



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

ÇOCUKLUK ÇAĞI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLGULARINDA
DEMOGRAFİK, KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehtap KINCİR

UZMANLIK TEZİ

Sivas

2011



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLGULARINDA
DEMOGRAFİK, KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehtap KINCIR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Ömer CEVİT

Sivas

2011

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "TIPTA UZMANLIK TEZ YAZIM YÖNERGESİNE" göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU

Üye: Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN

Üye: Prof. Dr. Ömer CEVİT

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi öğrenciliğinden Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlığıma kadar tüm eğitim sürecimde klinik yaklaşımlarımdan çok şey öğrenmenin ötesinde insani yaklaşımı ve hoşgörüsü ile her zaman kendime örnek aldığım, tez çalışmamda her aşamada büyük bir sabır ve anlayışla yol göstericim olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ömer CEVİT'e,

Kliniğimizde huzurlu bir ortamda çalışmamızı sağlayan, her zaman örnek bir insan ve örnek bir doktor olarak hatırlayacağım değerli hocam bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimimiz süresince bizi yönlendiren klinik bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ali KAYA, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Sami GÜVEN ve tüm uzman doktorlara,

Büyük bir özveriyle insanlara yardımcı olmaya çalışan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, benim için ikinci bir aile olan tüm Pediatri servis ve polikliniği, Yenidoğan servisi hemşire, sekreter ve personeline,

Sahip olduğum tüm güzelliklerin mimarı, evlatları olmaktan gurur duyduğum sevgili annem Fikriye KINCİR ve sevgili babam Hanefi KINCİR'a; aramızdaki tüm mesafeye rağmen her zaman yanımda hissettiğim biricik kardeşim Alper KINCİR'a;

Hayatımın tüm iyi ve kötü anlarında yanımda olan anneannem Hafize KINCİR ve dedem Nuri KINCİR'a; benim için gerçek anlamda anne yarısı olan sevgili teyzem Gülsen Çelikoğlu'na; varlıkları ile bana güç veren ailemin diğer tüm fertlerine...

En içten sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Mehtap KINCİR

ÖZET

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) serozal yüzeylerin inflamasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan ateşle birlikte tekrarlayan karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalığın genetik özellikleri gösterilmiş, etnik gruplara bağlı olarak farklı klinik özellikler ile seyredebileceği belirlenmiştir. Bu çalışmada hastalar kliniğimize ateşle beraber tekrarlayan karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, erizipel benzer eritem vb. ataklarla başvuran ve Tell-Hashomer kriterlerine göre Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hastalarımız MEFV genindeki 12 mutasyon açısından tarandı, hastalığın klinik özelliklerinin genetik yapı ve cinsiyet ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamıza AAA tanısı ile izlenmekte olan 412'si kız 288'i erkek 700 hasta dâhil edildi. Hastalarımızın yaş dağılımları değerlendirildiğinde büyük kısmının 7-10 yaş arasında olduğu ve hastalığın başlangıç zamanının 4-6 yaş arasında daha fazla olduğu görüldü.

Mutasyon analizi sonucunda heterozigot M694V'nin %28, 7 oranla en sık görülen mutasyon olduğu tespit edildi. Heterozigot E148Q genotipi %15, 3 oranla 2. sırada idi. Homozigot M694V ise %13, 1 oranla 3. sırada idi. Çalışmamızda heterozigot M680I(G/C) %9, 3 oranla 4. sırada geliyordu. M694V hem heterozigot hem de homozigot genotipte en sık rastlanan mutasyon idi. Mutasyonların klinik bulgular üzerine etkisi değerlendirildiğinde ise M694V mutasyonu taşıyan bireylerde eklem ağrısı, erizipel benzeri eritem ve göğüs ağrısının anlamlı ölçüde fazla olduğu görüldü.

Kliniğe başvuru şikâyetleri açısından hastalar değerlendirildiğinde hastaların tamamında atak anında ateş vardı. Kliniğe en sık başvuru nedeni ateşle birlikte tekrarlayan karın ağrısı, ikinci sıklıktaki başvuru nedeni ise eklem ağrısıydı. Hastalarda atak anında göğüs ağrısı, erizipel benzeri eritem ve baş ağrısı, baş dönmesi gibi nörolojik yakınmalar da belirlendi, ancak hastaların hiçbirinde bu yakınmalar tek başına doktora başvuru nedeni değildi.

Klinik bulgular ile cinsiyet arası ilişki değerlendirildiğinde kız hastalarda karın ağrısı anlamlı ölçüde daha fazla bulunurken eklem tutulumu, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri eritem açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Erkek AAA hastalarında büyük oranda skrotal ağrı ve ödem öyküsü tespit edildi, anamnez alınırken bu konuda daha dikkatli olunması gerektiğine karar verildi.

Hastalarda akut atak anında sedim, CRP ve fibrinojen değerlerinde artış olduğu görüldü. Genetik özellikler ile laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında M694V mutasyonu taşıyan hastalarda sedim, fibrinojen ve CRP yüksekliğinin anlamlı ölçüde fazla olduğu görüldü.

Hastalarımızda apendektomi sıklığı ile genetik özellikler karşılaştırıldığında homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarda apendektomi oranının daha yüksek olduğu görüldü, bu durumun hastalığın M694V homozigot genotipinde daha ağır seyretmesine bağlı olabileceği düşünüldü,

Tiroid fonksiyon bozukluğu tespit edilen hastalarımızın genetik özellikleri incelendiğinde homozigot M694V genotipinde tiroid fonksiyon bozukluğunun anlamlı ölçüde fazla olduğu görüldü.

Hastalarımız ağırlık skoru ortalaması açısından incelendiğinde homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların hastalığın en ağır seyrettiği grup olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, amiloidoz, kolşisin

SUMMARY

Familial Mediterranean fever is an autosomal recessive inherited disorder characterized by recurrent abdominal pain, joint pain, chest pain and nonspecific rash episodes. The disease's genetic features are shown but it is determined that it can occur with different clinical features in different ethnic groups. In this study we examined the MEFV gene for 12 mutations and tried to evaluate relations between the clinical findings - mutations and gender.

In our study 412 female and 288 male 700 patients are included. A big percent of our patients were between 7-10 years old. The disorder's start age was between 4-6 years in a big percent.

Heterozygous M694V was the most common mutation with 29,7 percent. Genotype E148Q heterozygous was the second common mutation with 15,3 percent and homozygous M694V was the third common mutation with 13,1 percent. In our study M680I(G/C) was fourth common mutation with 9,3 percent. M694V was the most common mutation in not only heterozygous but also homozygous mutations. We evaluated the relation between clinical findings and genetic findings and saw that joint pain, erysipel like erythema and chest pain were more common in M694V mutation.

When we evaluated patients in terms of complaints at presentation saw that all of the patients had applied for help, the most common application reason was recurrent abdominal pain, the second common reason was joint pain. Patients had symptoms as chest pain, erysipel like erythema and neurological findings like headaches and dizziness but all of these symptoms were together with the major symptoms, none of them were the only symptom for application doctor.

When we had evaluated the relations between genetic features and gender saw that abdominal pain was more in girls than boys.

Male FMF patients had scrotal pain commonly in their stories and we decided to be more careful while speaking about complaints.

When we had evaluated the laboratory findings at acute attack saw that sedimentation, fibrinogen and CRP were increasing at acute attack. We had compared the relations between genetic features and laboratory findings and saw that patients who had M694V mutation had more increased sedimentation, CRP, and fibrinogen.

When we compared the relations between appendectomy frequency and genetics saw that patients who had homozygous M694V mutation had more appendectomy percent. This finding preoccupied us this was related to severe disease because of homozygous M694V mutation.

The relation between thyroid functions and genetic features was evaluated and seen that the relation was significant.

We evaluated the relation between amyloidosis and genetic features and saw that homozygous M694V was the most common mutation with amyloidosis.

We had evaluated the disease's weight score and saw that disease was high in the patients who had homozygous M694V mutation. Another result about weight score was about the relation with gender. AAA's weight score was higher in females than males.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, Colchicine, Amyloidosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
GRAFİKLER LİSTESİ.....	xii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Genetik	4
2.5. Etyopatogenez.....	7
2.6. Klinik.....	13
2.6.1. Ateş.....	14
2.6.2. Karın Ağrısı	15
2.6.3. Göğüs Ağrısı.....	15
2.6.4. Eklem Bulguları	16
2.6.5. Cilt Bulguları	17
2.6.6. Kas Bulguları	17
2.6.7. Vaskülit.....	18

2.6.8. Diğer Tutulumlar.....	18
2.7. Laboratuvar Bulguları	19
2.8. Tanı	21
2.8.1. Tell-Hashomer Kriterleri:.....	22
2.8.2. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler.....	23
2.9. Hastalık Ağırlık Skorlaması	24
2.10. Amiloidoz	25
2.11. Tedavi.....	28
2.11.1. İlaç Yan Etkileri	29
2.11.2. İnterferon- α	30
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1. Hasta Grubu.....	32
3.2. DNA İzolasyonu	32
3.2.1. Kan Dokusundan DNA İzolasyonu Protokolü.....	33
3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu(PCR).....	34
3.4. Agaroz Jel Elektroforezi.....	34
3.5. Revers-Hibridizasyon.....	35
3.5.1. Revers Hibridizasyon basamakları ve kullanılan solüsyonlar	35
3.5.2. Striplerin Değerlendirilmesi	36
3.6. İstatistiksel Analiz.....	36
3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler.....	40
4. BULGULAR	41
4.1. Hastalarımızın genel özellikleri.....	41
4.2. Hastalarımızın genetik özellikleri	49
4.3. Hastalarımızın klinik özellikleri	49

4.3.1 Ana semptomlar	51
4.3.2 Eşlik eden bulgular.....	61
4.3.3. Klinik Bulguların Birlikteliği.....	62
4.4. Hastalarımızın Fizik Muayene Bulguları	63
4.5. Hastalarımızın Laboratuar Bulguları.....	65
4.6. Hastalarımızın kolşisin tedavisine yanıtı:.....	72
5. TARTIŞMA.....	76
SONUÇLAR.....	87
KAYNAKLAR.....	89

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Etnik kökenlere göre MEFV mutasyonlarının dağılımı.....	7
Tablo 2. FMF’de genetik teşhise yaklaşım	22
Tablo 3. Hasta grubunda taranan MEFV gen mutasyonları, mutasyonların bulunabilecekleri ekzonik birimler, gen üzerindeki sıraları ve strip testler için dizi özgüllükleri	37
Tablo 4: Cinsiyet özellikleri.....	41
Tablo 5: Yaş dağılımı.....	42
Tablo 6: Cinsiyet ile yaş arasındaki ilişki	43
Tablo 7: Hastalığın başlangıç yaşı.....	44
Tablo 8: Cinsiyet ile başlangıç yaşı arasındaki ilişki.....	45
Tablo 9: Hastalarımızın ailede AAA öyküsüne göre dağılımı.....	45
Tablo 10: Cinsiyet ile aile hikâyesi arasındaki ilişki	46
Tablo 11: Mutasyon ile aile geçmişi arası ilişki.....	48
Tablo 12: Mutasyon ile cinsiyet arası ilişki	49
Tablo 13: Atak sıklığına göre hastalarımızın dağılımı	50
Tablo 14: Hastalarda semptom sıklığı	51
Tablo 15: Cinsiyet ile karın ağrısı arası ilişki.....	52
Tablo 16: Mutasyon ile karın ağrısı arasındaki ilişki	53
Tablo 17: Cinsiyet ile eklem ağrısı arası ilişki.....	54
Tablo 18: Mutasyon ile eklem ağrısı arasındaki ilişki.....	55
Tablo 19: Cinsiyet ile göğüs ağrısı arasındaki ilişki.....	56
Tablo 20: Mutasyon ile göğüs ağrısı arasındaki ilişki	57
Tablo 21: Cinsiyet ile döküntü arasındaki ilişki.....	58

Tablo 22: Mutasyon ile döküntü arasındaki ilişki	59
Tablo 23: Nörolojik semptomlara göre hastalarımızın dağılımı	60
Tablo 24: Cinsiyet ile nörolojik semptomlar arasındaki ilişki	60
Tablo 25: Hastalarımızda ana semptomlara eşlik eden bulguların sıklığı	61
Tablo 26: Semptomların birlikteliği	63
Tablo 27: Hastalarımızda apendektomi sıklığı.....	63
Tablo 28: Hastalarımızda hepatomegali-splenomegali sıklığı.....	64
Tablo 29: Hastalarımızın laboratuvar bulguları sıklığı.....	64
Tablo 30: Hastalarımızda genetik özellikler ile laboratuvar bulguları arası ilişki -1	68
Tablo 31: Hastalarımızda genetik özellikler ile laboratuvar bulguları arası ilişki-269	
Tablo 32: Hastalarımızda genetik özellikler ile organomegali ve tiroid fonksiyonları arası ilişki	70
Tablo 33: Hastalarımızda cinsiyet özellikleri ile laboratuvar bulgularının kıyaslanması.....	71
Tablo 34: Hastalarımızın kolşisin kullanma süresine göre dağılımı	72
Tablo 35: Hastalarımızın ilaç tedavisine yanıtına göre dağılımı.....	74
Tablo 36: Hastaların ağırlık skorlaması	74
Tablo 37: Hastalarımızda genetik özellikler ile ağırlık skorlaması arası ilişki	75

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: MEFV genindeki mutasyonların dağılımı.....	6
Şekil 2: TRIM familyası proteinlerin yapısının şematik gösterimi	10
Şekil 3: Pyrin proteinindeki alt birimlerin şematik gösterimi	11
Şekil 4: AAA patofizyolojisi	12
Şekil 5: AAA'de klinik bulgular	14
Şekil 6: Akut AAA atağında artmış ANX-V düzeyi	20
Şekil 7. Araştırmada kullanılan stripin genel görünüşü, mutasyon ve yabancı tip gen bölgelerinin strip üzerindeki yerleşimleri	38
Şekil 8. Çalışmada çıkan her mutasyon tipine ait strip örnekleri	39
Şekil 9. Çalışmada normal kontrol, heterozigot E148Q ve homozigot M680(G/C) mutasyonuna ait strip örnekleri.....	40

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Hastalarımızın Cinsiyet Özellikleri	41
Grafik 2: Yaş dağılımı.....	42
Grafik 3: Hastalığın başlangıç yaşı.....	44
Grafik 4: Hastaların ailesinde AAA öyküsü bulunması.....	46
Grafik 5: AAA atak sıklığı	50
Grafik 6: Ateş sıklığı.....	51
Grafik 7: Karın ağrısı sıklığı	52
Grafik 8: Eklem Ağrısı sıklığı	54
Grafik 9: Göğüs ağrısı sıklığı	56
Grafik 10: Döküntü sıklığı	58
Grafik 11: Apendektomi oranı.....	64
Grafik 12: Atak anında sedimentasyon yüksekliği.....	66
Grafik 13: Atak anında CRP yüksekliği	67
Grafik 14: Atak anında fibrinojen yüksekliği.....	67
Grafik 15: Kolşisin tedavisi alma süresi	73

KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
Ala	: Alanin
ANX5	: Annexin 5
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
CRP	: C-reaktif protein
C5a	: Kompleman 5a
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EEG	: Elektroensefelografi
EMG	: Elektromyelografi
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
Gln	: Glisin
Glu	: Glutamik asit
HSP	: Henoch-schönlein purpurası
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
Lys	: Lizin
MI	: Miyokard infarktüs
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar
PAN	: Poliarteritis nodosa
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
Th	: T-helper hücre
Val	: Valin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevî Akdeniz Ateşi (AAA) plevra, perikard, sinovia gibi serozal yüzeyleri tutan, tekrarlayan ateşle birlikte karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı ve spesifik olmayan döküntü atakları ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır (1). AAA Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda sık görülen bir hastalıktır. Özellikle Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında daha sık görülmektedir.

1997 yılında birbirinden farklı iki grup bu hastalıktan sorumlu olan MEFV(Ailevi Akdeniz ateşi geniş MEditerranean FeVer) genini tanımlamışlardır. Bu genin tanımlanması hastalığın anlaşılması ve tedavisinde dönüm noktası olmuştur (2, 3). Hastalıktan sorumlu olan MEFV geni 16. Kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. MEFV geni 10 eksondan oluşmakta ve 781 aminoasitten oluşan ve 12, 6 kd ağırlıkta bir proteini kodlamaktadır (4, 5). Normalde bu proteinin yangıda rolü olan bazı sitokinler (IL1Beta) ve apoptozisten sorumlu bazı sinyal molekülleri (NF-Kb) ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. AAA'da MEFV geni mutasyona uğrayınca hem yangıda rolü olan sitokinler uyarılır hem de apoptozis baskılanır, dolayısıyla ufak bir uyarı da artan inflamatuvar yanıt ataklara neden olur. Dewalle ve arkadaşları Yahudi toplumlarında hastalığın ağır seyretmesinin M964V mutasyonları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Arap toplumunda hastalığın daha hafif seyretmesinin de M694V mutasyonunun yaygın olmaması ile ilintili olduğu savunulmuştur (5, 6, 7). AAA'nin ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bilinmektedir, taşıyıcılık oranı farklı çalışmalarda farklı bildirilmiştir, genel bilgi %15-34 arasına olduğudur (8, 9, 10). Hastalık tipik olarak tekrarlayan ateş ve peritonit, artrit, plörit gibi poliserözit atakları ile karakterizedir. Daha seyrek olarak perikardit, orşiepididimit, miyozit, menenjit gibi ataklar da görülebilir. Atak süresi kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama atak süresi 12-96 saattir (8-11). Çalışmamızdaki amaç 2007-2011 yılları arasında Pediatri kliniğine ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı şikâyetleriyle başvuran ve AAA ön tanısıyla gen analizi istenen 700 hastamızda saptanan AAA mutasyonlarının sıklığının belirlenmesidir. Ayrıca AAA hastalarında karın ağrısı, eklem ağrısı,

göğüs ağrısı, döküntü şikâyetlerinin sıklığını, semptomların mutasyonlarla olan ilişkisini ve tedavi başlanan hastalarımızda ilaca yanıtın değerlendirilmesini amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ateşle birlikte, belirsiz aralıklarla tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan steril bir peritonit, plörit, monoartiküler ya da oligoartiküler artrit ve/veya gelip geçici özellikte deri döküntüleri ile seyreden, otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA hastalarında atak sıklığı net olmamakla beraber ataklar bir günden bir günden bir yıla kadar değişebilen sürelerde olabilmektedir, tipik olarak atak başladığında 12-96 saat sürer. AAA Akdeniz kökenli topluluklarda(Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında) sık görülmektedir (1,12-14).

Dünya genelinde yaklaşık olarak 150.000 insanı etkilediği tahmin edilmektedir (15).

2.2. Tarihçe

Hastalığın tarihçesi hakkında net bilgi bulunmamakla birlikte ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından tekrarlayan karın ağrısı ve ateş atakları olan Yahudi kökenli, 16 yaşında bir kızda , "An unusual paroxsymal peritonitis" adı ile tanımlandığı kabul edilmektedir. 1945 yılında Siegel tarafından kendisinde ve 10 Ashkenazi Yahudi'sinde benzer şikâyetlerin olması nedeniyle hastalık tekrar gündeme gelmiş, "Benign Paroksizmal peritonit"adı ile ayrı bir tablo olarak yeniden yayınlanmıştır (16).

1951 yılında Mamau ve Kattan tarafından hastalığın ailesel geçişi ve amiloidoz ile olan ilişkisi gösterilmiştir. 1958 yılında İsrail kökenli araştırmacılar Sohar ve Heller'in ayrıntılı çalışmaları hastalığın pek çok farklı yönünü ortaya koymuştur (5, 17, 18). Hastalığın ismi Akdeniz kökenli halklarda daha sık görüldüğü için Heller'in önerisi üzerine "Familial Mediterranean Fever" olarak belirlenmiştir (1).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Kolşisin'in faydaları ilk kez 1972 yılında Goldfinger tarafından ortaya konulmuştur. Kolşisin kullanımının hastalığın

ataklarını ve amiloidoz nefropatisini önlediği ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir. 1997 yılında hastalıktan sorumlu MEFV geninin Goldfinger tarafından tanımlanması hastalığın anlaşılması ve tedavisi konusunda kilometre taşıdır (4, 19, 20).

2.3. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz ateşi literatürde ilk kez 1908'de bir Yahudi kızında tanımlanmıştır, Ancak tablonun farklı bir klinik tablo olarak adlandırılması 1945 yılındadır, 1946 yılında ilk kez bir Türk hastada "garip bir karın ağrısı sendromu" şeklinde Türk Tıp Mecmuası'nda yayınlanmıştır (2). Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Doğu Akdeniz kökenli Yahudi, Türk, Ermeni ve Araplar'da daha sık olmakla beraber tüm toplumlarda görülebilen bir hastalıktır (21). Özellikle Kuzey Afrika'lı Sefaradik Yahudiler (Endülüs, İspanya) hastalığın en şiddetli seyrettiği, amiloidozun en fazla görüldüğü gruptur (14-23). Taşıyıcılık oranı Türk, Ermeni ve Yahudi popülasyonunda %20-%30 gibi yüksek oranlardadır. Türkiye'de hastalığın en sık görüldüğü bölge Orta ve Doğu Anadolu'dur (24). Hastalık daha iyi tanımlandıkça farklı ülkelerden bildirilen vaka sayısı da hızla artmaya başlamıştır (25).

Hastalığın sıklığı ile ilgili ülkemizde yapılan bir çalışmada ortaya çıkma oranı 1: 1000 olarak bildirilmiştir (26). Akraba evliliğinin sık olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma oranı da artmaktadır. AAA'da akraba evliliği sıklığı %30 civarındadır (27).

Hastalardaki ilk semptomlar sıklıkla 5-15 yaşlar arasında görülür. İlk atak %90 oranında 20 yaşından önce ortaya çıkar. Erkeklerdeki görülme oranı kadınların iki katıdır (4).

2.4. Genetik

AAA geni olan MEFV ilk kez 1992 yılında 16. Kromozomun kısa kolunda (16p13. 3) tespit edilmiştir. 1997 yılında iki ayrı çalışma grubu olan Fransız AAA Konsorsiyumu ve Uluslar arası AAA Konsorsiyumu tarafından yapılan çalışmalar sonucu 16. Kromozomun kısa kolunda klonlanmıştır (28, 29, 30, 31, 32). MEFV

geni 15 bölgeyi kapsamaktadır, 10 eksondan oluşmakta ve 781 aminoasitten oluşan bir proteini kodlamaktadır. Bu protein aynı zamanda Lupus ve Sjögren sendromlarında da görülen otoantijenik bir ribonükleoproteini de içeren Ro-ret protein ailesine de dâhildir. Aynı protein iki ayrı antiinflamatuvar protein ile de analogdur (4, 33) .

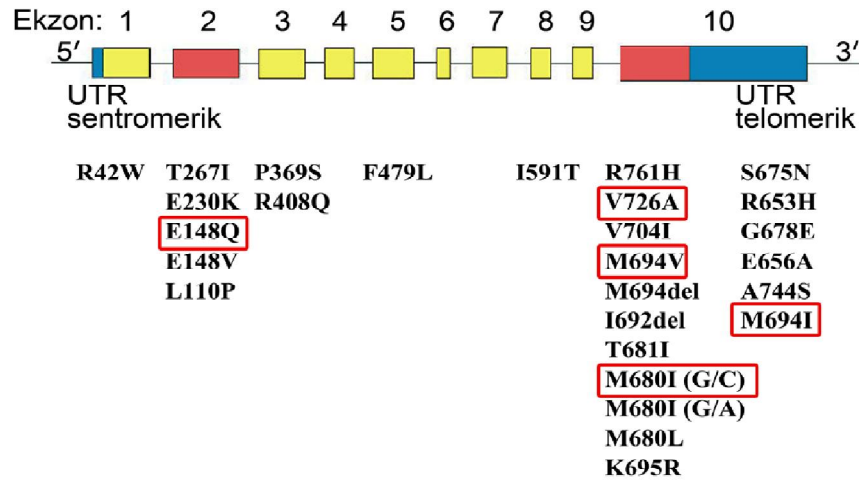
MEFV geni tarafından kodlanan bu proteini aynı anda yaptıkları farklı çalışmalarda iki çalışma grubu farklı adlandırmıştır. Fransız grubu proteini “Marenostin: Akdeniz”, Uluslar arası Konsorsiyum ise “Pyrin: Ateş” olarak adlandırmıştır (29, 31, 34, 35). Hastalığa bu iki isimlendirmeden esinlenerek İsrail kökenli araştırmacı Heller’in de önerisiyle Ailevi Akdeniz Ateşi ismi verilmiştir.

AAA geninin lokalizasyonunun belirlenmesinin ardından 1997 yılından itibaren hastalıkla ilgili mutasyonlar tanımlanmaya başlanmıştır. Yapılan mutasyon analizlerinde klonlanan cDNA’da anlamlı dört mutasyon”Met680Ile; Met694Val; Met694Ile ve Val726Ala; tanımlanmıştır (32, 34-37). 1998’de bu dört mutasyona ek olarak 10. Ekson bölgesinde dört yeni mutasyon tanımlanmıştır. (692’de delesyon Lys695Arg, Ala744Ser, Arg761His); 5. Eksonda Phe479Leu ve 2. eksonda ise 3 yeni mutasyon(Glu148Gln, Glu167Asp, Thr267Ile)gösterilmiştir (35, 37, 39). Günümüze kadar söz konusu gende 40 farklı mutasyon tanımlanmıştır.

Mutasyonlar açısından hassas bölge genin 10. eksonudur. Bu bölgedeki M694V, M680I, M694I ve V726A taşıyıcı ya da hasta kromozomlardaki mutasyonların %85 kadarını oluşturur (37, 40, 41). 10. Eksondaki bu dört missense mutasyon aynı zamanda etnik köken ayrımı olmaksızın AAA’da en sık görülen mutasyonlardır (42). AAA’da önemli olan bir diğer mutasyon ise ekson 2’deki E148Q mutasyonudur. M694V mutasyonu Akdeniz mutasyonu olarak da bilinir, Ashkenazi olmayan Yahudiler, Türkler, Ermeniler üzerinde gösterilen bu mutasyonun adı geçen ırklarda 2000 yılı aşkın zamandır mevcut olduğu gösterilmiştir (43). Nadir görülen mutasyonlar genellikle Avrupalılar gibi hastalığın yaygın olarak görülmediği toplumlarda tespit edilmiştir.

M694V mutasyonu amiloidozu olan hastalarda da en fazla saptanan mutasyon olduğu için amiloidoz gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir (44, 45). Val726Aİa mutasyonunun ise amiloidoza karşı koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Bu mutasyonun sık görüldüğü Ashkenazi Yahudileri, Iraklı Yahudiler ve Ermeniler’de amiloidoza daha az rastlandığı belirlenmiş ve bu mutasyonun amiloidoza karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (17, 44).

