



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARININ DEMOGRAFİK
VERİLERİ**

Dr. Süheyla UZUN KAYA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT

TOKAT

2011

TEŞEKKÜR

Doğumumdan bugüne gelmemde sonsuz emekleri olan ve okumayı ilk öğreten sevgili anneme ve kitaplarla dostluğumu sağlayan sevgili babama, eğitim sürecimde kendilerinden bir şeyler öğrenebildiğim için kendimi her zaman şanslı hissetmemi sağlayan ve emeği geçen tüm öğretmenlerime ne kadar teşekkür etsem az...

Bilimsel düşünme sürecini öğreten, yöntemleri kullanabilmeyi ve analiz kabiliyetini geliştiren tez hazırlama, tüm tıp eğitiminin en zor basamaklarından birisidir. İç Hastalıkları branşını seçmemde teşvik edici ve yol gösterici olan Sayın Prof. Dr. Yasemin Erten ve Sayın Prof. Dr. İdris Şahin'e; tavrı, tarzı ve duruşuyla hekim kimliklerini örnek aldığım Sayın Yard. Doç Dr. Beytullah Yıldırım ile aynı zamanda tezimin her aşamasında yardımlarını sürekli gördüğüm ve kendisine minnettarlık duyduğum Sayın Doç Dr. Bünyamin Kısacık'a; bilimsel yazı yazma konusunda bilgilerini paylaşan ve daima yol gösteren Sayın Yard. Doç. Dr. Faruk Kutlutürk'e; adalet ve sorumluluk anlayışını yardımseverliği ile birleştiren İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Abdülkerim Yılmaz'a; düşünme, yorumlama ve bilgilerini aktarma konusunda kendisine hayranlık duyduğum Sayın Doç. Dr. Orhan Önalın'a; eğitim çalışmalarım da bilgi ve deneyimlerini paylaşan hocalarım Sayın Yard. Doç Dr. Berna Murat Yelken ile aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın Yard. Doç. Dr. Türker Taşlıyurt'a, istatistik aşamasında desteklerini esirgemeyen Sayın Yard. Doç. Dr. Ünal Erkorkmaz ve biyoistatistik ABD yüksek lisans öğrencisi Sayın Osman Demir'e, çalışmalarım da daima beni yüreklendiren, onurlandıran meslektaşım, arkadaşım Sayın Uzm. Dr. İsmail Cem Yıldır'a, 98'den beri desteklerini hissettiğim ve tezimin şekillenmesinde ve sunumunda inanılmaz emekleri olan "ağabeyim" Sayın Dr. İbrahim Mumcuoğlu'na, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum diğer asistan arkadaşlarım ile İç Hastalıkları'nın tüm çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yol arkadaşım, sevgili eşim ve meslektaşım İlker ve doğumuyla yaşamımıza anlam katan ve kendinden önceki tüm "keşke"leri yok eden sevgili oğlum Hasan İlkcan, iyi ki varsınız...

ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Araplar arasında sık görülen ve ailesel kalıtsal otoinflamatuvar hastalıklar grubundan bir hastalıktır. Genetik geçiş otozomal resesif patern göstermekte olup ataklar halinde seyreden ateş, karın ağrısı, artrit, plörit, perikardit ve erizipel benzeri eritemin görüldüğü bir klinik durumdur. Hastalıktan sorumlu olan gen MEFV geni olup Türklerde en fazla görülen, M694V mutasyonudur. Çalışmada AAA hastalarında demografik verileri araştırmayı amaçladık. Bu nedenle retrospektif olarak planlanan çalışmaya, İç Hastalıkları polikliniğimize 2005-2010 yılları arasında başvuran %56.6'sı kadın, %43.4'ü erkek toplam 219 hasta alındı. Bu hastalarda literatürle uyumlu olarak en fazla M694V mutasyonunu tespit ettik. Hastaların yaş ortalamaları 32.44 ± 12.52 , tanı sırasındaki yaş ortalamaları 27.26 ± 13.05 idi. Ailesinde en az bir tane AAA'li hasta olanların oranı %88.9 ve ailesinde en az bir adet diyalize giren birey sayısı % 26.88 idi. Hastalarımızın %24.9'unda apendektomi öyküsü mevcuttu. Hastalarda amiloidoz oranı %7.3 olarak tespit edildi. Klinik bulgular sıklık sırasına göre karın ağrısı (92.8), ateş (% 81.7), artrit (% 24), plörit (% 23.6) ve erizipel benzeri eritem (% 3) olarak tespit edildi. Hastaların 9'unda ARA, 5'inde kronik inflamatuvar artrit-RA, 4'ünde spondiloartropati, 2'sinde PAN ve 1'er kişide de SLE ve İBD tespit edilmişti. Laboratuvar verilerinde kadın cinsiyette remisyon döneminde sedimantasyon daha yüksek olup atak döneminde her iki cinsiyette de anlamlı yükseklik vardı. Literatürle uyumlu olarak en fazla M694V mutasyonu olup bu bireylerde, bu gen mutasyonu olmayan bireylere göre remisyon dönemindeki sedimantasyon değerleri anlamlı olarak yüksekti. Bu durum bu gen mutasyonuna sahip bireylerde ataksız dönemlerde dahi inflamasyonun devam ettiğini düşündürmektedir. İzole HDL düşüklüğü kadın hastalar için %24, erkeklerde %30 idi. Bu durum, normalde Türk populasyonunda sık görülen izole HDL düşüklüğünden daha sık olarak tespit edildi. Hastalarda hastalık başlangıç yaşı ile proteinüri arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bu durum hastalık başlangıç yaşının geç olmasına bağlandı.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, MEFV gen mutasyonu

