694V/M694V mutation and this mutation has been found in 37 patients (25%). In 25 patients M694V heterozygous have been found (16.8%). The third frequent mutation is M694V/M680I/R202Q and has been found in 13 patients (8.7%).

When patients have been evaluated for mutations with amyloidosis development, in 23 of 148 patients amyloidosis have been developed. 10 patients with amyloidosis have M694V homozygous mutations and this is 27% of all M694V homozygous patients. Amyloidosis has developed in five M694V heterozygous patients (20%). The both of the two patients who carry the homozygous E148Q mutations have developed amyloidosis.

DISCUSSION: Genetic mutations of 148 patients participating in the study were identified. The genetic mutations of the patients were investigated in terms of severity, clinical features, age at onset, age of diagnosis, level of colchicine used in treatment, treatment response to disease, disease activity score and development of amyloidosis.

In our study, the distribution of the frequency of mutations is consistent with other similar studies performed in Turkey. When the age of diagnosis was evaluated, it was determined that the patient group with the lowest mean age of diagnosis, except for the only patient carrying M694V / P369S, was also seen to carry the homozygous M694V mutation. This result suggests that the disease is more severe in this group and therefore the diagnosis is made earlier. When genetic mutations were evaluated for amyloidosis, 10 of the patients who were diagnosed with amyloidosis with renal biopsy had M694V homozygote mutation, and M694V / M680I, M694V / M680I / R202Q V726A-heterozygote had amyloidosis in one patient. for each mutation. The majority of the group that developed amyloidosis was carrying the M694V mutation homozygously and heterozygously.

As a result, it has been shown that genetic mutations carried by patients affect the clinical course of the disease. In our study, we found that patients with M694V mutation had a significantly higher rate of exacerbation, higher drug doses for treatment, and a close relationship with amyloidosis, as compared to patients with other mutations

Key words : Familial Mediterranean Fever, Amyloidosis, Genotype-Phenotype

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli inflamatuvar bir hastalıktır. Karın, göğüs ve eklem ağrularına ateşin eşlik ettiği çeşitli serozit ataklarıyla karakterizedir. AAA genellikle Akdeniz kökenli toplumlarda; özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar'da sık görülmektedir, nadir de olsa diğer etnik toplulukları da etkilediği bilinmektedir. Bu topluluklardaki taşıyıcılık oranı 1/200-1/1000 arasındadır. AAA bizim ülkemizde 1/1000 oranında görülmektedir, taşıyıcılık oranını %15-30 olarak gösteren çalışmalar da mevcuttur. Daha nadir olarak İtalya, İspanya ve Yunanistan'da görülebilmektedir. AAA geni 1997 yılında iki farklı grup tarafından 16. kromozom kısa kolunda (16p13.3) lokalize edilmiştir. MEFV olarak adlandırılan bu gen, 10 eksondan oluşan küçük bir gendir ve 781 aminoasitli bir protein olan "pyrin"i kodlamaktadır. Ülkemizde en sık görülen mutasyon, yapılan çalışmalarda M694V mutasyonu olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda M694V mutasyonu olan hastalarda amiloidoz ve vaskülit gelişim sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Yine genotip-fenotip ilişkilerini değerlendiren bazı çalışmalarda M680I mutasyonu olan hastalarda hastalığın daha hafif seyrettiği, daha düşük amiloidoz sıklığı ile ilişkisi gösterilmiştir.

Çalışmadaki amacımız; bu araştırma sonuçlarına dayanarak hastalarımızda görülen genetik mutasyonlar ile hastalığın şiddeti ve amiloidoz gelişimi arasındaki sıklığı araştırmaktır.

Bu bağlamda yaptığımız retrospektif çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji ve Romatoloji Ünitesi'nde Ocak 2009 tarihi ile Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran AAA hastalarına anket ile sorular sorularak hastalığın şiddeti belirlenmiş, hastalığın şiddeti ile genetik mutasyonlar arasında bir ilişki olup olmadığı tespit edilmeye çalışılmıştır. Yine bu hastalardan amiloidoz gelişenler tespit edilerek amiloidoz gelişimi ile genetik mutasyonların ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); serozal ve sinovyal membranların tekrarlayıcı inflamatuvar febril atakları halinde görülen ateşli ve ağrılı karın, göğüs, eklem, deri ve kas bulgularıyla seyreden otozomal resesif, etnik yatkınlığı olan, otoinflamatuvar bir hastalıktır. Son dönem böbrek yetmezliğine neden olan AA tipi nefropatik amiloidoz hastalığının en ağır komplikasyonudur, bununla beraber amiloidoz diğer organ disfonksiyonlarına da neden olabilir. Hastaların çoğunluğunda uygun dozda devamlı kolşisin tedavisi, atakları ve amiloidozu etkili bir şekilde önlemektedir.

Genel olarak hastalığın ilk olarak 1908 yılında AAA ile uyumlu tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki bir vakanın bildirilmesi ile tanımlandığı kabul edilmektedir. Ancak hastalığın klinik olarak esas tanımı 1945 yılında Siegel tarafından Amerikada yapılan 5 hastalı bir çalışmada tanımlanmıştır; bu 5 hastadan biri de Siegel'in kendisidir. Bu tanımlamadan bir yıl sonra Dr Abrevaya Marmaralı Garip Bir Karın Ağrısı adlı makalede takip ettiği bir AAA hastasını yayınlamıştır. Catton ve Mamou hastalığın ailevi geçişinin olduğunu göstermiş ve bu hastalarda amiloid gelişebileceğini bildirmişlerdir (Mamou ve ark 1952). Ailevi Akdeniz Ateşi tanımı ilk kez Heller ve Sohar tarafından 1958 yılında yapılmıştır (Heller ve ark 1958) ve yine bu araştırmacılar tarafından hastalığın otozomal resesif kalıtımı gösterilmiştir (Sohar ve ark 1961). İlk kez 1972 yılında Goldfinger tarafından AAA tedavisinde kolşisinin faydaları ortaya konulmuştur. Kolşisini gut tedavisinde kullanan Goldfinger, tedavi esnasında hastaların karın ağrılarının da iyileştiğini farketmesi üzerine ilacın AAA'da kullanılmasının önünü açmış ve hastalığın tedavisinde mihenk taşı oluşturmuştur.

2.1.2 Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi belirgin bir etnik dağılım göstermektedir. Hastalık en sık Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında, daha yaygın olarak Akdeniz bölgesi halkları arasında görülmektedir. Tüm dünyada, en sık Türkiye'de görülmektedir. İkinci en sık etkilenen etnik grubun ise Ermeniler olduğu tespit edilmiştir. Sefarad Yahudileri, Aşkenaz Yahudiler de yine hastalığın sık görüldüğü etnik topluluklardır. Türkiye'nin de bazı bölgelerinde hastalık daha fazla görülmektedir; özellikle İç Anadolu bölgesi hastalığın en sık görüldüğü bölge olarak

dikkat çekmektedir. Akraba evliliğinin yüksek olduğu bölgelerde hastalığın görülme oranı büyükmektedir. Bununla birlikte hastalık Japon hastalarda bile tanımlanmıştır. Almanya, Avustralya ve Brezilya'dan hastalar bildirilmiştir. Sefarik Yahudiler hastalığın en şiddetli seyrettiği ve amiloidozun en sık görüldüğü populusyondur.

2.1.3 Genetik

AAA'nın otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğu 1960 yılından itibaren bilinmeye başlamıştır. AAA geni ilk defa 1997 yılında FMF konsorsiyumu tarafından 16. kromozom kısa kolunda 60 kb'lık alanda tanımlanmıştır. MEFV olarak adlandırılan bu gen 10 eksondan oluşan bir gendir. Bu genin kodladığı "pyrin" proteini 781 aminoasit uzunluğundadır. Bugüne dek AAA'ya neden olan 218 MEFV mutasyonu tanımlanmıştır. Birçok etnik grupta en sık görülen mutasyon olarak M694V tanımlanmıştır. MEFV geninde en yaygın görülen mutasyonlar M694V, M680I, V726A, M694I, E148Q'dir. En sık görülen M694V mutasyonunun Yahudi, Ermeni ve Arap populusyonunda amiloidoz gelişimin riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Yine M694V mutasyonun erken başlangıçlı atak sıklığında artış ve artrit ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Diğer sık görülen mutasyon E148Q' dur ancak E148Q'nun bazı çalışmalarda AAA hastası ve sağlıklı populusyonda eşit oranda görüldüğü tespit edilmiştir (Tchernitchko D. ve ark). Saptanan mutasyonlar arasında M694V Avrupa, Asya ve Türkler'de, M691I Araplar'da ve M680I Ermeniler'de sıktır. 2001 yılında Türkiye de yapılan 450 AAA hastasının dahil edildiği bir çalışmada mutasyon oranları M694V için %51,55, M680I için %9,22, E148Q için %3,55, V726A için %2,88, M694I için %0,44 olarak belirlenmiş ve Türk populusyonundaki AAA taşıyıcılığı %20 olarak rapor edilmiştir (E. Yılmaz ve ark). Diğer mutasyonlardaki yüksek yanıt oranlarıyla karşılaştırıldığında Amiloidoz'lu hastalarda en sık M694V homozigotluğunun olması bu mutasyonun amiloidoza yatkınlık oluşturduğu sonucunu ortaya koymuştur. Bunun aksine V726A mutasyonunun tanımlandığı Aşkenaz Yahudileri, Dürziler, Ermeniler ve Irak Yahudileri gibi bazı etnik gruplarda amiloidoz sıklığının daha düşük olduğu bulunup, bu mutasyonun amiloidoza karşı koruyucu olabileceği öne sürüldü.

Tablo 2.1 Etnik kökenlere göre MEFV Mutasyonlarının dağılımı

Mutasyon	Ekson	Nükleotid	Nükleotid Değişimi	Etnik Grup
148E-Q	2	442	G-C	Arap, Ermeni Dürzi, Türk, Fransız
167E-D	2	543	G-C	Ermeni
267T-I	2	801	C-T	Polonya, Alman olmayan musevi
369P-S	3	1105	C-T	
408A-G	3	1223	G-A	
479F-L	5	1413	C-G	Ermeni
680M-I	10	2040	G-C	Ermeni, Türk
680M-I	10	2040	G-A	
681T-I	10	2042	C-T	
692I del	10	2074-2076	AAT del	Dürzi (Suriye kökenli)
694M-V	10	2080	A-G	Yahudi, Ermeni, Türk, Arap
694M-I	10	2082	G-A	Arap, Türk
694M del	10	2080-2082	ATG del	
695K-R	10	2082	A-G	Yahudi, Türk
726V-A	20	2177	T-C	Dürzi (Suriye), Yahudi, Türk
744A-S	10	2276	G-T	Arap, Türk
761R-H	10	2283	G-A	İtalyan, Ermeni, Türk

2.1.4 Patogenez

AAA hastalığının etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte immünolojik bir olayın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Belirgin patolojik özellik serozal yüzeylerdeki inflamasyondur. Bu bölgelerden alınan sıvı ve doku örneklerinde belirgin bir nötrofil birikimi gözlenir. Fakat nötrofillerin hangi mekanizma ile inflamasyon bölgesinde biriktikleri belli değildir. Yapılan çalışmalarda bu nötrofillerin fonksiyonel özelliklerinin normal sağlıklı insanlardaki nötrofillerden farklı olmadığı gösterilmiştir. Otozomal resesif geçişli olan AAA hastalığına neden olan gen (MEFV geni) 1997 yılında tespit edildi. Bu gen;

peritoneal, sinovial, dermal fibroblast, granülosit, monosit ve dentritik hücreler tarafından eksprese edilen sağlıklı bireylerde de araştırmacıların pyrin ya da marenostirin (Marenostrium: Akdeniz) adını verdikleri bir proteini kodlamaktadır. 2002 yılında AAA ve konjenital diseritropoetik anemili bir çocukta, konjenital anemisi için yapılan allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası her iki hastalığın da iyileştiğinin gösterilmesi AAA'nın hematopoetik orjinli olduğunu desteklemiştir (Milledge J ve ark). Pyrin normal koşullarda inflamasyonu kontrol altında tutmayı sağlar, lökositlerin inflamasyon alanına kemotaksisini engeller ve aşırı immün yanıtı baskılar. Bu yüzden bu gende oluşacak mutasyonlar pyrinin görevini yapamamasına ve inflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olur. Eklemlere olan minör travmaların ve çeşitli sitokinlere bağlı oluşan stresin neden olduğu inflamatuvar yanıt normalde pyrin varlığında inhibe edilebilirken, AAA'lı hastalardaki mutant pyrin varlığında ise bu yanıtın inhibe edilemediği düşünölmektedir. Ayrıca AAA'da inflamasyon ataklarının periyodik olarak gelişmesinin, bu proteinin normal şartlarda görevini yerine getirebilirken stres durumunda yerine getirememesine bağlı olabileceği de düşünölmektedir. Pyrin ile ilişkili olduğu saptanan 3 protein; ASC (apoptosis-associated speck like protein with a CARD), PSTPIP1 (proline serine threonine phosphatase interacting protein 1/CD2BP1 (CD2 binding protein 1)) ve siva proteinidir. AAA patogenezinde rol oynayan en önemli protein ASC'dir. ASC yapısal olarak, 195 aminoasitten oluşan, amino ucunda PyD, karboksi ucunda caspase recruitment domain (CARD) içeren bir proteindir. Bu protein proinflamatuvar uyarı ile nötrofillerde 2 saatte pik yapar ve 4 saatte normale döner. ASC'nin PyD kısmı Pyrin içeren proteinlerle (örneğin; cryopyrin, PYPAF7, DEFCAP proteinleri gibi) etkileşime girmektedir. Fonksiyonel olarak aktif olan CARD kısmı ile prokaspaz-1'in CARD domaini etkileşime girer. Böylelikle prokaspaz-1'de agregasyon ve otoaktivasyon oluşarak aktif kaspaz-1 meydana gelmektedir. Aktif kaspaz-1, pro-IL-1b'yi IL-1b'ye çevirmekte ve salgılanan IL-1, kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır (Soriano A ve ark). Bu yolların belirlenmesi kolşisin dirençli AAA hastalarında anakinra, canakinumab ve rilonacept gibi IL-1 antagonistlerinin tedavide kullanımını desteklemiştir (Meinzer U ve ark). Bazı çalışmalarda AAA hastalarında MEFV mRNA ekspresyonu normal popölyasyona göre düşük bulunmuştur (Notarnicola C ve ark).