Mustafa Tekin ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan bir araştırmada ise Ailevi Akdeniz Ateşi’ne bağlı amiloidozu olan 18 hastanın hiçbirinde M694V homozigot mutasyonu saptanmamış, 11 hastada bir allelede V726A mutasyonu bulunmuştur, ayrıca bu çalışma ile aynı genotipten olan aile bireylerinin birinde amiloidoz gelişirken diğerinde gelişmeyebileceği de ortaya konulmuştur. Bu veriler ışığında mutasyonların amiloidoza yatkınlığı açıklamada mutasyon tipinin tek başına yeterli olmadığı, genetik analiz sonucuna bakılmaksızın tüm AAA hastaların amiloidoz açısından risk altında olduğu ve tedavi edilmeleri gerektiği söylenebilir (43, 44).



Şekil 1: MEFV genindeki mutasyonların dağılımı

Tablo 1: Etnik kökenlere göre MEFV mutasyonlarının dağılımı

MUTASYON	EKSON	NÜKEOTİD	NÜKLEOTİD DEĞİŞİMİ	ETNİK GRUP
148E-Q	2	442	G-C	Arap-Ermeni Dürzî, 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	C-A	
681T-I	10	2042	C-T	
692I del	10	2074-2076	AAT del	Dürzî (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	2084	A-G	Yahudi, Türk
726V-A	10	2177	T-C	Dürzî (Suriye), Yahudi, Türk
744A-S	10	2276	G-T	Arap, Türk
761R-H	10	2283	G-A	İtalyan, Ermeni, Türk

2.5. Etyopatogenez

AAA konusunda ayrıntılı araştırmalar yapılmış olmasına rağmen patogenez tam olarak aydınlatılamamıştır, hastalıkta immunolojik bir olayın rol oynayabileceği düşünülmektedir (17, 43, 47, 48, 49). AAA otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (29).

Hastalığa neden olan MEFV geni normal koşullarda inflamasyonu kontrol altında tutan, pyrin ya da marenostin adı verilen bir proteini kodlamaktadır. Gende oluşan mutasyonlar pyrinin görevini yapamamasına ve inflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olur. Marenostin proteininin inflamasyonda rolü olan sitokinler (IL-1B) ve apoptozisten sorumlu bazı sinyal molekülleri (NF-Kb) ile ilişkisi olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur, gendeki mutasyon AAA'da küçük uyarılarla artan inflamatuvar yanıtta dolayısıyla ataklardan sorumludur (48).

Ataklar sırasında nötrofillerin kemotaktik aktivitesi de belirgin olarak artmıştır. Tutulan organlarda nötrofil hâkimiyeti vardır. Yapılan bir araştırmada AAA hastalarının nötrofilleriyle sağlıklı insanların nötrofilleri in vitro şartlarda karşılaştırılmış; AAA'li nötrofillerin normal fagositoz, kemotaksis, mikrotübüler fonksiyon ve morfolojide olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada asemptomatik AAA hastalarının nötrofillerinin ısı ve hipotonik ortama yanıt olarak daha fazla lizozim salgıladığı ve artmış kemiluminesens gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca AAA'li hastaların monositlerinin fagositik ve bakterisidal kapasiteleri normalden düşük bulunmuştur (48). Başlangıçta nötrofillerin hangi mekanizma ile inflamasyon bölgesine gittikleri anlaşılamamış, ancak ilerleyen dönemlerde nötrofilleri inflamasyon alanına çekenin artmış C5a aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Yapılan ilk çalışmalarda nötrofil foksiyonunun normal olduğu düşünülmüştür ancak sonraki çalışmalarda nötrofillerde artmış lizozim aktivitesi olduğu da gösterilmiştir (30, 31, 34, 46, 48).

AAA'da atak anında C-reaktif protein ve serum amiloid A seviyesinin artmış olması sitokinlerle ilgili ayrıntılı araştırmalar yapılmasını sağlamıştır (1, 9, 43). Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında atak sırasında fitohemglutinin ile indüklenmiş mononükleer hücrelerden TNF ve IL-1 salgılanmasının azaldığı gösterilmiştir (47-50). Yapılan bir başka çalışmada ise atak anında TNF'nin atak dışı döneme göre yüksek olduğu görülmüştür (51). Anı zamanda IL-6 ve IL-8'in de atak anında yükseldiği belirlenmiştir (52, 53, 54). Ancak sitokinlerdeki bu

değişikliğin atakların esas nedeni olmaktan çok mevcut patolojiye ikincil değişiklikler olduğu düşünülmektedir

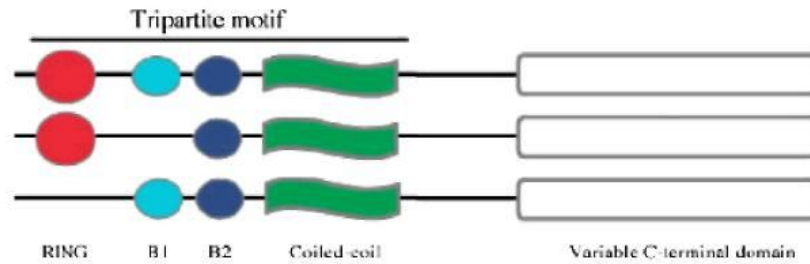
1976 yılında Hayashi ve arkadaşları AAA'de nöradrenalin infüzyonu ile atak başladığını ve üriner nöradrenalin atılımının arttığını, rezepin verilerek nöradrenalin depoları boşaltılıp nörotransmitterlerin salınımı azaltıldığında akut AAA atağının baskılandığını görmüşlerdir. Bu gözlemler AAA'nin katekolamin mekanizmasındaki bir defekte bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Barakat ve arkadaşları (55) bu hipotezden yola çıkarak 22 AAA olgusuna 13, 6 ay süreyle düşük doz rezepin vererek olguların %60'ında atakların ya tamamıyla baskılandığını ya da sıklığının azaldığını göstermişlerdir. Aynı grup AAA'li sağlıklı kontrol grubuna sempatomimetik bir ajan olan metaraminol infüze edip, infüzyondan sonra AAA atağına benzer fakat daha hafif seyirli atak geliştiğini gözlemlemiş, bu yöntemin AAA tanısı koymada yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu konuyla ilgili olarak yapılan daha ileri çalışmalarda testin AAA tanısında belirtildiği kadar önemli olmadığını ortaya koymuştur. Yapılan bir başka çalışmada dopaminin nöradrenaline dönüşmesini sağlayan dopamin beta hidroksilazın artan düzeylerinin ataklara neden olduğu ileri sürülmüş, fakat farklı çalışmalarda sağlıklı kontrollerle AAA hastalarındaki düzeyler arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (55).

Patogenezi açıklamak için ileri sürülen hipotezlerden biri de Shohat ve arkadaşları (32) tarafından ileri sürülen fosfolipidleri araşidonik aside çevirmekte rol oynayan fosfolipaz A2 enzimini baskılanmasında görevli lipokortin adı verilen molekülün AAA hastalarında eksik olduğudur. Ancak AAA hastalarında lipokortin eksikliği henüz gösterilememiştir. Başka bir hipotezde anjioödem gelişiminde de rolü olan C1 esteraz inhibitör eksikliği sorumlu tutulmuştur (49).

AAA ataklarını açıklamada günümüzde en kabul gören hipotez inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde bir bozukluk olduğudur. Matzner ve arkadaşlarının (54) yaptığı çalışmada sinovial sıvılarda bulunan ve inflamatuvar yanıtı önleyen C5a inhibitör aktivitesi AAA hastalarında yetersiz bulunmuştur. C5a granülositer seri hücrelerini inflamasyon alanına çeken güçlü bir kemotaktik

faktördür. Sağlıklı insanlarda bu molekülün etkisini önleyen dolayısıyla inflamatuvar yanıtı kontrol altında tutan C5a inhibitörünün eksik olması AAA hastalarında abartılı serozal yüzey inflamasyonundan sorumlu tutulmaktadır .

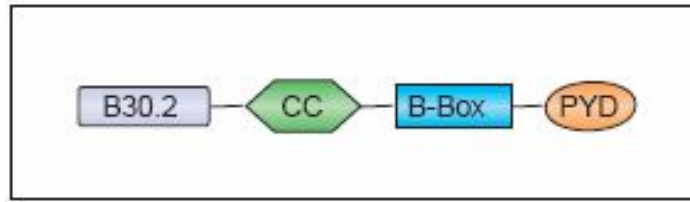
MEFV geni tarafından kodlanan ve Uluslararası konsorsiyum tarafından pyrin olarak adlandırılan proteinin (55) MEFV genindeki mutasyon neticesinde işlev görmemesi Kastner ve arkadaşları (56) tarafından patogenezi açıklamada sorumlu tutulmuş ve şematik olarak da gösterilmiştir. (şekil 4) Pyrin TRIM (RBCC) protein ailesine dâhildir. Trim/Tripartite motif) familyası proteinler bir RING alt birimi, B-kutusu (B-box) olarak adlandırılan bir veya iki çinko bağlayıcı alt birim ve bir yumaksı sarmal (coiled coil) alt birim olmak üzere üç alt birime sahiptirler (57). RING alt birimi sistince zengin, çinko bağlayıcı bir alt birimdir. RING proteinler onkogenezis, apoptozis, viral replikasyon ve hücre döğüsünün kontrolü gibi pek çok hücreyel olayda görev alır. B-box alt birimi sistein ve histidinece zengindir ve çinko içerir. Yumaksı sarmal bölgesi TRIM proteinlerinin homooligopolimerizasyonunu sağlar. TRIM ailesi proteinlerde yumaksı sarmal bölgesi B30. 2, NHL veya ARF (ADP ribolizasyon faktör) gibi bir C terminal dizisi tarafından izlenir (58). (şekil 2)



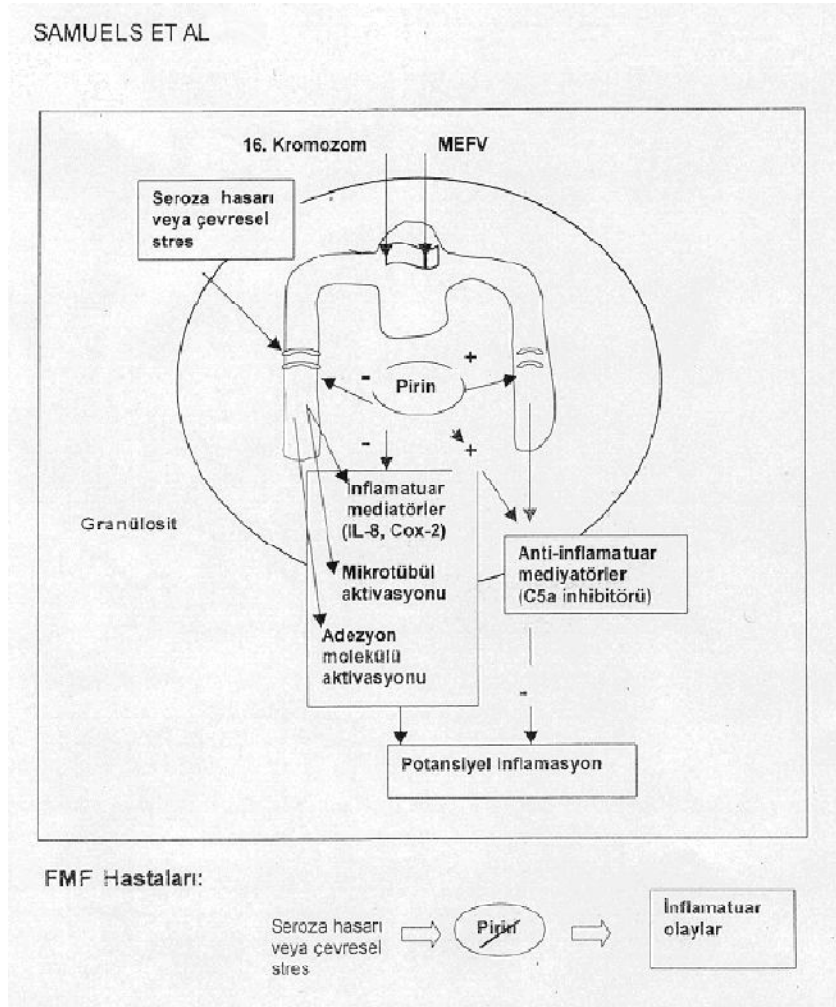
Şekil 2: TRIM familyası proteinlerin yapısının şematik gösterimi

Pyrin (TRIM 20) TRIM ailesinin RING alt birimi içermeyen atipik bir üyesidir. Bununla birlikte B-kutusu yumaksı sarmal ve B30. 2 alt birimlerini içerir. B30. 2 alt birimi (PRYSPRYrfp) pyrin C terminalinde yaklaşık 200 aminoasitlik bir alt birimdir ve protein-protein etkileşimine aracılık eder. Pyrinin

N terminalindeki yaklaşık 90 aminoasitlik bölgesi PYD, PAAD veya DAPIN olarak adlandırılmaktadır ve FMF hastalarında nadiren mutanttır. PYD alt birimi ölüm domeini (DDS), ölüm efektör domeini (DEDs) ve CARDs içermektedir. DD, DED ve CARD domeinleri apoptozis ve yangıda görev alan protein-protein etkileşiminden sorumlu alt birimleridir (61). Pysin proteininin işlevi C5a'yı nötralize ederek inflamasyonu aşırıya kaçmadan önlemektir (58). Pysin/marenostrin proteini aynı zamanda IL8'i de aktive eder. IL8 adezyon moleküllerinin sunumunu arttırarak kemotaksisi arttıran böylece inflamatuvar yanıtı güçlendiren bir mediatördür, dolayısıyla artmış aktivitesi akut atak anında abartılı inflamasyonda rol oynar (19, 58). (şekil 3)



Şekil 3: Pysin proteinindeki alt birimlerin şematik gösterimi



Şekil 4: AAA patofizyolojisi

Musabak ve arkadaşlarının (59) 2010 yılında yaptıkları çalışmada ön hipofizden salgılanan ve sirkadiyen ritmin düzenleyicisi olarak işlev gören melatoninin AAA atakları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki Th1 tipi hücreler ağırlıklı olarak inflammatuar etkili bir sitokin olan IFN γ üretirken Th2 tipi hücreler anti-inflamatuar etkinlik gösteren IL-4 üretir. Th1/Th2 oranının diurnal ritmden etkilendiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Salınımı gece saatlerinde artan melatonin hormonunun hem Th1 hem de Th2 hücreleri için spesifik bağlanma bölgeleri mevcuttur. Melatonin bir yandan T hücre yapımını arttırırken bir yandan da monositlerden IL-12 salınımını uyararak Th1 yönünde

farklılaşmayı sağlar böylece inflamasyon üzerinde iki yönden de uyarıcı etki yapar.

2.6. Klinik

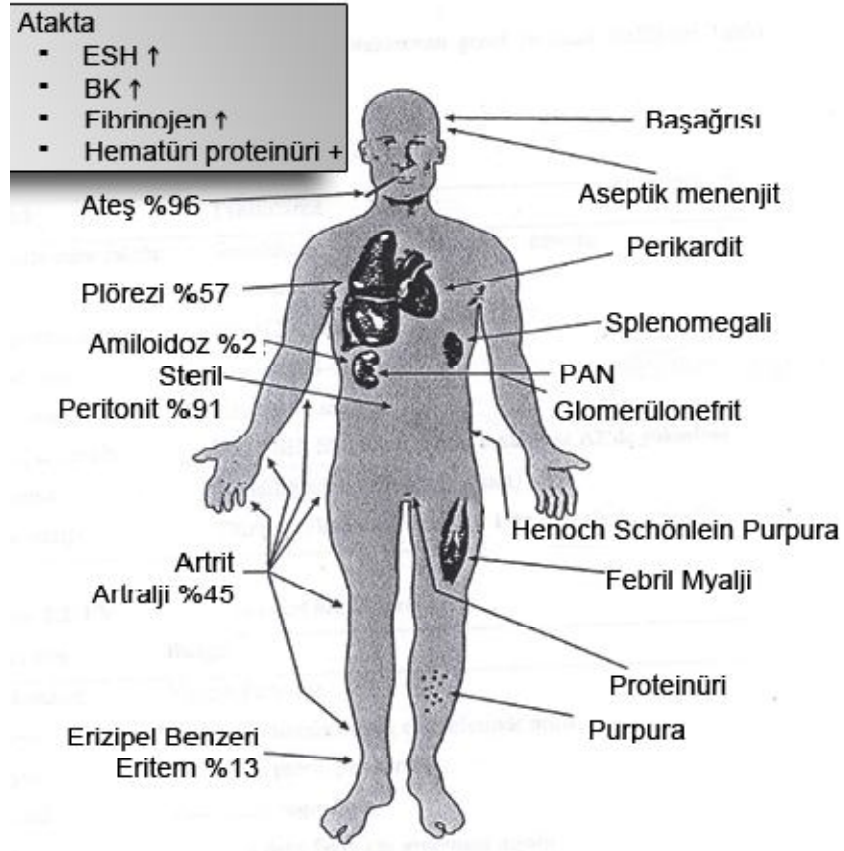
AAA 'li hastaların %90'ında ilk klinik bulgular çocukluk çağında ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar, hastaların %75'inde ilk tanı alma yaşı 10 yaş altı iken ortalama başlangıç yaşı 5 yaş civarındadır. Dış merkezli çalışmalarda erkeklerde hastalığın daha sık olduğu (1.5, 2: 1)görülmekle birlikte ülkemizde yapılan çalışmalarda kız erkek oranı eşittir (26, 40).

Hastalık ataklar halinde başlayıp ataklar arasında hasta tamamen normaldir. Atağı başlatan belirgin bir faktör olmamakla birlikte, fiziksel egzersiz, ruhsal stres, menstruasyon gibi faktörlerin başlatıcı olabildiği hastalar tarafından belirtilmektedir.

Ataklar genellikle herhangi bir ön bulgu vermeksizin ortaya çıkar ve kendiliğinden kaybolur. Bazı hastalarda atak sırasında titreme olabilir. Atak sırasında hasta soluk, halsiz ve düşkün görünümlüdür.

Atak sıklığı hastadan hastaya değişebilmekle birlikte kabaca iki haftada bir ile iki ayda bir arasında olabilmektedir. Atak süresi 12 saat il 96 saat arasındadır. Ataklarda tutulan bölgeler açısından da farklılıklar olabilmekle birlikte genellikle etkilenen hastanın tüm atakları birbirine benzerdir (4).

AAA'de klinik çok çeşitli olabilmekle birlikte en sık karşılaşılan tablo ateşle birlikte tekrarlayan karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı atakları şeklindedir. Hastalığın en önemli bulgularından birisinin 38-40°C ateş olması nedeniyle hastalar yanlışlıkla viral farenjit veya tonsillit olarak değerlendirilir ve gereksiz tedavi alırlar (1).



Şekil 5: AAA'de klinik bulgular

2.6.1. Ateş

AAA'nin en sık görülen semptomlarından birisi 38-40°C arasında seyreden ateştir. Genellikle 48-72 saat sürer, nadir de olsa 3 günden fazla süren ateş olguları bildirilmiştir. AAA'ne bağlı ateş çocuklarda genellikle viral farenjit veya tonsillite bağlanarak tedavi başlanır. Bazı hastalarda ateş tek bulgu olarak da karşımıza çıkabilmektedir (1).

2.6.2. Karın Ağrısı

Ateşten sonra en sık rastlanan semptom karın ağrısıdır. Hastaların ortalama %95'inde bulunur. Nedeni peritonda oluşan aseptik serözittir. Tek bir kadrana lokalize olabileceği gibi tüm kadrarlarda da olabilir. En sık orta kadranda yerleşir. Hastada şişkinlik hissi yaratabilir. Yapılan fizik muayenede distansiyon, hassasiyet, defans, rebound tespit edilebilir. Karın ağrısı atağı genellikle 24-48 saat sürer, nadir de olsa 3 haftaya kadar uzayabilen olgular tanımlanmıştır (1, 54, 55, 60, 61).

Karın ağrısı klinikte en sık akut batın ile karışır. Hastaların %30-40'ında laparotomi, laparaskopi öyküsü vardır. Ayırıcı tanının güçlüğü ve olası bir apandisit tablosunun atlanma olasılığı açısından AAA hastalarına elektif şartlarda apendektomi yapılmasını öneren araştırmacılar vardır (10, 47).

Peritonite bağlı peristaltizmde azalma olacağı için hastalar ishalden çok kabızlıktan şikâyet ederler. Atak sonrası hastaların %47'sinde gaytada gizli kan pozitifliği olur (62, 63).

2.6.3. Göğüs Ağrısı

AAA'li hastaların hastaların %25-50'sinde göğüs ağrısı görülür. Göğüs ağrısı Türkler ve Ermenilerde Yahudilere göre daha sık görülür (64). M694V mutasyonu olan hastalarda plörit sıklığının arttığı saptanmıştır. Göğüs ağrısı plörite veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Plörite tutulum çoğunlukla tek taraflı olmakla birlikte iki taraflı da olabilir, ağrı göğüs alt yarısı ile dış yanlara yerleşir inspirasyonla artan tek taraflı göğüs ağrısına nefes darlığı, hızlı yüzeysel solunum da eşlik edebilir. Çekilen grafide plevral sıvı saptanabilir, atak sonrasında bu sıvı kaybolur. Torasentez yapıldığı takdirde çok sayıda nötrofil içeren eksüda vafında mayi tespit edilir, bulgular 48 saat içinde kendiliğinden geriler. Perikard tutulumu nadirdir, ağrı göğüs ön duvarındadır, bazen omuza yayılım gösterebilir. EKG'de ST elevasyonu ekokardiyografide perikardiyal effüzyon bulguları görülebilir (65).

2.6.4. Eklem Bulguları

AAA hastalarında eklem tutulumu %75 oranında görülür. Karın ağrısından sonra ikinci sıklıktaki hastaneye başvuru nedenidir. Kuzey Avrupalı Yahudiler' de sıklıkla rastlanan bu tutulum şekline Türk, Ermeni ve Irak kökenli Yahudi toplumlarında nadir rastlanır. Büyük eklemlerin tutulumu şeklindedir. Genellikle alt ekstremitte tutulumu olur ancak üst ekstremitelerde monoartrit şeklinde de bulgu verebilir. En sık tutulan eklemler diz, kalça ve ayak bileğidir. Sık olmamakla birlikte temporomandibuler, sternoklavikuler ve omuz eklemleri de tutulabilir. Genellikle mono/oligoartiküler, gezici olmayan, simetrik tipte artrit görülür. Artrit ani başlangıçlıdır, ilk 24 saat içinde yüksek ateşle birlikte olan artrit 24-48 saat içinde kendiliğinden sekel bırakmadan düzelir (66). Tutulan eklem oldukça şiş ve kızarıklık görünümündedir. Ayak bileğinde oluşan artritlerin %50'sinde ayak sırtında eritem gözlenir.

Eklem ponksiyonu yapılan hastalarda sinovial sıvıda yoğun nötrofil infiltrasyonu görülür, vizkozite azalmış, sıvı bulanıktır, ancak gram boyamada bakteri tespit edilemez, kültürde üreme olmaz.

Nadiren oligo-poliartiküler eklem tutulumu veya uzamış artrit görülebilir. Bir aydan daha uzun süren artrit tablosuna uzamış artrit denir. Birkaç ay ya da yılı bulan artrit tablosu kendiliğinden ve sekelsiz olarak iyileşir. En sık tutulan eklemler kalça ve diz eklemleridir. Ancak omuz, temporomandibuler eklem gibi diğer eklem tutulumları da olabilir. Uzamış artritli hastaların %5' inde geriye dönüşümsüz değişiklikler ortaya çıkabilir (67, 68).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde görülen bir diğer eklem tutulumu da seronegatif spondiloartropati tablosudur. Bu tabloda sakroiliyak eklem tutulumu da olur, çoğunlukla HLAB27 negatif olmakla birlikte bazılarında pozitif de olabilir. Artrit atakları genellikle Akut Romatizmal Ateş ve Juvenil Kronik Artrit ile karıştırıldığı için eklem tutulumu olan AAA hastaları uzun yıllar gereksiz Penisilin profilaksisi almaktadır (69, 70).

2.6.5. Cilt Bulguları

AAA hastalarının yaklaşık %20-25'i kliniğe cilt bulguları ile başvurur. En sık görülen cilt bulgusu erizipel benzeri eritemdir. Genellikle diz ile ayak bileği arasında ayak sırtında kızarıklık, sıcak, şiş, kırmızı plaklar şeklindedir, tek taraflı veya iki taraflı olabilir, döküntü iki-üç gün içinde kendiliğinden düzelir (1, 14, 29). Döküntü genellikle ayak bileğinde artrit ile birlikte dir. Hastalarda erizipel benzeri eritem dışında eritema nodozum, livedo retikularis, makülopapüler döküntü ve ürtiker de görülebilir (71).

2.6.6. Kas Bulguları

AAA'da en sık yakınmalardan biri de myaljidir. Hastaların yaklaşık %30-40'ında ortaya çıkar. Fiziksel egzersiz ve uzun süre ayakta kalma ile ortaya çıkan, istirahatle 24-48 saatte kendiliğinden düzelen, nonsteroid antiinflatuar (NSAİİ)'lara yanıt veren yaygın kas ağrısı şeklindedir (72).

AAA'lı hastalarda Uzamış Febril Myalji Sendromu 1994 yılında tanımlanmıştır. Tablo şiddetli kas ağrısı, ateş, abdominal ağrı, diyare ve purpura ile karakterizedir. Şikâyetler 6 haftaya kadar uzayabilir. Ağrı kuvvet kaybına neden olabilir ancak paraliziy yapan viral enfeksiyon hastalıkları ve nörolojik durumların aksine kas enzimlerinde artış yoktur, çekilen elektromyografi (EMG) normaldir. Atak sırasında ateş 38°C üzerindedir, karın ağrısı olan hastalarda yapılan fizik muayenede hassasiyet, rebound, defans gibi periton irritasyon bulguları tespit edilmez. Ataklar arası dönemde hasta şiddetli baldır ağrısından yakınır. Yapılan tetkiklerde artmış sedimentasyon hızı, lökositoz, hiperglobulinemi bulunabilir. Klasik AAA atağının aksine ağrı NSAİ ilaçlara ve Kolşisine yanıtıdır. 1 mg/kg prednizolona dramatik yanıt mevcuttur. Uzamış febril myalji sendromunda hiperglobulinemi, vaskülitik döküntü, nefrit olması ve steroide cevap alınması nedeniyle etyolojide otoimmünite suçlanmaktadır, hastaların %1, 7'sinde otoimmün hastalık birlikteliği tespit edilmiştir. AAA tedavisinde kullanılan kolşisinin de myopati yapması nedeniyle kas ağrısı yakınması olan hastalarda ayırıcı tanıda dikkatli olunması önem taşır (73).

2.6.7. Vaskülit

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde vaskülit sıklığının belirgin olarak arttığı yapılan araştırmalar ile kanıtlanmıştır. AAA'ne en sık eşlik eden vaskülit Henoch-schönlein purpurasıdır (HSP) . İki hastalığın birlikte görülme oranı %5-7'dir (74).

Sıklığı fazla olan bir diğer vaskülit ise hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan ve perirenal hematoma sıklıkla eşlik etmesi nedeniyle ciddi bir tablo olan Poliarteritis nodoza'dır (PAN). Küçük yaşta PAN tanısı almış olan bir hastada mutlaka AAA birlikteliği araştırılmalıdır. Behçet hastalığı da AAA ile epidemiyolojik benzerlikler göstermektedir. Bazı AAA mutasyonlarının (M694V, V726A, E148Q) sağlıklı kontrollere göre sık görülmesinden dolayı, AAA hastalarında söz konusu mutasyonların Behçet hastalığı için ek yatkınlığa yol açabileceği bildirilmiştir (75).