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever is a member of the familial hereditary auto inflammatory disease group that is commonly seen amongst Turks, Jews, Armenian and Arabs. It is transmitted autosomal recessively and is a clinic situation characterized with episodes of abdominal pain, fever, arthritis, pleuritis, pericarditis and erysipelas-like erythema. The gene responsible for the disease is the MEFV gene and the mutation most common in Turkish people is the M694V mutation. In this study we aimed to evaluate the demographic data of patients with familial Mediterranean Fever. 219 patients who came to our internal medicine polyclinic were included in our retrospective study between years 2005-2010. (56.6% women and 43.3% men) The patients' mean age was 32.44 ± 12.52 (min: 15 max: 66), their mean age during the time of diagnosis was 27.26 ± 13.05 (min 1, max. 62). The ratio of patients who had at least one member with AAA was 88.9% and those who had at least one family member who underwent dialysis was 26.88%. 24.9% of our patients had a history of appendectomy. The ratio of patients with amyloidosis was 7.3%. Amongst clinical findings abdominal pain(92.8%), fever(81.7%), arthritis(24%), pleuritis(23.6%), and erysipelas-like erythema (3%) were detected. 9 of the patients had ARF, 5 had chronic inflammatory arthritis-RA, 4 had spondiloarthropathy, 2 had PAN, 1 had SLE and IBD. In the laboratory findings the sedimentation levels were found to be higher in women in the remission period and there was a significant rise during episodes in both genders. The M694V mutation was most commonly detected in patients and was consistent with the literature. In patients who had the M694V gene mutation the sedimentation levels in the remission period were significantly higher than patients who didn't have this mutation. This situation leads us to believe that people with this gene mutation have inflammation even in between episodes. Isolated low HDL levels were found in 24% women and 30% men. This ratio was even higher than the normally common low isolated HDL levels in the Turkish population. There was no significant association between age of onset and proteinuria in patients. We detected that the patients' age of onset and diagnosis was older than previous studies.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, MEFV gene mutation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
KISALTMALAR.....	VII
TABLolar.....	IX
GRAFİKLER.....	X
ŞEKİLLER.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Genetik	6
2.1.4. Patogenez.....	15
2.1.5. Klinik.....	15
2.1.6. Amiloidoz	22
2.1.7. Laboratuvar	25
2.1.8. Tanı	26
2.1.9. Ayırıcı Tanı	30
2.1.10. Tedavi.....	33
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	56
6. KAYNAKLAR.....	66

KISALTMALAR

AA	: Amiloid associated
AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
AS	: Ankilozan spondilit
ASC	: Apoptosis- associated speck- like protein with a CARD
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre azotu
C1q	: Kompleman 1q
C5a	: Kompleman 5a
Ca	: Kalsiyum
CARD	: Caspase- recruitment domain
CINCA	: Chronic Infantile Neurological, Cutaneous and Articular Syndrome
NOMID	: Neonatal- Onset Multisystem Inflammatory Disease
Cl	: Klor
CRP	: C- Reaktif Protein
DD	: Death domain
DED	: Death effector domain
EMG	: Elektromiyografi
FCAS/ FCU	: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/ Familial Cold Urticaria
FMF	: Familial Mediterranean Fever
HDL	: High- density lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)
HIDS	: Hyper-IgD and Periodic Fever Syndrome
HLA	: Human leucocyte antigenes
HSP	: Henoch- Schönlein purpurası
IgD	: İmmunglobulin D
IL- 33	: İnterlökin 33
IL-18	: İnterlökin 18
IL-1 β	: İnterlökin 1 β
K	: Potasyum
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği

LDL	: Low-density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein)
MCV	: Mean corpuscular volume (ortalama eritrosit voümü)
MEFV	: Mediterranean Fever geni
MPV	: Mean platelet volume (ortalama trombosit hacmi)
MS	: Multipl skleroz
Na	: Sodyum
NEJM	: New England Journal of Medicine
NF-κ-B	: Nükleer faktör kappa B
NLRP	: Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing
P	: Fosfor
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PBMC	: Peripheral blood mononuclear cell
PFAPA	: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati sendromu
proIL1 β	: Pro-interlökin 1β
RA	: Romatoid Artrit
SAA	: Serum Amiloid-A
SAP	: Serum amiloid P
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
TNF	: Tümör nekrotizan faktör
TRAPS	: Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome (TNF- Reseptör- 1A ile ilişkili Periyodik ateş Sendromu)
TSH	: Tiroid Stimüle edici hormon