Başka bir hipotez ise Matzner ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre; AAA, peritoneal sıvı ve eklemlerde C5a inhibitör aktivitesinin yetersizliği sonucu oluşmuştur. Granülositler için oldukça güçlü bir kemoatraktan olan C5a'nın inhibitör eksikliğinin akut inflamatuvar atağa neden olabileceği bildirilmiştir. Sağlıklı kişiler sinoviyal

ve peritoneal sıvılarında C5a'nın kemotaktik aktivitesini engelleyen inhibitör bir protein taşırlar. Bu protein normal şartlar altında aktive olan C5a'yı inhibe ederek inflamasyonu kontrol etmektedir. Bu proteinin eksikliğinde seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkmaktadır (Matzner Y ve ark).

Bir hipotez ise Bakarar ve arkadaşları tarafından ortaya atılan ve AAA ataklarının stresle ortaya çıkmasına dayanan hipotezdir. Katekolamin metabolizmasındaki bozukluğu ortaya çıkarmaya çalışan bu çalışmada semptomimetik etkili metaraminol kullanılarak AAA benzeri semptomlar ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Yapılan çalışma neticesinde ortaya çıkan ataklar AAA'ya benzemekte ve kolşisin tedavisine iyi yanıt vermektedir (Barakat MH ve ark).

2.1.5 Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) kendini sınırlayıcı, 12-72 saat süren, ataklar halinde gelen, tekrarlayıcı karın ağrıları, göğüs, eklem, deri ve kas bulgularıyla seyreden otozomal resesif, otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ataklar arasında inflamasyonun biokimyasal bulguları kalabilmesine rağmen hastalarda genellikle tam bir iyilik hali mevcuttur. Ataklar arası sürenin öngörülemez oluşu önemli bir özelliğidir. Ataklar bazen çok sık bazen uzun aralıklarla ortaya çıkmaktadır. Her atak birbirinden farklı bulgularla ortaya çıkabileceği gibi bazen de hastalarda hep aynı semptomlarla seyretmektedir.

Atakları tetikleyen bazı stres faktörleri söz konusudur. Bunlardan bazıları; ağır egzersiz, menstrüel dönemdir. Ataklar kısa sürer ve genellikle 1-3 gün arasında kendiliğinden sonlanır ancak atak esnasında ortaya çıkan artrit ve artralji daha uzun sürebilmektedir. AAA'nın serozal tutulumu genellikle peritoneal ve plevraldır. Abdominal ataklar en çok görülen bulgulardandır, orta derece hassasiyetten tahta karın gibi ağır bir tabloya kadar geniş bir yelpazede bulgu verebilir. Atak sırasında laparotomi veya laporoskopi yapıldığında polimorfonüveli lökositlerden zengin, az miktarda, steril eksuda bulunur. Serozal inflamasyon dışında apandiks normaldir. Böbrek yetmezliğine neden olan AA tipi amiloidoz hastalığın en ağır komplikasyonudur ve bununla beraber amiloidoz diğer organlarda da fonksiyon kaybına neden olabilir. Hastaların çoğunluğunda uygun dozlarda verilen kolşisin tedavisi, atakları ve amiloidoz gelişimini önlemektedir.

AAA semptomları hastaların %70'inde hayatın ilk dekadında %90 hastada ise ilk 2 dekatta ortaya çıkmaktadır. Çok nadir olarak hastaların ilk atakları 50 yaşından sonra ortaya çıkabilmektedir. Hastalık erkeklerde daha sık görülmekte olup bunun sebebi olarak da

hastalık fenotipinin kadınlardaki inkomplet penetransı ve/veya MEFV'nin iki alelinde de mutasyon taşıyan kız zigotlardaki artmış embriyonik ölümden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Yine monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda hastalığın başlangıç yaşının oldukça yakın olması hastalığın başlangıç yaşının çevreselden ziyade genetik faktörler tarafından düzenlendiğini göstermektedir (Armenian HK ve ark).

2.1.5.1. Ateş

AAA da en sık görülen bulgu ateştir. 38-40 C° ateş görülebilmektedir. Seyrek olarak hafif ateş ya da ateşsiz atak görülebilir. Bazı ataklarda da ateş tek bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Ateş aniden ortaya çıkar ve birçok hasta atak geçirmeden önce streptokok enfeksiyonlarını andıran bir prodromal dönem geçirirler, sonrasında ise vücut ısısında ani bir düşme gözlenir. Hastaların şikayetleri genellikle 1-3 gün arasından kendiliğinden ortadan kalkar. Ataklar arası dönem asemptomatiktir. Ağır egzersiz, soğuk, emosyonel stres, cerrahi ve menstruasyon gibi faktörler atakları tetikleyebilir. Ancak birçok hastada atakları tetikleyen hiçbir faktör yoktur. Gebelikte ataklar gebeliğin ikinci yarısından itibaren azalmaktadır. Ataklar arasındaki asemptomatik süre değişkendir; bazen bir hafta bazen ise aylarca hatta yıllarca atak görülmeyebilir.

2.1.5.2 Karın Ağrısı

AAA da ateşle birlikte en sık görülen semptom karın ağrısıdır. Hastaların %95'inde karın ağrısı görülmektedir. Karın ağrısı ve hassasiyet başlangıçta lokalize karakterdedir ancak zamanla şiddetinde artış gösterir ve karına yaygınlaşır. Hasta bu dönemde yatakta hareketsiz kalmayı tercih eder. Defans, rebound, hassasiyet tablosu görülebilir. Dışkılama sıklığında artış olmaz hatta kimi zaman kabızlık görülebilir. Barsak seslerinin yokluğu ve radyografide ince barsakta birden fazla sıvı seviyelerinin görülmesi akut batın oluşturan hastalıkları düşündürür. Eğer hasta opere edilmediyse bu bulgular geriler, ataklar genellikle 24-48 saatte geçer ve hasta kendini tamamen iyi hisseder. Atak sırasında cerrahi olarak açılan hastaların peritonunda nötrofilden zengin eksuda vardır. Akut inflamasyon sırasında peritonda oluşan nötrofilden zengin eksudanın organize olması mekanik ileus oluşumuna neden olabilir. Karın ağrısı ile başvuran hastada birçok hastalık ön planda akla gelmekle birlikte genellikle hastaların yaşları 20 yaşından küçük olması sebebiyle ön planda akut apandisit düşünülür. Hastalarda ağrının kendiliğinden geçmesi veya ameliyat edildiyse operasyon sonrası yakınmaların devam etmesi AAA açısından şüphe uyandırır. Bazı merkezlerde tanı zorluğu ve

linik bulguların birbiriyle karışması sebebiyle AAA hastalarına elektif apendektomi önerilmektedir.

2.1.5.3 Göğüs Ağrısı

AAA atağında hastaların %45'i göğüs ağrısı yakınması ile başvururlar. Genelde tek taraflı olmakla birlikte bilateral göğüs ağrısına da neden olabilir. Semptomlar karın ağrısında olduğu gibi genellikle 24–72 saat arasında sürer. Ağrı ani bir şekilde öncesinde herhangi bir semptom olmadan başlar. Nefes alıp verirken ağrı olur ve tek taraflı solunum sesleri alınamaz. İnfeksiyöz tablodan, hızlı şekilde kendiliğinden düzelmesi ile ayırt edilebilir. Kostafrenik sinüste eksuda vasıflı sıvı tespit edilebilir, bu sıvı kendiliğinden geriler. Plörit sıklığının etnik kökenle ilişkisi olup en çok Ermeniler'de görülür (%87), Ermeniler'i sırasıyla Türkler (%35) ve Araplar (% 33) takip eder.

2.1.5.4 Perikardit

Perikardit, AAA ataklarında oldukça nadir görülen bir durum olup %1 oranında görülür. Diğer serozal yüzeylere nazaran perikardın bu kadar az tutulmasının sebebi bilinmemektedir. Tamponad tablosu ile gelmedikçe tanısını koymak da oldukça zordur. Perikardit atağında retrosternal bölgede ağrı, EKG de ST elevasyonu, pozitif eko bulguları ve direkt grafilerde kalp gölgesinde geçici genişleme görülür. Eko bulguları hastaların ancak 4'te 1'inde tespit edilebilir.

2.1.5.5. Eklem Tutulumu

Eklem ağrısı, AAA atağı ile başvuran hastaların %75 inde görülür. Genellikle kendiliğinden ortaya çıkmakla birlikte bazen egzersiz gibi bir tetikleyici sonrasında da görülebilir. Çocuklarda yetişkinlere göre daha sık görülür. Çoğunlukla oligoartiküler veya monoartiküler olarak seyreder ve sıklıkla alt ekstremitayı ve büyük eklemleri tutar. Hasta kırmızı, ağrılı ve sıcak eklemlerle karşımıza çıkar. AAA artritini ani başlangıçlıdır ve 3 önemli özelliği vardır;

- 1- Bulgular 24-48 saat içinde tavan yapar, sonrasında iz bırakmadan düzeler,
- 2- Genellikle alt ekstremitenin büyük eklemlerini tutar,
- 3- İlk 24 saatte çok yüksek ateş eşlik eder.

Artritini olan hastalarda steril ve nötrofillerin yoğun olduğu bir sinovial sıvı artışı vardır. Bazı hastalarda klasik gidişin aksine artrit atakları bir aydan daha uzun bir süre devam eder. En sık tutulan eklemler kalça ve diz eklemleridir. Uzamış artrit atakları % 5 oranında görülür.

Kronik eklem hasarı çok nadir olarak görülür ve çoğunlukla sekelsiz iyileşme gözlenir. Kronik artrit gelişen hastalarda çoğunlukla kalça eklemi olmak üzere nadiren diğer eklemlerde kalıcı deformite, hareket kısıtlılığı, osteoporoz ve aseptik nekroz görülebilir. Artrit ile genotip arasında ilişki mevcuttur. M694V homozigot mutasyonu olanlarda artrit bulgusu, diğer mutasyonları taşıyanlardan daha sık ortaya çıkmaktadır. M694V mutasyonu taşıyan Türk çocukların %44'ünde artrit ortaya çıkarken, M680I mutasyonu taşıyan çocuklara bakıldığında ise bu oran %4 olarak bulunmuştur (Turkis FMF study group).

2.1.5.6. Kas Bulguları

Miyalji, AAA ataklarında sık görülen bir bulgudur ve %20 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. 6 haftayı bulan, kolşisine cevap vermeyen ancak non-steroid anti enflamatuar ilaçlardan fayda gören bir ağrı olarak tarif edilir. Ağrı ciddi olmayıp genellikle egzersiz ve uzun süre ayakta kalma sonrası ortaya çıkar, Non steroid anti inflammatuar ilaçlar ve istirahat sonrası tamamen düzelir.

AAA da Uzamış Febril Miyalji Sendromu tanımlanmıştır. Bu sendromda ciddi kuvvet kaybına neden olan kas ağrısına uzun süreli hafif (38,5 C°'ye çıkabilen) ateş, karın ağrısı, artmış sedimantasyon hızı ve lökositöz eşlik eder. Bu tablo 6-8 haftaya kadar uzayabilir. Bu sendrom miyaljinin aksine non-steroid antiinflammatuar ilaçlardan ve kolşisinden fayda görmez. EMG ve kas biopsi bulguları normaldir. 1 mg / kg dozunda verilen prednizon'a iyi yanıt verir. Bu tablonun ayırıcı tanısında kolşisin miyopatisi ön planda düşünülmelidir. Bu tabloda ayırıcı olarak kas enzimleri yükselir ve EMG değişiklikleri tespit edilir. Kolşisine bağlı miyopati ise azotemisi olan veya beraberinde siklosporin kullanan hastalarda görülür. Kas biopsisinde otofajik vakuoller görülmektedir.

2.1.5.7 Cilt Bulguları

Cilt bulguları AAA hastalarında çeşitli yayınlarda %7 ile %41 arasında saptanmıştır. AAA ile ilişkili pek çok cilt lezyonu tanımlanmakla birlikte erizipel benzeri eritem hastalığı özgü bulgudur. Erizipel benzeri eritem (EBE) cilt bulgularından en sık görüleni olup %7 ile %40 arasında saptanmıştır. Bu lezyon tipik olarak diz altı ön yüzde ve ayak sırtında görülmekte ve 10-15 cm büyüklükte, düzgün sınırlı, kırmızı renkli, yama şeklindedir. Bu bölgedeki cilt sıcak, ağrılı ve şiş olup beraberinde 1-2 süren ateş olur. Bunlar dışında tekrarlayan oral aftlar, ödem, purpura ve psöriazis diğer görülen cilt bulgularıdır.

2.1.5.8 Vaskülit

Poliarteritis nodoza (PAN), uzamış febril miyalji, henoch schönlein purpurası(HSP) ve glomerülo nefritler AAA da görülebilirler. Bu hastaların genel popülasyona göre görülme sıklığı AAA da artmıştır. AAA ile vaskülit gelişimi arasındaki mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olup AAA ile ilişkili vaskülit gelişen hastaların büyük bir kısmında MEFV gen mutasyonu vardır. MEFV geni pozitif hastalarda hastalık daha ağır seyretmektedir.

AAA ilişkili vaskülitlerin gelişiminde ki olası mekanizma MEFV geni varlığında, enfeksiyöz ajanlar ya da çevresel tetikleyicilere karşı artmış cevap sonucu, artmış IL-1 β üretimi ve TNF- α , IL-6 gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin de katkısıyla oluşan endotelial hücre disfonksiyonudur. Enfeksiyöz ajanlardan da en çok suçlananlar streptokoklar ve hepatit virüsleridir.