İlk kez 1994 yılında tanımlanan Uzamış febril myalji sendromu da ateş, şiddetli kas ağrısı, karın ağrısı semptomlarının olduğu ve yapılan tetkiklerde artmış sedimentasyon hızı ve hipergamaglobulineminin tespit edildiği bir klinik tablo olup AAA hastalarında sıklığı artmıştır. Prednizolona verdiği olumlu yanıt nedeniyle etyolojide otoimmünite suçlanmakta ve bir vaskülit tablosu olarak kabul edilmektedir (73, 74, 75).

2.6.8. Diğer Tutulumlar

1) Skrotal tutulum

Özellikle çocuk ve genç erişkin AAA'li hastaların %5-7'sinde nadir bir tutulum olarak skrotal tutulum görülebilir. Tunica vaginalisin inflamasyonuna bağlı ortaya çıkan genellikle tek taraflı ağrı, şişlik, kızarıklık oluşur. Şikâyetler saatler içinde giderek şiddetlenir, testis torsiyonuna kadar giden olgular mevcuttur. Tekrarlayan orşit vakalarında etyolojide AAA araştırılmalıdır (76, 77, 78, 79).

2) Nörolojik tutulum

AAA hastalarında en sık görülen nörolojik tutulum şekli baş ağrısı olmakla birlikte hastalar elektroensefalografi (EEG)anormallikleri, aseptik menenjit ve febril konvülzyon ile de başvurabilir (77).

3) Hepatomegali, Splenomegali

Hepatomegali ve splenomegali AAA hastalarında farklı kaynaklarda değişen oranlarda bildirilmiştir. Hastaların bazılarında amiloidoza bağlı olmaksızın kot altını 1-4 cm geçen splenomegali olabilir. Organomegali amiloidoza sekonder olarak da gelişebilir (79).

4) Tiroid tutulumu

AAA hastalarında tiroid tutulumu nadirdir. Hipotiroidi veya hipertiroidi görülebilir.

5) Pelvik tutulum

Kadın hastalarda tekrarlayan ataklar sonrası, inflamasyona sekonder oluşan pelvik ve abdominal yapışıklıklara bağlı infertilite sorunu görülebilir. Erkek AAA hastalarında fertilitate etkilenmemiştir (80, 81, 82).

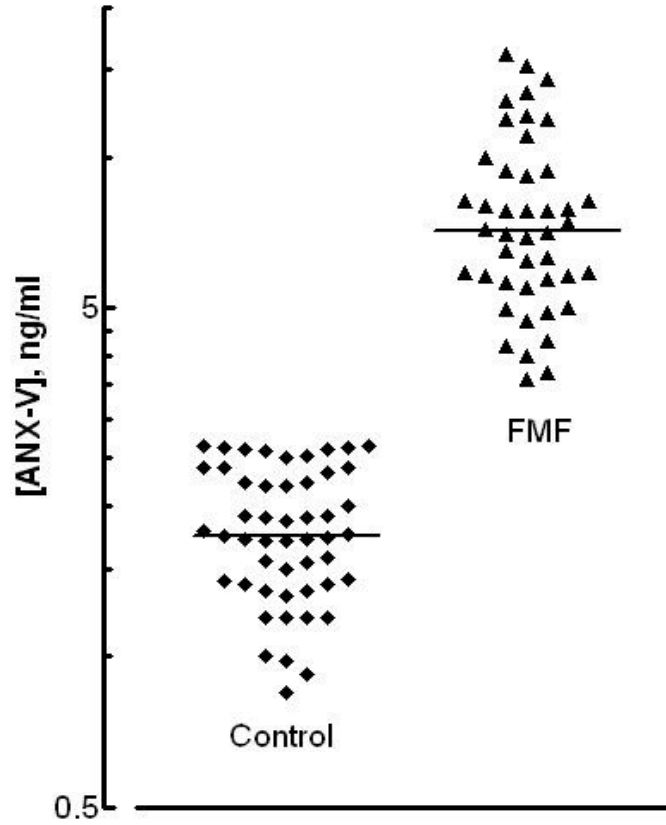
2.7. Laboratuvar Bulguları

AAA için tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Atak sırasında başvuran hastalarda bakılan tetkiklerde tam kan sayımında sola kayma ile birlikte lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında ve akut faz reaktanları olarak bilinen CRP, Fibrinojen, C3, C4, haptoglobulin, serum amiloid A düzeylerinde yükselme mevcuttur (14). Tüm bu değerlerin ataklar arası dönemde normal olduğu bilinmesine karşın son yıllarda serum amiloid A seviyesi subklinik inflamasyonu saptamada kullanılmaya başlanmıştır (83-88).

Akut atak sırasında interlökin 1, tümör nekrozis faktör ve interlökin 6 seviyeleri yüksektir. Yapılan çalışmalarda interlökin 6 düzeyinin ataklar arası dönemde de yüksek olduğu görülmüştür, bu özelliği nedeniyle subklinik enflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Atak sırasında eriyebilir IL-2reseptör (sIL-2R) düzeylerinde artış olduğu AAA'da sIL-2R'nin aktivite kriteri olabileceği ileri sürülmüştür (89, 90). Serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesinde azalma saptanmıştır (91).

Boyajyan ve arkadaşlarının (92) 2010 yılında yaptıkları çalışmada hücre hasarı ve ölümünün in vivo göstergesi olan annexin -5 (ANX-V) AAA hastalarında atak anında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. ANX-V damar endotel hücrelerinden, karaciğer ve dalağın sekretör hücrelerinden, monositlerden ve lenfositlerden salınır. Dolaşımdaki yüksek ANX-V düzeyleri artmış hücre hasarı veya hücre ölümünün göstergesidir.



Şekil 6: Akut AAA atağında artmış ANX-V düzeyi

Akut atak sırasında geçici proteinüri saptanabilir. İdrar bulguları amilidozu olan hastalar dışında normaldir (90, 91).

Sinovit tablosu gelişen hastalarda sinovial sıvı bulanık olup inflamatuvar sıvı özellikleri gösterir, ancak viskozitesi korunmuştur ve kültüründe üreme olmaz (94, 95).

2.8. Tanı

1997 yılında MEFV geni klonlanana kadar Ailevi Akdeniz Ateşi'nin moleküler düzeyde tanısı yapılamamaktaydı. Ayrıca 1997 yılına kadar hastalık ile ilgili patognomonik belirti olmadığı yapılan biyokimyasal testler de tanı koydurucu olmadığı için hastalığın tanısı klinik temele dayanılarak koyuluyordu. Şüphelenilen hastalara kolşisin başlanıyor tedaviden fayda gören hastalarda ilaç tedavisine devam ediliyordu (28, 87).

Barakat ve arkadaşları (87) tarafından bulunan Metaraminol testi de AAA şüphesi olan bir grup hasta üzerinde denenmiş ve başarılı olmuştur. Yapılan plasebo kontrollü çalışmada 500 ml normal salin solüsyonu içinde verilen 10 mg metaraminol biartrat'ın (Aramin) 3-4 saatlik infüzyonu sonrası hasta olduğundan şüphelenilen 21 kişide tipik AAA atağı oluşması sağlanmış 21 kişilik kontrol grubunda ise ilaca yanıt alınmamıştır.

AAA semptomlar pek çok hastalık ile benzerlik gösterebileceği için hastalık tanısında bir başka önemli unsur da ayırıcı tanı yapılmasıydı. Benzerlik gösteren diğer klinik tanımlar dışlandıktan sonra hastalara kolşisin tedavisi başlanıyordu.

Günümüzde hastalığın tanısında klinik bulgular, aile öyküsü ve moleküler tarama birlikte kullanılmaktadır. Ancak hastalıkta genetik tanı bulunmuş olmasına rağmen klinik bulgular tanı için en önemli etken olmaya devam etmektedir. Tanı için yapılan uzun süreli çalışmalar sonucu Livneh ve Tell Hashomer kriterleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan Tell-Hashomer kriterleridir (88-94) .

Hastada mutasyon tespit edilmesin klinik bulguları AAA ile tam uygunluk gösteriyorsa ve hasta Tell-Hashomer kriterlerini sağlıyorsa AAA tanısı alır ve tedavi başlanmasını hak eder. Ayrıca eritrosit sedimentasyon hızı, etnik köken akut faz reaktanlarında yükselme de tanıyı destekler (97).

Tablo 2. FMF’de genetik teşhise yaklaşım

Klinik teşhis sonucu	Genetik teşhis sonucu	Final teşhis	Tedavi kararı
Kesin FMF	Homozigot mutant, Heterozigot mutant, Mutant olmayan	Kesin FMF	Kolşisin
Şüpheli FMF	Homozigot mutant Heterozigot mutant, Mutant olmayan	Kesin FMF Şüpheli FMF	Kolşisin Takip ve Teropatik çalışma
FMF (-)	Homozigot mutant Heterozigot mutant, Mutant olmayan	Preklinik veya Düşük penetrans Taşıyıcı FMF (-)	Klinik ve proteinüri takibi Takip ve tedavi (-)

2.8.1. Tell-Hashomer Kriterleri:

Major kriterler

Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları

1. Predispozan hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
2. Sürekli kolşisin tedavisine anlamlı yanıt

Minör kriterler:

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

2 major veya 1 majorle birlikte 2 minör kriter varlığında **kesin tanı**,

1 major ve 1 minör kriter varlığında **olası tanı** konulabilir.

2.8.2. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler

Majör Kriterler

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

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

Minör Kriterler

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

İnkomplet ataklar

Vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması

Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta)

Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması

Lokalizasyonlu abdominal ataklar

Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu

Destekleyici Kriterler:

1. Ailesinde AAA bulunması
2. Etnik köken

3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası semptom olmaması
7. Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, sedim (ESR), fibrinojen, SAA 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 destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

2.9. Hastalık Ağırlık Skorlaması

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

1. Başlangıç yaşı

5 yaş altı: 3 puan

5-10 yaş arası: 2 puan

10-20 yaş arası: 1 puan

20 yaş üstü: 0 puan

2. Atak sıklığı

Ayda ikiden fazla atak: 3 puan

Ayda 1-2 atak: 2 puan

Ayda bir ataktan az: 1 puan

3. Atakları kontrol eden kolşisin dozu

Yanıt yok: 4 puan

2 mg/gün: 3 puan

1, 5 mg/gün: 2 puan

1mg/gün: 1 puan

4. Eklem tutulumu

Uzamış artrit: 3 puan

Akut eklem tutulumu: 2 puan

5. Erizipel benzeri eritem

Varsa: 2 puan

6. Amiloidoz

Varsa: 3 puan

Fenotip II şeklinde ortaya çıkarsa: 4 puan

Skorlama

Hafif hastalık: 2-5 puan

Orta ağırlıkta hastalık: 6-10 puan

Ağır hastalık: 10 puan üstü

2.10. Amiloidoz

AAA'nın en önemli ve prognozu en çok etkileyen komplikasyonu amiloidozdur (94-96). AAA amiloidoz ilişkisi ilk olarak 1955'te tanımlanmıştır. Amiloid A proteini karaciğer tarafından sentezlenen bir akut faz proteini olan amiloid A'nın parçalanma ürünüdür. AAA'da atak sırasında artabileceği gibi doku hasarı durumunda da serum seviyeleri yüksek tespit edilebilir. (hamilelik, travma

gibi) (97, 98). Amiloid A serumda uzun süre yüksek kaldığında dokularda birikebilir, ancak bu durum amiloidozu açıklamak için yeterli değildir. Yapılan çalışmalar etyolojide AA genindeki polimorfizmin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Cazeneuve ve arkadaşlarının (33) 1999 yılında yayınlanan çalışmasında Ermenistan'da yaşayan 137 Ermeni hastanın SAA1 polimorfizmi değerlendirilmiş ve SAA1 α/α genotipinin amiloidoz riskini 7 kat artırdığını gösterilmiştir.

AAA'da depolanan AA tipi amiloid hastada son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen progresif nefropatiye neden olur. AAA'da amiloidozun en sık neden olduğu klinik tablo nefrotik sendromdur. Hastalarda hipertansif ataklar ve hematüri gözlenmez (84).

Hastalarda böbrek dışında tiroid, kalp, sürrenal bezler, ince bağırsaklar ve karaciğerde de amiloid birikimi olabilir (99).

Ateşli serozit atakları olmaksızın amiloidoz gelişebilmesi amiloidozun atak süresi, sıklığı ve şiddetinden bağımsız olduğunu kanıtlar (100).

Günümüzde gerek amiloidoz gelişimini önlemesi gerek atak sıklığı ve şiddetini azaltması nedeniyle AAA'nin tedavisinde kullanılan kolşisin kullanıma girmesinden önce etnik yapı, genetik özellikler ve çevresel faktörlerin amiloidoz gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Nefroloji kliniklerince yapılan çalışmalarda Türklerde (%60) ve Askhenazi olmayan Yahudilerde (%80) amiloidozun daha sık görülmesi de bu görüşü desteklemiştir (1, 100, 101). Ancak son yapılan çalışmalarda amiloidozun Türk hastalardaki oranı %7-13 olarak belirlenmiştir (102). Çalışmalar arasındaki bu anlamlı farkın ilk yapılan çalışmaların kolşisin kullanımından öncesine ait olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Askhenazi Yahudileri, Arap toplumu ve Iraklılarda amiloidoz daha az görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda Ermenistan'da yaşayan Ermenilerde Amerika'da yaşayan Ermenilere kıyasla amiloidozun daha az görülmesi amiloidoz gelişiminde

çevresel faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca ailede amiloidoz öyküsü olan hastalarda da amiloidoz riski artmaktadır (98).

Amiloidoz ateşli serozit atakları sonrası bir komplikasyon olarak ortaya çıkabileceği gibi (Fenotip I) AAA'de ilk bulgu olarak da ortaya çıkabilir. Bu durumda hastalık fenotip II olarak adlandırılır.

AAA'lı hastaların böbrek amiloidozu açısından rutin kontrolleri sırasında tam idrar tetkikinin yapılması ve idrarda protein varlığı açısından dikkatli olunması gerekmektedir. AAA hastasında hematüri olmaksızın sürekli proteinüri varlığında amiloidoz düşünülmeli, renal veya rektal biyopsi ile amiloidoz varlığı kesin olarak gösterilmelidir. Amiloidoz tanısı böbrek biyopsisinde %70-80, submukozayı içeren rektal biyopside %75, gingival örnekte ise %19, kemik iliği biyopsisinde %80 oranında koyulabilir.

AAA'de amiloidoz gelişmesi durumunda tedavide kullanılan kolşisin proteinürinin gerilemesini hatta tamamen kaybolmasını sağlayabileceği gibi dirençli vakalarda tedaviye rağmen amiloidoz gerilemeyebilir. Hastalığın erken döneminde kullanılan kolşisinin amiloidoz gelişimini tamamen önleyebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (98, 99, 100). Renal transplantasyon yapılmış AAA hastalarında kolşisin tedavisi kullanılmazsa transplante böbrekte de amiloidoz gelişebilir (101, 102).

Ekstrarenal amiloidoza bağlı tutulumlar:

Kronik diyaliz tedavisinin uygulamaya başlanmasından önce amiloidozlu hastaların böbrek yetmezliği nedeniyle ölmesi ekstrarenal amiloidoza ilişkin verilerin kısıtlı olmasına yol açmıştır. Ancak son yıllarda uygulanan başarılı diyaliz ve transplantasyon uygulamaları sayesinde hastaların yaşam süresi uzamış, hastalarda kalp, tiroid bezi, karaciğer, sürrenal bez ve ince bağırsaklardaki amiloid birikimleri görülmüştür. Dokularda amiloid birikimi gastrointestinal sistemde malabsorbsiyon, diyare, gelişme geriliği; karaciğerde hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış, dalakta splenomegali, ; kalpte kardiyomyopati; tiroid bezinde hipotiroidi; sürrenal bezde adrenal yetmezlik bulguları; testislerde ise

infertilite şeklinde kliniğe başvurur. İnce bağırsak amiloidozuna bağlı ölümler bildirilmiştir (93, 95).

2.11. Tedavi

1972 yılında Emir Özkan ve Goldfinger tarafından ayrı ayrı yapılan çalışmalarda kolşisinin tedavi edici özelliği gösterilene kadar AAA tedavisinde psikoterapi, antibiyotik tedavisi, düşük yağlı diyet, analjezik, klorokin, fenilbutazon gibi pek çok yöntem denenmiş ancak sonuç alınmamıştır (96). Günümüzde tedavide kullanılan kolşisin Karadeniz'in doğu yakasında eski adı Colchis olan yerde yetişen çayır safranı bitkisinden elde edilir. (Latince adı colchium). Bu maddenin ilk kez gut hastalığının tedavisinde kullanıldığı sanılmaktadır. 1972 yılında kolşisinin ilk kez kullanılmasının ardından Zemer ve arkadaşları (96) yapmış oldukları çalışmada maddenin AAA ataklarını ve amiloidoz gelişimini önlediğini göstermişlerdir. Kolşisinin antienflamatuvar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkileri mevcuttur ancak AAA amiloidozuna hangi mekanizma ile etki ettiği netlik kazanmamıştır (101, 102). Kolşisin polimorf nükleer lökositlerde sitokin üretimini modüle ederek etki eder, nötrofillerde α -selektin ve vasküler endotelde e-selektin oluşumunu değiştirir (103). Selektinler adezyon molekülleridir, ekstrasvazasyon ve inflamasyon alanına migrasyon için gerekli olan bu maddelerin oluşumu kolşisin tarafından engellenmekte böylece lökosit kemotaksisi ve ekstrasellüler alana kollojen taşınması gerçekleşmemektedir (104).

Kolşisin antimitotik etkisini ise mitoz için fibriler yapı oluşumunu önleyerek gösterir, hücre bölünmesini metafazda durdurur. Kolşisinin bu etkisi sayesinde amiloid yapı taşlarının amiloid fibriline dönüşümünü engellediği düşünülür (105, 106, 107).

Kolşisinin bir başka etkisi de C5a inhibitörü salınımını arttırarak nötrofil kemotaksisini önlemektir. AAA'li hastalarda yapılan çalışmalarda serozal sıvılarda C5a inhibitörü beklenen düzeyin altında bulunmuştur (108).

Kolşisinin amiloidoz üzerindeki olumlu etkileri yapılan çalışmalarda bulunmuştur. Zemer ve arkadaşlarının (109) yaptıkları çalışmalarda yaşa ve vücut ağırlığına bakılmaksızın erişkin hastalara tedaviye 1 mg/gün ile başlanmış takibinde ilaç dozu 1, 5-2 mg/güne çıkarılmıştır. Çocuk hastalarda önerilen başlama dozu ise 0, 5-1 mg/gündür. Bu çalışma ile hastaların %65'inde tam %30'unda kısmi düzelme sağlanırken %5 hastada ilaca yanıt alınmamıştır. Amiloidozu olmayan AAA hastalarında ilacın amiloidoz gelişimini önleyici etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise düzenli ilaç kullanımında amiloidoz gelişme oranının düşük olduğu tespit edilmiştir (106).

Kolşisine yanıtta genetik ve bireysel pek çok fark vardır. Ancak temel olarak etkinlik 3 faktöre bağlıdır.

1. Tedaviye başlanma anında böbrek hastalığının düzeyi
2. İlaç dozu (atakları önlemek için düşük dozlar yeterli olabilmesine karşın amiloidozu önlemek için en az 1 mg/gün gereklidir)
3. Tedaviye başlandığı andaki histopatolojik bulgular (99).

2.11.1. İlaç Yan Etkileri

Kolşisin çoğu hasta tarafından iyi tolere edilebilen bir ilaç olmasına karşın hastada hafif daire, azospermi, malabsorbsiyon, myopati, nöropati yapabilir (104). Laktozsuz diyet verilmesinin hastada semptomlarda düzelme sağladığı bilinmektedir.

İlacın bilinen bir başka yan etkisi de erkek hastalarda sperm sayısında azalmadır, ancak bu yan etki geçici olup ilacın kesilmesi ile sperm sayısında artış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (109, 110). 225 kadın hastada yapılan bir çalışmada gebelik döneminde kolşisin kullanılması durumunda fetal anomali oranında artış olmadığı gözlenmiştir. Gebelik durumunda önerilen uygulama hastanın ilaç kullanmaya devam etmesi, ilaç dozunun 0, 5-1 mg/gün düzeyinde tutulması ve amniosentez yapılmasıdır (87, 111).

2.11.2. İnterferon- α

Kolşisine rağmen ataklarında belirgin düzelme sağlanamayan AAA hastalarında alternatif ilaç olarak iterferon - α kullanılabilir. Ülkemizde kolşisin tedavisinden fayda sağlanamayan 7 hastaya atak anında interferon- α verilmiş ve atak şiddetinde belirgin azalma saptanmıştır (108).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma, 2007-2011 yılı arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine FMF ön tanısıyla sevk edilmiş, Pediatri polikliniğine başvuran 700 çocuk hasta ile gerçekleştirildi. Her hasta strip test tekniği kullanılarak 12 MEFV gen mutasyonu açısından tarandı ve FMF'e ilişkin klinik bulguları kaydedildi. Mutasyon analizi sonuçları ve klinik parametreler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

- 1) Hibridizasyon cihazı (Profiblot T48, Tecan)
- 2) Thermal Cycler (Applied Biosystems, 2720)
- 3) Kuru ısı bloğu (CHB-202, Bioer)
- 4) Santrifüj (Micro 120, Hettich)
- 5) 1000'lik, 200'lük ve 10'luk mikropipetler (Eppendorf ve Gilson)
- 6) DNA izolasyon kiti (Invitek, , Invisorb Spin Blood Kit)
- 7) FMF Strip Assay PCR ve hibridizasyon kiti (Vienna Lab)
- 8) Elektroforez (Biorad, Midi)
- 9) Güçkaynağı (Biorad)
- 10) *Taq* DNA polimeraz (Fermentas)
- 11) Ethidium Bromide (EtBr)
- 12) TAE (Tris-asetik asit-EDTA) tamponu (Appllichem)
- 13) Agaroz (Nu micropor, Prona)
- 14) Otoklav indikatörü
- 15) Tüp (K3- EDTA, Vacuette)
- 16) Eppendorf tüp (1. 5, 2 ve 0. 2 ml, Sarstedt)
- 17) Mikropipet uçları (beyaz, sarı ve mavi, Biosphere Filter Tips)

18) Etil alkol (Merck)

19) Yükleme boyası (Fermentas)

3.1. Hasta Grubu

Araştırmaya C. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na FMF ön tanısı ile başvuran 282 erkek ve 412'si kız olmak üzere toplam 700 hasta dâhil edildi. Her hasta için Pediatri Anabilim Dalı'nda yaş, cinsiyet, karın ağrısı, eklem ağrısı, amiloidoz gelişimi, kolşisine cevap, ailede FMF öyküsü, erizipel benzeri eritem, atak sıklığı, atak süresi ve appendektomi kriterlerini içeren ayrıntılı anamnez alındı. Her hastanın fizik muayenesi ayrıntılı olarak yapıldı. Her hastanın atak anında bakılmış olan sedimentasyon, C-reaktif protein ve fibrinojen değerlerindeki yükseklikler kaydedildi, hastaların karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testlerindeki anormal değerler not alındı. Değerlendirmeler sonrası her hastadan EDTA' lı tüp ortamına 2 ml periferik kan alındı, etiketlendi ve -20oCde muhafaza edildi.

3.2. DNA İzolasyonu

Bütün hastalardan genomik DNA izolasyonu periferik kan dokusundan yapıldı. Bunun için Invitek Invisorb Spin Blood DNA İzolasyon Kiti kullanıldı. Yaklaşık 200µl periferik kan dokusunun kullanıldığı teknik sonrasında 30–50 ng /µl ultrapür genomik DNA izole edilmektedir(A260: A280 oranı 1, 7- 2 arası). İzolasyon için kullanılan 50 hastalık kit içeriği aşağıdaki gibidir;

- 1) Proteinaz K, 1ml(10µg/µl)
- 2) Liziz tamponu (Lysis Buffer A), 15ml
- 3) Bağlama tamponu (Binding Buffer B6), 30ml
- 4) Elüsyon tamponu (Eluotion Buffer D), 15ml
- 5) Yıkama Tamponu I, 30ml (Kullanılmadan önce 30ml %100'lük etil alkol eklenir)

- 6) Yıkama Tamponu II, 18ml (Kullanılmadan önce 42ml %100'lük etil alkol eklenir)
- 7) 2. 0ml'lik toplama tüpleri, 100 adet
- 8) 1. 5ml'lik toplama tüpleri, 50 adet
- 9) Filtreler, 50 adet

3.2.1. Kan Dokusundan DNA İzolasyonu Protokolü

Çalışmadan önce örnek sayısına yetecek kadar elüsyon tamponu (elution buffer D) 56°C'ye ısıtıldı.

Kodlaması yapıldıktan sonra 1, 5'luk ependorf tüpe 200µl EDTA'lı kan, 200µl liziz tamponu (lysis buffer A) ve 20µl proteinaz K konuldu. Kapağı kapatılarak tüp 10 sn vortekslendi ve 56°C'de 10dk inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon sonrası tüp ortamına 400µl bağlama tamponu (binding buffer B6) tüpe eklendi, 3-4 kez pipetaj yapıldıktan sonra lizatın tamamı filtreli toplama tüpüne aktarıldı. Filtre toplama tüpü daha sonra 3dk oda sıcaklığında inkübe edildi ve 12. 000 rpm'de 2dk santrifüj edildi.

Filtre yeni bir toplama tüpüne aktarıldı, üzerine 500µl yıkama tamponu 1 (wash buffer I) eklendi ve 12. 000 rpm'de 1dk santrifüj edildi. Toplama tüpü tekrar değiştirildi, filtre üzerine 800µl yıkama tamponu 2 (wash buffer II) eklenerek ve 12. 000 rpm'de 1dk santrifüj edildi. Filtre üçüncü kez olarak 2ml'lik yeni bir toplama tüpüne aktarıldı, 14. 000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek yıkama tamponlarından gelen alkolden arındırıldı. Alkolden tamamen arındırmak için filtre dördüncü ve son kez yeni 1, 5'luk tüpe yerleştirildi ve 3 dk kapağı açık biçimde oda sıcaklığında bekletildi.

Daha sonra filtre membranının tam ortasına 200µl elüsyon tamponu (elution buffer-D) eklendi, 5dk oda sıcaklığında inkübe edildi. Filtreli tüp 10. 000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi, filtredeki DNA çözeltisi toplama tüpüne aktarıldı, etiketlendi ve -20°C'de çalışılmak üzere muhafaza edildi.

3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu(PCR)

MEFV geninin ilgili bölgelerinin (Tablo 2.) çoklu (multipleks) amplifikasyonu için Vienna Lab FMF PCR amplifikasyon kiti kullanıldı. Kit, bir amplifikasyon karışımı (12 gen bölgesine ait biyotin işaretli primerler, ve diğer amplifikasyon için gerekli bileşenleri içerir) ve Taq DNA polimeraz tamponundan oluşmaktadır.