TABLULAR

Sayfa

Tablo 1. Farklı etnik grup ve ülkelerde en sık rastlanılan mutasyonlar	7
Tablo 2. Ailesel Akdeniz Ateşi Semptomlarının Farklı Etnik Gruplardaki sıklığı ..	21
Tablo 3. Dilşen ve ark. nın önerdiği AAA tanı kriterleri	27
Tablo 4. Tel- Hashomer tanı kriterleri.....	27
Tablo 5. Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri (1997)	28
Tablo 6. AAA Hastalık Ağırlık skoru	30
Tablo 7. AAA'nin Ayırıcı Tanısı	31
Tablo 8. Ailesel Kalıtsal Periyodik Ateş Sendromları	32
Tablo 9. Hastaların yaş özellikleri.....	39
Tablo 10. Hastalık tanı ve başlangıç yaşları.....	41
Tablo 11. Gen Mutasyonlarının buldukları allel sayıları.....	46
Tablo 12. Klinik bulguların görüldüğü hasta sayıları.....	47
Tablo 13. Hastalık başlangıç yaşına göre semptomlarının değerlendirilmesi.....	49
Tablo 14. Eşlik eden romatolojik hastalıklar.....	49
Tablo 15. Atak ve atak dışı dönemdeki sedimantasyon, CRP, fibrinojen, lökosit ve nötrofil değerleri.....	51
Tablo 16. M694V gen mutasyonuna sahip olan-olmayan bireylerin inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 17. Laboratuvar değerleri.....	54
Tablo 18. Proteinürinin hastalık başlangıç yaşına göre değerlendirilmesi.....	55
Tablo 19. Her iki cinsiyet arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması .	55

GRAFİKLER

Sayfa

Grafik 1. Doğdukları illere göre hastaların dağılımı.....	39
Grafik 2. AAA tanısı konulan yerlerin dağılımı	40
Grafik 3. Hastaların tanı konulduğu andaki yaşlarının dağılımı.....	41
Grafik 4. Hastalık başlangıç yaşının bireylere göre dağılımı.....	42
Grafik 5. Tanıya kadar geçen sürenin bireylere göre dağılımı	42
Grafik 6. Ailede AAA'lı hasta varlığı.....	43
Grafik 7. Ailesinde diyaliz hastası olan bireylerin yüzdesi	43
Grafik 8. Apendektomi öyküsü.....	44
Grafik 9. Operasyon türlerine göre hasta sayıları	44
Grafik 10. MEFV gen mutasyonlarının hasta sayılarına göre dağılımı	45
Grafik 11. Apendektomi olan hastaların gen analiz sonuçları.....	46
Grafik 12. Eklem tutulumunun birey sayısına göre dağılımı.....	48
Grafik 13. Klinik semptomların görüldüğü bireylerin sayıları	48
Grafik 14. Atak sıklıklarının bireylere göre dağılımı	50
Grafik 15. Kolşisin kullanım dozuna göre bireylerin sayısı	51

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Pyrin'in yapısı	8
Şekil 2. Pyrin molekülündeki mutasyonların yerleri	10
Şekil 3. Pyrin'deki domainler ve işlevleri	11
Şekil 4. Pyrin, mutant pyrin, ASC proteini, Pro-IL-1 β ve Kaspaz'ın şematizasyonu	12
Şekil 5. AAA patogenezinde mutant pirin ve inflamasyon	13
Şekil 6. Mutant pyrin ve NF- κ B etkileşimi ile inflamasyonun tetiklenmesi	14
Şekil 7. AAA'de Tanısal Algoritm	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), periton, plevra ve eklemleri tutan serözit ile karakterize, kendini sınırlayan ataklara ateşin eşlik ettiği otozomal resesif bir hastalıktır (1). Hastalık özellikle Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermenilerde sık görülmektedir. Otoinflamatuvar sistemik hastalıklar grubundan olan AAA, “kalıtsal periyodik ateşler” adı ile anılan hastalıklar grubunun ülkemizde en fazla görülen ve en iyi tanımlanmış örneğidir (2).

Ailesel Kalıtsal Periyodik Ateş Sendromları grubu, kalıcı genetik defektler ve intermitant klinik semptomları içeren bir grup hastalıktır. Defektin genetik doğası ile birlikte semptomlar, inflamatuvar karakterli olup son zamanlarda alternatif olarak “otoinflamatuvar sendromlar” olarak adlandırılmışlardır. Klinik semptomları sıklıkla değişken olup, tariflenen 4 sendrom vardır. Bunlardan en çok bilineni ve en sık görüleni AAA’dır (Familial Mediterranean Fever- FMF). Diğerleri;

1. TRAPS: TNF- Reseptör- 1A ile ilişkili Periyodik ateş Sendromu,

2. HIDS: Hiper-Ig D ve periyodik ateş Sendromu

3. Muckle-Wells sendromunu da içeren FCAS/FCU-CINCA/NOMID: Familial Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom/ Familial Soğuk Ürtikeri ve Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Artiküler sendrom/ Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık.