AAA olgularında HSP en sık görülen vaskülit olup, sıklığı %2-5 arasında değişmektedir. Cattan ve ark. çalışmasında AAA ve HSP birlikteliği olan olguların çoğunlukla önce HSP tanısı aldığı sonrasında AAA kliniği ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu sebeple HSP tanısı alan çocuklarda AAA açısından araştırma yapılması faydalıdır. (Cattan D. ve ark)

PAN da AAA ilişkili olabilir, AAA da PAN görülme sıklığı %1'dir. AAA ilişkili PAN olguları daha genç yaşta görülür beraberinde HBsAg pozitifliği daha düşük oranlarda görülür. AAA ilişkili PAN olgularında perirenal hematoma daha sık olarak görülür, yine deri altı nodülleri miyalji ve SSS tutulumu görülebilir. Genel olarak siklofosfamid ve kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir uzun dönem immunsupresif tedavi ihtiyacı azdır.

Genel görüş olarak Behçet hastalığı ile AAA arasında ortaya konmuş bir ilişki bulunmamaktadır.

2.1.5.9 Nadir Tutulumlar

2.1.5.9.1 Skrotal Tutulum

AAA'lı hastaların çok küçük bir kısmında skrotal tutulum görülebilir. Çocuklarda ve gençlerde daha sık görülmektedir. Genellikle tek taraflı ağrı kızarıklık ile seyreden bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Sintigrafide hipoperfüzyon görülür. Ayırıcı tanıda testis torsiyonu ve orşit düşünülmelidir.

2.1.5.9.2 Nörolojik Tutulum

Santral Sinir sistemi tutulumu nadir olarak gözükmetedir. Nadir olgularda aseptik menenjit gelişebilir. Febril konvülzyon ve EEG değışiklikleri yine nadir olarak görülen bulgulardır.

2.1.5.9.3 Splenomegali ve Hepatomegali

Hastaların %30-%50'sinde splenomegali görülebilir. Bunların büyük bir kısmında rektal biopsi amiloid negatiftir, bu da amiloidozis gelişmeden AAA'da splenomegali geliştiğini göstermektedir. Karaciğer tutulumu ise amiloidozise sekonder olarak gelişmektedir.

2.1.6 Laboratuvar Bulguları

AAA'da ataklar sistemik inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği ile seyreder. Ortak laboratuvar bulguları nötrofil artışının belirgin olduğu lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında(ESR) artış ve akut faz yanıtında artış görülür. Bu akut faz reaktanları C-reaktif protein, serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin ve C3-C4'dür. Serum homosistein ve lipoprotein(a) düzeyleri ataksız dönemde de yükselebilmektedir. İdrar tetkiki amilodiaz olmayan hastalarda ataksız dönemde normaldir atak esnasında hematüri ve proteinüri görülebilmektedir proteinüri nefrotik düzeye ulaşabilmektedir.

Serozal sıvılar değerlendirildiğinde sıvı bulanıktır sıvıdan alınan örnekte beyaz küre 100.000'e kadar çıktığı görülebilmektedir. Hücre içeriğinin büyük kısmını polimorfonükleer hücreler oluşturmaktadır.

2.1.7.Tanı

AAA tanısı için spesifik laboratuvar testi bulunmamaktadır. AAA tanısı klinik bulgular ve bunu destekleyen laboratuvar, ailevi ve etnik bulgular ile konulmaktadır.

Tanı için kriterler geliştirilmiş olup bunların başlıcaları Tell Hashomer ve Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen kriterlerdir. Laboratuvar bulgularının hiçbirini tanı için kesinlik ifade etmemekle beraber tanıyı desteklemektedirler.

Tell-Hashomer Kriterleri;

Major Kriterler:

1. Poliserözitle seyreden tekrarlayan ateş atakları,

2. Başka bir sebebe bağlanamayan AA tipi amiloidoz olması,
3. Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt.

Minör Kriterler:

1. Tekrarlayan ateşli ataklar,
2. Erizipel benzeri eritem,
3. Birinci derece akrabalarda AAA varlığı.

2 majör veya 1 majörle birlikte 2 minör kriter varlığında kesin tanı,

1 majör ve 1 minör kriter varlığında olası tanı konulabilir.

Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Yeni Kriterler

Majör Kriterler:

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

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

Minör Kriterler:

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

Destekleyici Kriterler:

1. Ailesinde AAA bulunması,

2. Etnik köken,
3. Atakların 20 yaşından önce başlaması,
4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi,
5. Atakların kendiliğinden geçmesi,
6. Ataklar arasısemptom olmaması,
7. Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESR, fibrinojen, Serum amiloid A artışı),
8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri,
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü,
10. Akraba evliliği.

Kesin Tanı;

1 major kriter veya;

En az 2 minör kriter veya;

1 minör 5 destekleyici kriter veya;

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

Tanı konulmasında zorlanılan hastalarda tanıyı destekleyen başka bir yöntemde kolşisin tedavisine verilen yanıtıdır. Günlük 2 mg/gün kolşisin kullanımına rağmen ataklar devam ederse test yardımcı değildir.

2.1.8 Ayırıcı Tanı

AAA düşünülen hastaya 1 mg/gün kolşisin tedavisi başlanır. Tedaviye rağmen hastanın atakları devam ederse önce 1.5 mg/gün devamında 2 mg/gün dozlarına çıkılır. 6 ay süreyle atak olmadığı görüldüğünde tedavi kesilir. Tedavi kesildikten sonra 1 yıl içinde atak tekrarlırsa AAA tanısı konulur, atak tekrarlamaz ise test yardımcı değildir.

Belirti ve bulguları benzer olması sebebiyle AAA ayırıcı tanısında pek çok hastalık bulunmaktadır. AAA grup olarak herediter periyodik ateş sendromları içerisinde yer alır bu sebeple AAA'nın ayırıcı tanısında ön planda bu hastalıkları düşünmek gerekmektedir. Bu hastalıklar; tümör nekrozis faktör reseptörü ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), Hiperimmunoglobulinemi D-periyodik ateş sendromu, Ailesel-soğuk otoinflamatuvar sendrom,

Muckle-Wells Sendromu, Neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık, Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendromdur. Bunların yanı sıra tekrarlayan ateş ile seyreden malign hastalıklar, ilaç reaksiyonları, enfeksiyonlar da akılda tutulmalıdır.

Hereditör prediyodik ateş sendromları otozomal dominant ve resesif olarak kalıtılır. Bu hastalıklar kendini sınırlayan inflamasyon atakları ile seyreder ve her birinde değişik oranda olmak üzere amiloidozis gelişme riski mevcuttur.

TRAPS, AAA dan sonra ikinci en sık tanısı konulan hereditör periyodik ateş sendromudur. TRAPS tekrarlayan ateş epizotları ve lokalize inflamasyonla tanınır. AAA'ya benzer ancak daha geç ortaya çıkması önemli bir ayırt edici özelliktir. Otozomal dominant geçiş gösteren hastalık p55 TNF reseptör 1A genindeki mutasyona bağlıdır. AAA tanısı için genetik mutasyon şart değilken TRAPS tanısı için genetik mutasyon şarttır. P55 TNF reseptörü 4 tane sisteinden zengin transmembran bölgesi domaini ve bir adet intraselüler ölüm domaininden oluşur. Şu ana dek 60'dan fazla mutasyon tanımlanmış olup bunların yaklaşık yarısı sistein rezidülerindeki missense mutasyonlardır. TRAPS tanısı için genetik mutasyonun ortaya konması gerekmektedir birlikte bazı ipuçları AAA ile ayrılmasında yardımcı olur. Etnik köken, genetik geçiş, atakların süresi bunlardan bazılarıdır. TRAPS'ta ataklar daha uzun sürerler TRAPS otozomal dominant kalıtılır. TRAPS'ta göz tutulumu gözlenir AAA da tedavide kolşisin steroidlerden daha etkiliyken TRAPS için tam tersi bir durum söz konusudur. AA amiloidozis tedavisi yapılmamış TRAPS'ların %10'unda gözlenir.

Otozomal resesif geçiş gösteren Hiperimmünglobulin D periyodik ateş sendromu (HIDS) ilk kez 1984 yılında 6 Hollandalı hastada tanımlandı. Aile çalışmalarında hastalığın otozomal resesif kalıtıldığı tespit edildi. 1999 yılında HIDS'li hastalarda kolesterol ve nonsterol isoprenes biosentezi ile ilişkili MVK geninde mutasyon bulundu, tamamen yokluğu olmamasına rağmen enzim aktivitesi önemli ölçüde azalmıştı. IgD invitro olarak proinflamatuvar sitokinlerin salınımına katkıda bulunabilmesine rağmen hastalar arasında herhangi bir dönemde düzeyleri hastalığın aktivitesi ile korele değildir. IgD seviyeleri kronik enfeksiyonlarında da dahil olduğu bazı inflamatuvar durumlarda yükselmektedir. HIDS'nin klinik bulgularını iyi tanımlamanın bir yolu aşılama ile atakları provoke etmektir. Diğer ayırt edici özelliği atakların çok erken yaşta başlaması ve atak süresinin AAA ile TRAPS arasında bulunmasıdır. HIDS li hastalar normal bir ömre sahiptir ve tedavilerinde non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve kortikosteroidler kısmen faydalıdır.

2.1.9 Hastalık Aktivite Skoru

Erişkin AAA da hastalık aktivite skoru (HAS) hesaplanılmasında Pras ve ark. ve Mor ve ark. olmak üzere iki skor kullanılmaktadır.

Pras ve ark., puan hesaplamasında başlangıç yaşı, atak sıklığı, kolşisin dozu, eklem tutulumu, amiloidoz ve erizipel benzeri eritemi değerlendirilerek skorlama yapmıştır. Toplam puana göre 3-5 arası ılımlı hastalık, 6-8 arası orta düzey, 9 ve üzeri puan şiddetli hastalık olarak değerlendirilir.(Pras ve ark).

Tablo 2.2 Pras ve ark. Hastalık aktivite Skoru Hesaplanması

Pras ve Ark.'nın Hastalık Aktivite Skorlaması		
Parametre	Özellik	Skor
Başlangıç Yaşı	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Aylık Atak Sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
Erizipel benzeri eritem		2
Amiloidoz		3
Kolşisin dozu	1	1
	1.5	2
	2	3
	>2	4

Pras ve ark.'nın skorlamasında bazı eksikler olması sebebiyle Mor ve ark. tarafından başka bir puanlama sistemi geliştirilmiştir. Pras ve ark. skorlamasında organ disfonksiyonu fiziksel ve sosyoekonomik kısıtlama gibi faktörler göz ardı edilmiştir.

Mor ve ark. puanlama sisteminde 6 kriter vardır. Başlangıç yaşı, kolşisin dozu, bir atak sırasında ve tüm hastalık süresince tutulan alan sayısı, hastalık süresince plöretik ve erizipel benzeri atak varlığı. Hastada ≥ 3 kriter varlığı şiddetli hastalık, 2 kriter varlığı orta düzey hastalık ve ≤ 1 kriter varlığı ılımlı hastalık ile ilişkilidir. Şiddetli olan ve şiddetli olmayan hastalığı ayırmak için bu skor yüksek duyarlılık ve özgüllüktedir ($\geq 92\%$).

Tablo 2.3 Mor ve Ark. AAA Hastalarında HAS Hesaplanması

Mor ve ark.'nın AAA hastalığı şiddet derece skoru. Şiddetli hastalık ≥ 3 kriter; orta düzey hastalık=2 kriter; ılımlı hastalık ≤ 1 kriter.
Kriterler
1. Tek atakta >1 bölge.
2. Tüm hastalık süresince >2 bölge.
3. Remisyonu sağlamak için ≥ 2 mg/gün kolşisin.
4. Tüm hastalık süresince ≥ 2 plöretik atak.
5. Tüm hastalık süresince ≥ 2 erizipel benzeri eritem atakları.
6. Başlangıç yaşı ≤ 10 .

Her iki skortlama sisteminde başlangıç yaşı, kolşisin dozu ve erizipel benzeri eritem varlığı gibi ortak kriterler olmasına karşın her iki skortlama sisteminin tutarlı olmaması sistemlerin hastalığa farklı açılardan bakıyor olması nedeniyledir.

Sık ve şiddetli AAA atakları yaşam kalitesini etkilemektedir ve sekonder amiloidoz için riski arttırmaktadır. Kolşisin tedavisi atak sıklığını azaltır ve hastaların çoğunluğunda amiloidozu önler. Bazı hasta alt grupları ilaca yanıtızsızdır. Hastalık şiddetinin bu hastalarda değerlendirilmesi tedavi yönetimi açısından çok önemli olabilir.

2.1.10 Tedavi

Hastalığın tedavisinde temel taşı günlük kullanılan kolşisin tedavisidir günlük kullanımda atakları büyük ölçüde engellemektedir. Kolşisin kullanımı atakları engellemezse bile amiloidozis gelişimini engellemesi sebebiyle önemlidir hatta amiloidozis gelişmiş hastalarda bile hastalığı geri çevirebilmektedir.

Kolşisin ilk kez 1972 yılında ailevi akdeniz ateşinin tedavisinde kullanılmıştır. Kolşisin tedavisi öncesinde ailevi akdeniz ateşi son derece ölümcül seyreden bir hastalıktır. Kolşisin Colchium autumnale isimli çiçekten elde edilmektedir. İlk kez tıbbi anlamda Bizans döneminde kullanılmış olup eklem ağrıları için kullanıldığı bilinmektedir.