PCR anakarışım, her hasta için etiketlenmiş 0.2 ml eppendorf tüp ortamı;

Amplifikasyon karışımı : 15µl

Taq DNA polimeraz seyreltici tapon: 4, 6µl

Taq DNA polimeraz : 0, 4µl

Kalıp DNA : 5µl

Toplam hacim : 25 µl şeklinde hazırlandı.

Multipleks PCR koşulları aşağıdaki gibi ayarlandı:

95°C'de.....2dk (ilk denaturasyon)

95°C'de.....15sn (denaturasyon)

56°C'de.....30sn (bağlanma)

72°C'de.....30sn (uzama)

72°C'de.....3dk (son uzama)

35 döngüden sonra elde edilen PCR ürünleri strip test tekniğinde değerlendirilmek üzere +4°C'de saklandı.

3.4. Agaroz Jel Elektroforezi

Hibridizasyon işleminden önce elde edilen PCR ürünleri (4 µl) %1'lik agaroz jel elektroforezinde başarılı amplifikasyonlar açısından değerlendirildi. Başarılı amplifikasyon elde edilen PCR ürünlerinden 10µl ürün revers hibridizasyon analiz için kullanıldı.

3.5. Revers-Hibridizasyon

Southern Blot analiz için Revers-hibridizasyon ProfiBlot T48 (Tecan) hibridizasyon cihazı kullanıldı. Revers-hibridizasyon, biyotin işaretli primerlerle çoklu (multiplex) polimeraz zincir reaksiyonu sonrasında oluşan ürünlerin nitrosellüloz membranlar (stripler) üzerindeki kendi komplementer zincirlerine bağlanması ve bir konjugat-substrat reaksiyonu oluşturması esasına dayanan bir tekniktir.

3.5.1. Revers Hibridizasyon basamakları ve kullanılan solüsyonlar

Strip test tekniğininde Revers Hibridizasyon 3 temel basamaktan ibarettir;

1) Strip üzerindeki problemler ve PCR ürünlerinin bağlanması-hibridizasyon

Cihazın örnek yükleme bölgesine (trey) yüklenen 10µl PCR ürünü kitle birlikte sağlanan 10µl DNAT (NaOH içerikli bir denatürasyon solüsyonu) solüsyonu kullanılarak denatüre edildi. Treye strip yerleştirildi. Denatüre PCR ürünü ve strip, cihazın sallanan platformunda, 45°C de sıcaklıkta (yaklaşık) 1ml hibridizasyon tamponu ile 20 dk inkübe edilerek strip PCR ürünü hibridizasyonu sağlandı. Hibridizasyon solüsyonu aspire edilerek ortamdan uzaklaştırıldı.

2) Yıkama

Hibridizasyon sonrasında ortamda bulunması istenmeyen PCR ürünleri ve non-spesifik bağlanma yapan oligonükleotidler kuvvetli bir yıkayıcı olan yıkama solüsyonu A (1ml) ile 45°C'de 15 dakikalık üç yıkama periyodu ile ortamdan uzaklaştırıldı.

3) Renk oluşumu

Stripler oda sıcaklığında 1ml konjugat solüsyonu ile 15 dk inkübe edilerek konjugat solüsyonu içinde bulunan streptavidin-alkalan fosfataz, biyotin işaretli hibrit DNA fragmentlerine bağlanması sağlandı.

Konjugat solüsyonunun artıkları daha yumuşak bir yıkama solüsyonu olan yıkama solüsyonu B ile 10, 5 ve 5 dakikalık üçer periyotta temizlendi.

Strip üzerindeki hibridize olmuş bantların görülür hale gelebilmesi için ortama 1ml alkalan fosfatın substratı olan nitro blue tetrazolium (NBT) ve 5-bromo-4-kloro-3-indolil fosfatdan (BCIP) oluşan renk geliştiricisi (color developer) eklendi, oda sıcaklığında 15 dk inkübasyona tabi tutuldu. Strip son olarak distile su ile yıkandı, kâğıt havlu ile kurutulduktan sonra değerlendirme tablosuna (Collector) özenle yerleştirildi.

3.5.2. Striplerin Değerlendirilmesi

Her stripin üst tarafında kırmızı ve alt tarafında yeşil bir belirteç bulunmaktadır. Bunun dışında hibridizasyon sonrası striplerin değerlendirmeye alınabilmesi için kontrol bantının oluşmuş olması gerekmektedir. Kontrol bantları oluşmamış stripler değerlendirilmeye alınmazlar.

Yabanıl tip gen bölgelerine ait 8 prob stripin alt kısmında, mutant gen bölgelerine ait 12 adet prob ise stripin üst kısmında sinyal verecek şekilde dizayn edilmişlerdir (Şekil 7).

Hibridizasyon sonrası tüm yabanıl tip bantların mevcut olduğu ve mutant gen bölgelerine ait bantların bulunmadığı bir strip profili hastanın mutasyona sahip olmadığını gösterir (Şekil 8).

Mutant gen bölgelerine ait bantlardan birinden sinyal alınıyorsa sinyal alınan mutasyonun yabanıl tip kodonuna bakılarak saptanan mutasyonun homozigot ya da heterozigot olma durumuna karar verilir. Mutasyonun yabanıl tip gen bölgesini gösteren bantın mevcut olması durumunda mutasyon **heterozigot**, mevcut olmaması durumunda ise **homozigot** olarak değerlendirilir.

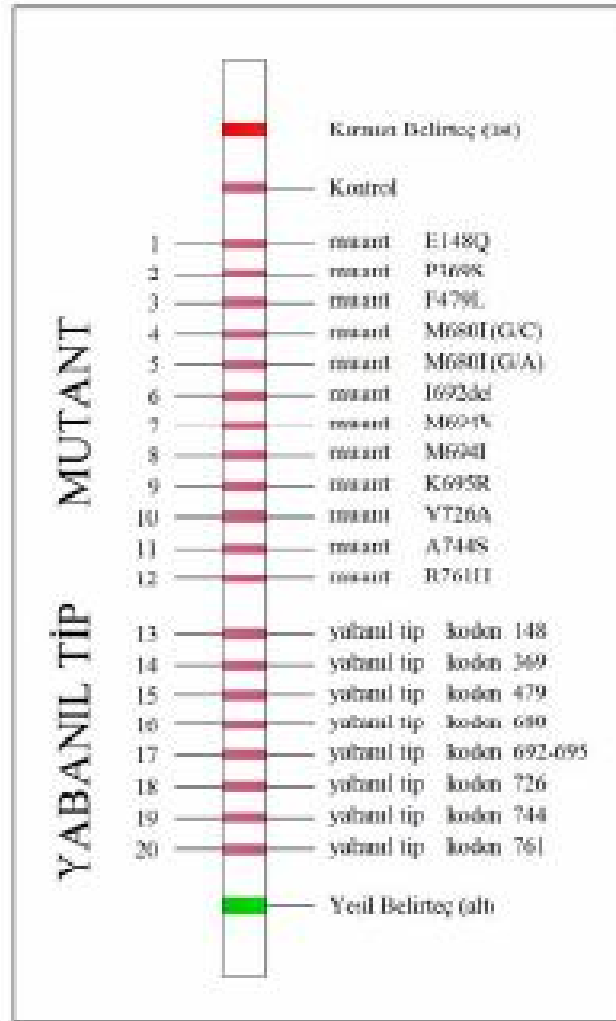
3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler Epi Info 6. 04 paket programında değerlendirildi.

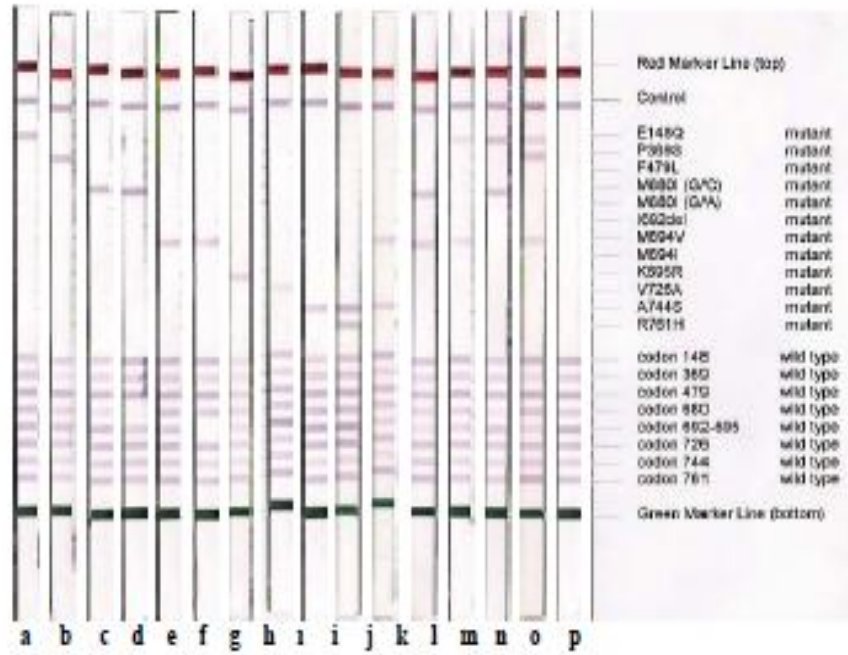
M694V, M680I (G/C) ve E148Q mutasyonları için genotip fenotip ilişkisinin ortaya koyulması için Ki-kare(χ^2) ve Fisher'in Exact testi kullanıldı.

Tablo 3. Hasta grubunda taranan MEFV gen mutasyonları, mutasyonların bulunabilecekleri ekzonik birimler, gen üzerindeki sıraları ve strip testler için dizi özgüllükleri

Mutasyon tipi	Ekzon	Nükleotid	Dizi spesifitesi
E148Q	2	442	CAG CCC <u>C</u> AG GCC GGG (mutant) CAG CCC <u>G</u> AG GCC GGG (yabanıl tip)
P369S	3	1105	CTA AGC <u>T</u> CC CAG CCC (mutant) CTA AGC <u>C</u> CC CAG CCC (yabanıl tip)
F479L	5	1413	GAG CAT <u>T</u> TG TTT GTG (mutant) GAG CAT <u>T</u> C TTT GTG (yabanıl tip)
M680I (G/C)	10	2040	GGG AAC <u>A</u> TG ACT CTG (mutant) GGG AAC <u>G</u> TG ACT CTG (yabanıl tip)
M680I (G/A)	10	2040	GGG AAC <u>A</u> TA ACT CTG (mutant) GGG AAC <u>G</u> TG ACT CTG (yabanıl tip)
1692del	10	2076-2078	GGG AAC <u>A</u> TA ACT CTG (mutant) GGG AAC <u>G</u> TG ACT CTG (yabanıl tip)
M694V	10	2080	ATA ATG <u>G</u> TG AAG GAA (mutant) AAA ATG <u>A</u> TG AAG GAA (yabanıl tip)
M694I	10	2082	ATA ATG <u>A</u> TA AAG GAA (mutant) AAA ATG <u>G</u> TG AAG GAA (yabanıl tip)
K695R	10	2084	ATG ATG <u>A</u> GG GAA AAT (mutant) ATG ATG <u>A</u> AG GAA AAT (yabanıl tip)
V726A	10	2177	TAC AGA <u>G</u> CT GGA AGC (mutant) TAC AGA <u>G</u> TT GGA AGC (yabanıl tip)
A744S	10	2276	ACA TTC <u>T</u> CC AGC TGC (mutant) ACA TTC <u>G</u> CC AGC TGC (yabanıl tip)
R761H	10	2283	GGG ACA <u>C</u> AT GAT GGA (mutant) GGG ACA <u>G</u> TG GAT GGA (yabanıl tip)



Şekil 7. Araştırmada kullanılan stripin genel görünüşü, mutasyon ve yabancı tip gen bölgelerinin strip üzerindeki yerleşimleri

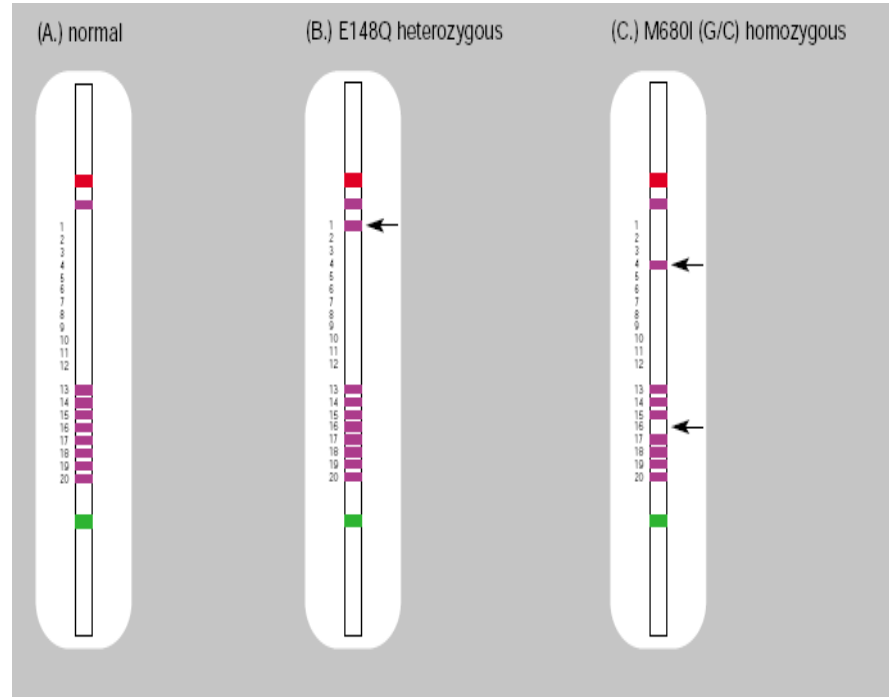


Şekil 8. Çalışmada çıkan her mutasyon tipine ait strip örnekleri

- a) E148Q/N,
- b) P369S/N,
- c) M680I(G/C),
- d) M680I(G/C)/ M680I(G/C),
- e) M694V/N,
- f) M694V/M694V,
- g) K695R/N,
- h) V726A/N,
- i) A744S/N,
- i) A744S/R761H,
- j) A744S/M694V,
- k) M694V/V726A,
- l) M694V/M680I(G/C),

- m) M694V/E148Q,
- n) E148Q/M680I(G/C),
- o) E148Q/P369S/M694V,
- p) N/N*

* Taranan mutasyonlar açısından homozigot yabancı tip



Şekil 9. Çalışmada normal kontrol, heterozigot E148Q ve homozigot M680(G/C) mutasyonuna ait strip örnekleri

3.6. İstatiksel Değerlendirmeler

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10. 0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Student's t, Paired t test, ANOVA VE TUKEY HSD, Kruskal Wallis, Pearson korelasyon, ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

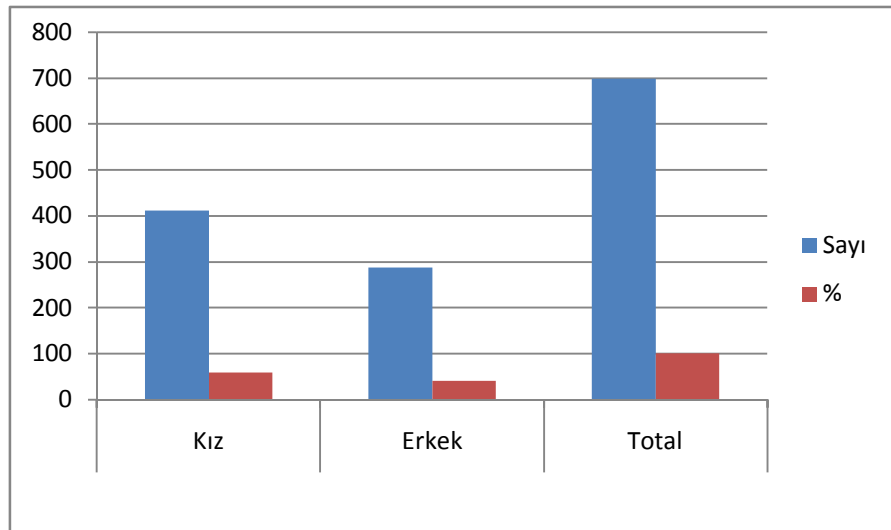
4.1. Hastalarımızın genel özellikleri

Çalışma grubumuz Cumhuriyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ile takip edilmekte olan 700 hastadan oluşturuldu. Tüm hastalarda tanı Tell-Hashomer kriterlerine göre konuldu. Hastalarımızdan 412'si kız (%58,9), 288'i erkek (%41,1) idi.

Hastalarımızın ortalama yaşı 110,4 ay +/- 3,3 (36 ay – 17 yaş), hastalığın ortalama başlangıç yaşı, 42,4 ay +/- 2,6 (36 ay 15 yaş)

Tablo 4: Cinsiyet özellikleri

Cinsiyet	n (%)
Kız	412 (%58,9)
Erkek	288 (%41,1)
Toplam n (%)	700 (%100)

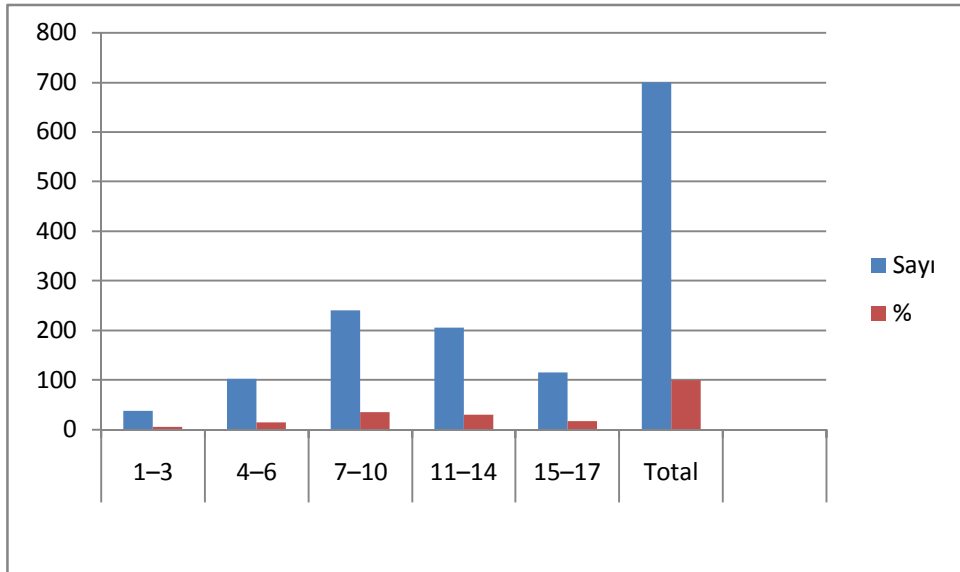


Grafik 1: Hastalarımızın Cinsiyet Özellikleri

Hastalarımızın 37 (%5, 3) 'si 1-3 yaş arasında, 102 (%14,6) 'si 4-6 yaş arasında, 240 (%34, 3) 'i 7-10 yaş arasında, 205 (%29, 3) 'i 11-14 yaş arasında, 115 (%16, 4) ' i ise 15-17 yaş arasında idi. (Tablo 5)

Tablo 5: Yaş dağılımı

Yaş (yıl)	n (%)
1-3	37 (5,3)
4-6	102 (14,6)
7-10	240 (34,3)
11-14	205 (29,3)
15-17	115 (16,4)
Toplam n(%)	700 (100)



Grafik 2: Yaş dağılımı

Çalışmamıza dâhil edilen 412 kız, 288 erkek hastamızın içinde bulunduğu yaş ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (Ki kare: 16, 054 p: 0, 007). İstatistiklerimize göre kız hastalarımızın en büyük bölümü 7-10 yaş arasındaydı (161 hasta % 39). Erkek AAA hastalarımızın ise büyük yüzdesi (97 hasta %33, 6) 11-14 yaş arasındaydı. (Tablo 6)

Tablo 6: Cinsiyet ile yaş arasındaki ilişki

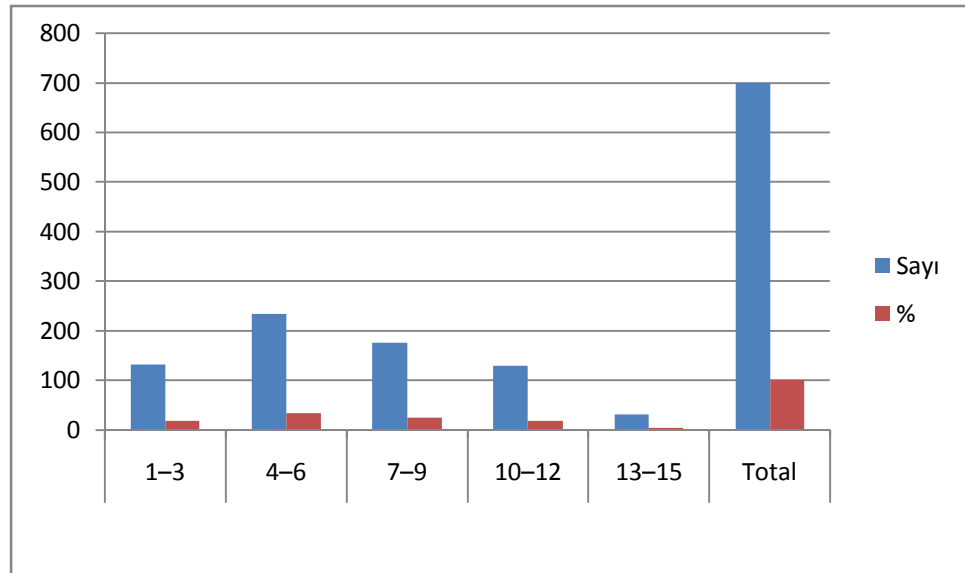
Cinsiyet	Yaş (yıl)					Toplam n (%)
	1-3 n (%)	4-6 n (%)	7-10 n (%)	11-14 n (%)	15-17 n (%)	
Kız	17 (4,1)	54 (13,1)	161 (39)	108 (26)	72 (17,4)	412 (58,9)
Erkek	20 (6,9)	48 (16,6)	79 (27,4)	97 (33,6)	43 (14,9)	288 (41,1)
Toplam n (%)	37 (5,3)	102 (14,6)	240 (34,3)	205 (29,3)	115 (16,4)	700 (100)

Ki-kare: 16.054 P: 0.007 P<0.05

Hastalığın başlangıç yaşı açısından değerlendirilmek üzere grup 5'e bölündüğünde hastalığın 1-3 yaş arasında başladığı hasta sayısı 37 (%8, 7), 4-6 yaş arasında başladığı hasta sayısı 234 (%33, 4), 7-9 yaş arasında başladığı hasta sayısı 175 (%25), 10-12 yaş arasında başladığı hasta sayısı 129 (%18, 4), 13-15 yaş arasında başladığı hasta sayısı ise 31 (%4, 4) idi. Hastalarımızın hastalığın başlangıç yaşına göre dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Hastalığın başlangıç yaşı

Başlangıç yaşı (yıl)	n (%)
1-3 yaş	131 (18,7)
4-6 yaş	234 (33,4)
7-9 yaş	175 (25)
10-12yaş	129 (18,4)
13-15yaş	31 (4,4)
Toplam n (%)	700 (100)



Grafik 3: Hastalığın başlangıç yaşı

Hastalarımızı cinsiyetleri ile hastalığın başlangıç yaşı açısından da kıyasladık ve arada anlamlı bir ilişki olduğunu gördük (Ki kare: 7, 922 p: 0, 094). Buna göre hastalarımızın 234 (%33, 4)'ünün ilk şikâyetlerin başladığı yaş grubu 4-6 yaş arasındaki dönemdi. Kız hastalarımızın 149 (%36,1), erkek hastalarımızın ise 85 (%29,5)'inde ilk şikâyetler bu dönemde ortaya çıkmıştı. (Tablo 8) Şikâyetlerin başlangıç yaşı açısından en düşük riskli dönemin ise 13-15 yaş arası

olduğu görüldü. Bu durumu 13 yaşına kadar hastaların doktora başvurmasına ve tanı alarak tedavilerinin başlanmasına bağladık.

Tablo 8: Cinsiyet ile başlangıç yaşı arasındaki ilişki

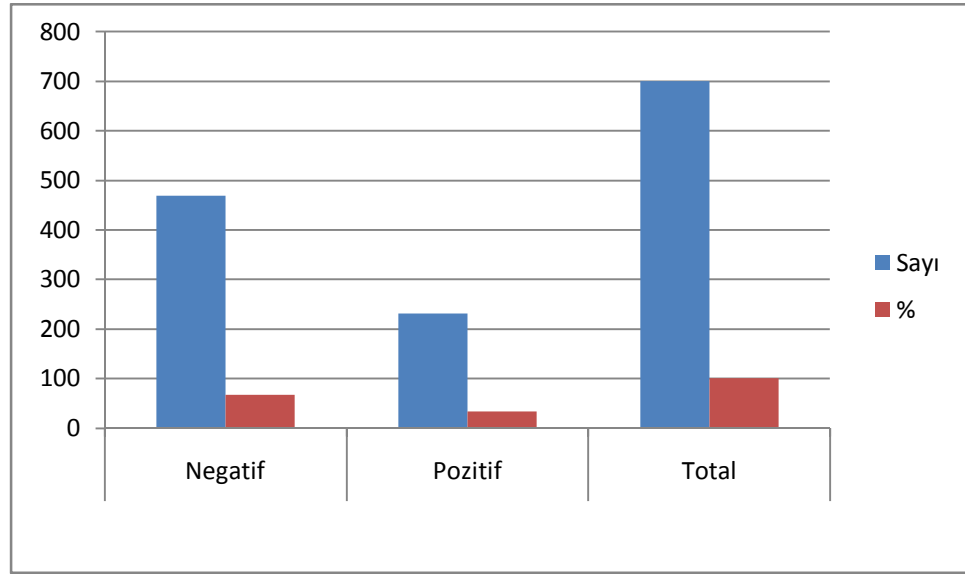
Cinsiyet	Başlangıç yaşı (yıl)					Toplam n(%)
	1–3 n (%)	4–6 n (%)	7–9 n (%)	10–12 n (%)	13–15 n (%)	
Kız n (%)	65 (15,7)	149 (36,1)	102 (24,7)	75 (18,2)	21 (5)	412 (58,9)
Erkek n (%)	66 (22,9)	85 (29,5)	73 (25,3)	54 (18,7)	10 (3,4)	288 (41,1)
Toplam n (%)	131 (18,7)	234 (33,4)	175 (25)	129 (18,4)	31 (4,4)	700 (100)

Ki-kare: 7. 922 P: 0. 094 P>0. 05

Hastalarımızın AAA açısından aile öyküsü sorgulandığında 231 hastada (%33) ailede en az bir kişide AAA öyküsü mevcutken, 469 hastada (%67)aile öyküsünün bulunmadığı görüldü. (Tablo 9)

Tablo 9: Hastalarımızın ailede AAA öyküsüne göre dağılımı

Aile öyküsü	n (%)
Negatif	469 (67)
Pozitif	231(33)
Toplam n (%)	700 (100)



Grafik 4: Hastaların ailesinde AAA öyküsü bulunması

Hastalarımızı cinsiyet ile aile öyküsü arasındaki ilişki açısından değerlendirdiğimizde arada anlamlı bir ilişki olmadığını gördük (Ki kare: 0, 656 p: 0, 418). (Tablo 10)

Tablo 10: Cinsiyet ile aile hikâyesi arasındaki ilişki

Cinsiyet	Ailede AAA öyküsü +/-		
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n(%)
Kız	281 (68,2)	131 (31,7)	412 (58,9)
Erkek	188 (65,2)	100 (34,7)	288 (41,1)
Toplam n (%)	469 (67)	231 (33)	700 (100)
Ki-kare: 0. 656			P: 0. 418
			P>0. 05

Ancak AAA hastalarımızda genetik mutasyonlar ile aile öyküsü arası anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Heterozigot M694V mutasyonu taşıyan 133 hastamızın 59 (%44)'unda aile öyküsünün pozitif olduğunu gördük. Aile öyküsü pozitifliği oranı ikinci en sık mutasyon olarak belirlediğimiz heterozigot E148Q mutasyonu için %4, 3 idi.