Periyodik ateş sendromlarının genel özellikleri:

1. Bir atağın spesifik bulguları olan abdominal ağrı, kas-iskelet sistemi tutulumu ve bazen ciltte raş ile seyrederek.

2. İnflamatuvar ataklar, intermitant olup düzenli periyodisiteleri yoktur ve sıklıkla yılda bir ataktan haftada bir kadar değişken sıklıktadır.

3. Kanda inflamasyonu gösteren bulgular tespit edilebilir. Nötrofil sayısında, C- Reaktif Protein (CRP) ve Serum Amiloid-A (SAA) düzeyinde artış olup kan örneği, atak sırasında veya atağın bitiminden sonraki ilk 72 saat içinde alınmalıdır.

4. Hastalığın dominant veya resesif geçişli olarak ailesel karakteri mevcuttur (3).

Çarpıcı klinik bulgularına rağmen ayrı bir antite olarak ilk tariflenmesi 1945’te olmuş ve AAA, tıp literatüründe 3 ayrı dönem yaşamıştır. İlk olarak

araştırcılar hastalığın klinik bulgularını, tanı ve karakteristik özelliklerini ortaya koymuşlardır. Sonraki jenerasyon, 1972'den sonra kolşisin tedavisi üzerinde durmuş ve 1997'de yeni bir çığır açılmış ve hastalığa neden olan gen tariflenmiştir (1).

Hastalıktan sorumlu gen MEFV geni olarak adlandırılıp 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Bu genle ilgili olarak günümüze kadar yaklaşık 150'nin üzerinde mutasyon tariflenmiştir. En sık mutasyonlar genin 10. ekson bölgesinde toplanmış olup ülkemizde en fazla M694V mutasyonu tespit edilmiştir.

Biz bu çalışmada Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları polikliniğinde takip edilen 219 AAA tanısı almış hastanın genetik, klinik ve demografik verilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