Kolşisin hangi etki mekanizması ile Ailevi akdeniz Ateşinde etkili olduğu şu an için net olarak bilinmemektedir. Kolşisin'in antimitotik, antifibrotik, apopitotik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu bilinmektedir. Lökosit kemotaksisini, mitoz için gerekli olan intraselüler fibriler yapıların yerleşimini ve motilitesini engeller. Kolşisin oral yolla alındığında maksimum etki düzeyine 30-120 dakika içinde ulaşır. Serum yarı ömrü 10-20 saat arasındadır. Plazmadan çabuk kaybolması lökositler tarafından hızla alınmasına bağlıdır. Bu sebeple günde birden fazla bölünmüş dozlarda alınması etkinlik açısından daha faydalıdır. Erişkinler için etkin doz günlük 1,5-2 mg'dır her ne kadar günlük 1 mg'lık doz atakları önlemede yeterli olabilsede amiloid gelişimini engelleme açısından yeterli olmadığı tespit edilmiştir. Ailevi akdeniz ateşinde kolşisin tedavisi ömür boyu uygulanması gereken bir tedavidir. Kolşisin genel anlamda güvenli bir ilaçtır en sık görülen yan etkisi bulantı ve ishaldir. Bu yan etkiler çoğunlukla geçicidir ve ilaç doz azaltımı genel olarak bu yan etkilerin kısa sürede düzelmesini sağlar. Uzun süreli kullanımda malabsorbsiyon, geçici alopesi, nöropati, miyopati, kemik iliği baskılanması görülebilmektedir. Kolşisin kullanımına ikincil karaciğer fonksiyon testleri (Aspartat amino transferaz, Alanin amino transferaz) yüksekliği görülebilmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği beraberinde kas enzimleri yüksekliği gelişirse ilaca bağlı miyopati ön planda düşünülmez. Bu tablo daha çok öncesinde böbrek ve karaciğer yetmezliği olup ilaca doz ayarlaması yapılmamış olan hastalarda görülmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı %50'nin altında olanlarda doz azaltımı, %10'un altında olanlarda kesilmesi uygun görülmektedir. Kolşisin intoksikasyonu genellikle

öncesinde karaciğer ve böbrek yetersizliği olan hastalarda görülmektedir kolşisine bağlı intoksikasyonda rabdomiyoliz, gastrointestinal kanama, hepatik koma, konvülzyon görülebilmektedir. Kolşisin'in gebelik boyunca kullanımına devam edilmelidir anne ve çocuk için henüz bildirilen bir yan etkisi bulunmamaktadır. İlaç etkileşimi açısından kolşisin vitamin B12'nin reversibl malabsorbsiyonuna neden olabilir. Siklosporin kullanan hastalarda siklosporin toksisite riskini artırır. Hastada kolşisine yanıtızsızlık düşünülüyorsa öncelikle ilacı düzenli kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Ailevi akdeniz ateşi atağı esnasında kolşisin dozunu arttırmanın hastaya faydası olmadığı tespit edilmiştir.

İlaç uyumu tam olan ve tolere edilebilecek en yüksek dozda ilaç kullanıma rağmen, yılda ≥ 6 ya da 4-6 ayda ≥ 3 atak olması ve ataksız dönemlerde C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) yüksekliğinin devam etmesi durumunda hasta kolşisin tedavisine dirençli olarak kabul edilir.

Kolşisine dirençli olan ve kolşisin myopatisi nedeniyle kolşisinin kullanılmadığı AAA hastalarında azatioprin başarı ile kullanılmıştır (Sayarlioglu H ve ark). Ayrıca biyolojik tedaviler de kullanılmaktadır. Kolşisin tedavisine dirençli vakalarda en etkili olarak görülen tedaviler IL-1 antagonistleri ile yapılan tedavilerdir. Bu grupta bulunan Anakinra IL-1 α ve IL-1 β 'ya yarışmalı olarak bağlanmaktadır. Canakinumab IL-1 β monoklonal antikoru hem atak sıklığını azaltmada hem de atak gelişimini engellemede olumlu etkileri tespit edilmiştir (Kucuksahin O ve ark). Thalidomid tedavisinin de atak sıklığını ve atak gelişimini engellediğine dair çalışmalar bulunmaktadır (Seyahi E ve ark). Önemli bir nokta kolşisine dirençli vakalarda alternatif tedaviler denenirken mutlaka kolşisin tedavisine de devam edilmesi gerekliliğidir.

2.1.11. Amiloidoz

Amiloidozis, çeşitli organ ve dokularda fibriler protein yapısında maddenin birikmesine bağlı olarak organlarda fonksiyon bozukluğu ile seyreden bir hastalıktır. AAA'da ki amiloid nefropatisinde protenüri başlangıcından son dönem böbrek yetmezliği gelişene kadar geçen süre ortalama 2-13 yıldır. Amiloidoz, hastaların %90'ında 40 yaş altında gelişmektedir.

AAA amiloidozunda böbrekler en sık etkilenen organ olsa da kalp, gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer, dalak, adrenal bez, tiroid bezi ve testisler gibi farklı birçok organda amiloid birikimi görülebilir. AAA da amiloidozis gelişiminde etnik çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir. Hastalık 3 fenotip altında sınıflandırılmıştır

Fenotip 1 hastalığın tipik özelliklerini taşıyan ve mutasyonları saptanan hastalardır. Fenotip 2 öncesinde atağı olmayıp amiloidozisle gelen hastalardır. Fenotip 3 mutasyonu olup hastalık aktivitesi olmayan hastalardır. Fenotip 2'nin tanımlanması sonrası AAA da amiloidozis gelişimi ile hastalığın sıklığı, şiddeti, süresi arasında ilişki olmadığı tanımlanmıştır.

Proteinüri, nefrotik sendrom, üremi ve sonrasında gelişen son dönem böbrek yetmezliği renal amiloidozun sırasıyla gelişen klinik bulgularıdır. Hematüri ve hipertansiyonda diğer görülen bulgularıdır. Gastrointestinal tutulumu kendisini ishal kabızlık şeklinde gösterebileceği gibi tamamen asemptomatik olarak da seyredebilir. Kardiyak amiloidozis nadir olarak görülen bir bulgudur kalp yetmezliği ile kendisini gösterebilir. Amiloid kalp hastalığı diastolik yetmezliktir tipik kardiyomiyopati bulguları görülmez. Amiloidozisin kalbe etkisi diastol sırasında yetersiz dolumdur. Hastalarda diastolik volüm düşüktür bu sebeple ejeksiyon fraksiyonu normal olmasına karşın atım volümü düşüktür.

Karaciğer tutulumu kendisini hepatomegali ve artmış alkalen fosfataz değerleri ile gösterir. Artmış transaminaz ve billürbin değerleri geç bulgularıdır. Görüntüleme yöntemleri tanıyı koymada yardımcı değildir. Hepatik amiloidoz varlığında karaciğer biopsi esnasında kanama insidansında artışa sebep olmaz. Amiloidoz ilişkili periferik nöropati alt ekstremitelerde başlar simetriktr genellikle sensöriyal ve karma sensorimotor özelliktedir.

AAA hastalarında amiloidoz için çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir; AAA amiloidoz aile öyküsü, çiftler arası akrabalık, M694V mutasyonu, etnik köken, erkek cinsiyet, yüksek serum amiloid A (SAA) düzeyi, SAA'nın a/a isoformu, major histokompatibilite kompleks sınıf I ilişkili gene sahip olmak, ülkenin coğrafi konumu bilinen en önemli risk faktörleridir. M694V hem heterozigot hem homozigot mutasyonu asıl genetik risk faktörüdür. V726A mutasyonu daha düşük amiloidoz insidansı ile ilişkilidir. Farklı etnik gruplar arasında amiloidoz insidansı değişkendir. 2005 yılında Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çalışmada, AAA'lı Türk hastalarında amiloidoz oranı %12,9 olarak bildirilmiştir.

Amiloidozun tanısı idrar tetkikinde proteinüri saptanan AAA'lı hastalarda yapılan böbrek biopsi ile konur. Karakteristik özelliği hemotoksileneozin boyama ile mezengial matrikste eozonofilik amorf depozitlerin izlenmesidir. Amiloidoz da Kongo kırmızı ile boyama sonrası turuncu- kırmızı boyanma izlenir. Polarize ışık altında ise elma yeşili çift kırılım görülür. Tanı konmasında rektal biopsi ve kemik iliği biopsisi de kullanılabilir ancak sensivite renal biopsi kadar yüksek değildir. AAA lı hastalarda yapılan bir çalışmada renal

biopsinin sensitivitesi %88, rektal biopsinin ki %75, gingiva örnekleme %19, kemik iliği ise %80 olarak bulunmuştur (Sungur C. Ve ark).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji ve Nefroloji kliniğinde Ocak 2009 ile Nisan 2016 tarihleri arasında başvurmuş, tedavi ve takipleri merkezimizde yapılan AAA hastaları dahil edildi. Tanı kriteri olarak Livneh ve arkadaşları tarafından oluşturulan tanı kriterleri kullanıldı. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi hastalar telefon ile aranarak kendilerine anket soruları sorulmak suretiyle hastalığın şiddeti ve bulguları tespit edildi. Genetik mutasyon sonucu dosyalardan ve hastaların izni ile Üniversitemiz Tıbbi Genetik bölümünden elde edildi.

Hastaların dosyalarından ve anket sorularıyla cinsiyetleri, hastalığın bulgularının başlangıç yaşı, tanı anındaki yaşları, eğitim düzeyleri, etnik köken, doğum yeri, anne-baba arasında akraba evliliği, ailede AAA, ailede böbrek hastalığı öyküsü olup olmadığı, AAA nedeniyle diyalize girme ve böbrek yetmezliği öyküsü, atak sıklığı, atak süresi, ateşle birlikte olan karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, artrit, erizipel benzeri eritem varlığı, rekürren ateş, 1. derece akrabalarda AAA öyküsü, apandisit ön tanısıyla apandektomi olma öyküsü, myalji, baş ağrısı, skrotal ağrı, cilt bulguları, tedavinin düzenli kullanılıp kullanılmadığı, tedavi yanıtının olup olmadığı varsa tam yanıt mı kısmi yanıt mı olduğu soruldu.

3.1. İstatiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi, Ondokuzmayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Zooteknik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doc. Dr. Hasan Önder tarafından, SPSS versiyon 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde Ki-kare, çapraz tablolar için Ki-Kare bağımsızlık testi kullanılmıştır. Skor verilerin analizinde Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. P değeri <0,05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

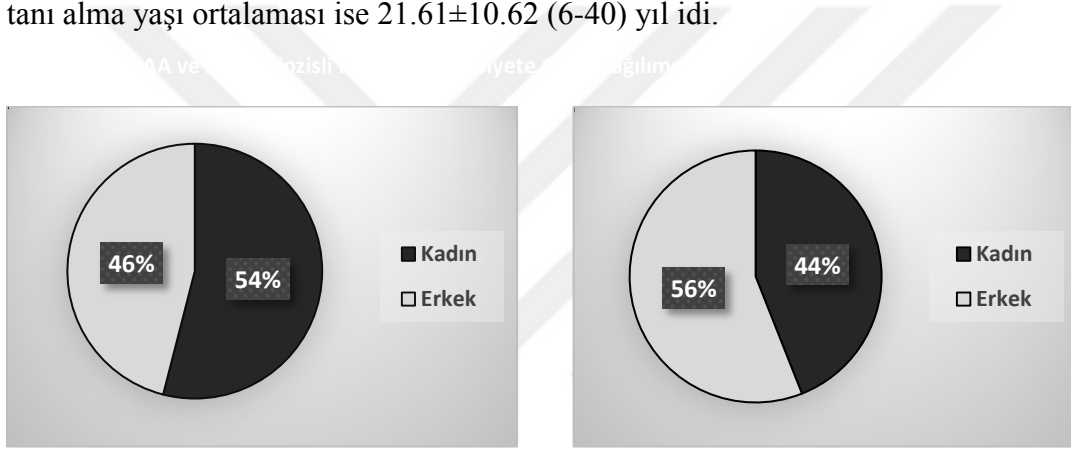
3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan B.30.2.ODM.0.20.08/225-296 sayı ve 17.05.2016 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız retrospektif veri tarama şeklinde olduğundan bütçe kullanılmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji ve Nefroloji kliniğinde Ocak 2009 ile Aralık 2015 tarihleri arasında tanı almış, tedavi ve takipleri merkezimizde yapılan 148 AAA hastası dahil edildi. Hastalarımızın 23'ünde AAA'e bağlı amiloidoz gelişmişti.

148 Hastanın 80'i kadın (%54), 68'i erkek (%46)'di. Amiloidoz gelişen hastaların 10'u kadın (%44), 13'ü erkek (%56), ortalama yaş $30,98 \pm 11,18$ (18-67) yıl, klinik bulgularının başlangıç yaşı $13,57 \pm 8,28$ (2-40) yıl idi. Ortalama tanı alma yaşı ise $22,45 \pm 11,15$ (3-64) yıl olarak saptandı. Amiloidoz gelişen hastalarımızın ortalama yaşı $35 \pm 12,42$ (18-54) yıl, klinik bulguların başlama yaşı ortalaması $8,30 \pm 3,42$ (2-14) yıl ve bu hastalarda tanı alma yaşı ortalaması ise $21,61 \pm 10,62$ (6-40) yıl idi.



Grafik 4.1: AAA ve Amiloidozisli Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Amiloid olanlar ve olmayanlar arasında hastalığın başlangıç yaşı değerlendirildiğinde amiloidoz gelişmiş olan hastaların başlangıç yaşı anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$).

Tablo 4.1: Hastaların ortalama yaş, hastalık başlangıç ve tanı yaşları

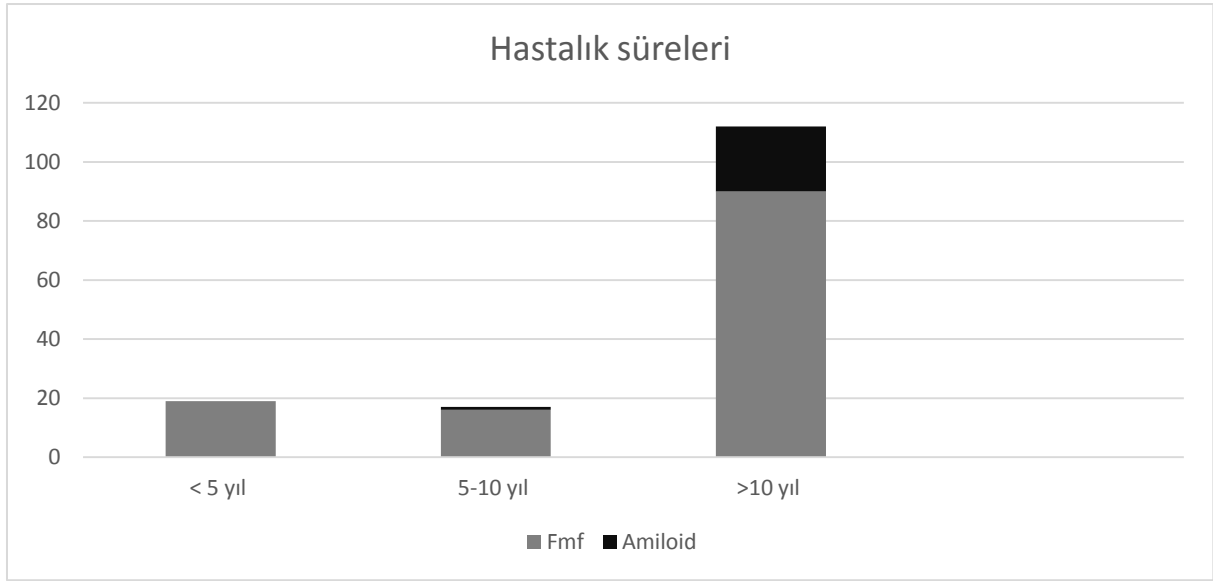
	Amiloidoz		P
	Yok	Var	
N	125	23	
Çalışma anındaki yaş ort (yıl)	30,98 ±11.18	35.00 ± 12.42	0.061
Bulguların başlangıç yaşı ort (yıl)	13.57± 8.28	8.30±3.42	0.001
Tanı alma yaşı ort (yıl)	22.45± 11.15	21.61±10.62	0.692

Hastaların bulgularının başlangıç yaşı ve tanı yaşı arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hastalarımız hastalık sürelerine göre 3 sınıfa ayrıldılar; 5 yıldan kısa süredir hastalığı olan 19 hasta (%12.8), 5-10 yıldır hasta olan 17 hasta (%11.4) ve 10 yıldan uzun süredir hasta olan 112 hasta vardı (%75.2).