Hastalarımızın 112(%16)'sinde ailede birden fazla kişide AAA öyküsü mevcuttu.

Hastalarımızın 14(%2)'ünde ise hastanın ailesinde böbrek yetmezliği nedeniyle takipli veya aynı nedenle ölmüş bir yakını olduğu belirlendi.

Hastalarımızda genetik özellikler ile aile öyküsü arasındaki ilişki Tablo 11'de belirtilmiştir.

Hastalarımızın 6(%0, 8)'sında 3 farklı mutasyonun birlikteliği tespit edildi. Hastalarımızın 2'sinde ise 4 farklı mutasyon aynı anda belirlendi (%0, 28). Çoklu mutasyon tespit edilen hastalarımızın hiçbirinde homozigot mutasyon olmadığı görüldü.

Nadir olmakla birlikte F479L, A744S, P369S, R761H, M694VI, I692 mutasyonları da gen analizi sonucu hastalarımızda tespit edilen diğer mutasyon tipleriydi.

412'si kız 288'i erkek olan hastalarımız mutasyonların sıklığı açısından birbirleri ile kıyaslandı, görülen mutasyon tipleri açısından yapılan kıyaslamada her iki cinste en sık görülen mutasyon tipinin heterozigot M694V olduğu görüldü. Heterozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların 74 (%55, 6)'ü kız, 59 (%44, 4)'u erkekti. Heterozigot M694V toplam 133 (%28, 7) hastada görüldü.

İkinci sıklıkta görülen mutasyon heterozigot E148Q idi. Heterozigot E148Q görülen hastaların 44 (%62)'ü kız, 27 (%38)' si erkekti. Bu mutasyonun tüm mutasyonlar içindeki sıklığı %15, 3 idi.

Üçüncü sıklıkta görülen mutasyon 61 (%13, 1) hasta ile homozigot M694V mutasyonu idi. Homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastaların 35 (%57, 4)'i kız, 26 (%42, 6)'sı erkekti.

Toplam 43 (%6, 1) hastada görülen heterozigot M680I(G/C) mutasyonu mutasyon taramasında sıklık açısından dördüncü sırada idi. Bu mutasyonu taşıyan hastaların 27 (%62)'si kız, 16 (37)'sı erkekti.

Hastalarımızın 40 (%8, 6)'ında birden fazla mutasyonun birlikteliği tespit edildi. Birlikteliği en sık olan mutasyon Heterozigot E148Q-Heterozigot M694V (14 hasta (%2)) idi.

Tablo 11: Mutasyon ile aile geçmişi arası ilişki

Mutasyon	Ailede AAA -/+		
	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Toplam n(%)
M694Vheterozigot	74 (56)	59 (44)	133 (19)
E148Q heterozigot	41 (58)	30 (42)	71(10,1)
P369S heterozigot	4 (67)	2 (33)	6 (0,9)
F479L heterozigot	3 (60)	2 (40)	5 (0,7)
M680I(G/C)heterozigot	27 (62)	16 (38)	43 (6,1)
I692 heterozigot	3 (100)	0 (0)	3 (0,4)
M694VIheterozigot	2 (100)	0 (0)	2 (0,3)
V726A heterozigot	15 (50)	15 (50)	30 (4,3)
A744S heterozigot	6 (55)	5 (45)	11 (1,6)
R761H heterozigot	4 (100)	0 (0)	4 (0,6)
M694V homozigot	22 (36)	39 (64)	61 (8,7)
E148Q homozigot	10 (38)	16 (62)	26 (3,7)
Toplam n (%)	469 (67)	231 (33)	700(100)
Kİ-kare: 1, 517	P: 000	p<0. 05	

4.2. Hastalarımızın genetik özellikleri

Tablo 12: Mutasyon ile cinsiyet arası ilişki

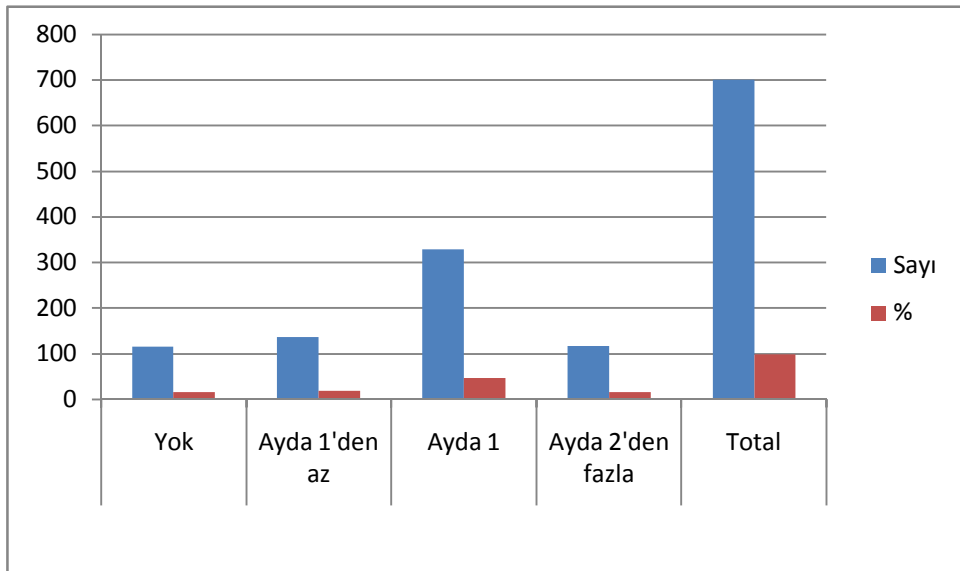
Mutasyon	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
M694V heterozigot	74 (55,6)	59 (44,4)	133 (28,7)
E148Q heterozigot	44 (62)	27 (38)	71 (15,3)
P369S heterozigot	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (1,3)
F479L heterozigot	2 (40)	3 (60)	5 (1,1)
M680I(G/C) heterozigot	27 (62,8)	16 (37,2)	43 (9,3)
I692 heterozigot	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (0,6)
M694VI heterozigot	1 (50)	1 (50)	2 (0,4)
V726A heterozigot	16 (53,3)	14 (46,7)	30 (6,5)
A744S heterozigot	7 (63,6)	4 (36,4)	11 (2,4)
R761H heterozigot	3 (75)	1 (25)	4 (0,9)
M694V homozigot	35 (57,4)	26 (42,6)	61 (13,1)
E148Q homozigot	16 (61,5)	10 (38,5)	26 (5,6)
P369S homozigot	1 (50)	1 (50)	2 (0,4)
F479L homozigot	0 (0)	1 (100)	1 (0,2)
M680I(G/C) homozigot	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (1,9)
V726A homozigot	7 (50)	7 (50)	14 (3)
A744S homozigot	2 (100)	0 (0)	2 (0,4)
R761H homozigot	1 (100)	0 (0)	1 (0,2)
Birden fazla mutasyon	23 (57,5)	17 (42,5)	40 (8,6)
Toplam n (%)	272 (58,6)	192 (41,4)	464 (100)

4. 3. Hastalarımızın klinik özellikleri

Hastalar atak sıklığı açısından 3 gruba ayrıldı. Ayda birden az atak geçiren hasta sayısı 137 (%19, 6), ayda 1-3 arası atak geçiren hasta sayısı 329 (%47), ayda 3'ten fazla atak geçiren hasta sayısı 118 (%16, 9) idi. (Tablo 13)

Tablo 13: Atak sıklığına göre hastalarımızın dağılımı

Atak sıklığı	n (%)
Yok	116 (16,6)
Ayda 1'den az	137 (19,6)
Ayda 1-3	329 (47)
Ayda3'ten fazla	118 (16,9)
Toplam n (%)	700 (100)



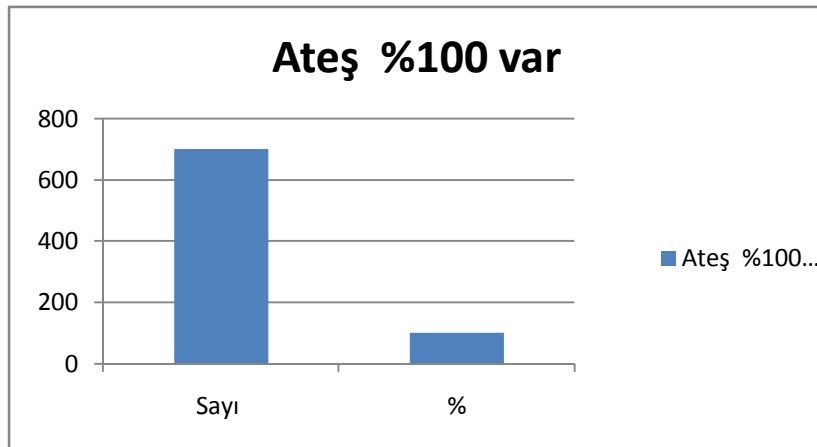
Grafik 5: AAA atak sıklığı

4.3.1 Ana semptomlar

Tablo 14: Hastalarda semptom sıklığı

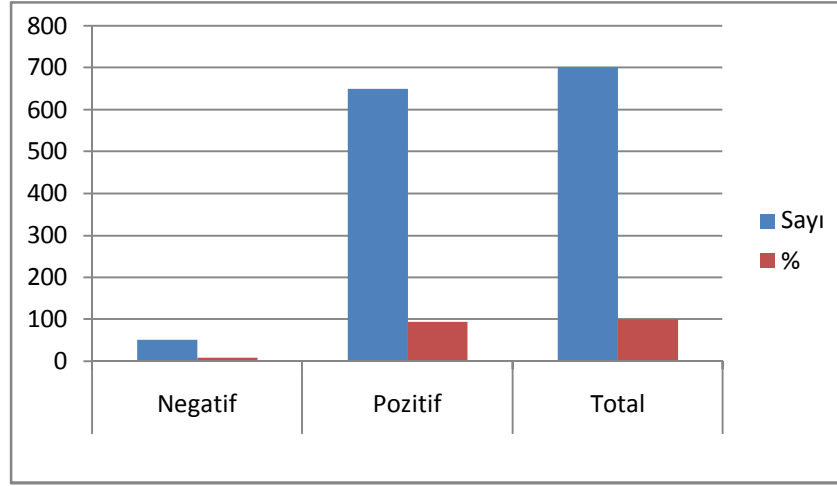
Şikâyet	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
Ateş	700 (100)	0(0)
Karın ağrısı	649 (92,7)	51 (7,3)
Eklem ağrısı (artrit)	163 (23,3)	537 (76,7)
Göğüs ağrısı	74 (10,6)	626 (89,4)
Erizipel benzeri eritem	52 (7,4)	648 (92,6)
Nörolojik bulgu	51 (7,3)	649 (92,7)

AAA tanısıyla takip ettiğimiz hastalarımızın tamamında atak anında ateş şikâyeti vardı(%100).



Grafik 6: Ateş sıklığı

AAA tanısıyla takip edilen hastalarımızın 649'unda(%92, 7) karın ağrısı öyküsü mevcutken 51 hastada (%7, 3) karın ağrısı yoktu. (Tablo 14)



Grafik 7: Karın ağrısı sıklığı

Hastalarımızın cinsiyetleri ile karın ağrısı semptomu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gördük (Ki kare: 4, 3 p: 0, 038). Karın ağrısı 432 kız hastamızın 389 (%58,9)'unda görülürken 282 erkek hastamızın 260 (%63)'ında görülmüştü. (Tablo 15)

Tablo 15: Cinsiyet ile karın ağrısı arası ilişki

Cinsiyet	Karın ağrısı		
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n (%)
Kız	23 (5,6)	389 (94,4)	412 (58,9)
Erkek	28 (7)	260 (63)	288 (41,1)
Toplam n (%)	51 (7,3)	649 (92,7)	700 (100)

Ki-kare: 4. 300

P: 0. 038

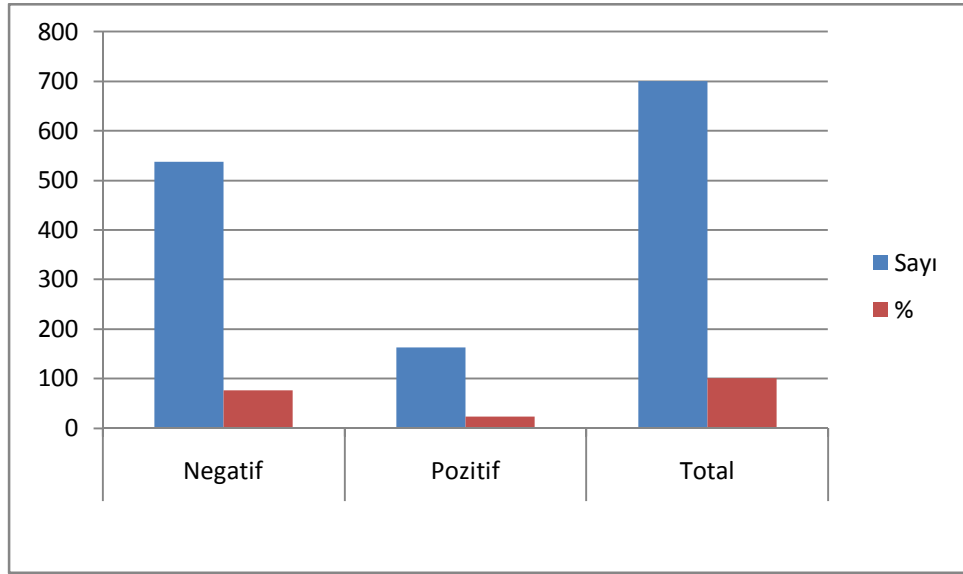
P<0. 05

Mutasyon tipi ile karın ağrısı arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde arada anlamlı bir ilişki olmadığını gördük. (Ki kare: 14, 669 p: 0, 743) Karın ağrısı-mutasyon ilişkisi Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Mutasyon ile karın ağrısı arasındaki ilişki

Mutasyon	Karın Ağrısı		Toplam n (%)
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
M694V heterozigot	9 (7)	124 (93,2)	133 (19)
E148Q heterozigot	4 (5,6)	67 (94,3)	71 (10,1)
P369S heterozigot	0 (0)	6 (100)	6 (0,9)
F479L heterozigot	0 (0)	5 (100)	5 (0,7)
M680I(G/C) heterozigot	2 (4,6)	41 (95,3)	43 (6,1)
I692 heterozigot	0 (0)	3 (100)	3 (0,4)
M694VI heterozigot	0 (0)	2 (100)	2 (0,3)
V726A heterozigot	0 (0)	30 (100)	30 (4,3)
A744S heterozigot	0 (0)	11 (100)	11 (1,6)
R761H heterozigot	1 (25)	3 (75)	4 (0,6)
M694V homozigot	2 (3,3)	59 (96,7)	61 (8,7)
E148Q homozigot	4 (15,4)	22 (84,6)	26 (3,7)
Toplam n (%)	51 (7,3)	649 (92,7)	700(100)
Ki-kare: 14, 669			P: 0. 743
			P>0. 05

AAA hastalarımızın 163 (%23, 3)'ünde atak anında en az bir eklemde şişlik kızarıklık, ısı artışı, hassasiyet varken 537 (%76, 7)'sinde eklem tutulumu yoktu. 2 (%0, 2) hastamızda ise uzamış artrit öyküsü vardı. (Tablo 14)



Grafik 8: Eklem Ağrısı sıklığı

Hastalarımızı eklem ağrısı-cinsiyet ilişkisi yönünden değerlendirdiğimizde arada anlamlı bir ilişki olmadığını gördük (Ki kare: 0, 512 p: 0, 474). (Tablo 17)

Tablo 17: Cinsiyet ile eklem ağrısı arası ilişki

Cinsiyet	Eklem ağrısı		Toplam n (%)
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
Kız	320 (77,6)	92 (22,3)	412 (58,9)
Erkek	217 (75,3)	71 (24,6)	288 (41,1)
Toplam n (%)	537 (76,7)	163 (23,3)	700 (100)
Ki-kare: 0. 512		P: 0. 474	P>0. 05

Eklem ağrısı olan hastalarımızın değerlendirilmesinde ise mutasyon tipinin eklem ağrısı oluşumunu etkilediğini yani ilişkinin anlamlı olduğunu gördük. (Ki kare: 41, 550 p: 0, 002)

Eklem ağrısı olan hastalarımızın 55 (%33,7)'i M694V mutasyonu taşıyıcısı idi. Heterozigot M694V mutasyonu olan toplam 133 hastamızın 33

(%24,8)'ünde, homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarımızın ise 22 (%36)'sinde eklem ağrısı şikâyeti mevcuttu. (Tablo 18)

Tablo 18: Mutasyon ile eklem ağrısı arasındaki ilişki

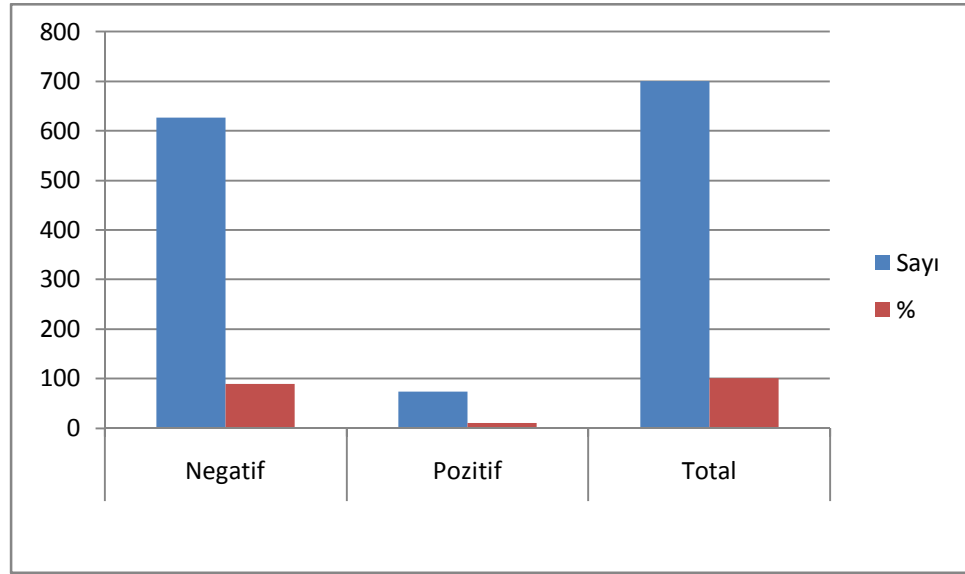
Mutasyon	Eklem Ağrısı		
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n (%)
M694V heterozigot	100 (75)	33 (25)	133 (19)
E148Q heterozigot	58 (82)	13 (18)	71 (10,1)
P369S heterozigot	4 (67)	2 (33)	6 (0,9)
F479L heterozigot	4 (80)	1 (20)	5 (0,7)
M680I(G/C) heterozigot	38 (88)	5 (12)	43 (6,1)
I692 heterozigot	2 (67)	1 (33)	3 (0,4)
M694VI heterozigot	2 (100)	0 (0)	2 (0,3)
V726A heterozigot	25 (83)	5 (17)	30 (4,3)
A744S heterozigot	8 (73)	3 (27)	11 (1,6)
R761H heterozigot	3 (75)	1 (25)	4 (0,6)
M694V homozigot	39 (64)	22 (36)	61 (8,7)
E148Q homozigot	12 (46)	14 (54)	26 (3,7)
Toplam n (%)	537(76,7)	163(23,2)	700(100)

Ki-kare: 41, 550

P: 0. 002

P<0. 05

Hastalarımızın 74'ünde (%10, 6) göğüs ağrısı yakınması varken, 626 hastada (%89, 4) göğüs ağrısı yoktu. (Tablo 14)



Grafik 9: Göğüs ağrısı sıklığı

Hastalarımızda cinsiyet ile göğüs ağrısı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde arada anlamlı bir ilişki olmadığını gördük. (Ki-kare: 0. 407 P: 0. 524)

Tablo 19: Cinsiyet ile göğüs ağrısı arasındaki ilişki

Cinsiyet	Göğüs ağrısı		
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n (%)
Kız	371 (90)	41 (10)	412 (59)
Erkek	255 (89)	33 (11)	288 (41)
Toplam n (%)	626 (89)	74 (11)	700 (100)
	Ki-kare: 0. 407	P: 0. 524	P>0. 05

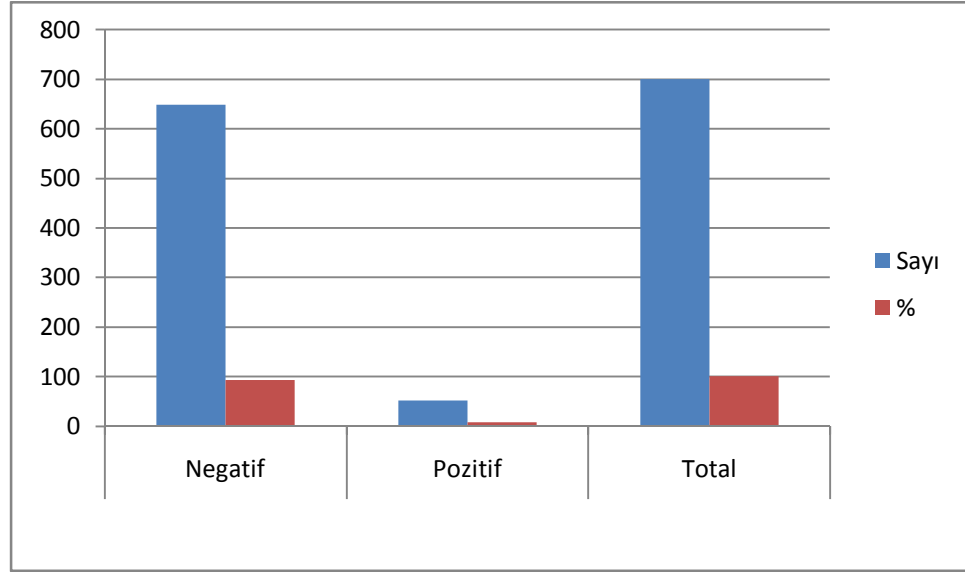
Mutasyon tipi ile göğüs ağrısı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde arada anlamlı bir ilişki olduğunu gördük (Ki-kare: 29. 638 P: 0. 052). Hastalarımızda göğüs ağrısının en sık görüldüğü grup M694V mutasyonu taşıyanlardı, gerek heterozigot gerekse homozigot M694V genotipinde göğüs ağrısı sıklığı diğer

genotiplere göre daha yüksekti. Göğüs ağrısı şikâyeti olan hastalarımızın 26 (%35)'si M694V mutasyonu taşıyordu. Hetrozigot M694V genotipinde olanların 13 (%9,7)'ü, homozigot M694V genotipinde olanların 13 (%21,3)'ünde göğüs ağrısı vardı. Göğüs ağrısının ikinci sıklıkta görüldüğü grup ise E148Q mutasyonu taşıyan hastalardı (%13,7). Hetrozigot E148Q genotipindeki hastaların 8 (%11), homozigot E148Q genotipindeki hastaların 7(%27) 'sinde göğüs ağrısı vardı.

Tablo 20: Mutasyon ile göğüs ağrısı arasındaki ilişki

Mutasyon	Göğüs ağrısı		
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n (%)
M694V heterozigot	120 (90)	13 (10)	133 (19)
E148Q heterozigot	63 (89)	8 (11)	71 (10)
P369S heterozigot	5 (83)	1 (17)	6 (0,9)
F479L heterozigot	5 (100)	0 (0)	5 (0,7)
M680I(G/C) heterozigot	42 (98)	1 (2)	43 (6,1)
I692 heterozigot	2 (67)	1 (33)	3 (0,4)
M694VI heterozigot	2 (100)	0 (0)	2 (0,3)
V726A heterozigot	29 (97)	1 (3)	30 (4,3)
A744S heterozigot	10 (91)	1 (9)	11 (1,6)
R761H heterozigot	4 (100)	0 (0)	4 (0,6)
M694V homozigot	48 (77)	13 (23)	61 (8,7)
E148Q homozigot	19 (73)	7 (27)	26 (3,7)
Toplam n (%)	626 (89)	74 (11)	700(100)
Ki-kare: 29. 638	P: 0. 057	P>0. 05	

Hastalarımızın 52'sinde (%7, 4) erizipel benzeri döküntü şikâyeti varken 648 hastada(%92, 6) döküntü öyküsü yoktu. (Tablo 14)



Grafik 10: Döküntü sıklığı

Hastalarımızda döküntü ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde arada anlamlı bir ilişki olmadığını gördük (Ki-kare: 0, 031 P: 0, 859). (Tablo 21)

Tablo 21: Cinsiyet ile döküntü arasındaki ilişki

Cinsiyet	Döküntü		Toplam n (%)
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
Kız	382 (93)	30 (7)	412 (59)
Erkek	266 (92)	22 (8)	288 (41)
Toplam n (%)	648 (93)	52 (7)	700 (100)

Ki-kare: 0. 031 P: 0. 859 P>0. 05

Döküntü ile mutasyon arasındaki ilişkiyi incelediğimizde ise arada anlamlı bir ilişki olduğunu gördük (Ki kare: 34, 075 p: 0, 018). Öyküsünde erizipel benzeri eritem mevcut olan hastalarda en sık görülen mutasyon tipinin homozigot M694V olduğunu gördük. Döküntü şikâyeti olan 52 (%7, 4) AAA hastamızın 19

(%36,5)'unda M694V mutasyonu olduğunu tespit ettik. Bu hastaların 9 (%17,3)'unda heterozigot, 10 (%19,2)'unda ise homozigot tipte M694V mutasyonu vardı. Döküntü-mutasyon ilişkisi Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22: Mutasyon ile döküntü arasındaki ilişki

Mutasyon	Döküntü		
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n (%)
M694V heterozigot	124 (93)	9 (7)	133 (19)
E148Q heterozigot	66 (93)	5 (7)	71(10,1)
P369S heterozigot	5 (83)	1 (17)	6 (0,9)
F479L heterozigot	5 (100)	0 (0)	5 (0,7)
M680I(G/C) heterozigot	41 (95)	2 (5)	43 (6,1)
I692 heterozigot	3 (100)	0 (0)	3 (0,4)
M694VI heterozigot	2 (100)	0 (0)	2 (0,3)
V726A heterozigot	29 (97)	1 (3)	30 (4,3)
A744S heterozigot	11 (100)	0 (0)	11 (1,6)
R761H heterozigot	4 (100)	0 (0)	4 (0,6)
M694V homozigot	51 (84)	10 (16)	61 (8,7)
E148Q homozigot	21 (81)	5 (19)	26 (3,7)
Toplam n (%)	648 (93)	52 (7)	700(100)
	Ki-kare: 34. 075	P: 0. 018	P<0. 05

AAA tanısıyla izlediğimiz hastaların nörolojik açıdan değerlendirilmelerini yaptığımızda hastalarımızın 649'unda (%92, 7) herhangi bir nörolojik yakınma olmadığını gördük. Hastaların 7'sinde (%1) huzursuzluk, 11'inde sinirlilik (%1, 6) şikâyeti vardı. Hastaların 8'i (%1, 1) atak başlangıcında daha fazla olmak üzere atak süresince baş dönmesi yakınması olduğunu belirtti. Hastaların 19'unda (%2, 7) atak sırasında özellikle alın bölgesinde daha şiddetli olmak üzere baş ağrısı şikâyeti vardı. Takip ettiğimiz AAA hastalarının 6'sı (%0,

9) aynı zamanda hastanemizin Pediatrik Nöroloji bölümünde epilepsi tanısıyla takip edilmekteydi (Tablo 23).