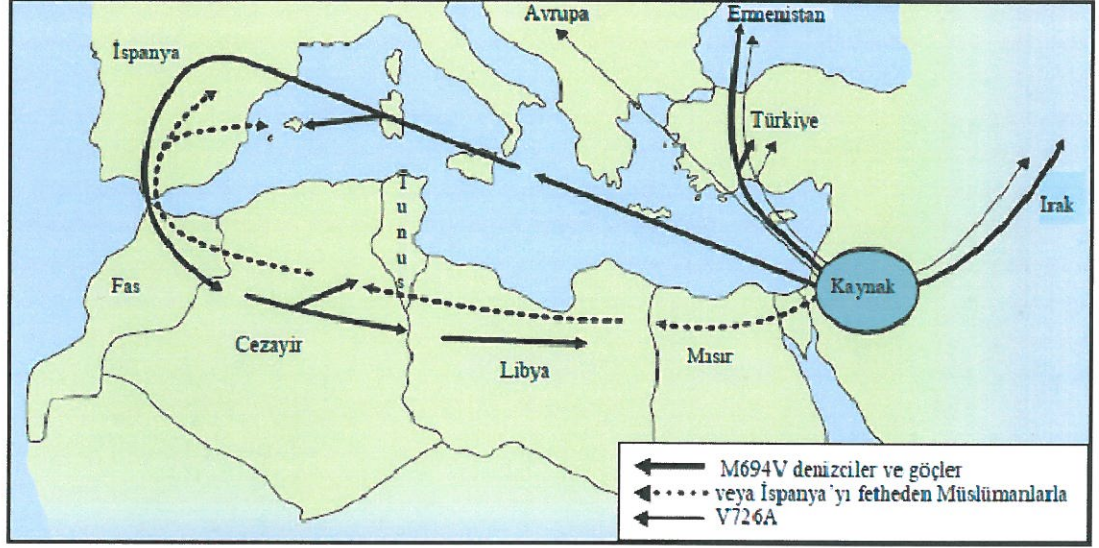
2.1.1. Tarihçe

İlk olarak, 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından 16 yaşındaki Yahudi bir genç kızda tekrarlayan karın ağrısı, ateş ve lökositoz ile paroksizmal seyir gösteren bir hastalık bildirilmiştir (1). Ardından Siegal, kendisinde ve 10 Ashkenazi Yahudisinde benzer klinik tablonun olduğunu tespit etmiş ve bu hastalığı “Benign Paroksizmal Peritonit” adı ile ayrı bir klinik tablo olarak yayımlamıştır (4, 5). “Periyodik hastalık” tanımı ise 1948 de periyodik ateş, benign paroksizmal peritonit, siklik nötropeni ve intermittan artraljiyi içeren bir sendromu tariflemek için kullanılmıştır (6). Bu periyodik hastalığın genetik geçişli olabileceği ve böbrek hastalığına yol açabileceği 1951’de bildirilmiştir. Hastalığın en önemli ve ciddi komplikasyonu amiloidoz olup yine aynı araştırmacılar tarafından bu hastalarda amiloid gelişebileceği bildirilmiştir. Ailesel Akdeniz Ateşi - Familial Mediterranean Fever (FMF) tanımı ilk kez 1958’de Heller ve Sohar tarafından kullanılmış olup bu araştırmacılar 1961’de hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir. Ülkemizde ilk vaka 1946’da “Garip bir Karın Ağrısı Sendromu” adlı makale ile Abrevvaya Marmaralı tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır. Türkiye’de 1959’da Ermeni asıllı olmayan vakalar bildirilmiştir. Kolşisin AAA tedavisinde kullanılacağı ilk kez 1972 de Goldfinger tarafından bildirilmiş (7) olsa da aslında bundan 6 ay önce bir Türk bilim adamı, 14 AAA’lı hastada kolşisin ile tedavi sağlayabildiğini İstanbul Üniversitesi Tıp Bülteninde yayınlamıştır. Ancak bu, dünya literatürüne giremediği için kolşisin ve “Goldfinger” tıp literatüründe birlikte hatırlanmaktadır (8). Hastalıktan sorumlu tutulan MEFV geni ilk olarak iki farklı araştırmacı tarafından 1997’de klonlanmış ve hastalığın patogenezi açısından bu genin bulunması önemli bilgiler elde edilmesine yol açmıştır (9, 10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Prevalansı değişik toplumlarda hatta aynı toplumun farklı gruplarında bile farklılıklar gösteren Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalığının dünya genelinde yaklaşık 150.000 kişiyi etkilediği düşünülmektedir. AAA, özellikle Doğu Akdeniz

Havzasında yaşayan toplumlarda Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler arasında sık görülür ve özellikle yaşanan göçler ile birlikte tüm dünyada bildirilmektedir (11) (Resim 1).



Resim1: AAA'dan sorumlu 2 ana genin yayılımını gösteren harita (1). Bu ilk mutasyonların, Orta Doğu'dan köken aldığı görülmektedir. M694V mutasyonu İspanya ve Kuzey Afrika'ya yayılmış, Orta Doğu'dan denizciler veya İspanya'yı fetheden Müslümanlar yoluyla dağılmıştır. V726A ise Orta Doğu'dan Ermenistan, Türkiye ve Avrupa'ya (Aşkenazi Yahudileri) geçmiştir. Kaynak (1)'den uyarlanmıştır.

Sefardik Yahudiler, 15. Yüzyılda İspanya'ya sürülen ve Kuzey Afrika ve Akdeniz ülkeleri yoluyla dağılan Yahudilerdir. Sefarad uzak anlamına gelen ve İbranice'de İspanya için kullanılan bir terimdir. Orta doğu, başlıca Irak Yahudileri, 2500 yıl önce Babililer tarafından Mezopotamya'dan sürülen Yahudilerin soyundan gelirler (1).

Birçok AAA'lı Türk hasta Orta Anadolu'dan köken alır. Çalışmalar hafif de olsa erkek üstünlüğüne rağmen her iki cinsiyetin eşit oranda etkilendiğini olduğunu göstermektedir.

Hastalık İsrail'de 1/500 oranında görülmekteyken, bu toplumda taşıyıcılık oranı 1/11 dir. Kuzey Afrika Yahudilerinde ise taşıyıcılık 1/6-1/8, hastalık oranı ise 1/256 gibi yüksek oranlardadır (1). Türkiye'deki veriler yapılan çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte hastalığın görülme oranı 1/1000 dolayındadır (12,13). Ankara, Tokat, Kayseri gibi İç Anadolu; Kastamonu, Sinop gibi Batı Karadeniz,

Gümüşhane, Giresun, Bayburt gibi Doğu Karadeniz; Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu bölgesinde daha sık görülmektedir (12). Türkiye'den farklı çalışmalarda farklı yüzdeler bildirilmiştir. Özen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastalık sıklığı 2.3/10.000 olarak bulunurken (13) bir başka çalışmada Orta Anadoludaki Türkler arasında prevalansının 1/395 olduğu bildirilmiştir (14). Hastalığın taşıyıcılık oranları da farklılıklar göstermektedir. Sefardik Yahudiler'de 1/3-1/5, Ermeniler'de 1/3-1/7, Araplar'da 1/5 olduğu bildirilmiştir (14-16). Türkiye'de taşıyıcılık oranları 1/5 olarak bildirilmiştir (17,18). Tokat ilinde yapılan bir saha çalışmasında prevalans 8.3/1000 olarak bulunmuştur (19).

Son zamanlarda Amerika Birleşik Devletlerinde ve Japonya'dan da görüldüğü bildirilmiştir. Dolayısıyla sanılandan daha fazla prevalansı olduğu düşünülmektedir (Resim 3). Farklı populasyonlarda farklı klinik bulgular daha ön plana geçmektedir.