Amiloidozu olan hastalarımızın hastalık süresi, amiloidozu olmayanlara göre anlamlı olarak daha uzundu (26.69±11.38 yıl vs 15.69± 10.78 yıl p< 0.001).

Amiloidozlu hastalar hastalık sürelerine göre gruplandırıldığında 5 yıldan kısa süreli hiç hastamız yoktu. Bir hastamız 5-10 yıldır hastaydı, 22 hasta ise 10 yıldan uzun hastalık süresine sahipti.



Grafik 4.2: Hastalık sürelerinin dağılımı

Hastalar ailede AAA öyküsü ve böbrek hastalığı öyküsü yönünden sorgulandılar. Hastaların 57 (%39.3)'sinde ailede AAA öyküsü yokken, 91 (%60.7) hastada ailede AAA öyküsü mevcuttu. Amiloidozlu hastalarda aile öyküsü olan hasta sayısı 20 (%86.9) iken aile öyküsü olmayan hasta sayısı 3 (%10.1)'di. Ailesinde böbrek hastası olan AAA hasta sayısı 19 (%12) iken ailede böbrek hastalığı olmayan hasta sayısı 129 (%88)'di. Amiloidoz gelişen hastalardan ailesinde böbrek hastalığı olan hasta sayısı 6 (%26) olmayan hasta sayısı ise 17 (%64)'di.

Tablo 4.2: AAA ve Böbrek Hastalığının ailede görülme sıklığı

	Amiloidoz				p
	Yok	%	Var	%	
Ailede AAA öyküsü	91/125	60.7	20/23	86.9	0.024
Ailede böbrek hastalığı öyküsü	19/125	12	6/23	26	0.039

Amiloidoz ile ailede AAA ve böbrek hastalığı öyküsü istatistiki olarak önemli (P=0.024, P=0.039) bulunmuştur.

Hastaların klinik özellikleri Tablo-4.3' de belirtilmiştir.

Tablo 4.3: Klinik bulguların görülme sıklığı

Bulgular	Amiloidoz				p
	Yok	%	Var	%	
Karın ağrısı	120	96	23	100	0,329
Ateş	105	84	23	100	0.039
Göğüs ağrısı	69	55.2	20	86.9	0.004
Artralji	65	52	16	69.5	0,120
Artrit	12	9,6	8	34.7	0.002
EBE	13	10,4	5	21.3	0,126
Miyalji	56	44,8	12	52.3	0,561
Döküntü	20	16	6	26	0,243
Skrotal ağrı	12	9,6	4	30.7	0,269

Amiloidoz gelişen hastalarda Ateş, göğüs ağrısı ve artrit görülme sıklığı anlamlı olarak artmıştı (P=0.039, P= 0.004 ve P= 0.002) .

Hastalarımız atak sıklıkları ve süreleri Tablo 4.4' de belirtilmiştir.

	Amiloidoz				P
	Yok	%	Var	%	
Atak Sıklığı					
< 1/ay	53	42,4	0	0	<0.001
1-2/ay	70	56	7	30.4	
>2/ay	2	1,6	16	59.6	
Atak Süresi				P	
<12 saat	1	0.06	0	0	0,085
12-24 saat	10	6.7	2	8.6	
24-28 saat	27	18.2	8	34.7	
48-72 saat	90	60.8	13	56.5	
>72 saat	20	13.5	0	0	

Tablo 4.4: Amiloidoz olan ve olmayanlarda atak sıklığı ve süresi

Amilodozu olanlarda atak sıklığı daha fazla iken ($P<0.001$), atak süresi açısından istatistiksel bir anlamlılık yoktu ($P=0,085$).

Hastalık aktivite skoru her hasta için hesaplandı en düşük skor 4 en yüksek skor 13'tü. Hastalar aktivite skorlarına göre 3 ayrı gruba ayrıldılar hafif hastalık 5 puan ve altı, orta hastalık 5-10 puan arası, şiddetli hastalık 10 puan ve üstü olarak değerlendirildi. Hastalarımızın çoğunluğu orta ağırlık grubundaydı amiloidoz hastaların hepsi şiddetli hastalık grubundaydı. Tablo 4.5 'de hastalardaki HAS ve tedavi yanıtı gösterilmiştir.

Tablo: 4.5 Amiloidoz olan ve olmayan AAA'da HAS ve tedavi yanıt ilişkisi

	Amiloid Olmayan AAA	%	Amiloidi olan AAA	%	P
Hastalık Aktivite Skoru					
Hafif Hastalık	35	23.6	0	0	<0.001
Orta Hastalık	83	56	0	0	
Şiddetli Hastalık	7	20.4	23	100	
Tedavi Yanıtı					P
Tam	111	88,8	5	21.8	<0.001
Kısmi	14	11,2	12	52.1	
Yanıtsız	0	0	6	26.1	

Amilodoz ile HAS istatistiksel olarak önemli ($P<0.001$) bulundu. Amiloidoz gelişmiş olan hastalarda gelişmemiş olanlara göre hastalık aktivite skoru belirgin olarak daha yüksekti.

Hastalar kolşisin tedavisine verdikleri yanıtı göre tam yanıt, kısmi yanıt ve tedaviye yanıt alınamayanlar olarak 3 gruba ayrıldılar. Hastalardan 116 tanesi tedaviden tam yanıt alırken 26 hastada kısmi yanıt mevcuttu, 6 hasta ise tedaviye tam yanıtsızdı tedaviye tam yanıtsız hastaların tamamı amiloidozlu hastalardı ($P<0.001$).

Hastalarımızdan apendektomi sebebiyle opere edilenlerin sayısı 27 (27/148-%18.5) idi apendektomi yapılan hastaların 5'i amiloidozlu hastalardı (5/23-%21.7).

Hastalar kullandıkları kolşisin tedavisi dozuna göre 3 gruba ayrıldılar. 1 mg/gün kolşisin tedavisi alan hasta sayısı 46 (%31.1), 1.5 mg/gün kolşisin tedavisi alan hastaların

sayısı 95 (%64.1), 2 mg/gün dozunda kolşisin kullanan hasta sayısı 7 (%4.8) idi. Amiloidoz gelişen hastalardan 6'sı günde 2 mg kolşisin almaktaydı, kalan 17 hasta ise günde 1.5 mg kolşisin tedavisi alıyordu. 1 mg/gün kolşisin tedavisi alan amiloid hastası yoktu.

Hastalar genetik mutasyonlarına göre sınıflandırıldığında öncelikli olarak homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot ve kompleks tip olmak üzere 4 ana gruba ayrıldılar. Elliüç hastada homozigot mutasyon tespit edilirken, 50 hastada heterozigot, 29 hastada birleşik heterozigot, 16 hastada kompleks tip mutasyon vardı. Mutasyonların sıklıkları amiloidoz ile ilişkisi aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4.6: Mutasyon Amiloidoz İlişkisi

Genetik Mutasyon	Amiloidoz		Total
	Yok	Var	
Homozigot	39	14	53
Heterozigot	44	6	50
Birleşik heterozigot	27	2	29
Kompleks tip	15	1	16
Total	125	23	148

Tablo 4.7: Mutasyonlarda klinik bulgular (EBE; Erizipel benzeri eritem)

Mutasyon	N	Karın ağrısı	Ateş	Göğüs ağrısı	Artralji	Artrit	EBE	Miyalji	Döküntü	Skrotal ağrı	Apendektomi
Homozigot	53	100.0	100.0	73.6	67.9	24.5 ^a	22.6 ^a	50.9	28.3 ^a	20.8 ^a	18.9 ^a
Heterozigot	50	94.0	80.0	56.0	48.0	12.0 ^b	8.0 ^b	44.0	8.0 ^b	6.0 ^b	18.0 ^a
Birleşik Heterozigot	29	96.6	69.0	44.8	41.4	6.9 ^b	3.4 ^b	41.4	17.2 ^{ab}	6.9 ^b	24.1 ^a
Kompleks	16	93.8	93.8	56.3	56.3	0.0 ^c	6.3 ^b	50.0	12.5 ^b	0.0 ^c	6.3 ^b

Hastalardaki atak sıklığı, atak süreleri, tedaviye yanıt, hastalık aktivite skoru, kullanılan kolşisin dozları ile mutasyon grupları arasındaki ilişki Tablo: 4.8’de özetlenmiştir. Bu parametrelerden atak sıklığı, tedaviye yanıt, hastalık aktivite skoru ve tedavide kullanılan kolşisin dozu ile mutasyonlar arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0.001$, $p=0.028$, $p<0.001$, $p=0.006$). Homozigot olan hastalarda hastalık aktivite skorunun yüksek olduğu, hastalığın diğer gruplara göre daha sık ataklarla seyrettiği, tedaviye yanıtın daha düşük olduğu ve kullanılan kolşisin dozunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.8: Genetik Mutasyon; atak Sıklığı, atak süresi, tedavi yanıt, hastalık aktivite skoru ve kolşisin dozu ilişkisi

	Genetik mutasyonlar				P
	Homozigot	Heterozigot	Birleşik heterozigot	Kompleks	
Atak sıklığı					
< 1/ay	14	14	13	12	P<0.001
1-2/ay	26	31	16	4	
>2/ay	13	5	0	0	
Atak süresi					
<12 saat	0	1	0	0	P= 0.727
12-24 saat	3	5	1	1	
24-28 saat	10	9	6	2	
48-72 saat	36	25	19	10	
>72 saat	4	10	3	3	
Tedaviye yanıt					
Yanıtsız	4	2	0	0	P=0.028
Kısmi	15	5	6	0	
Tam	34	43	23	16	
HAS					
Hafif Hastalık	4	21	0	10	p<0.001
Orta Hastalık	30	22	27	4	
Şiddetli Hastalık	19	7	2	2	
Kolşisin dozu					
1 mg/gün	9	15	17	5	P=0.006
1.5 mg/gün	39	33	12	11	
2 mg/gün	5	2	0	0	

Çalışmamızda 148 hasta genetik mutasyonlar açısından tarandığında en sık görülen mutasyonlar sırasıyla M694V, M680I, R202Q ve E148Q, en fazla görülen genotip M694V/M694V mutasyonuydu. Otuzyedide hastada bu mutasyon mevcuttu ve tüm hastaların % 25’ini oluşturmaktaydı, 25 hastada M694V heterozigot mutasyonu görüldü (%16.8). Üçüncü sıklıkta görülen mutasyon M694V/M680I/R202Q, 13 hastada saptandı (%8.7).

Mutasyonların alel frekansları değerlendirildiğinde M694V mutasyonu 262 alelin 136'ında (%51.9), M680I 52'inde (%19.8), R202Q 32'inde (%12.2) bulundu.

Çalışmaya katılan 148 hasta genotipleri ile klinik bulguları açısından değerlendirildi. Bu ilişkiyi gösteren tablo aşağıdadır.

Tablo 4.9: Klinik bulgu genotip ilişkisi

Genotip	n	Klinik bulgular								
		Karın	Ateş	Gağrısı	Artralji	Artrit	EBE	Miyalji	Döküntü	S.Ağrı
E148Q-Homozigot	2	100,0	100,0a	50,0b	0,0d	0,0c	0,0c	0,0d	0,0e	0,0c
E148Q-Heterezigot	8	100,0	62,5b	50,0b	25,0c	0,0c	0,0c	37,5bc	0,0e	0,0c
M680I-Homozigot	10	100,0	100,0a	70,0b	50,0b	10,0b	10,0b	40,0b	0,0e	10,0b
M680I-Heterezigot	6	83,3	83,3a	33,3bc	50,0b	0,0c	0,0c	0,0d	10,0d	0,0c
M680I/V726A	6	100,0	50,0b	16,7c	16,7c	0,0c	0,0c	50,0b	0,0e	0,0c
M694I-Homozigot	1	100,0	100,0a	0,0d	0,0d	0,0c	0,0c	0,0d	100,0a	0,0c
M694I/E148Q	1	100,0	100,0a	100,0a	0,0d	0,0c	0,0c	100,0a	0,0e	0,0c
M694V-Homozigot	37	100,0	100,0a	78,4b	81,1a	32,4a	29,7a	59,5b	35,1bc	27,0a
M694V-Heterezigot	25	96,0	96,0a	72,0b	56,0b	20,0ab	16,0b	68,0b	16,0c	8,0b
M694V/E148Q	7	85,7	71,4a	42,9b	42,9b	14,3b	0,0c	28,6c	14,3cd	0,0c
M694V/E148Q/R202Q	1	100,0	100,0a	100,0a	100,0a	0,0c	0,0c	0,0d	0,0e	0,0c
M694V/M680I	7	100,0	85,7a	71,4b	57,1b	0,0c	0,0c	42,9bc	28,6c	28,6a
M694V/M680I/R202Q	13	92,3	92,3a	61,5b	61,5b	0,0c	7,7b	61,5b	15,4c	0,0c
M694V/P369S	1	100,0	0,0c	0,0d	0,0d	0,0c	0,0c	0,0d	0,0e	0,0c
M694V/P706P	1	100,0	100,0a	0,0d	0,0d	0,0c	0,0c	100,0a	0,0e	0,0c
M694V/R202Q	4	100,0	75,0a	50,0b	75,0a	25,0a	25,0a	50,0b	50,0b	0,0c
M694V/V726A	1	100,0	100,0a	100,0a	100,0a	0,0c	0,0c	0,0d	0,0e	0,0c
M694V/V726A/R202Q	2	100,0	100,0a	0,0d	0,0d	0,0c	0,0c	0,0d	0,0e	0,0c
P369S-Heterezigot	2	50,0	50,0b	0,0d	0,0d	0,0c	0,0c	0,0d	0,0e	0,0c
R202Q-Homozigot	3	100,0	100,0a	66,7b	33,3bc	0,0c	0,0c	33,3bc	0,0e	0,0c
R202Q-Heterezigot	5	100,0	60,0b	40,0bc	40,0b	0,0c	16,7b	40,0b	0,0e	0,0c
V726A-Heterezigot	4	100,0	50,0b	50,0b	75,0a	25,0a	0,0c	0,0d	0,0e	25,0a
V726A/R202Q	1	100,0	0,0c	0,0d	0,0d	0,0c	0,0c	0,0d	0,0e	0,0c
		0.106	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.00	<0.001	0.106	<0.001

Bulgular Ki-Kare istatistik yöntemi ile değerlendirildiler. Bulguların görülme sıklıkları arasında anlamlı farklılıklar olanlara frekanslarına göre harfler verildi bir genotipde ki klinik bulgu diğer genotiplere göre en fazla ise a harfini en az ise e harfini aldı.