Tablo 23: Nörolojik semptomlara göre hastalarımızın dağılımı

Nörolojik semptom n (%)	
Normal	649 (92,7)
Huzursuzluk	7 (1)
Bas dönmesi	8 (1,1)
Epilepsi	6 (0,9)
Sinirlilik	11 (1,6)
Bas ağrısı	19 (2,7)
Toplam n (%)	700 (100)

Hastalarımızın cinsiyetlerinin ve taşıdıkları mutasyon tiplerinin nörolojik semptom oluşmasında etkisi olup olmadığını incelediğimizde aradaki ilişkinin anlamlı olmadığını gördük. (Ki-kare: 8. 864 P: 0. 115)

Tablo 24: Cinsiyet ile nörolojik semptomlar arasındaki ilişki

Cinsiyet	Nörolojik Semptom	
	Negatif n (%)	Pozitif n(%)
Kız	379 (91,9)	33 (8)
Erkek	270 (93,7)	18 (6,3)
Toplam	649 (92,7)	51 (7,3)

Ki-kare: 8. 864 P: 0. 115 P>0. 05

4.3.2 Eşlik eden bulgular

Hastalarımızın 336'sında(%48) ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri eritem dışında semptom yok iken 158 hastada (%22, 5) tekrarlayan oral aft olduğu görüldü. Hastalarımızın 34 'ünde (%4, 8) HSP öyküsü mevcuttu, 12 hastamızda (%1,7) ise tekrarlayan HSP olduğu görüldü. Hastalarımızın 5'inin (0, 7) bilateral over kisti vardı. Erkek hastalarımızın 9'unda (%1, 3) öyküde skrotal ödem vardı. Hastalarımızın 9(%1, 4)'unda yapılan üriner USG sonucunda pelvikaliektazi tespit edilmişti, 8 hastamız (%1, 1) aynı zamanda vezikoüreteral reflü (VUR) nedeniyle de takip ediliyordu, hastalarımızın 1'inde VUR nedeniyle operasyon öyküsü de mevcuttu.

Tablo 25: Hastalarımızda ana semptomlara eşlik eden bulguların sıklığı

Eşlik eden bulgular	n (%)
Yok	336 (48)
Aft	158 (22,5)
HSP	34 (4,8)
norofibramatozıs	2 (0,3)
over kisti	5 (0,7)
Tekrarlayan HSP	12 (1,7)
Amiloidoz	10 (1,4)
skrotal ödem	135 (19,2)
VUR	8 (1,1)
Toplam n (%)	700 (100)

4.3.3. Klinik Bulguların Birlikteliği

Hastalarımızı semptomların birlikteliği açısından incelediğimizde 80 (%11,4) hastada hastaneye başvuruda tek şikâyet ateşle birlikte tekrarlayan karın ağrısı ataklarıydı. 53 (%7,5) hastada tek şikâyet ateşle birlikte olan eklem ağrısıydı. Başka semptom olmaksızın sadece göğüs ağrısı veya sadece erizipel benzeri eritem ile başvuran ve AAA tanısı alan hasta yoktu.

Atak anında karın ağrısı ile birlikte eklem bulguları olan hasta sayısı 138 (%19,7) idi, karın ağrısı ile eklem ağrısı arasındaki ilişki anlamlıydı (Ki-kare:20,39, p:0,00).

Atak sırasında karın ağrısıyla birlikte göğüs ağrısı olan, eklem ağrısı ve döküntü olmayan hasta sayısı 68 (%9,7) idi, karın ağrısıyla göğüs ağrısı arasındaki ilişki anlamsızdı (Ki-kare:0,08 p:0,3).

Atak anında diğer semptomlar olmaksızın karın ağrısıyla birlikte erizipel benzeri eritem olan hasta sayısı 48 (%9) idi. Karın ağrısı ile döküntü arasındaki ilişki anlamsızdı (Ki-kare:0,014 p:0,907).

Ateşli dönemde eklem ağrısı (artrit) atakları ile başvuran hastaların 36 (%5,1)'sında diğer semptomlar olmaksızın göğüs ağrısı vardı. Eklem ağrısı ile göğüs ağrısı arasındaki ilişki anlamlıydı (Ki-kare:29,798 p:0,00).

Eklem bulguları olan hastaların 29 (%4,1)'unda erizipel benzeri eritem de vardı. Aradaki ilişki anlamlıydı (Ki-kare:33,181 p:0,00).

Aynı veya farklı ataklarda göğüs ağrısı ve erizipel benzeri eritemi birlikte olan hasta sayısı 17 (%2,4) idi, göğüs ağrısı ile döküntü arasındaki ilişki anlamlıydı (Ki-kare:29,075 p:0,00).

Ateşli dönemde karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı semptomları olan ancak erizipel benzeri eritemi olmayan hasta sayısı 119 (%17) idi.

Aynı veya farklı ataklarda ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, döküntü, göğüs ağrısı yakınmalarının tamamına sahip olan hasta sayısı 109 (%15) idi.

Tablo 26: Semptomların birlikteliği

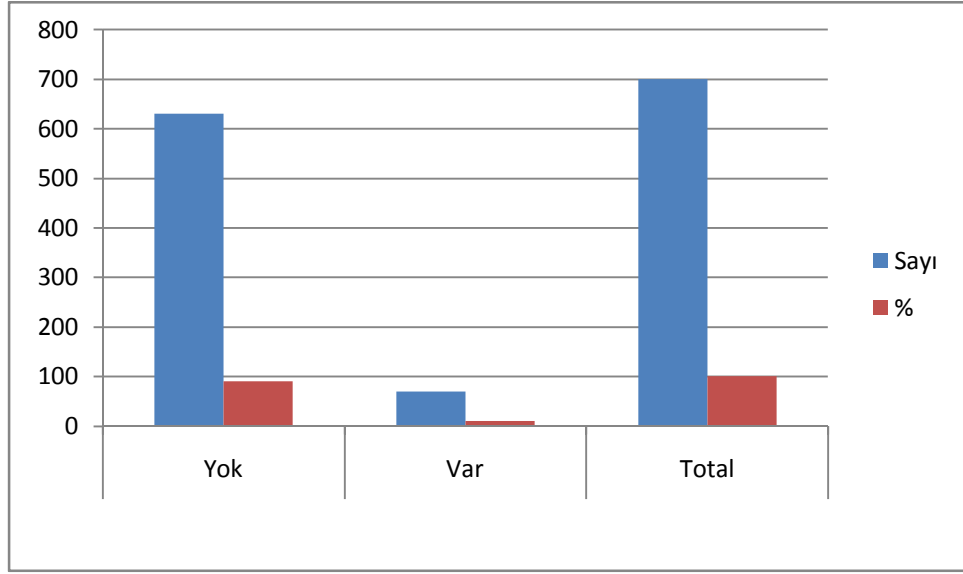
Şikâyet	n (%)	Ki-kare	P
Karın ağrısı + eklem ağrısı	138 (19,7)	20,392	0,00
Karın ağrısı + göğüs ağrısı	68 (9,7)	0,083	0,773
Karın ağrısı + döküntü	48 (6,9)	0,014	0,907
Eklem ağrısı + göğüs ağrısı	36 (5,1)	29,798	0,00
Eklem ağrısı+döküntü	29 (4,1)	33,181	0,00
Göğüs ağrısı + döküntü	17 (2,4)	29,075	0,00
Karın ağrısı+eklem ağrısı +göğüs ağrısı	119 (17)	19,512	0,02
Karın ağrısı+eklem ağrısı+ göğüs ağrısı + döküntü	109 (15)	19,483	0,02

4.4. Hastalarımızın Fizik Muayene Bulguları

Hastaların 134 (%10)'ü apendektomi operasyonu geçirmişti. Apendektomi geçiren hastalarımızın 65 (%48,5)'ü kız, 69 (%51,5)'u erkekti, cinsiyetin apendektomi sıklığı üzerine etkisi yoktu. (Ki-kare: 3, 398 p: 0, 065) Bu hastaların 50 (%37)'si operasyonu AAA tanısı almadan ve kolşisin tedavisi başlanmadan önce geçirmişti. 3 hasta (%2,2) aynı zamanda ileus nedeniyle de opere olmuştu. Hastalarımızda cinsiyet-apendektomi ilişkisi tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 27: Hastalarımızda apendektomi sıklığı

Apendektomi	n (%)
Yok	566 (81)
Var	134 (19)
Toplam n (%)	700 (100)



Grafik 11: Apendektomi oranı

Hastalarımızın 17 (%2, 4)'sinde hepatomegali tespit edildi, hepatomegali tespit edilen hastalarımızın 2 (0, 28)'sinde aynı zamanda karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükseklik vardı. KCFT yüksekliği ile birlikte hepatomegali tespit edilen hastaların 1'inde yapılan tetkiklerde enfeksiyöz mononükleoz tespit edildi, hastanın yapılan 2 aylık izlemi sonrasında KCFT değerleri normale döndü. Hastalarımızın 11(%1, 6)'inde ise splenomegali tespit edildi, 2 (%0, 28) hastamızda hem hepatomegali hem de splenomegali mevcuttu. Hastalarımız hepatomegali splenomegali ile cinsiyet ilişkisi açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo 28: Hastalarımızda hepatomegali-splenomegali sıklığı

Fizik muayene bulgusu	Yok n (%)	Var n (%)
Hepatomegali	683 (97,6)	17 (2,4)
Splenomegali	689 (98,4)	11 (1,6)

4.5. Hastalarımızın Laboratuvar Bulguları

Hastalarımızın tamamının atak anında sedim, CRP ve Fibrinojen değerlerine bakıldı. Hastalarımızın 380 (%54, 3)'inde atak anında bakılan sedim değeri yüksek bulundu. Hastalarımızın 347 (%49, 6)'sinde atak anında CRP artışı mevcuttu, fibrinojen yüksekliği 349 (%49, 9) hastamızda tespit edildi. Hastalarımız sedim, CRP, fibrinojen yüksekliği ve cinsiyet arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde arada anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

AAA tanısıyla takip ettiğimiz hastalarımızın 14 (%2)'ünde KCFT(alanin transaminaz(ALT) ve aspartat transaminaz(AST)) değerlerinde yükseklik olduğu görüldü. KCFT yüksekliği ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki belirlenemedi.

Amiloidoz açısından kontrolleri sırasında tam idrar tetkiki yapılan hastalarımızın 7(%1)'sinde böbrek fonksiyonlarında(kan üre azotu(BUN), kreatin bozulma tespit edildi, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların tamamında aynı zamanda proteinüri de vardı. Hastalarımızın 8 (%1, 1)'inde proteinüri tespit edildi. Bu hastalardan dış merkezde yapılan böbrek biyopsisi sonucunda hastalarda amiloidoz olduğu görüldü.

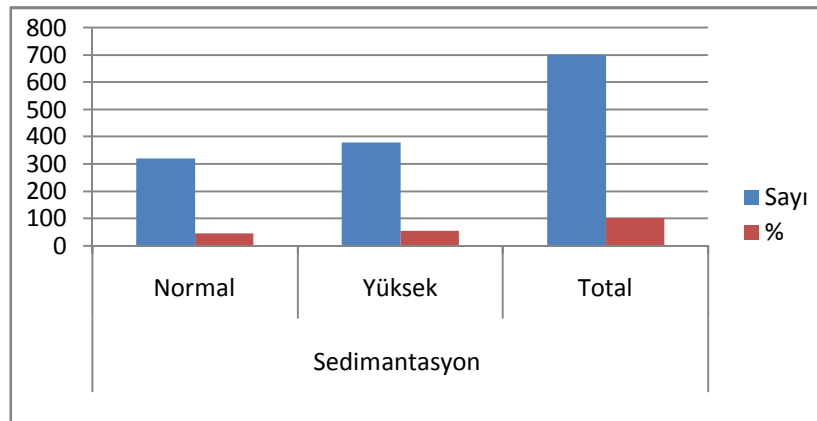
Hastalarımızın 2 (%0, 2)'sinde ise amiloidoz olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen böbrek fonksiyonlarında bozukluk yoktu, 2 hastamızdan dış merkezde yapılan karaciğer biyopsisi sonucunda karaciğerde amiloid birikimine rastlandı. Hasta extrarenal amiloidoz olarak değerlendirildi. Proteinüri ve amiloidoz ile cinsiyet ilişkisi açısından hastalarımız değerlendirildi ancak arada anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hastalarımızın 8 (%1, 1)'inde bakılan tiroid fonsiyon testlerinde bozukluk tespit edildi. Bu hastaların 5 (%0, 7)'inde hipotiroidi mevcuttu, yapılan tiroid USG sonucunda hastalarda Hashimoto tiroiditi ile uyumlu görünüm belirlendi, hastaların tiroid antikörlerinde yükseklik olduğu görüldü. Tiroid sintigrafisinde özellik saptanmayan hastaların 2 (%0, 2)'sine takibinde TSH yüksekliği olması nedeniyle tefor başlandı, 3 (%0, 4) hasta ise tefor başlanmaksızın aylık takibe

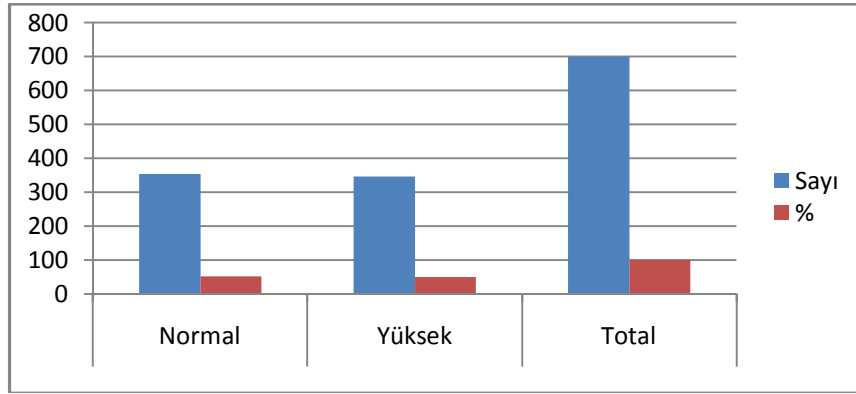
alındı. Hastalarımızın 3 (%0, 4)'ünde hipertiroidi tespit edildi, hastalarımız antitiroid ilaçlar ile takibe alındı.

29: Hastalarımızın laboratuvar bulguları sıklığı

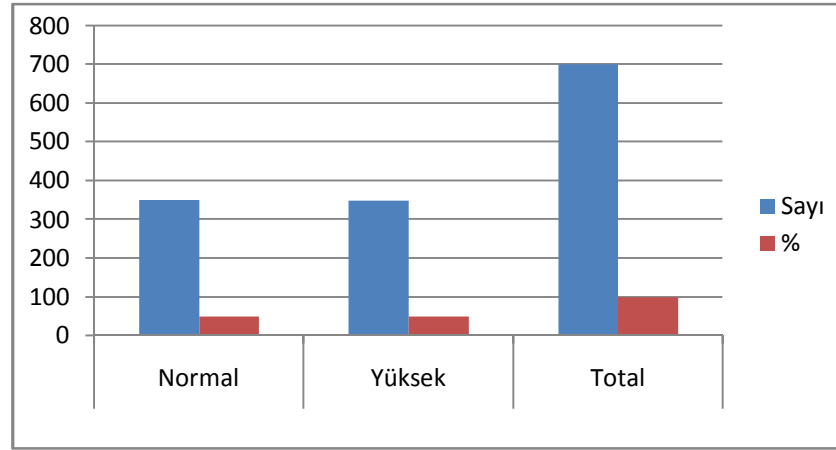
Laboratuvar bulguları	Yok	Var
	n(%)	n(%)
Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk	686 (98)	14 (2)
Renol fonksiyonlarda bozukluk	693 (99)	7 (1)
Proteinüri	692 (98,9)	8 (1,1)
Renal biyopside amiloidoz	692 (98,9)	8,(1,1)
Karaciğerin biyopsisinde amiloidoz	698 (99,8)	2 (0,2)
Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk	692 (98,9)	8 (1,1)
Sedimentasyon artışı	320 (45,7)	380 (54,3)
Fibrinojen artışı	351 (50,1)	349 (49,9)
CRP artışı	353 (50,4)	347 (49,6)



Grafik 12: Atak anında sedimentasyon yüksekliği



Grafik 13: Atak anında CRP yüksekliği



Grafik 14: Atak anında fibrinojen yüksekliği

Hastalarımızda apendektomi oranlarının genetik özellikler ile ilişkisini değerlendirdiğimizde arada anlamlı bir ilişki olduğunu gördük (Ki-kare: 39, 216 p: 0, 08). Apendektomi oranı en yüksek olan grup 42 (%31,3) hasta sayısı ile homozigot M694V genotipi idi. Apendektomi açısından en riskli grupların M694V ve E148Q mutasyonu taşıyanlar olduğu görüldü. (Tablo 30)

Laboratuvar bulguları ile genetik özellikler karşılaştırıldığında aradaki ilişki anlamlıydı. M694V mutasyonu taşıyan hastalarımızda atak anında sedim CRP ve fibrinojen oranları anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Sedim (Ki-kare: 2, 680 p: 0, 0), CRP (Ki-kare: 2, 64 p: 0, 0) ve fibrinojenin (Ki-kare: 2, 602 p: 0, 0) AAA atağında güvenilir akut faz reaktanları kanıtlanmış olmakla birlikte özellikle M694V mutasyonlarındaki artış oranının fazla olması da anlamlıydı.

Tablo 30: Hastalarımızda genetik özellikler ile laboratuvar bulguları arası ilişki -1

Mutasyon	Apendektomi		Sedimantasyon		Crp		Fibrinojen	
	Yok	Var	Nor.	Yük.	Nor.	Yük.	Nor.	Yük.
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
M694V heterozigot	205 (78)	29 (22)	24(18)	109(82)	33(25)	100(75)	32(24)	101(76)
E148Q heterozigot	34(48)	37(52)	22(31)	49(69)	23(32)	48(68)	19(27)	52(73)
P369S heterozigot	6 (100)	0 (0)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	3 (50)
F479L heterozigot	5 (100)	0 (0)	1 (20)	4 (80)	1 (20)	4 (80)	0 (0)	5 (100)
M680I(G/C) heterozigot	35 (81)	8 (19)	11 (26)	32 (74)	18 (42)	25 (58)	11 (26)	32 (74)
I692 heterozigot	3 (100)	0 (0)	1 (33)	2 (67)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	2 (67)
M694VI heterozigot	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2 (100)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)
V726A heterozigot	29 (97)	1 (3)	6 (20)	24 (80)	7 (23)	23 (77)	5 (17)	25 (83)
A744S heterozigot	11 (100)	0 (0)	2 (18)	9 (82)	5 (45)	6 (55)	4 (36)	7 (64)
R761H heterozigot	4 (100)	0 (0)	1 (25)	3 (75)	2 (50)	2 (50)	1 (25)	3 (75)
M694V homozigot	19 (32)	42 (68)	12 (20)	49 (80)	15 (25)	46 (75)	19 (31)	42 (69)
E148Q homozigot	10 (38)	16 (62)	6 (23)	20 (77)	10 (38)	16 (62)	11 (42)	15 (58)
Toplam n (%)	566(81)	134 (19)	320(46)	380(54)	353(50)	347(50)	351(50)	349(50)

Hastalarımızda karaciğer fonsiyonları (Ki-kare: 12. 849 p: 0. 846) ve böbrek fonsiyonları(Ki-kare: 7, 628 p: 0, 9)'ndaki bozukluklar ile genetik yapı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Proteinüri(Ki-kare. 21, 6 p: 0, 305) ve renal US'de bozukluk olması(Ki-kare: 3, 4 p:1, 0) ile genetik yapı arasında da ilişki anlamsızdı.

Tablo 31: Hastalarımızda genetik özellikler ile laboratuvar bulguları arası ilişki-2

Mutasyon	KCFT		Böbrek fonksiyonları		Renal usg		Proteinüri	
	Nor. n (%)	Yük. n (%)	Nor. n (%)	Yük. n (%)	Normal n (%)	Pelviektazi n (%)	Yok n (%)	Var n (%)
M694V heterozigot	131 (98)	2 (2)	129 (97)	4 (3)	130 (98)	3 (2)	130 (99)	1 (1)
E148Q heterozigot	70 (99)	1 (1)	70 (99)	1 (1)	70 (99)	1 (1)	71 (100)	0 (0)
P369S heterozigot	5 (83)	1 (17)	6 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)
F479L heterozigot	5 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)
M680I(G/C) heterozigot	42 (98)	1 (2)	42 (98)	1 (2)	42 (98)	1 (2)	42 (98)	1 (2)
I692 heterozigot	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)
M694VI heterozigot	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
V726A heterozigot	29 (97)	1 (3)	29 (97)	1 (3)	30 (100)	0 (0)	30 (100)	0 (0)
A744S heterozigot	11 ((100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	10 (91)	1 (9)
R761H heterozigot	4 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)
M694V homozigot	60 (98)	1 (2)	58 (90)	3 (10)	60 (98)	1 (2)	56 (92)	5 (8)
E148Q homozigot	25 (96)	1 (4)	26 (100)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	26 (100)	0 (0)
Toplam n (%)	686 (98)	14 (2)	687 (98)	13 (2)	691 (99)	9 (1)	692 (99)	8 (1)

Tiroid fonksiyon bozuklukları ile genetik özellikler arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görüldü. (Ki-kare: 1, 377 p: 0, 00) Hem hipotiroidi hem de hipertiroidin en sık görüldüğü mutasyon tipi M694V mutasyonu idi. Hepatomegali (Ki-kare: 20, 93 p: 0. 34) ve splenomegali (Ki-kare: 6, 25 p: 0, 99) ile genetik özellikler arasındaki ilişki ise anlamsızdı.

Tablo 32: Hastalarımızda genetik özellikler ile organomegali ve tiroid fonksiyonları arası ilişki

Mutasyon	Hepatomegali		Splenomegali		Tiroid fonksiyonları		
	Yok n (%)	Var n (%)	Yok n (%)	Var n (%)	Normal n (%)	Hipotroidi n (%)	Hipertroidi n (%)
M694V heterozigot	129 (98)	4 (2)	130(98)	3 (2)	131 (98)	1 (0,8)	1 (0,8)
E148Q heterozigot	70 (99)	1 (1)	70 (99)	1 (1)	71 (100)	0 (0)	0 (0)
P369S heterozigot	6 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	0 (0)
F479L heterozigot	5 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	0 (0)
M680I(G/C) heterozigot	41 (95)	2 (5)	43 (100)	0 (0)	42 (98)	1 (2)	0 (0)
I692 heterozigot	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)
M694VI heterozigot	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
V726A heterozigot	29 (97)	1 (3)	29 (97)	1 (3)	29 (100)	0 (0)	0 (0)
A744S heterozigot	11 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	0 (0)
R761H heterozigot	4 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	0 (0)
M694V homozigot	59 (97)	2 (3)	60 (98)	1 (2)	56 (92)	3 (5)	2 (3)
E148Q homozigot	26 (100)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	0 (0)
Toplam n (%)	683 (98)	17 (2)	689 (98)	11 (2)	692 (99)	5 (0,7)	3 (0,4)

Tablo 33: Hastalarımızda cinsiyet özellikleri ile laboratuvar bulgularının kıyaslanması

Cinsiyet	Kız	Erkek	Ki-kare	p
	n (%)	n (%)		
Apendektomi	65 (49)	69 (51)	3. 398	0. 065
Sedimantasyon	214 (52,4)	166 (57,6)	2. 214	0. 131
Crp	201 (41)	146 (50,6)	0. 247	0. 619
Fibrinojen	202 (48,7)	147 (51)	0. 275	0. 600
Tft	5 (1,2)	3 (1,4)	0. 079	0. 961
Kcft	9 (2,2)	5 (2,4)	0. 174	0. 677
BB fonksiyonları	6 (1,5)	7 (3,3)	0. 883	0. 347
Renal usg	6 (1,5)	3 (1,4)	0. 230	0. 632
Proteinuri	3 (0,7)	5 (2,4)	1. 524	0. 217
Hepatomegali	10 (2,4)	7 (3,3)	000	0. 998
Splenomegali	6 (1,4)	5 (2,4)	0. 086	0. 770

Hastalarımızın laboratuvar bulguları, fizik muayene bulguları ve cinsiyet özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde ise sonuçlar şöyledi; apendektomi-cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktu. (Ki-kare: 3, 398 p: 0. 065) Sedim, CRP, fibrinojen yüksekliği, proteinüri, tiroid fonksiyonları, hepatomegali, splenomegali cinsiyet arası ilişki de anlamsızdı.

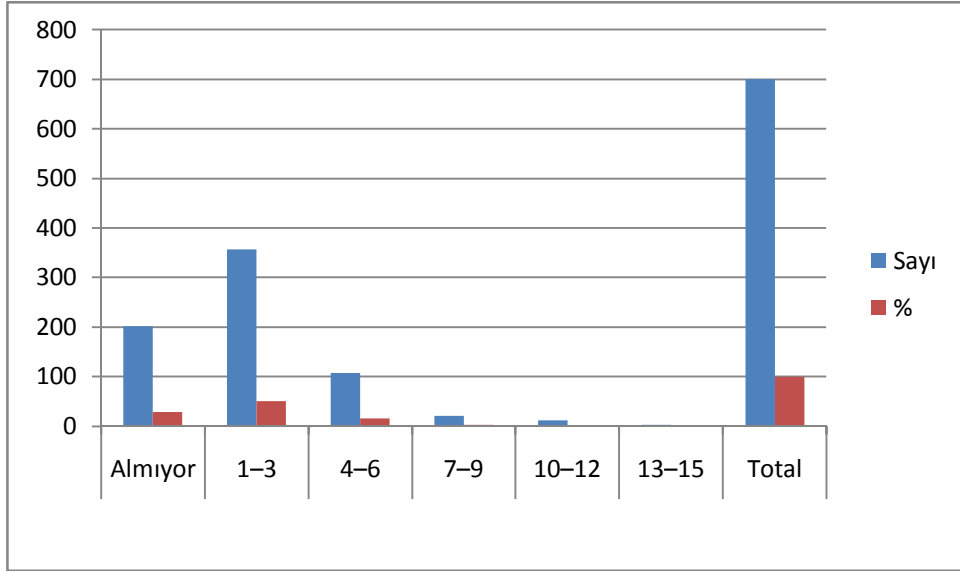
Hastalarımız amiloidoz açısından değerlendirildiğinde amiloidozu olan 10(%1, 4) hastamızın 8 (80)'inde homozigot M694V mutasyonu olduğunu gördük. Amiloidoz en sık homozigot M694V mutasyonunda görülürken cinsiyetler arasında fark tespit edilmedi.