Resim 3: AAA'nin dünyada sık görüldüğü yerleri gösteren dünya haritası. Dairelerin büyüklüğü o ülkelerdeki FMF populasyonunun sıklığı ile doğru orantılıdır. Kırmızı çizgiler, ilk MEFV mutasyonunun göçünü göstermekte (bkz. Resim 1), sarı çizgi, ipek yoluna uyan hattı, kırmızı çizgi ise günümüzdeki göçü göstermektedir (20).

AAA, Orta Doğu dışında Fransa, Almanya, İtalya ve İspanya gibi Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'dan da bildirilmiştir (21).

Değişik populasyonlardaki gerçek sıklığı, uygun epidemiyolojik çalışmalar olmadığından bilinmemektedir. İsrail'deki prevalansı etnik gruplara bağlı olarak 1:1000 olup yaklaşık olarak 10.000 hasta olduğu tahmin edilmektedir. Ermeniler arasında prevalans 1:500 olup yaklaşık olarak 6000 kişinin etkilendiği düşünülmektedir. Ayrıca Ürdün, Lübnan, Suriye, Kuzey Afrika ülkeleri, Yunanistan, Girit adası, Fransa, Almanya, İtalya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde de AAA hastaları vardır. Son yıllarda Japonya'dan da yaklaşık 100 vaka bildirilmiştir (22, 23, 24). Türkiye'deki AAA prevalansı Orta Anadolu'da daha yüksek olup yaklaşık olarak 1:400-1:1000 arasında değişmektedir. 70 milyon nüfus göz önüne alındığında dünyada en fazla görülen yerlerden biri ülkemizdir. Türkiye'de yaklaşık 100.000'den fazla kişinin etkilendiği düşünülmektedir (12, 20, 21).

Taşıyıcılık olan olgularda orak hücreli anemili hastalarda malarya enfeksiyon hastalıklarına karşı olan koruyuculuğa benzer şekilde enfeksiyon hastalıklarına karşı koruyuculuk olduğu da düşünülmüştür (25).

2.1.3. Genetik

Otozomal resesif geçiş gösteren AAA'de sorumlu olan MEFV (Mediterranean FeVer) genindeki mutasyonlardır. MEFV geni pyrin (Marenostirin) adlı proteini kodlar. Bu protein başlıca myeloid hücreler tarafından eksprese edilir. Pyrin, apoptozis ve inflamasyonun regülasyonunu sağlar (26).

2.1.4. Patogenez

Son zamanlara kadar AAA'nin biyokimyasal ve moleküler temeliyle ilgili birçok hipotez öne sürülmüştü ve net bilgiler yoktu. Bunlardan birisi inflamatuvar mediatörlerin biyosentezinde rol oynayan lipokortin proteinlerinin eksikliği ve buna neden olan konjenital bir bozukluk olduğu şeklinde idi. Bir diğeri, kompleman 1q (C1q) esteraz inhibitör eksikliğinden oluşan herediter anjiyoödem gibi inflamatuvar cevabın inhibitör düzenleyicilerinin kalıtsal eksikliği idi. Matzner ve arkadaşları AAA olan hastaların eklem ve periton sıvılarında kompleman-5a (C5a) inhibitör aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir. C5a granüositler için kuvvetli bir kemoatraktanır. C5a inhibitör aktivite azalınca nötrofil kemotaksisinde artma gözlenir (27). Bir başka iddia ise metaraminol infüzyonu sonrası AAA benzeri atak

gelişmesinden dolayı, AAA'nın katekolamin metabolizması ile ilişkili olduğudur. Aslında AAA klinik bulgular (ateş, artrit, serozit) açısından Lupusa çok benzediğinden dolayı otoimmün bir hastalık olabileceği düşünülebilir. Ancak AAA'nde otoantikörler gösterilememiştir. Ayrıca AAA, steroid ve çoğunlukla diğer immunsupresif tedavilere cevapsızdır (1).

Pyrin

Marenostrin adı da verilen bu protein adını Mare Nostrum'dan almaktadır. Bu Latince ifade, Fransızlar tarafından Fransız FMF konsorsiyumunda bahsedilerek Akdeniz anlamında kullanılmış olup "Bizim Deniz" anlamına gelmektedir (1). Uluslararası FMF konsorsiyumu ise bu gen için Yunanca ateş anlamına gelen "pyrin" adını kullanmıştır. MEFV geninde oluşan mutasyonlar bu proteinin fonksiyonunda bozulmaya buna bağlı olarak apoptoz ve inflamasyon üzerindeki düzenlenmenin bozulmasına yol açar. Sonuç, inflamasyonun baskılanamaması, tam tersi minimal uyarılara karşı dahi oluşan artmış inflamasyondur. MEFV genindeki mutasyonlar farklı etnik grup ve ülkelerde farklılık göstermektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Farklı etnik grup ve ülkelerde en sık rastlanılan mutasyonlar (20)