Bu bulgular değerlendirildiğinde M694V genotipi taşıyanlarda artrit, artralji, erizipel benzeri eritem, miyalji ve skrotal ağrı belirgin olarak fazla görülmekteydi ($p<0,001$).

M694V genotipi taşıyanlarda atak sıklığında artış tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Genotip ile atak süreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde herhangi bir ilişki bulunamadı.

Genotip ile hastaların tedaviye verdikleri arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu tedaviye yanıtız hastalar M694V homozigot, heterozigot, V726A mutasyonu taşımaktaydı.

Genotip ile AAA aile öyküsü değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Vakaların çoğunluğunu oluşturan M694V genotipi homozigot ve heterozigot olarak taşıyan hastaların önemli bir kısmında ailede AAA mevcuttu.

Ailede AAA varlığı ile genotipler arasında anlamlılık ($P<0.013$) tespit edilmiştir.

Ailede böbrek hastalığı öyküsü ile genotipler değerlendirildiğinde istatistiki olarak önemli ($P<0.028$) bulunmuştur. Ailede böbrek hastalığı bulunan hastalarının çoğunluğunu M694V genotipi taşıyanlar oluşturmaktaydı.

Tablo 4.10: Genotip ile aile öyküsü ve böbrek hastalığı ilişkisi

Genotip	N	Ailede AAA öyküsü		Ailede Böbrek hastalığı öyküsü	
		Yok	Var	Yok	Var
E148Q-Homozigot	2	0,0	100,0	100,0	0,0
E148Q-Heterezigot	8	87,5	12,5	100,0	0,0
M680I-Homozigot	10	50,0	50,0	90,0	10,0
M680I-Heterezigot	6	83,5	16,7	100,0	0,0
M680I/V726A	6	50,0	50,0	83,3	16,7
M694I-Homozigot	1	,0	100,0	100,0	0,0
M694I/E148Q	1	,0	100,0	0,0	100,0
M694V-Homozigot	37	18,9	81,1	75,7	24,3
M694V-Heterezigot	25	24,0	76,0	88,0	12,0
M694V/E148Q	7	57,1	42,9	85,7	14,3
M694V/E148Q/R202Q	1	,0	100,0	100,0	0,0
M694V/M680I	7	14,3	85,7	100,0	0,0
M694V/M680I/R202Q	13	46,2	53,8	100,0	0,0
M694V/P369S	1	100,0	,0	100,0	0,0
M694V/P706P	1	,0	100,0	0,0	100,0
M694V/R202Q	4	75,0	25,0	100,0	0,0
M694V/V726A	1	,0	100,0	0,0	100,0
M694V/V726A/R202Q	2	50,0	50,0	100,0	0,0
P369S-Heterezigot	2	50,0	50,0	100,0	0,0
R202Q-Homozigot	3	66,7	33,3	100,0	0,0
R202Q-Heterezigot	5	80,0	20,0	100,0	0,0
V726A-Heterezigot	4	25,0	75,0	75,0	25,0
V726A/R202Q	1	,0	100,0	100,0	0,0

Hastalık ağırlık skoru ile genotip ilişkisi değerlendirildiğinde M694V genotipini homozigot olarak taşıyanlarda şiddetli hastalık oranı (%40.5) diğer gruplara göre daha fazla tespit edildi. İkinci sıklıkta M694V heterozigot hastaların %24'ünde şiddetli hastalık mevcuttu. M694V/M680I/R202Q genotipi taşıyanlarda şiddetli hastalık görülme sıklığı %15.4'dü.

Hastalar tedavide kullanılan kolşisin dozu ile taşıdıkları genotip açısından değerlendirildiğinde 2mg/gün kolşisin kullanan hastaların çoğu M694V homozigot

mutasyonu taşıdığı görüldü. Tüm M694V genotipi taşıyan hastaların %13.5’u tedavide yüksek doz kolşisin tedavisi alıyordu.

Hastalar amiloid gelişimi ile mutasyonlar açısından değerlendirildiler. 148 hastanın 23’ünde amiloidoz gelişmişti. Amiloidoz gelişen hastaların 10’u M694V homozigot mutasyonu taşıyordu bütün M694V homozigot olan hastaların %27’ si idi. M694V heterozigot 5 hastada amiloidoz gelişmişti (%20). E148Q mutasyonunu homozigot olarak taşıyan 2 hastanın ikisinde de amiloidoz gelişmişti (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Genotip ile amiloidoz ilişkisi

Genotip	Amilodoz		Toplam
	Yok	Var	
E148Q-Homozigot	0	2	2
E148Q-Heterezigot	8	0	8
M680I-Homozigot	8	2	10
M680I-Heterezigot	6	0	6
M680I/V726A	6	0	6
M694I-Homozigot	1	0	1
M694I/E148Q	1	0	1
M694V-Homozigot	27	10	37
M694V-Heterezigot	20	5	25
M694V/E148Q	6	1	7
M694V/E148Q/R202Q	1	0	1
M694V/M680I	6	1	7
M694V/M680I/R202Q	12	1	13
M694V/P369S	1	0	1
M694V/P706P	1	0	1
M694V/R202Q	4	0	4
M694V/V726A	1	0	1
M694V/V726A/R202Q	2	0	2
P369S-Heterezigot	2	0	2
R202Q-Homozigot	3	0	3
R202Q-Heterezigot	5	0	5
V726A-Heterezigot	3	1	4
V726A/R202Q	1	0	1
Total	125	23	148

Çalışmamızda anlamlı olarak bulunan bulgular

1. Amiloidozis gelişmiş olan hastalarda hastalığın başlangıç yaşı Amiloidozis gelişmemiş olan FMF hastalarına göre istatistiki olarak anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$)
2. Amiloidozu olan hastalarımızın hastalık süresi, amiloidozu olmayanlara göre anlamlı olarak daha uzundu ($p< 0.001$).
3. Amiloidozis gelişmiş olan hastalarda aile de FMF öyküsü amiloidozis gelişmemiş olan FMF hastalarına göre istatikselsel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ($p=0.024$)
4. Amiloidozis gelişmiş olan hastalarda aile de böbrek hastalığı öyküsü amiloidozis gelişmemiş olan FMF hastalarına göre istatikselsel olarak anlamlı şekilde fazlaydı. ($p=0.039$)
5. Amiloidozis gelişmiş olan hastalarda atak sıklığı Amiloidozis gelişmemiş FMF hastalarına göre anlamlı olarak artmıştı. ($p<0.001$)
6. Amiloidozis gelişmiş olan hastalarda tedaviye yanıt Amiloidozis gelişmemiş FMF hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü. ($p<0.001$)
7. Amiloidozis gelişmiş olan hastalarda HAS Amiloidozis gelişmemiş FMF hastalarına göre anlamlı olarak yüksek hesaplanılmıştı. ($p<0.001$)
8. Amiloidozis gelişmiş olan hastalarda tedavide kullanılan kolşisin miktarı Amiloidozis gelişmemiş FMF hastalarına göre anlamlı olarak fazlaydı. ($p<0.001$)
9. FMF olan hasta grubu amiloidozis gelişmiş olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında amiloidozis gelişmiş olan hastalarda Ateş, göğüs ağrısı ve artrit görülme sıklığı istatikselsel anlamlı olarak artmıştı.
10. Homozigot mutasyon taşıyan hastalarda atak sıklığı diğer mutasyon gruplarına göre anlamlı olarak artmıştı. ($p<0.001$)
11. Homozigot mutasyon taşıyanlarda tedaviye yanıtız grup diğer mutasyonları taşıyanlara göre anlamlı olarak artmıştı. ($p=0.028$)
12. Homozigot mutasyon taşıyanlarda HAS diğer mutasyon gruplarına göre anlamlı olarak yüksek hesaplanılmıştı. ($p<0.001$)
13. M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyanlarda hastalık başlangıç yaşı anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
14. M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyanlarda HAS anlamlı olarak yüksek hesaplanılmıştır.
15. M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyanlarda atak sıklığı anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli inflamatuvar bir hastalıktır. Karın ağrısı, göğüs ağrısı ile eklem ağrılarına ateşin eşlik ettiği çeşitli serozit ataklarıyla karakterizedir. AAA genellikle Akdeniz kökenli toplumlarda özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar'da sık görülmekle birlikte, nadir de olsa diğer etnik toplulukları da etkilediği bilinmektedir. Bu topluluklardaki taşıyıcılık oranı 1/200- 1/1000 arasındadır. AAA bizim ülkemizde 1/1000 oranında görülmektedir taşıyıcılık oranını %15-30 olarak gösteren çalışmalar mevcuttur (Yılmaz E ve ark).

Amiloidozis AAA'nın hiç kuşkusuz prognozu belirleyen en önemli ve en ağır komplikasyonudur. Amiloidozis, çeşitli organ ve dokularda fibriler protein yapısında maddenin birikmesine bağlı olarak organlarda fonksiyon bozukluğu ile seyreden bir hastalıktır. AAA'daki amiloid nefropatisinde protenüri başlangıcından son dönem böbrek yetmezliği gelişene kadar geçen süre ortalama 2-13 yıldır. AAA geni 1997 yılında iki farklı grup tarafından 16. kromozom kısa kolunda (16p13.3) lokalize edilmiştir. MEFV olarak adlandırılan bu gen 10 eksondan oluşan küçük bir gendir ve 781 aminoasitli bir protein olan pirin'i kodlamaktadır. Ülkemizde ve dünyada en sık görülen mutasyon M694V mutasyonu olarak yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (Mattit H, Joma M ve ark). Türkiye'de yapılan çalışmalarda M694V mutasyonu olan hastalarda amiloidoz ve vaskülit gelişim sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Yine genotip-fenotip ilişkilerini değerlendiren bazı çalışmalarda M680I mutasyonu olan hastalarda hastalığın daha hafif seyrettiği ve daha düşük amiloidoz sıklığı ile ilişkisi gösterilmiştir. Dewalle ve arkadaşlarının çalışmasında M694V homozigot genotipine sahip hastalarda hastalığın daha ağır seyrettiği bu mutasyonun erken başlangıç yaşı, plörezi sıklığı, artrit sıklığı ve artmış amiloidoz sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Dewalle M. Ve ark). Yine Türkiye'de Düşünel ve arkadaşları gen mutasyonlarının genotip ile ilişkisini incelemiş M694V homozigot olan hastalarda hastalığın şiddetinin arttığı ve amiloidozis gelişim riskinin arttığını tespit etmişlerdir (Düşünel R. Ve ark). Cazeneuve C. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyan hastalarda hastalığın diğer mutasyonları taşıyanlara göre klinik daha ağır, ataklar daha sık, kolşisin gereksinimi daha fazla ve amiloidoz gelişimi önemli derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Cazeneuve C. ve ark).

Genotip fenotip ilişkisini doğrulamayan çalışmalarda mevcuttur. Yalçinkaya ve arkadaşlarının 167 FMF hastasını içeren fenotip-genotip araştırmasında Türklerde herhangi bir mutasyonu homozigot veya birleşik heterozigot taşımanın hastalığın şiddetini ve amiloidozis gelişimini etkilemediği saptanmıştır. Benzer sonuçlar İngiltere'den Booth ve arkadaşlarının çalışmasında ayrıca Shohat ve arkadaşlarının 138 hastalık çalışmasında da mevcuttur. Her 2 çalışmada da farklı mutasyonlar taşıyan hastalarda farklı klinik bulgular tespit edilememiştir. Diğer mutasyonların klinik mutasyonlara etkilerini inceleyen çalışmalarda mevcuttur. Uluslararası FMF konsorsiyumun çalışmasında V726 mutasyonunu taşıyanlarda amiloidozisin daha düşük oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir (International FMF Consortium). Ancak Türkiye de Yalçinkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada V726 mutasyonu taşıyıp amiloidozis gelişen hastalar görülmüştür.