4.6. Hastalarımızın kolşisin tedavisine yanıtı:

Hastalarımızın 201'i (%28, 7) Tell-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı almasına rağmen kolşisin tedavisi kullanmıyordu, bu hastaların 132 (%18, 8)'sine kolşisin tedavisi başlanmış ancak ilaç hastanın kendisi veya ailesi tarafından kesilmişti. Hastalarımızın 51 (%7, 2) ise AAA tanısı yeni konulmuştu ve takibe alınmıştı, henüz kolşisin tedavisi başlanmamıştı. Hastalarımızın 18 (%2, 5)'ine atak sıklığı az olması nedeniyle kolşisin tedavisi verilmemişti. İlaç tedavisi başlanan hastalarımız ilaç kullanma süresine göre 5 gruba ayrıldı. 1-3 yıl arasında kolşisin kullanan hastalarımızın sayısı 356 (%50, 9) iken 4-6 yıl arasında ilaç kullanan hastalarımızın sayısı 107 (%15, 3) idi. Hastalarımızın 21(%3)'ü 7-9 yıl süreyle tedavi almaktaydı, 10-12 yıl süreyle kolşisin kullanan hastalarımızın sayısı 12 (%1, 7), 13-15 yıl süreyle ilaç kullanan hastalarımızın sayısı ise 3 (%0, 4) idi. Hastalarımız cinsiyet ilaç kullanma süresi açısından incelendiğinde arada anlamlı bir ilişki bulunamadı (Ki-kare: 1. 574 P: 0. 904).

Tablo 34: Hastalarımızın kolşisin kullanma süresine göre dağılımı

Kolşisin kullanma süresi	n (%)
Almıyor	201 (28,7)
1-3 yıl	356 (50,9)
4-6 yıl	107 (15,3)
7-9 yıl	21 (3)
10-12 yıl	12 (1,7)
13-15 yıl	3 (0,4)
Toplam n (%)	700 (100)



Grafik 15: Kolşisin tedavisi alma süresi

Kolşisin tedavisi başlanan hastalarımızın 2'sinde kolşisine bağlı şiddetli kusma, ishal ve saç dökülmesi olduğu belirtildi. Hastalarımızın 378 (%54)'i verdiğimiz tedaviye iyi yanıt verdi, hastaların atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma kaydedildi. 121 (%17, 3) hastamız ilaca kısmi yanıt verdi, hastaların tedavi sonrası atak sıklığı azalmakla birlikte şiddetinde azalma olmadı, 58 (%8, 2) hastanın ailesi ilacını düzenli kullanmadığını bazı günler ilacını almadığını belirtti. Bu hastalara ilacın düzenli kullanımının önemi anlatıldı.

Tablo 35: Hastalarımızın ilaç tedavisine yanıtına göre dağılımı

İlaç tedavisine yanıt	n (%)
İyi	378 (54)
Kısmi	121 (17,3)
İlaç almıyor	201 (28,7)
Toplam n (%)	700 (100)

Hastalarımızın ağırlık skorlamaları yapıldığında 374 (%53,4)'ünde hafif hastalık geliştiği, 145 (%20,7)'inde orta ağırlıkta hastalık geliştiği, 181 (%25)'inde ağır hastalık geliştiği görüldü. Hastalarımızda ağırlık skorunun en yüksek olduğu grup homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalardı. Çalışmamızdaki bu bulgu literatürle uyumluydu.(27, 119, 121, 124) Ağırlık skoru ile cinsiyet arası ilişki incelendiğinde arada anlamlı bir ilişki olduğu görüldü.(p:0,02) Kız hastalarda hastalığın ağırlık skoru anlamlı ölçüde yüksekti.

Tablo 36: Hastaların ağırlık skorlaması

Hastalık ağırlık skorlaması	n (%)
Hafif hastalık	374 (53,4)
Orta ağırlıkta hastalık	145 (20,7)
Ağır hastalık	181 (25,9)

Tablo 37: Hastalarımızda genetik özellikler ile ağırlık skorlaması arası ilişki

Mutasyon	Ağırlık skoru			Toplam n (%)
	Hafif n (%)	Orta n (%)	Ağır n (%)	
M694V heterozigot	65 (49,6)	20 (15,2)	46 (35,1)	131 (19)
E148Q heterozigot	40 (56,3)	3 (4,2)	18 (39,5)	71 (10,1)
P369S heterozigot	3 (50)	2 (33,3)	1 (16,6)	6 (0,9)
F479L heterozigot	5 (100)	0 (0)	5 (100)	5 (0,7)
M680I(G/C) heterozigot	30 (69,7)	8 (18,6)	5 (11,6)	43 (6,1)
I692 heterozigot	2 (66,6)	1 (33,3)	0 (0)	3 (0,4)
M694VI heterozigot	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (0,3)
V726A heterozigot	29 (26,7)	12 (40)	10 (33,3)	30 (4,3)
A744S heterozigot	9 (81,8)	1 (9)	1 (9)	11 (1,6)
R761H heterozigot	4 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (0,6)
M694V homozigot	0 (0)	6 (9,9)	55 (90,1)	61 (8,7)
E148Q homozigot	15 (57,6)	6 (23)	5 (19,2)	26 (3,7)
Birden fazla mutasyon	14 (35)	22 (55)	4 (10)	40 (5,7)
Mutasyonu olmayan	156 (57,6)	64 (27,1)	16 (6,7)	236 (33,7)
Toplam n (%)	374 (53,4)	145 (20,7)	181 (25,9)	700 (100)
Ki-kare:30,987	p:0,01	p<0,05		

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayıcı özellikte ateşin eşlik ettiği karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri döküntü ataklarıyla karakterize otozomal resesif geçişli inflamatuvar bir hastalıktır (54). En sık Türkler, Araplar, Ermeniler ve Ashkenazi olmayan Yahudilerde görülür (112). Söz konusu toplumlarda taşıyıcılık oranı da yüksektir. Taşıyıcılık Ashkenazi olmayan Yahudilerde 1/5-1/7 oranında (54) iken Kaliforniya’da yaşayan Ermenilerde 1/7 (82), Türk toplumunda ise hastalığın sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı 1/5’tir (25). AAA etnik kökene dayalı bir hastalıktır (103).

Hastalık tekrarlayıcı ateşle birlikte tekrarlayan serözit ataklarıyla karakterizedir. Ataklar bir hafta ile bir yıl arasında ortaya çıkar, atak başladığında ortalama 12-96 saat sürer ve kendiliğinden iyileşir (112).

AAA için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Tanı ateşle birlikte tekrarlayan karın ağrısı, eklem ağrısı veya göğüs ağrısı gibi şikâyetleri olan hastalarda klinik bulgular, aile öyküsü, etnik yapı gibi klinik verilere dayanarak konur. AAA tanısı alan ve kolşisin tedavisi başlanan hastada tedaviye olumlu yanıt alınması durumunda tanı doğru kabul edilir (59). Genetik yapının ortaya konulmasından sonra tanı gen analizi ile desteklenmeye de başlanmıştır.

AAA’dan sorumlu olan MEFV geni ilk olarak 1992 yılında 16. Kromozomun kısa kolunda gösterilmiş (112), aynı gen 1997 yılında Fransız AAA Konsorsiyumu ve Uluslararası AAA Konsorsiyumu tarafından klonlanmıştır (45, 88). MEFV geni 10 eksondan oluşur, DNA yapısındaki değişikliklerin %80’den fazlası son eksondan kaynaklanır, en az görünen mutasyonlar ise ekson 2, 3 ve 5 kaynaklıdır (14, 30, 71, 44, 113). En sık görülen mutasyonlar etnik köken farkı olmaksızın M694V, V726A, M680I ve M694I’dır (4, 88, 114).

Onuncu eksondaki mutasyonlar hastalığın tipik klinik bulgularını taşıyan hastaların yaklaşık %80’inde saptanmıştır (115, 116). Yapılan farklı çalışmalarda genetik yapının hastalığın başlangıç yaşı, klinik bulguları, amiloidoz gelişimi gibi pek çok faktörde etkili olabileceği gösterilmiştir (5, 40). Pras ve arkadaşlarının

(114) yaptığı çalışmada M694V mutasyonu taşıyan hastaların diğer mutasyonları taşıyanlara göre bulgularının daha erken dönemde başlayacağı, amiloidoz açısından daha riskli olacağı ve kolşisine yanıtın daha az olacağı belirtilmiştir. Kastner ve arkadaşlarının (117) 1998 yılında yaptıkları çalışmada AAA'nın genetik tanısında kullanılan yöntemlerin duyarlılığının saptanması için M694V, V726A, M680I ve M694I mutasyonlarını da kapsayan 8 mutasyon açısından hastalar taranmış ve yöntemin sensitivitesi %55 olarak bulunmuştur. Mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında erizipel benzeri eritem dışında farklılık saptanmamıştır. Atak süresi açısından değerlendirildiğinde mutasyonu olan grupta atak süresi 3 gün, mutasyonu olmayan grupta 5-6 gün olup fark anlamlı kabul edilir. Kastner ve arkadaşlarının (117) çalışmasında ayrıca mutasyon taşımayan hastalarda kolşisin tedavisine direncin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Dewalle ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada homozigot M694V genotipindeki hastaların ataklarının daha ciddi olduğu ayrıca bu genotipte amiloidoz sıklığının fazla olduğu gösterilmiştir. Fransa'da yapılan benzer bir çalışmada homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarda hastalığın daha erken yaşta başladığı, plevranın inflamasyonuna bağlı göğüs ağrısı yakınmasının bu grupta daha fazla olduğu, splenomegali, erizipel benzeri eritemin daha sık görüldüğü belirlenmiştir (29). Yapılan iki farklı araştırma da M694V mutasyonu erizipel benzeri eritem ve hastalığın ağır seyretmesinden sorumlu tutmaktadır (117, 118)

Bu çalışmaların aksine 1999 yılında Shohat ve arkadaşlarının (32) yaptığı çalışmada farklı mutasyonu olan hastalar arasında klinik bulgular açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmada plevral inflamasyonun Türk ve Ermeni toplumlarında Kuzey Afrika Yahudilerine göre daha sık olduğu gösterilmiştir. Shohat ve arkadaşlarının (32) çalışmasının en önemli özelliklerinden biri de amiloidozu olan hastalarda M694V mutasyonunun en az bir allelede var olduğunun gösterilmesidir. Arap kökenli hastalarda yapılan bir çalışmada M694V mutasyonu hastalığın ağır seyretmesinden sorumlu tutulmuştur.

Türkiye'de 2000 yılında yapılan bir çalışmada 7 Türk ailesi M694V, V726A, M680I ve M694I mutasyonları açısından taranmış, her aileden en az 2

AAA'li hasta olmak üzere 18 hasta belirlenmiş, bu hastaların izleminde 10'unda amiloidoz geliştiği görülmüştür. Ancak amiloidoz gelişen hastaların hiçbirinde homozigot M694V mutasyonuna rastlanmamıştır. Bu çalışma aynı aileden ve aynı genotipten bile olsa hastaların amiloidoz gelişimi açısından eşit risk taşımadıklarını ortaya koyduğu gibi, mutasyon tipi ne olursa olsun her hastanın mutlaka amiloidoz gelişimi açısından takip edilmesi gerektiğini göstermesi açısından da önemlidir (47).

Ülkemizde Yalçınkaya ve arkadaşlarının (120) yaptığı çalışmada M694V homozigotluğu ile hastalık başlangıç yaşı dışında diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış, ancak M680I homozigot mutasyon grubunda artrit sıklığının daha az olduğu belirlenmiştir.

Bir başka çalışmada Ashkenazi Yahudileri, Dürziler ve Ermeniler'de daha sık görülen V726A mutasyonunun bu etnik grupları amiloidoz oluşumuna karşı koruyor olabileceği belirtilmiştir (48).

Bizim çalışmamızda 412'si kız 288'i erkek olmak üzere 700 çocuk hastamızın AAA tanısı Tell-Hashomer kriterlerine göre konulmuştur. Hastalarımızın klinik özellikleri ayrıntılı bir şekilde sorgulandı, fizik muayeneleri yapıp tam gen analizi yapıldı.

Yaptığımız çalışmada 236 (%33,7) hastamızda Tell-Hashomer kriterlerini sağlamalarına ve kolşisin tedavisine olumlu yanıt vermelerine rağmen mutasyon saptanmadı. Bu hastalarımıza tanı klinik olarak konuldu. Hastalarımızın 133 (%28,7)'ünde olmak üzere en sık olarak heterozigot M694V genotipi saptadık. Kaynaklarda en sık görülen ilk 4 mutasyon arasında olmamasına rağmen bizim çalışmamızda 2. en sık görülen mutasyon diğer çalışmalardan farklı olarak 71 (%15,3) hastada görülen heterozigot E148Q genotip idi.

Literatürde en sık genotip olarak belirlenen homozigot M694V bizim çalışmamızda 61 (%13,1) hastada görüldü. Bizim çalışmamızda kaynakların aksine, homozigot M694V en sık genotip değil 3. Sıklıkta görülen mutasyondur. Heterozigot V726A mutasyonu 30 (%6,5) hastada belirlendi. Homozigot V726A

mutasyonu 7'si kız 7'si erkek olmak üzere toplam 14 (%3) hastada mevcuttu. V726A mutasyonu bizim araştırmamıza göre heterozigot genotipte sıklık sırasında 5. Sıradaydı. Yapılan çalışmalarda en sık görülen dört mutasyon arasında adı geçen M694I mutasyonuna biz hastalarımızda rastlamadık. Bu durum farklı toplumlarda değişik genotipik yapılanmayı göstermesi açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamızda 40 (%8,6) hastada birden fazla mutasyonun birlikte olduğunu gördük. Birden fazla mutasyonu olan hastalarımızda en sık mutasyon birlikteliği heterozigot M694V-heterozigot E148Q idi, sıklığı %2 idi. Hastalarımızın 6'sında 3 farklı mutasyonun birlikte olduğunu gördük, l mutasyon sıklığı %0,8 idi. Hastalarımızın 2'sinde ise 4 farklı mutasyon aynı anda belirlendi (sıklık %0,28). Çoklu mutasyon tespit edilen hastalarımızın hiçbirinde homozigot genotip olmadığını gördük.

AAA'lı hastalarda erkek kız oranı farklı olarak verilmiştir. Majeed ve arkadaşları (8) tarafından 476 Arap kökenli AAA tanılı ocuk hastada yapılan çalışmada kız: erkek oranı 1,1: 1 iken Türk AAA alışma grubunun (25) araştırmasında oran 1: 1,4 erkek cinsiyet lehinedir. Çalışmamızda cinsiyetler açısından dağılımı değerlendirdiğimizde hastalarımızın 412 (%58,6)'sinin kız 288 (%41,4)'inin erkek olduğunu gördük (erkek: kız oranı 1: 1,4). Bu oran Majeed ve arkadaşlarının çalışması ile uyumluydu.

AAA'da ateş en sık görülen başvuru şikyetidir. Atak anında ateş Sohar ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada %96 oranında bulunmuştur. Türk AAA alışma grubunun (25) araştırmasında da ateş oranları benzerdir. Bizim alışmamızda atak anında tüm hastalarda ateş olduğu (%100) görüldü.

Karın ağrısı atak anında ikinci sıklıkta görülen şikyettir. Sohar ve arkadaşlarının (25) alışmasında atak anında karın ağrısı oranı %92,7'dir. Çalışmamızda 649 (%93) hastamızda karın ağrısı olduğunu gördük. Çalışmamızda karın ağrısı oranları Sohar ve arkadaşlarının (1) yaptıkları çalışma ile benzerdi. Sohar ve arkadaşlarının (1) yaptıkları çalışmada genotip ile karın ağrısı arasında ilişki tespit edilmedi. Bizim alışmamızda da mutasyon tipi ile

karın ağrısı arası bir ilişki saptamadık. AAA hastalarında cinsiyet ile karın ağrısı arası ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda karın ağrısı semptomu 389 (%94,4) kız hastada, 260 (%63) erkek hastada görüldü, karın ağrısı semptomu kız hastalarda daha fazlaydı (Ki-kare: 4, 3 p: 0, 038). Bu bulguyu hastalarımızın çoğunluğunun kız olmasına ve karın ağrısının en sık görülen başvuru şikâyeti olmasına bağladık.

Yapılan farklı çalışmalarda artrit karın ağrısından sonra ikinci en sık atak şekli olduğu görülmüştür (69). Eklem tutulumu oranı Kone ve arkadaşlarının (71) yaptıkları çalışmada %34, Rawashdeh ve arkadaşlarının çalışmasında (121) ise %37 oranında idi. Türk AAA çalışma grubunun (25) 18 yaş altı hastalarda yaptığı çalışmada %51,7, Yalçınkaya ve arkadaşlarının (120) çalışmasında ise %46 oranında mevcuttur. Hastalarımızın 163 (%23,3)'ünde en az bir atakta eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı vardı. Çalışmamızdaki eklem tutulumu oranı diğer çalışmalarda bulunan oranlara göre düşüktür. Çalışmamızda hastalarımızda eklem tutulumu ile cinsiyet arası bir ilişki saptamadık.

Yalçınkaya ve arkadaşları (120) 238 hastada genotipin eklem tutulumu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarında, M694V mutasyonunu her iki allelinde taşıyanlarda %38, tek allelinde taşıyanlarda %37 oranında artrit olduğunu saptamışlardır. Ayrıca M680I mutasyonu homozigot olarak taşıyan hastaların hiçbirinde artrit tespit edilmemiştir. Olgun ve arkadaşlarının (70) yaptıkları çalışmada ise M694V homozigot olan hastalarda artrit oranı %71, heterozigot olanlarda %29,4 bulunmuştur. Çalışmamızda M694V heterozigot olan hastalarımızda artrit sıklığı %24,8, homozigot M694V genotipinde ise %36 oranında idi. Eklem tutulumu genotip ilişkisi açısından çalışmamız literatür ile uyumludur.

Plevrit ve perikardite bağlı göğüs ağrısı AAA hastalarında sık başvuru şikâyetlerinden biridir. Sohar ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada AAA hastalarında göğüs ağrısı ile kliniğe başvuru oranı %25-50 olarak bulunmuştur. Zimand ve arkadaşlarının (64) çalışmasında da sonuçlar benzerdir. Farklı çalışmalarda ağrının sıklıkla tek taraflı olduğu belirtilmektedir, ancak çift taraflı

da olabilmektedir. Medlej ve arkadaşlarının (29) çalışmasında homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarda göğüs ağrısının daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Kees ve arkadaşlarının (65) yaptığı çalışmada AAA atağı anında perikardite bağlı göğüs ağrısı olabileceği çekilen EKO'da perikardiyal effüzyon tespit edilebileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda göğüs ağrısı oranı %10,6 idi, bu oran farklı çalışmalardaki oranlara göre daha düşüktü. Hastalarımızda göğüs ağrısı genellikle tek taraflı ve sol göğüs üzerindeydi. Bu nedenle birçok hasta aileleri tarafında MI şüphesiyle doktora götürülmüş, EKO, EKG çekilmişti. Medlej ve arkadaşlarının çalışmasına (29) benzer şekilde bizim hastalarımızda da göğüs ağrısı hem homozigot hem de heterozigot genotip M694V mutasyonu taşıyan hastalarımızda artmıştı. Heterozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarımızda göğüs ağrısı sıklığı %19 iken homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarımızda oran %8,7 idi. Çalışmamızda hastalarımızda AAA hastalarında ilk başvuru anında tek başına göğüs ağrısı şikâyetinin olmadığını, karın ağrısı veya eklem ağrısına eşlik ettiğini gördük. Gerek oranın diğer çalışmalara kıyasla düşük olması gerekse tüm hastalarda ayrıntılı anamnez sırasında ortaya çıkması nedeniyle göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda AAA'nın da ön tanılar arasında daha fazla dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Erizipel benzeri eritem AAA hastalarında sık görülmektedir. Sohar ve arkadaşlarının (1) çalışmasında sıklığı %20-25 olarak belirlenmiştir, Samuels ve arkadaşlarının (14) yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır. Hastalarımızda döküntü sıklığını %7,3 olarak belirledik. Bu oran önceki klinik çalışmalar ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Pras ve arkadaşlarının (17) çalışmasında M694V mutasyonunun homozigot olarak taşınmasının erizipel benzeri eritem sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kone ve arkadaşlarının (115) 47 aileden 91 hasta ile yapmış oldukları çalışmada da M694V mutasyonunun homozigot olması ile erizipel benzeri eritem sıklığının korele olduğu gösterilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda M694V mutasyonu taşıyıcılarında erizipel benzeri eritem daha sık olarak görülmüştür (Ki-kare: 34,075 p: 0,018). Çalışmamızda erizipel benzeri döküntü heterozigot M694V mutasyonu taşıyıcılarında %6,7, homozigot M694V taşıyıcılarında

%16, 3 oranındadır. Çalışmamızda cinsiyet-döküntü arası anlamlı bir ilişki saptamadık.

Tekrarlayan oral aft AAA hastalarında sıklıkla görülmektedir. Ben-Cherit ve arkadaşları (74) yaptıkları çalışmada tekrarlayan oral aftlarla seyreden Behçet hastalığı ile AAA ilişkisini incelemişler ve M694V, E148Q, V726A mutasyonlarının Behçet hastalarında daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Özdoğan ve arkadaşları (75) da Behçet hastalığı ile AAA arası ilişkiye değinmiştir. Ancak literatürde Behçet tanısı olmaksızın tekrarlayan oral aft ile AAA ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda 158 (%22,5) hastamızda tekrarlayan oral aft olduğunu gördük. Ayrıca kolşisin tedavisi sonrası aft sıklığının azaldığını belirledik. Bu durum AAA tanısı koyarken anamnezde tekrarlayan oral aftların sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca bu bulgu yaşam kalitesini arttırmada erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır.

Majeed ve arkadaşları (122) 1999 yılında yaptıkları çalışmada skrotal ödem oranını %4 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda AAA tanısıyla takip ettiğimiz 288 (%41, 1) erkek hastamızın 135 (%46,8) 'inde skrotal ödem ve/veya skrotal ağrının yaşamlarının bir döneminde ortaya çıktığı görüldü. Bu durum AAA şüphesi olan erkek hastalarda mutlaka skrotal şişlik ve ağrının da sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir.

AAA hastalarında hepatomegali ve splenomegali sıklığı farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Rawashdeh ve arkadaşlarının (121) 1996 yılında 192 hastada yaptıkları çalışmada hepatomegali %4, splenomegali %12 oranında iken ülkemizde Tuğlular ve arkadaşlarının (123) 2002 yılında amiloidozlu AAA hastalarda yaptıkları retrospektif çalışmada hepatomegali %17, splenomegali %11 oranında görülmüştür. Çalışmamızda hastalarımızın %2,4'ünde hepatomegali, %1,6'sında splenomegali tespit ettik. İlerleyen yaşla birlikte organomegali sıklığı da artabileceğinden, AAA'li hastaların tanı ve takiplerinde karaciğer ve dalak muayeneleri dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

AAA Henoch schönlein purpurası birlikteliği çok eskiden beri bilinmektedir. HSP farklı serilerde farklı oranlarda bulunmuştur. HSP sıklığı Sohar ve arkadaşlarının (1) serisinde %5-7, Flatau ve arkadaşlarının (124) yaptıkları çalışmada %10 oranında bildirmişlerdir. Türk AAA çalışma grubunun (25) serisinde ise %2,7 olarak bildirilmiştir. Hastalarımızı bu birliktelik açısından sorguladığımızda %4,8 oranında hastamızın HSP tanısıyla tedavi aldığını gördük. Bu oran diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında yabancı kökenli çalışmalara göre oranımız düşük olmakla birlikte Türk AAA çalışma grubunun serisine göre yüksekti. Ayrıca HSP tanısıyla takip ettiğimiz hastalarımızın %1,7'sinde HSP'nin tekrarladığı görülmüştür. Bu hastalarımızın 4 tanesinde takibinde amiloidoz da gelişmiş olup bu oran amiloidozu olan hastalarımızın %40'ını oluşturmaktadır. Tekrarlayan HSP ile AAA hastalarında amiloidoz gelişimi arasındaki bu ilişkinin anlamlı olabileceğini ve tekrarlayan HSP ile başvuran hastalarımızda hem AAA hem de amiloidoz açısından dikkatli olunması gerektiğine inanmaktayız.

AAA'li hastalarda akut atak anında sistemik inflamatuvar yanıtın geliştiği iyi bilinmektedir. Tunca ve arkadaşlarının (125) yaptıkları bir çalışmada hastalarda ve 1. derece akrabalarında CRP ve SAA düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış, ancak diğer akut faz reaktanlarının böyle bir özelliği görülmemiştir. Çolak ve arkadaşlarının (126) 2008 yılında yaptıkları çalışmada CRP ve IL8 düzeyleri atak anında atak arası döneme göre anlamlı ölçüde yüksek saptanırken sedim, fibrinojen, IL6, TNF α düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak atak anında sadece CRP seviyesinde değil, sedimentasyon ve fibrinojen seviyelerinde de anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. Genotip ile akut faz reaktanları arasındaki ilişkiye literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda ise atak dönemindeki fibrinojen, CRP ve sedim düzeyleri M694V muatsyonu taşıyan bireylerde taşımayanlara oranla çok anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu durumun da hastalığın klinik olarak daha ağır seyretmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Jaksic ve arkadaşları (127) çocuklarda yaptıkları çalışmada hipotiroidi sıklığını %0,08 (1:1,250) olarak bildirmişlerdir. Edinsel hipotiroidi en sık kronik

lenfositik tiroiditin bir sonucu olarak görülür; çocukların %1,3'ünde otoimmün tiroid hastalığı bulgusu olup, kız: erkek oranı 2: 1'dir. Dallas ve arkadaşlarının (128) yaptıkları çalışmada Graves hastalığının çocuklarda nadir görüldüğü, tüm olguların sadece %1-5'inin çocuk olduğu, çocuklarda 0, 1/100.000 olan insidansın adolesanda 3/100.000'e yükseldiği gösterilmiştir. AAA hastalarında tiroid fonksiyonları konusunda yapılmış fazla bir çalışma yoktur. Danovitch ve arkadaşlarının (129) sistemik amiloidozu olan hastalar üzerinde üzerinde yaptıkları çalışmada 3 hastada tiroid bezinde amiloidoz, bu hastaların ikisinde tiroid fonksiyonlarında bozukluk tespit edilmiştir. Özdemir ve arkadaşlarının (130) guatrı olan on AAA hastasından oluşan çalışma grubunda dört hastada serum TSH düzeyi normal bulunurken altı hastada hasta ötiroid sendromu belirlenmiştir. Hastalarımızı tiroid fonksiyon bozuklukları açısından incelediğimizde 8 (%1,1) hastamızda tiroid fonksiyonlarında bozukluk olduğunu gördük. Hastaların 5 (%0,7)'inde hipotiroidi vardı ve yapılan tetkikler sonucunda Hashimoto tiroiditi ile uyumlu tablo saptadık, 3 (%0,4) hastada ise hipertiroidi belirlendi, bu hastalara antitiroid tedavi başlandı. Bulunan oranlar toplumdaki tiroid fonksiyon bozukluğu oranları ile uyumluydu. Bu da çalışmamızdaki tiroid fonksiyon bozukluğu oranlarının AAA'ya bağlı olmaktan çok toplumun normal yüzdelerini yansıttığını düşündürmektedir. Ayrıca tiroid fonksiyon bozukluğu olan AAA hastalarında homozigot M694V genotipi daha sıktı (Ki-kare. 1, 377 p: 0, 00) . Bu bulgu AAA hastalarında TFT takibi de mi yapılmalıdır sorusunu akla getirmektedir.