İsrail	
Kuzey Afrika Yahudileri:	M694V, M680I
Irak yahudileri:	V726A, M694V, E148Q, M680I
Aşkenazi Yahudileri:	E148Q, V726A
Orta Doğu	
Araplar:	V726A, M680I, M694V, M694I, E148Q
Türkiye	
Türkler:	M694V, M680I, V726A, E148Q
Ermenistan	
Ermeniler:	M694V, M680I, V726A, E148Q
Japonya	
Japonlar:	M694I, (L110P; E148Q), R761H, E84

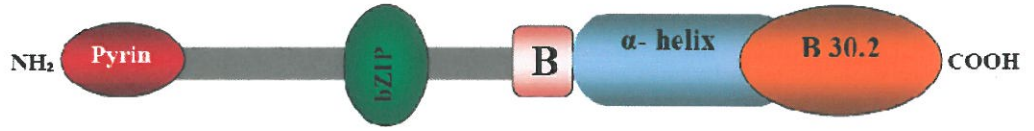
MEFV geni öncelikle periferik lökositlerde ve kolorektal adenokanser hücre dizisinde gözlemlenmiştir (10, 28). MEFV geni AAA'nde oluşan eksudalardaki esas hücre tipi olan nötrofillerde ve ayrıca eosinofil ve monositlerde bulunup, lenfositlerde bulunmamaktadır (29). MEFV geninin monositlerdeki ekspresyonu değişken olup TNF- α , IFN- γ ve lipopolisakkarit gibi bazı proinflamatuvar ajanlar ile artmaktadır (28). MEFV geni ayrıca dendritik hücreler ve sinovyal fibroblastlarca da

eksprese edilir (30). Bu ekspresyon, sinovya, deri ve peritoneal fibroblastlarda IL-1 β tarafından sağlanır ve nötrofillerdekinden daha az miktarlardadır (27).

Pyrinin Yapısı

Pyrin proteini 781 aminoasitten oluşur. Pyrin içinde 5 farklı bölge vardır:

- 1) PYRİN bölgesi
- 2) “bZIP” transkripsiyon faktörü
- 3) “B Box zinc finger” bölgesi
- 4) “ α - helix” bölgesi
- 5) B30.2 (PRYSPRY) domaini (Şekil 1).



Şekil 1. Pyrin'in yapısı (Kaynak (28)'den uyarlanarak resmedilmiştir)

Her bir domain ayrı bir role sahiptir ve protein-protein etkileşimi, sitokin sekresyonu, hücre ölümü, transkripsiyon, sitoskeletal sinyal iletiminin düzenlenmesi gibi farklı roller üstlenir. Pyrin birçok moleküler yolağa katılmakla birlikte, pyrinin immun hücrelerdeki sınırlı ekspresyonu, pyrinin inflamasyonun regülasyonunda başlıca bir role sahip olduğu görüşünü hakim kılmaktadır.

Aslında pyrinin nükleer bir faktör olarak çalışabileceği düşünülmekteydi (10, 31). Diaz ve ark. MEFV geni kopyalarının sinovyal fibroblastlarda eksprese edildiğini ve indüklenebilir olduğunu gösterdiler. Rekombinant pyrin formları ile monositlerdeki doğal pyrin sitoplazmik iken, doğal pyrin sinovyal fibroblastlarda, nötrofillerde ve dendritik hücrelerde nükleerdir (30). Bunun nedeni bilinmemektedir. Son olarak Chae ve ark. tarafından pyrinin Kaspaz-1 tarafından bölündüğü ve N-terminal ayrılmış parçanın nükleusta lokalize olduğu ve nükleer faktör- κ B aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir (32).

N- terminal pyrin ve inflamazom

Pyrinin normal fonksiyonunu ve AAA'nin muhtemel patogenezi anlamak için N-terminal uçtaki PYRIN domaininin anlaşılmasından ileri gelir. Bu yapı çeşitli araştırmacılar tarafından farklı olarak örneğin; Bertin ve Distefano PYRIN (33), Martinon ve ark. PYD (34), Pawlowski ve ark. PAAD (35) ve Staub ve ark. DAPIN

(36) olarak adlandırmıştır. PYRIN domaini, apoptoz ve inflamasyon regülasyonunda görevli olduğu varsayılan 20 den fazla proteinde bulunur. PYRIN domaini, dört üyeli ölüm domaini süperailesinden (death domain fold superfamily: DD superfamily) biridir; death domain (DD), death effector domain (DED) ve caspase- recruitment domain (CARD) (37). Bunlar arasında aminoasit farklılıkları vardır. Üç boyutlu DD süperailesi, aynı yapıdaki protein-protein etkileşimine izin veren 6 alfa-heliks yapıdan oluşur. Aynı kökenli PYRIN-PYRIN etkileşimi ile pyrin, PYRIN domainini içeren diğer proteinlerle etkileşime girebilir. Örneğin adaptör bir protein olan apoptoz ilişkili nokta benzeri protein (apoptosis- associated speck- like protein with a CARD- ASC) ile etkileşime girebilir (38). ASC, N-terminal PYRIN ve C-terminal CARD'dan oluşur ve sitoplazmadaki inflamazom olarak adlandırılan multiprotein komplekslerinde kaspaz-1'in sitoplazmik proteolitik aktivasyonuna aracılık eder. İnflamazomlar proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-18 ve IL-33'ün matürasyonu için esansiyeldir (39).