Bizim çalışmamıza 18 yaşını doldurmuş 148 hasta alındı. Bu hastaların tamamı Tell-Hashomer tanı kriterlerine göre tanı almıştı. Hastalarımızın cinsiyete göre dağılımında 80 hasta kadın (%54), 68 hastamız erkek cinsiyetti (%46). Kadın cinsiyetin erkek cinsiyete oranı 1.2/1 idi. Hastalığın erkeklerde 1.5-2 kat fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında erkek/kadın oranı 1.2/1 olarak tespit edilmiştir (Yalçinkaya ve ark.). Çalışmamızda bu çalışmaya oranla kadın hasta sayısı daha fazladır. Türkiye de yapılan çok merkezli bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde kadın hastaların daha fazla olduğu tespit edilmiştir bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi kadın erkek oranı 1.2/1 olarak bulunmuştur (Tunca M.ve ark). Majeed ve arkadaşlarınının 476 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da kadın hasta oranı erkek hastaya oranla daha fazladır ve bu bizimde çalışmamızla uyumludur (Majeed HA. Ve ark). Çalışmamızda Amiloidoz gelişen hastalarda ise erkeklerin sayısı 13(%56), kadın hasta sayısı ise 10(%44)' idi. Kadın erkek oranı 1/1.2 idi. Literatürde AAA'ya bağlı amiloidoz gelişen hastalarda cinsiyetin amiloidoz gelişimine etkisi ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Hastalar cinsiyetlerine göre hastalığın başlangıç yaşı, tanı yaşı, klinik bulgular, hastalık ağırlık skoru, mutasyonların görülme sıklığı, tedaviye yanıt tedavide kullanılan kolşisin dozlarına göre birbirleriyle kıyaslandılar. Kadın hastalarda artrit, Erizipel benzeri eritem ve döküntü erkek hastalara kıyasla daha fazla görüldü, diğer klinik bulgular arasında anlamlı farklılık görülmedi. Homozigot ve kompleks tip mutasyonlar erkeklerde daha fazla görülürken, heterozigot ve birleşik heterozigot mutasyonlar kadınlarda anlamlı oranda fazla gözükmekteydi. Literatürde cinsiyet ile klinik bulguların değişkenliği, hastalık ağırlığı ile cinsiyet arasındaki ilişkiye değinen çalışma bulunmamaktadır. Daha büyük hasta gruplarının

olduğu çalışmalarda cinsiyet ile hastalığın bulgularının karşılaştırılması daha net sonuçlar verebilir.

AAA, esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve çoğunlukla 5-15 yaşları arasında ortaya çıkar. Hastaların %90'ında şikâyetler 20 yaşından önce başlar. Bizim hastalarımızın ortalama tanı yaşı 13.8'idi. Hastalığın başlangıç yaşı ortalaması genel olarak literatür ile uyumluydu. Mimouni ve ark. yaptıkları çalışmada Türklerde hastalığın başlama yaşını 12.3 yıl olarak tespit etmişlerdir, bu bizim çalışmamızla benzerdi (Mimouni ve ark.). Yapılan bir diğer çalışmada hastaların %79,3'nün klinik bulguları 18 yaş altında başladığı ve klinik bulguların başlama yaş ortalaması 12,4 olarak bulmuşlardır yine bu çalışmadaki bulgular da çalışmamızla uyumluydu (Solak M. Ve ark). Bazı çalışmalarda hastalığın yeni doğandan itibaren bazı bulgularla ortaya çıkabileceği belirtilmiştir, hastalarımızda en erken semptom başlangıç yaşı ikiydi. Nadiren AAA bulguları geç yaşlarda ortaya çıkabilir, çalışmamızda en geç bulguları başlayan hasta 40 yaşında idi. Bunun sebebi hastalığın erken yaşlarda silik bulgularla hafif seyretmiş olması olabilir. Hastalarımızın %81'inde 20 yaş altında ilk bulgular ortaya çıkmıştı. Literatür ile kıyaslandığında çalışmamızdaki bulguların başlangıç yaşı literatür ile uyumluydu.

Amiloidozu olan hastalarımızın hastalık süresi, amiloidozu olmayanlara göre anlamlı olarak daha uzundu ($p < 0.001$). Bu konuda literatür tarandığında yeterli literatür bilgisi yoktu. Uluslar arası FMF konsorsiyumun çalışmasında bizim çalışmamızla uyumlu veriler mevcuttu (Touitou ve Ark). Bu bize hastalıkla daha erken yaşta karşılaşan daha geç tanı konulan, daha uzun süre hastalığa mağdur olan ve tedavisiz kalan hastalarda AAA'ya sekonder Amiloidozis riskinin arttığını düşündürdü.

Tüm hastalar klinik bulgular ile değerlendirildiğinde en sık görülen bulgu karın ağrısıydı. AAA ile yapılan tüm çalışmalarda karın ağrısı en sık görülen semptomlardan birisidir. Çalışmamızda bütün hastaların %98.5'inde karın ağrısı mevcuttu. Türk AAA çalışma grubuna göre karın ağrısı sıklığı %93.5'dur. Yine pek çok çalışmada en sık görülen iki bulgu karın ağrısı ve ateştir. Çalışmamızda karın ağrısı nispeten daha fazla görülmekle birlikte, çalışmalar ile uyumlu gözükmekteydi. Amiloidoz gelişen 23 hastamızın tamamında karın ağrısı görülmüştü. Karın ağrısı sebebiyle apendektomi yapılan hastaların oranı %18.5'idi. Bu oran oldukça yüksek olup özellikle AAA yoğun olarak görüldüğü bölgemizde hastaların yaş aralığı uyumlu ise detaylı bir tıbbi anamnezin gereksiz cerrahi müdahalelerden kaçınmak için oldukça önemli olduğunu bize vurgulamıştır.

Ateş, çalışmamızda karın ağrısından sonra en sık görülen semptom olarak dikkat çekmekteydi. Çalışmaya katılan hastaların %86.5'unda ateş mevcuttu. Türk AAA çalışma grubunun çalışmasında bu oran %92.5 olarak bulunmuştur (Tunca M. Ve ark). Hastalarımızda göğüs ağrısı %60.1 oranında görülmüştür, bu oran literatüre göre yüksek tespit edilmiştir. Majeed ve ark yapmış olduğu çalışmada bu oran % 33 olarak bulunmuştur. Arısoy ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise bu oran % 23 olarak bulunmuştur. Bir diğer sık görülen bulgu eklem ağrısıydı. Artralji bütün hastaların %54.7'sinde tespit edildi, bu oran Türk AAA çalışma grubunun verileri ile uyumluydu. Hastalarda artrit görülme sıklığı ise belirgin olarak düşüktü. Çalışmamızda artrit oranı %13.7 olarak bulundu, bu oran çeşitli çalışmalarda %40-70 oranında değişiklik göstermekteydi. Bunun sebebi; araştırmamızın anket usulü hastalara soru sorularak yapılmış olması, hastaların tıbbi kayıtlarında artrit ile ilgili veri tutulmamış olması sebebiyle yanlışlıkla düşük saptanması olabilir. Döküntü hastalarımızın %17.5'da görülmüştü, bu oran Majeed ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumluydu. Gedalia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada döküntü görülme sıklığı %34 olarak tespit edilmiştir, bu çalışmamıza göre yüksek bir değerdi. Çalışmamızda amiloidoz gelişme sıklığı %15.5 olarak bulunmuş olup bu oran Gedalia ve ark. larının %2.9 luk, Arısoy ve Ark. Larının %7 lik oranına göre oldukça yüksektir. Bu durum Karadeniz bölgesinde AAA hastalarında amiloidoz gelişimi ile ilgili artmış risk olabileceğini düşündürdü. Ancak daha çok hastanın katıldığı çalışmalarla daha net sonuçlar elde edilebilir.

Amiloidoz gelişmiş hastalarda ateş, göğüs ağrısı ve artrit anlamlı oranda fazla görülmüştür. Bu sonuçlar amiloidoz gelişen hastalarda, hastalığın semptomlarının daha şiddetli ve daha sık görüldüğü sonucunu düşündürmüştür.

Hastaların % 60.7'sinde AAA açısından pozitif aile öyküsü mevcuttu. Ailede böbrek hastalığı oranı ise %12'idi. Majeed ve arkadaşlarının çalışmasında pozitif aile öyküsü sıklığı %52 idi, Gedalia ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %74 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer sonuç bulunmuştur. Amiloidoz gelişen hastalarda aile öyküsü ve böbrek hastalığı sıklığı artmış olarak bulundu. Bu sonuç aile öyküsü ile amiloidoz arasında yakın bir ilişki olduğunu düşündürmekteydi.

AAA'lı hastaların genellikle şikayetlerinin başlangıcı ile tanı yaşı arasında belli bir süre geçtiği ve tanıda gecikme söz konusu olduğu bilinmektedir. Bizim hastalarımızın tanı yaşı ortalaması ile şikayetin başlangıç yaşları değerlendirildiğinde tanıda gecikme süresi ortalama 8.1 yıl olarak saptanmıştır. Erişkin hastaları da kapsayan Tunca ve arkadaşlarının 2838 hastayla yaptıkları çalışmada bu süre $6,9 \pm 7,65$ yıl olarak bulunmuştur, bu bulgular

çalışmamızla uyumluydu (Tunca ve ark). Amiloidoz gelişen hastalarda tanı gecikme zamanı 13 yıl olarak tespit edilmiş olup, bu süre amiloidoz gelişmeyen popülasyona göre daha uzundur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tanı gecikme süresinin uzun olması hastalık komplikasyonları yönünden son derece önemlidir. Nitekim en önemli komplikasyon olan amiloidozun sıklığının giderek azalması da bu durumla ilişkilidir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir tanı gecikme zamanı saptanmasa da amiloidoz gelişenlerde süre daha uzundur.

Hastalar atak sıklığına göre 3 ana gruba ayrılmışlardı; ayda bir ataktan az geçirenler tüm hastaların %35.8'idi, ayda 1-2 atak tüm hastaların %52'si, ayda 2 ataktan fazla geçirenler ise tüm hastaların %12.2'si idi. Homozigot mutasyona sahip olanlarda atak sıklığının istatistiksel olarak arttığı tespit edildi. Yine çalışmamızda amiloidoz gelişen hastalarda atak sıklığının istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı tespit edildi. Bu bulgular bütünüyle değerlendirildiğinde homozigot mutasyona sahip olan hastalarda ve amiloidoz gelişen hastalarda hastalığın daha şiddetli ve daha sık ataklarla seyrettiğini düşündürmüştür.

Hastalar atak sürelerine göre 5 ana gruba ayrılmışlardı. Hastaların atak süreleri ile amiloidoz gelişimi, mutasyon tipi ve çeşidi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Literatürde de bu konuyla ilgili bir veriye rastlanmadı.

Hastalar tedavide kullanılan kolşisin dozlarına göre 3 gruba ayrıldılar 2 gr/gün kullanan hastalar, 1.5 gr/gün kullanan hastalar ve son grup 1 gr/gün kullanan hastalardı. Homozigot mutasyon taşıyan ve amiloidoz gelişen hastalarda tedavide kullanılan kolşisin dozları daha yüksek olarak bulundu, yine bu bulgular homozigot mutasyon taşıyanlarda ve amiloidozlu hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiğini ve daha yüksek doz ilaç kullanımını gerektiğini göstermekteydi. Hastalar kolşisin tedavisine verdikleri yanıtı göre tam yanıt olanlar, kısmi yanıt olanlar ve yanıt alınamayanlar olarak 3 gruba ayrılmışlardı. Yine homozigot mutasyon taşıyanlar ve amiloidoz gelişen hastalarda tedaviye yanıt oranları anlamlı oranda düşüktü, bu da yukarıda belirttiğimiz görüşlerimizi destekler nitelikteydi.

Çalışmaya katılan 148 hastanın tamamı için hastalık aktivite skoru hesaplandı. Hastalık aktivite skoru hesaplanırken hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, hastalığı kontrol altına alan kolşisin dozu, eklem tutulumu olup olmaması, erizipel benzeri eritem, amiloidoz gelişip gelişmemesi göz önüne alındı. Hastaların %24,4'ünde hafif hastalık, %56'sında orta şiddetli hastalık, %19,6'sında şiddetli hastalık mevcuttu. Şiddetli hastalık, amiloid gelişen hastalarda ve homozigot mutasyonu olan hastalarda anlamlı oranda yüksek bulundu.

Çalışmaya katılan 148 hastanın genetik mutasyonları tespit edildi. Hastaların genetik mutasyonları ile hastalığın şiddeti, klinik özellikleri, başlangıç yaşı, tanı yaşı, tedavide kullanılan kolşisin düzeyi, hastalığın tedaviye yanıtı, hastalık aktivite skoru ve amiloidoz gelişimi ile ilişkileri araştırıldı. MEFV genindeki mutasyonların sayısı ve tipi toplumlar arasında değişiklik göstermektedir (Güran Ş ve ark.). Askenazi dışı Yahudilerde ve Türklerde en sık M694V mutasyonu görülmektedir. Ermenilerde ise M680I mutasyonu en sık saptanmıştır. Askenazi ve Irak Yahudilerinde V726A mutasyonunun, Araplarda ise M694I mutasyonunun sık olduğu ile ilişkili yayınlar mevcuttur (Touitou I. ve ark). Bir diğer çalışmada Yahudi ve Arap kökenli popülasyonda yapılmış en sık görülen 5 mutasyon M680I, M694V, V726, E148Q ve M694I dır (Gersoni-Barusch R. Ve ark). Ülkemizden yayınlanan birçok çalışmada en sık M694V mutasyonunun görüldüğü bildirilmiştir (Akar N ve ark). Akar ve arkadaşlarının yaptığı 230 hastalık bir çalışmada en sık görülen mutasyon M694V mutasyonu olarak tespit edilmiş, tüm hastaların %44 ünde bu mutasyon görülmüştür. Sıklık sırasıyla görülen diğer mutasyonları %12 M680I, % 11 V726A, % 3 M694I olarak tespit etmişlerdir. Türkiye’de yapılan bir diğer çalışmada M694V % 51,5, M680I % 9,2, V726A % 2,8, M694I % 0,4, E148Q % 3,5 şeklinde bir dağılım tespit edilmiştir. Çalışmamızda M694V %51,9, M680I %9,8, R202Q %12,2, E148Q %8 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Ülkemizde ve bölgemizde M694V mutasyonu en çok görülen mutasyon olarak dikkat çekmektedir. Hastalar hastalığın klinik bulgularının başlangıç yaşı ile mutasyon ilişkilerine göre değerlendirildiğinde en erken başlangıç yaşı R202Q mutasyonunu taşıyan bir hastada görüldü, semptomların başlangıç yaşı 5’di. Tek bir hasta olması sebebiyle bu durum önemsiz kabul edildi. Bu mutasyondan sonra semptomların en erken ortaya çıktığı mutasyon M694V homozigot mutasyonu idi bulguların ortalama başlangıç yaşı 9’du. Yapılan çalışmalarda M694V mutasyonun erken hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Ben-Chetrit ve ark). Tanı yaşı açısından değerlendirildiğinde M694V/P369S taşıyan tek hasta dışında tanı yaşı ortalaması en düşük olan hasta grubunun yine M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyanlarda görüldüğü tespit edilmiştir. Bu sonuç bize hastalığın bu grupta daha şiddetli seyrettiğini bu sebeple tanının daha erken konulduğunu düşündürmüştür.