AAA hastalarında abdominal cerrahi oranlarının yüksek olduğu bililmektedir. Lidar ve arkadaşlarının (131) yaptığı çalışmada sağlıklı popülasyonda apendektomi oranı %12-25 AAA'li hastalarda ise %40 olarak bulunmuştur, patolojik incelemede normal popülasyonda non-inflame apandisit oranı %20 iken AAA'li hastalarda bu oran %80 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Kaşifoğlu ve arkadaşlarının (132) yaptıkları çalışmada AAA'li hastalarda apendektomi oranı %29,1, tanı öncesi apendektomi oranı %26,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 134 (%19) hastada apendektomi öyküsü vardı. Bu oran literatürdeki AAA'li hastaların apendektomi oranlarına göre düşük, normal

popülasyondaki apendektomi oranları ile uyumluydu. Literatürde genotip apendektomi ilişkisi hakkında bilgiye rastlamadık, çalışmamızda apendektomi öyküsü olan AAA hastalarımızın genetik özelliklerini incelediğimizde homozigot M694V genotipinde apendektomi oranının yüksek olduğunu gördük (Ki-kare: 39, 216 p: 0, 08). Apendektomi öyküsü olan hastalarda en sık rastlanan mutasyon tipi homozigot M694V idi. Bu durum M694V homozigot hastalarda hastalığın daha ağır seyretmesinden kaynaklanıyor gibi gözükmektedir.

AAA'nın bilinen en önemli ve prognozu en çok etkileyen komplikasyon amiloidozdur. Gafni ve arkadaşlarının çalışmasında (133) amiloidoz oranı %10-20, Yalçinkaya ve arkadaşlarının (120) yaptıkları çalışmada Türkler'de amiloidoz oranı %7-13 olarak bulmuştur. Livneh ve arkadaşlarının (20) yaptıkları çalışmada amiloidozlu hastalarda en sık genotipin homozigot M694V olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda 10 (%1,49) hastamızda amiloidoz vardı. Bu oran literatürdeki orana göre düşüktür, bu durum amiloidoz gelişimi için hastalığın başlangıcından belirli bir süre geçmesi gerektiğiyle ilişkili olabilir. Amiloidozu olan hastalarda homozigot M694V en sık genotipi, bu bulgu literatürle uyumluydu.

Hastalıkta hem atak sıklığı ve şiddetini azaltmak hem de en korkulan komplikasyon olan amiloidoz gelişimini önlemek amacıyla kullanılan kolşisinin etkileri incelendi. İlk kez 1972 yılında Goldfinger ve arkadaşları (50) tarafından kolşisinin AAA'da tekrarlayan atakları önleyebildiği gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise febril ataklarla birlikte amiloidoz gelişimini de önleyebileceği gösterilmiştir (17, 23, 45, 55, 124). Çocuklarda kolşisin kullanımının güvenilir olduğu bilinmesine karşın bulantı kusma, diyare gibi gastrointestinal etkilerin yanı sıra geri dönüşümlü kemik iliği depresyonu, geçici alopesi, myopati, nöropati, kromozomal anomalilere sebep olabileceği bilinmektedir (5, 18, 95). Çalışmamızda hastalarımızın %52, 2'sinde ilaca iyi yanıt alındığı, %17, 3'ünde ise ilaca kısmi yanıt alındığı görüldü. Hastalarımızın ikisinde şiddetli kusma ve ishal yakınması mevcuttu, ayrıca her 2 hastamız da saç dökülmesi şikâyeti olduğunu belirtti. Tedavi başlanan 491 hastamızın 85 (%17)'i ilacın ilk başladığı dönemde şiddetli gastrointestinal yakınmaları olduğunu ancak

ilerleyen dönemde Şikâyetlerinin gerilediğini belirtti. Hastalarımızın 4 (%0,8)'ünde ise ilaç sonrası geçici nôtropeni tespit edildi.

SONUÇLAR

1. Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) tanısı alan 700 hastamızın 412 (%58, 9)'si kız 288 (%41, 1)'i erkekti.

2. Hastalarımızın yaş ortalaması 110,4 +/- 3,3 ay (36 ay – 17 yaş)

4. Hastalarımızda hastalığın başladığı yaş ortalaması 42,4 +/- 2,6 ay (36 ay – 15 yaş)

5. Hastalığın bulgularının en sık başladığı yaş grubu 4-6 yaş arasıydı.

6. Atak sıklığı en fazla ayda 1-3 atak arasındaydı.

7. Hastalarımızın 40(58, 7)'inde birden fazla mutasyonun birlikteliği tespit edildi. Çoklu mutasyonu olan hastalarımızın hiç birinde homozigot genotip olmadığı görüldü. En sık mutasyon birlikteliği Heterozigot M694V-hetrozigotE148Q idi.

8. En sık rastlanan gen mutasyonu M694V idi.

9. Genetik özellikler ile aile öyküsü arası anlamlı bir ilişki saptamadık. M694V mutasyonu taşıyan hastalarımızın ailesinde en az bir kişide AAA öyküsü olma oranı daha fazlaydı.

10.Hastaların başvuru şikâyetleri değerlendirildiğinde tüm hastalarda atak anında ateş olduğu görüldü.

11.En sık kliniğe başvuru şekli ateşle birlikte tekrarlayan karın ağrısı idi. İkinci sıklıktaki başvuru şikâyeti ise eklem ağrısı idi.

12. Hastaların 109 (%15)'unda ateşle birlikte olan karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, erizipel benzeri eritem şikâyetlerinin tamamı mevcuttu.

13. Hastaların hiçbirinde göğüs ağrısı ve erizipel benzeri eritem tek başına atak şekli değildi.

14.Cinsiyet ile klinik bulgular arası ilişki değerlendirildiğinde karın ağrısı kız hastalarda anlamlı ölçüde yüksekti. Eklem ağrısı, göğüs ağrısı, erizipel benzeri eritem ve nörolojik semptomlar açısından cinsiyetler arası fark saptanmadı.

15. Genetik özellikler ile klinik bulgular arası ilişki değerlendirildiğinde göğüs ağrısı, artrit ve erizipel benzeri eritemin M694V mutasyonu taşıyanlarda anlamlı yüksekti. Ancak karın ağrısı ile genetik özellikler arasında ilişki yoktu.

16. AAA ile takip ettiğimiz 288 erkek hastamızın 135 (%46, 8)'inde skrotal ağrı ve/veya ödem öyküsü olduğu görüldü. Anamnez alınırken skrotal ödem öyküsü dikkatle sorgulanmalıdır.

17. M694V homozigot olan veya tek allelinde taşıyan hastalarda atak sırasında CRP, sedim ve fibrinojen düzeyleri anlamlı ölçüde yüksekti.

18. Homozigot M694V taşıyan hastalarımızda apendektomi sıklığı anlamlı ölçüde yüksekti.

19. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları ve hepato-splenomegali ile genetik özellikler arasında ilişki tespit edilemezken tiroid fonksiyon bozuklukları ile genetik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

20. Amiloidozun en sık homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarda ortaya çıktığı görülürken cinsiyet ile amiloidoz arasında anlamlı ilişki bulunmadığı görüldü.

21. Hastalık ağırlık skoru ortalaması M694V homozigot hastalarda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

KAYNAKLAR

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am. J Med* 1967; 43: 227-53.
2. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 3-7.
3. The French FMF Consorsium. Candidate gene for familial Mediteranean fever. *Natur Genet* 1997; 17: 25-31.
4. Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşii. *Klinik Romatoloji, İstanbul, Deniz Matbaası, Ege Romatoloji* 1999; 467-474.
5. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben Cherit E, Cattan D, Berrot A, Dross C, Dupont M, Notarnicola C, Levy M, Rosner I, Dewalle J, Touitou I. Genotype-phenotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Eur J Hum Genet* 1998; 6. 95-7.
6. Carmel R. Current Concepts in Cobalamin deficiency; *Annu. Rev. Med.* 2000. 51: 357-375 4. Gedalia A,
7. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. FamilialMediterranean fever in children. *J Rheum* 1992; 19 (Suppl): 1-9.
8. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever(recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 633-641.
9. Armenian HK, Shaar KH. Epidemiologic observationin familial paroxysmal polyserositis. *Epidemiologic Rev*1986; 8: 106-116.
10. Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, YazıcıH, Özdoğan H. Clinical features of childhood familial Mediterranean fever proceedings book. *Tel Aviv Freund Publishing House Ltd.* 1997; 169-172.
11. Arısoy N, Sever L. Ailevî Akdeniz Ateşii: dünya, ÷lkemiz
12. Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Beşbaş N. Familial Mediteranean and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 81: 705-706.

13. Lightfoot RW. Intermittent and Periodic Arthritic Syndroms. Mc Carty DJ, Koopman WJ, Arthritis and Allied Conditions, vol 2. Philadelphia: Lea & Fabiger. 1993: 1121-1137.
14. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. FMF at the Milenium. Clinical spectrum, ancient mutations, and the survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998; 77: 268-97.
15. Yeşilada E, Savacı S, Yüksel S, Gülbay G. , Otlı G. Kaygusuzoğlu E. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Düşünülen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 12(4)235-238
16. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 23: 1-21.
17. Pras E, Langevitz P, Livneh A et al. Genotype-phenotype correlation in familial mediterranean fever (a preliminary report). In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial Mediterranean Fever*. Tel Aviv: Freund Publishing House, 1997: 260-4.
18. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, Pras E. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *Amyloid* 1999; 6: 1-6.
19. Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, Pantel J, Coppey-Moisan M, Dargemont C, Amselem S. Alternative splicing at the MEFV locus involved in Familial Mediterranean Fever regulates translocation of the marenostriin/pyrin protein to the nucleus. *Human Molecular Genetics*, 200; 9(20): 3001-3009.
20. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Beran M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999; 103: 70.
21. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 3-7.
22. Shinozaki K, Agematsu K, Yasui K, et al. Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. *J Rheumatol* 2002; 29: 1324-1325.

23. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ, Oddoux C, Wood G, Azzaro M, Palumbo G, Giustolisi R, Pras M, Ostrer H and Kastner DL. Mutation and Haplotype Studies of Familial Mediterranean Fever Reveal Slew Ancestral Relationships and Evidence for a High Carrier Frequency with Reduced Penetrance in the Ashkenazi Jewish Population. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 949-962.
24. Marmaralı A, Gilgil E, Arman M. Garip bir karın sendromu. *Türk Tıp Cem Mecm* 1946; 12: 436-34.
25. Turkish FMF study group. Familial Mediterranean Fever in Turkey: results of a nationwide study. *Medicine* 2005; 84: 1- 11.
26. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatçi U, Bakkaloğlu A, Köroğlu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean Fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-9.
27. Yılmaz E, Özen S, Balcı B, Düzova A, Topaloğlu R, Beşbaş N, Saatçi U, Özgüç M. Mutation frequency of familial mediterranean fever and evidence of a high a carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 553-555.
28. Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean fever in Turkey. Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Proceeding of the I. International Conference on FMF*, Tel Aviv: Freund, 1997; 66-71.
29. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, Loiselet J, Meganbane A. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004; 5(4): 1-6.
30. Cattan D, Delpech M. Fievre mediterraneenne familiale (maladie periodique): *Hepato-Gastro* 1996; 3: 369-76.
31. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brot TM, Frucht DM, Askentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever prot ein, pyrin, associates with microtubules and colocalises with actin filaments. *Blood* 2001; 98: 85.

32. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, Danon Y, Lotan R, Oğur G, Şirin A, Schiezing M, Halpern G.J, Schwebe A, Kastner D, Rotter JI, Fischel-Godshian N. Phenotype- genotype correlation in FMF: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. Lotan R, Danon Y, is. *Eur J Hum Genet* 1999; 7. 287-92.
33. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, Dervichian M, Nedelec B, Reinart P, Ayvazyan A, Kouyoumdjian J.C, Delpech M, Goossens M, Dode C, Grateau G, Amselem S. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999; 65. 88-97.
34. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian M, Halpern GJ, Rotter JI, Fischel-Goldshian N, Danon YL, Shohat M. Familial Mediterranean: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*, 2000, 105(5): 1-7.
35. Balcı B, Tınaztepe K, Yılmaz E, Güçer S, Özen S, Topaloğlu R, Beşbaş N, Özgüç M, Bakkaloğlu A. MEFV gene mutations in Familial Mediterranean Fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17. 1921-23.
36. <http://www.medicine.ankara.edu.tr/internal-medical/pediatrics/molgen/index.php?gld=761>. Moleküler Genetik ve Ailevi Akdeniz Ateşi
37. Notaricola C, Mana R, Rey JM. Mutation and polymorphism report. *Human Mutation*; 190, 2000.
38. John C. Mulley. The genetic basis for periodic fever. *Am J Hum Genet.* , 1999; 64: 939-94.
39. Bernot A, da Silva C, Petit JL, Craud C, Caloustian C, Castet V, Ahmed-Arab M, Dross C, Dupont M, Cattani D, Smaoui N, Dode C, Pecheux C, Nedelec B, Medaxian J, Rozenbaum M, Rosner I, Delpech M, Grateau G, Demaille J, Weissenbach J, Touitou I. Non founder mutations in the MEFV

- gene establish this gene as the cause of Familial Mediterranean fever: Human Molecular Genetics. 1998, 7(8): 1317-1325.
40. Daniel L Kastner. Familial Mediterranean Fever: The genetics of inflammation. <http://www.hosprract.com/index.htm>. 1998.
 41. John C. Mulley. The genetic basis for periodic fever. Am J Hum Genet. , 1999; 64: 939-942
 42. Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçınkaya F, Akar E, Çakar N, Tümer N, Akçakuş M, Taştan H, Matzner Y. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. Human Mutation 2000; 15. 118-119
 43. Myerhoff J. Familial Mediterranean Fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. Medicine (Baltimore)Jan; 1980; 59. 66-77.
 44. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et all. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of Familial Mediterranean Fever . Amyloid 1999; 6. 1-6.
 45. Chen X, Fishel-Gholdsian N, Cercek A, Hamon M, Ogur G, Lotan R, Danon Y, Shohat M. Assesment of pyrin gene mutations in Turks with Familial Mediterranean Fever. Hum Mutat 1998; 11: 6, 456-460.
 46. The International FMF Consortium: Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause FMF. Cell 1997; 90: 797-807.
 47. Tekin M, Yalçınkaya F, Çakar N, et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? Clin Genet 2000; 57: 430-434.
 48. Kasapçopur Ö, Arısoy N, Ailesel Akdeniz Ateşi. Hipokrat 1997; 65: 25-9
 49. Reimann HA, Coppola ED, Villegas GR. Serum complement defects in periodic diseases. Ann Intern Med 1970; 73: 737-740.
 50. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. Lancet 1998; 351: 659-64
 51. Padeh S. Periodic fever syndromes. Pediatri Clinic N Am 2005; 52: 577-609

52. Erken E, Gunesacar R, Ozbek S, Konca K. Serum soluble interleukin 2 receptor levels in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 1996; 55: 852- 855.
53. Shiora M, Taniguchi S, Masumoto J, Yasui K, Koike K, Komiyama A, Sagara J. ASC, which composed of a PYD and CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 293: 1314-1318
54. Matzner Y, Brezizinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with Familial Mediterranean Fever *N Engl J Med* 1984; 311: 287-290.
55. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HA, Sobki NIE, Fenech FF. Familial MediterraneanFever(recurrent hereditary polyserositis) in Arabs-A study of 175 patients and reviewof the literature. *Quarterly J Med* 1986; 233: 837-47.
56. Kastner DL, Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program*. 2005: 74-81.
57. Desnick RJ. The porphyrias. In: In Isselbacher KJ, ed. *Harrison's principle of internal medicine*, 13. edition New York: Mc Graw Hill, 1994 pp 2073-79.
58. Pras ER, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*. 1998; 75: 216-19.
59. Musabak U, Kilciler G, Uygun A, Kantarcioğlu M, Polat Z, Sagkan RI, Bagci S. *Open Rheumatol J*. Melatonin and its day and night rhythm of alterations in famillial mediterranean fever. a brief research letter 2011 Feb 4; 5: 13-7
60. Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hassin Y, Chajek-Shaul T. Unusuaj presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis*, 2000; 59| 836-838.
61. Reissmann P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E, Elective laparoscopic appendectomy in patients with Familial Mediterranean fever. *World J Surg* 1994; 18: 139-41.

62. Kasapçopur Ö, Arısoy N, Familial mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory disease. *Türk Pediatri arşivi* 2006; 9-17
63. Özen S. , Familial Mediterranean Fever: revisiting an ancient disease. *Eur J. Pediatr.* 2003 Jul; 162 (7-8): 449-54.
64. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjern M: Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12-67.
65. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean Fever. *Q J Med* 1997; 90: 643-7.
66. Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial Mediterranean Fever*. Tel Aviv: Freund Publishing House 1997: 129-31.
67. Buskila D, Zacks N, Neuman L et al. Quality of life of patients with Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 355-60.
68. Livneh A, Langevitz P, Zemer D. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever *Arthritis Rheum.* Oct; 40(10) : 1879-85, 1997.
69. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Sham N Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil* 1977; 16: 102-6.
70. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in FamilialMediterranean Fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *RheumatolInt* 2004 Jan 15.
71. Kone-Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Toitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with Familial Mediterranean Fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatol* 2000; 39: 1275-1279.
72. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21: 1708-9.
73. Zemer D: Myalgia in patients with Familial Mediterranean Fever. *Harefuah* 1984; 106: 232.

74. Ben-Chetrit E, Yazici H. Thoughts on the proposed links between Behcet's disease and familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 [Suppl 26]: 1-2
75. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur O, Sever L, Çalışkan S, Tüzüner N, Mat C, Yazıcı H. Vasculitis in Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 1997; 24: 323-7.
76. Lineh A, Madgar I, Langeviz P, Zemer D. Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever. *J Urol* 1994; 151: 431-32.
77. Moskovitz B, Bolkier M, Nativ O. Acute orchitis in recurrent polyserositis. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1517-18.
78. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg* 1994; 81: 894-96.
79. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat VI. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995; 55: 311-314.
80. Ehr enfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eloakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1186-91.
81. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one, pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 245-46
82. Ismachovich B, Zemer D, Revach M, Serr DM, Sonar E. The causes of sterility in females with familial Mediterranean fever. *Sterility and Fertility* 1973; 24: 844-7.
83. Özel A, Demirtürk L, Yazgan Y, Familial Mediterranean Fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 504-9.

84. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever; *Pediatric Nephrol* 2003; 18: 853-859.
85. Gershoni-Baruch R, Brik R, Lidar M, Shinawi M, Livneh A. Male sex coupled with articular manifestations cause a 4-fold increase in susceptibility to amyloidosis in patients with Familial Mediterranean Fever homozygous for the M694V-MEFV mutation: *J Rheumatol*. 2003 Feb; 30(2): 308-12.
86. Cattan D, Dervichian M, Thomas M, Dode C, Touitou I. MEFV mutations and phenotype-genotype correlations in North African Jews and Armenians with Familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J*. 2001 Nov; 3(11): 803-4.
87. Barakat M. H. , El-Sobki N. I. , El-Khawad A. O. , Gumma K. A. , Fenech F. F. Diagnosing familial Mediterranean fever. (Letter) *Lancet* 1984; 2: 41-42.
88. French FMF Consortium. Localization of the familial Mediterranean fever (FMF) gene to a 250-kb interval in non-Ashkenazi Jewish founder haplotypes: *Am J Hum Genet* 1996; 59: 603-12.
89. Gilgil E, Arman M, Göksoy T. Ailesel Akdeniz Ateşli. In Ed Romatizmal Hastalıklarda Tanı ve Tedavi. Yüceyayınları, İstanbul. 2002: 711-20
90. Zlotnick A, Levo Y, Fischel R et al Circulating immune complexes in familial Mediterranean fever, systemic lupus erythematosus and HBsAg carriers. *Harefuah* 1979; 99: 55-57 (Abstract)
91. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, et al. Familial Mediterranean fever 1982; 95: 43-44
92. Boyajyan AS, Mkrtchyan GM, Hovhannisyan LP, Hovsepyan TJ. *J Inflamm (Lond)*. Increased levels of circulating Annexin 5 in familial mediterranean fever 2010 Nov 23; 7: 55.
93. Henckes M, Roskams T, Vanneste S, Van Damme B, Vanrenterghem Y. Polyarteritis nodosa type vasculitis in a patient with familial Mediterranean fever treated with cyclosporin A. *Transpl Int* 1994; 7: 292-296.

94. Ozdemir AL, Sokmen Familial Mediterranean Fever among Turkish people. *Am Gastroenterology* 1969; 51: 311-36.
95. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Topaloğlu R, Arslan Ş. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-623.
96. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1986; 314: 1001-5.
97. Wan der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis *Clin Exp Med* 2005; 5(3): 87-98.
98. Iovanovic DB. Clinical importance of determination of serum amyloid A. *Srn Ayh Celok Lek* 2004; 132(7-8): 267-71
99. Schattner A Colchicine-expanding horizons. *Postgrad Med J* 1991; 67: 223-226.
100. Ben-Chetrit E, Levy N Colchicine: 1998 Update. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 28: 48-59.
101. Özkaya N, Yalçınkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 314-317.
102. Malkinson FD. Colchicine: new uses of an old drug [Editorial]. *Arch Dermatol* 1982; 118: 453-7.
103. Goldfinger S. E. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. (Letter) *New Eng J Med* 1972; 287: 1302.
104. Kivity S, Danilesko I, Ben-Zvi I, Gilburd B, Kukuy OL, Rahamimov R, Livneh A. *Isr Med Assoc J. Serum amyloid A levels in kidney transplanted patients with famillial Mediterraneanian fever_amiyloidosis* 2011 Apr; 13(4): 202-5.
105. Andreu JM, Timasheff SN Interaction of tubulin with single ring analogue of colchicine. *Biochemistry* 1982; 21: 534-543.
106. Molad Y, Reibman J, Levin RI, Cronstein BN A new mode of action for an old drug: colchicine decrease surface expresion of adhesion molecules on

- both neutrophils (PMNs) and endothelium(abstract). *Arthritis Rheum* 1992; 35(Suppl) : S35.
107. Caner JEZ Colchicine inhibition of chemotaxis. *Arthritis Rheum* 1965; 8: 757-764
 108. Wallace SL Colchicine. *Semin Arthritis Rheum* 1974; 3: 369-381.
 109. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J, , a A controlled trial of colchicine in preventing attacks of Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1974; 291: 932-934.
 110. Özen S, Uçkan D, Baskın E, Okur H, Beşbaş N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A Apoptosis in familial Mediterranean fever (abstract). *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 277.
 111. Livneh A. *Isr Med Assoc J*. Familial mediterranean fever: a continuously challenging disease. 2011 Apr; 13(4): 197-8.
 112. Yalçinkaya F, Akar N, Mısırlıoğlu M, FMF amyloidosis and the Val726Ala mutation. *N Engl J Med* 1998; 338: 993-4.
 113. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L et al. Mapping of agene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326: 1509-1513.
 114. Touitou I, Ben-Chetrit EL, Nortarnicola C, Dominco C, Dewalle M, Dross C, Dupont M, Dewalle J, Rosner I, Rozenbaum M. Familial Mediterranean fever. Clinical and genetic features in Druzes and in Iraqi Jews: A preliminary study. *J Rheumatol* 1998; 25: 916-9.
 115. Paut IK, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier M, Touitou I. Phenotype genotype correlation in 91 patients with Familial Mediterranean Fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology* 2000; 39: 1275-1279.
 116. Fischel-Ghodsian N, Bu X, Prezant T. R. , Danon Y, Rotter J. I. , Shohat M. The gene for familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16 in both Armenians and non Ashkenazi Jews. *Am. J. Hum. Genet.* 51(suppl.): A187, 1992.

117. Kastner D. Familial Mediterranean Fever at the Millenium, *Reviews in Molecular Medicine*, Vol. 77, No. 4, 1
118. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003; 30(1): 185-90.
119. Zaks N, Shinar Y, Padeh S, Lidar M, Mor A, Tokov I, Pras M, Langevitz P, Pras E, Livneh A. Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 2003 Aug; 5(8): 585-8.
120. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, Taştan H, Koçak H, Özkaya N, Elhan AH. Genotype-phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatol* 2000; 39: 67-72.
121. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 540-544.
122. Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HM: Familial Mediterranean Fever in children: the expanded clinical profile. 1999 Jun; 92 (6): 309-18.
123. Tuğlular S, Yalçınkaya F, Öner A, Utaş C, Bozfakioğlu S, Akpolat T, Ok E, Sen S, Düşünsel R, Evrenkaya R, Akoğlu E: Aretrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. 2002 Nov; 17 (11): 2003-5.
124. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lunie M, Levy E. Schönlein-Henoch syndrome in patients with FMF. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 42-47.
125. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of Familial Mediterranean Fever. *Lancet.* 1999; 353: 1415.
126. Colak B, Gürlek B, Yeğin ZA, Değer SM, Elbek S, Paşaoğlu H, Doğan I, Öztürk MA, Ünal S, Güz G. The relationship between MEFV genotype,

- clinical features, and cytokine-inflammatory activities in patients with familial mediterranean fever. 2008; 30(2): 187-91
127. Jaksic J, Dunic M, Filipovic B, Ille J, Cvijetic M, Gjuric G, Thyroid diseases in aschool population with thyromegaly. Arch Dis Child. 1994; 70: 103-106.
 128. Dallas JS, Foley TPJr. Hyperthyroidism. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology. New York: Informa Healthcare Inc 2007; 415-442.
 129. Danovitch GM, Le Roith D, Sikuler SE, Straus R. Amyloid goitre in familial Mediterranean fever. 1979 Dec; 11(6): 595-601
 130. Özdemir BH, Akman B, Özdemir FN. Amyloid goiter in Familial Mediterranean Fever: aclinicopathologic study of 10 cases.2001; 23(5) :659-67.
 131. Lidar M, Doron A, Kedem R, Yosepovich A, Langevitz P, Livneh A. Appendectomy in Familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. 2008 Jul-Aug; 26(4): 568-73.
 132. Kaşifoğlu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. 2009; 48 (7): 523-6.
 133. Gafni J, Ravid M, Sohar E: The role of amyloidosis in Familial Mediterranean Fever: a population study. Isr J Med Sci 1968; 4: 995-999.