Mutasyonlar ile AAA açısından aile öyküsü ilişkisi değerlendirildiğinde V726A/R202Q, M694V/V726A, M694V/P706P, M694V/E148Q/R202Q, M694I-Homozigot, M694I/E148Q taşıyan birer hastanın hepsinde aile hikâyesi mevcuttu. Hasta sayılarının yetersiz olması sebebiyle bu ilişki anlamsızdı, ancak daha büyük hastalar ile yapılan

çalışmalar ile bu ilişkinin daha net bir şekilde değerlendirilebileceği düşünüldü. M694V mutasyonu homozigot ve heterozigot taşıyan hasta gruplarında sırasıyla %81 ve %76 pozitif aile öyküsü mevcuttu. Bu yüksek oranlar ve hasta sayısı ile birlikte göz önüne alındığında, bu mutasyon ile aile öyküsü arasında yakın bir ilişki olduğu düşünüldü. Türkiye AAA çalışma grubunun çalışmasında hastaların %57,3'ünün yakın akrabalarında AAA öyküsü vardı, bu oran bizim çalışmamızda %60.7'idi. Ancak yukarıda da bahsettiğimiz gibi M694V homozigot ve heterozigot mutasyona sahip olanlarda oran hem bizim çalışmamızın hem ülkemizde ki diğer çalışmaların üstündeydi. Bu durum bize bu mutasyonu taşıyanların kardeşlerinde, çocuklarında benzer semptomlar ortaya çıkması durumunda, AAA tanısının ön planda akla gelmesi ve olası bir tanı gecikmesini önlemesi açısından yol gösterici olacağını düşündürdü. Ayrıca M694V/E148Q mutasyonu taşıyan 7 hastanın %85,9 unda aile öyküsü mevcuttu bu oran da oldukça yüksek olup bu mutasyonu taşıyanlarda benzer bir durum olabileceği düşünüldü. Yine ailede böbrek hastalığı öyküsü ile genetik mutasyonların ilişkisi değerlendirildiğinde tek hasta olan mutasyonlar haricinde en yüksek oran yine M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyanlarda görüldü, ailede böbrek hastalığı öyküsü oranı %24,3'dü.

Klinik bulgular ile mutasyonların ilişkisi değerlendirildiğinde artralji, artrit, EBE ve skrotal ağrının belirgin olarak M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyanlarda fazla olarak görüldüğü tespit edildi. Yapılan çalışmalarda da M694V mutasyonu varlığının artrit, artralji ve EBE ile ilişkisi ortaya konulmuştur (Yalçinkaya F ve ark). M694V mutasyonu ile skrotal ağrı görülme sıklığının artması ile ilgili yapılan çalışmalarda bir bilgiye rastlanmamıştır, bu ilişkinin daha büyük hasta gruplarının katıldığı çalışmalarla teyit edilmeye ihtiyacı vardır.

Atak sıklığı ile mutasyonların ilişkisi değerlendirildiğinde M694V mutasyonu taşıyanlarda belirgin olarak atakların daha sık olarak görüldüğü tespit edilmiştir. R202Q mutasyonunu heterozigot taşıyanlarda ve V726 heterozigot taşıyanlarda da atak sıklığının arttığı gözlenmiş olup bu mutasyonu taşıyan hasta sayısının az olması sebebiyle bir görüş bildirmek zordur. Yapılan çalışmalarda M694V ile atak sıklığının ilişkisi ortaya konulmuş olup R202Q ve V726 mutasyonları ile atak sıklığı ilişkisi gösterilememiştir (Ben-Chetrit E ve ark).

Tedavide kullanılan kolşisin dozları ile genetik mutasyonların ilişkisi incelendiğinde yine homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların daha sık olarak daha yüksek doz kolşisin kullanma ihtiyacı olduğunu göstermektedir. Bu durum yukarıdaki verilerle birlikte

değerlendirildiğinde M694V mutasyonu taşıyan hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiğini ve tedavide yüksek doz kolşisin kullanımını gerektiğini düşündürmektedir. M694V homozigot mutasyonu taşıyanlarda kolşisin dozunun daha yüksek olması ile ilgili bir çalışma bulunmamıştır, ancak bizim çalışmamız hastaların genetik mutasyonları ile tedavi dozlarının değişebileceği fikrini uyandırmıştır.

Hastaların hastalık aktivite skoru ile genetik mutasyonlarının ilişkisine bakıldığında, hastalık aktive skoru şiddetli olarak hesaplanan hastalarının çoğunluğunu M694V homozigot olarak taşıyanlar oluşturmaktaydı. E148Q heterozigot olan 2 hastanın 2'si de hastalık aktivite skoru hesaplanıldığında şiddetli hastalık olarak bulunulmuştur. Literatüre bakıldığında E148Q mutasyonun şiddetli hastalık ile ilişkisini gösteren bir çalışma yoktu, tam aksine yapılan çalışmalara göre E148Q'nin bulunması hafif FMF semptomlarına yol açmakta ve hastalık başlangıcı daha geç olmaktadır (Gunel OA ve ark). Bu sonuçlar genetik mutasyonların bölgesel olarak değişik sonuçlara yol açabileceği sonucu düşündürmek ile birlikte hasta sayısının sadece 2 olması bu mutasyonla ilgili bir sonuca varmak için bu çalışmanın yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

Son olarak çalışmamızdaki hastalar genetik mutasyonları ile amiloidoz ilişkisi açısından değerlendirildiklerinde, böbrek biopsisi ile amiloidoz tanısı alan hastaların 10'u M694V homozigot mutasyonu taşıyordu. Bütün M694V homozigot olan hastaların %27'si idi. M694V heterozigot taşıyan 5 hastada amiloidoz gelişmişti, bütün hastaların %20'si idi. E148Q mutasyonunu homozigot olarak taşıyan 2 hastanın 2'sinde de amiloidozis gelişmişti. M694V/E148Q, M694V/M680I, M694V/M680I/R202Q V726A-Heterozigot taşıyan birer hastada amiloidozis gelişmişti. Düşünsel ve ark 102 FMF'li olguda genotip fenotip korelasyonunu incelemişler ve M694V mutasyonu homozigot olan olguların, amiloidoz ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (Düşünsel R. ve ark). Çeşitli etnik gruplarda yapılan çalışmalarda AAA hastalarında M694V homozigot mutasyonunun olmasının yüksek amiloidoz riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Mutasyonun M694V homozigot olması, Ermenilerde ve Yahudilerde hastalığın şiddetli gidişi ile ilişkili bulunmuştur (Dewalle ve ark.)

Yalçinkaya ve arkadaşlarının 167 hasta üzerinde yaptığı çalışmada Türk hastalarda herhangi bir mutasyonla hastalığın şiddeti ve amiloidoz arasında ilişki bulunmamıştır.

İngiltere'den Both ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Yalçinkaya'nın çalışmasına benzer şekilde herhangi bir mutasyonla hastalığın şiddeti ve amiloidoz gelişimi arasında ilişki tespit etmemiştir (Booth DR. Ve ark).

Türk hastalarda yapılan çalışmalarda M694V dışındaki tüm mutasyonlarda da amiloidoz geliştiğini ortaya koymuşlardır (Yalçinkaya F. Ve ark). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara uygun şekilde M694V homozigot mutasyonu ile birlikte artmış amiloidoz birlikteliği mevcuttu. Diğer genetik mutasyonlarda da amiloidoz gelişmiş olması Yalçinkaya'nın çalışması ile benzerlik göstermekteydi.

Sonuç : Çalışmamızda hastaların taşıdığı genetik mutasyonlar hastalığın klinik gidişatını etkilediği ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda M694V mutasyonu taşıyan hastalarda belirgin olarak hastalığın daha erken yaşta ortaya çıktığı, diğer mutasyonları taşıyanlara göre daha fazla klinik bulgu ile seyrettiği, atak sıklığının daha fazla olduğu, tedavi için daha yüksek ilaç dozları gerektiği ve amiloidozis gelişimi ile yakından ilişkisi olduğu ortaya konulmuştur. Yine Çalışmamızda Amiloid gelişiminin hastalık süresi ile ilişkili olduğu ortaya konulmuş olup erken tanı ve tedavinin hastalığın en önemli komplikasyonu olan amiloidozis gelişimini önlemede ki yeri ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

- Tchernitchko D**, Legendre M, Cazeneuve C, Delahaye A, Niel F, Amselem S. The E148Q MEFV allele is not implicated in the development of familial Mediterranean fever. *Hum Mutat* 2003; 22 (4): 339-40.
- Engin Yilmaz**, Seza Ozen, Banu Balcõ, Ali Duzova, Rezan Topaloglu, Nesrin Besbas, Umit Saatci, Aysin Bakkaloglu and Meral Ozguc Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population *European Journal of Human Genetics* 2001; 9, 553 - 555
- Milledge J**, Shaw PJ, Mansour A, Williamson S, Bennetts B, Roscioli T. Allogenic bone marrow transplantation: cure for familial Mediterranean fever. *Blood* 2002;100(3):774- 7
- Soriano A**, Pras E. Familial Mediterranean fever: genetic update. *Isr Med Assoc J* 2014; 16 (5): 274-6
- Meinzer U**, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41 (2): 265-71.
- 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 (10): 2785-2793
- Matzner Y**, Abedat S, Shapiro E, Eisenberg S, Bar-Gil-Shitrit A, Stepensky P. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood* 2000; 96 (2): 727-31.
- Barakat MH**, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. *Pathogenesis of acute inflammation: The retention leakage hypothesis. Biomed Pharmacother* 1989; 43: 763-69.
- Sayarlioglu H**, Erkoc R, Sayarlioglu M, Dogan E, Soyoral Y Successful treatment of nephrotic syndrome due to FMF amyloidosis with azathioprine: report of three Turkish cases. *Rheumatol Int.* 2006 Dec;27(2):197-9. Epub 2006 Aug 31. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozen S, Erkoc R, Gul A Colchicine-induced myopathy in a teenager with familial Mediterranean fever. *Ann Pharmacother.* 2003 Dec;37(12):1821-4
- Kucuksahin O**, Yildizgoren MT, Ilgen U, Ates A, Kinikli G, Turgay M, Erten S. Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. *Mod Rheumatol.* 2016 Jun 22:1-6. [Epub ahead of print].
- Seyahi E**, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Sep-Oct;24(5 Suppl 42):S99-103).

- Armenian HK.** Genetic and environmental factors in aetiology of familial paroxysmal peritonitis *Trop Geogr Med* 1982; 34: 183-7.
- Yılmaz E, Özen S, Balcı B.** Mutation frequency of familial mediterranean fever and evidence of a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-555.
- Turkish FMF Study Group.** Familial mediterranean fever(FMF) in Turkey. *Medicine*, volume 84, Number 1, January 2005.
- Cattan D.** MEFV mutation carriers and diseases other than familial mediterranean fever: proved and non-proved associations; putative biological advantage. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4 (1): 105-12
- Sungur C, Sungur A, Ruacan S.** Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to FMF. *Kidney int.* 1993; 44; 834-6
- Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N.** Familial Mediterranean fever in the Syrian population: Gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet* 2006; 49: 481-6
- Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M.** Genotype-phenotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Eur J Hum Genet* 1998; 6:95-
- Cazeneuve C, Sarkisian T, Pécheux C.** MEFV-gene analysis in Armenian patients with 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.
- Touitou, Isabelle.** "Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever." *Arthritis & Rheumatism* 56.5 2007: 1706-1712.
- International FMF Consortium.** Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807
- Tunca M, Akar S, Onen F.** Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(1): 1-11
- Majeed HA, Rawashdeh M, El Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos, Shahin M.** Familial Mediterranean fever in children: the expanded profile. *Q J Med* 1999; 92: 309-18
- Mimouni A, Magal N, Stoffman N.** Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics* 2000; 105: E70.
- Solak M, Yıldız H, Köken R.** Ailevi Akdeniz atesi ön tanısı alan 165 olgunun MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 117-122.

- Güran Ş**, Gök F, Erdem H, Erdil A, Yakıcıer C, Dursun A, ve ark. Ailesel Akdeniz Ateş-
“familial Mediterranean feverAAA” düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları.
Moleküler Tanı Dergisi 2003; 1: 42-4
- Yalçınkaya F**, Akar N, Mısırlıoğlu M, Familial Mediterranean Fever- amyloidosis and the
Val726Ala mutation. N Eng J Med Genet 1998; 338: 993-4
- Düşünnel R**, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dundar M. Genotype-
phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish
population. *Pediatr Int* 2008; 50 (2): 208-12
- Touitou I**. The spectrum of FMF mutations. II. International Conference 3-7 May, Antalya-
Turkey. Lectures 2000. pp.23- 24.
- Akar N**, Mısıroğlu M, Yalçınkaya F, Akar E, Çakar N, Tümer N. MEFV mutations in
Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mutat* 2000; 15:
118-9.
- Düşünnel R**, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dundar M. Genotype-
phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish
population. *Pediatr Int* 2008; 50 (2): 208-12
- Dewalle M**, Domingo C, Rozenbaum M. Phenotype genotype correlation in Jewish patients
suffering from Familial Mediterranean fever: Evidence for an association between
Met694Val and amiloidosis. *Eur J Hum Gene* 1998; 6: 95-97
- Booth DR**, Gillmore JD, Booth SE, et al. Pyrin/Marenostrin Mutations in Familial
Mediterranean fever. *Q J Med* 1998; 91: 630-636.
- Yalçmkaya F**, Çakar N, Mısırlıoğlu M. Phenotype genotype correlation in a large group of
Turkish patients with Familial Mediterranean fever: Evidence for mutation
independent amyloidosis. *Rheumatology*. 2000; 39: 67-72.