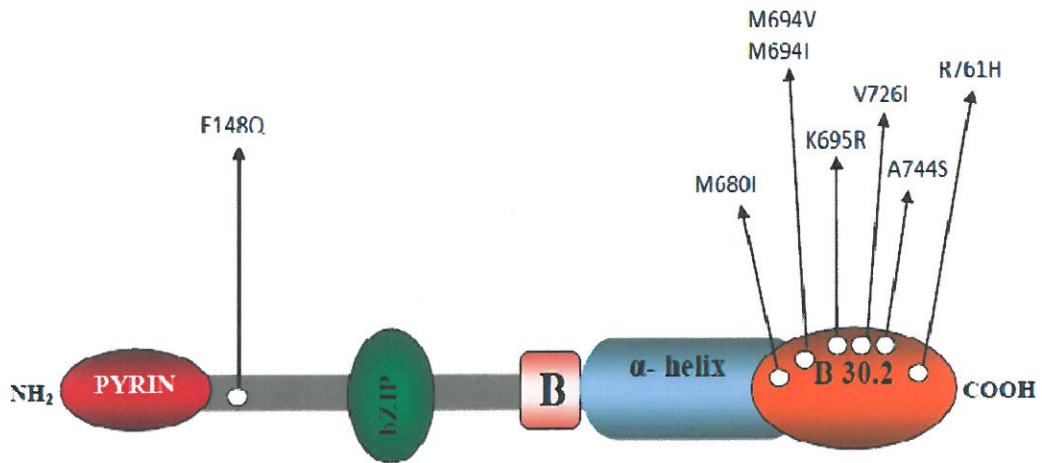
Pyrinin C terminal B30.2 yoluyla IL-1 β 'ın regülasyonu

IL-1 β 'ın regülasyonunda pyrinin rolü aslında hala karışıktır. Ancak günümüzde FMF ile ilgili başlıca mutasyonların C-terminaldeki B30.2 domaininde olduğu kabul edilmektedir (Şekil 2) ve bu bölüm kaspaz-1 aktivasyonunun regülasyonunda pyrinin bir diğer önemli segmentidir. B30.2 domaini değişik fonksiyonlara sahiptir. Pyrinin B30.2 domaini ile kaspaz-1'in katalitik domaini arasında direkt etkileşimi sayesinde pyrin, hem kaspaz-1'in aktif p10 ve p20 katalitik subünitelerine hem de prokaspaz -1'e bağlanır (40). Dahası, B30.2 domaini, pyrinin NLRP1, NLRP2, NLRP3 ve kaspaz-5 gibi inflamazomların ana komponentleriyle ilişki kurmasına aracılık eder (41). Bu etkileşimler Kaspaz- 1 aktivasyonunun ve sonrasında IL-1 β 'ın inhibisyonuyla sonuçlanır. B30.2 domaini, kaspaz- 1' in p10 ve p20 subünitelerine bağlandığından sadece prokaspaz-1' in proteolitik aktivasyonunu değil ayrıca kaspaz-1'in aktif formu p10p20 heterodimer aktivitesini de inhibe eder. Ayrıca B30.2 domaini pro-IL-1 β ile de etkileşir ve bu etkileşim IL-1 β ' nın sekresyonunun blokajına ek katkılar sağlar (41).

MEFV genininde yaklaşık 150 mutasyon tanımlanmıştır. AAA ile ilişkili mutasyonların birçoğu pyrinin C-terminal ucundaki B30.2 domaininde bir araya geldiğinden (Şekil 2) pyrinin B30.2 domaini yoluyla kaspaz-1'in inhibisyonu AAA

patogenezinin moleküler temelini anlaşılmaya önemli ipuçları sağlamıştır. Chae ve ark.'nın yaptığı 2006'daki çalışmasında 3 önemli mutasyona (M680I, M694V ve V726A) sahip olan pyrinin kaspaz-1'e hala bağlanabilir olsa da bu bağlanma derecesinin doğal pirin ile karşılaştırıldığında büyük ölçüde azaldığı görülmüştür (40). Pyrinin IL-1 β üzerine olan inhibitör etkisinin özellikle M680I ve M694V mutant pyrin molekülünün kaspaz-1 ile etkileşiminde zayıfladığı gösterilmiştir. Bu nedenle kaspaz-1 ile mutant pyrinin etkileşimindeki azalma, IL-1 β sekresyonunda pyrinin sağlayacağı inhibitör etkiyi azaltır. Böylece AAA, kontrolsüz kaspaz-1 aktivasyonu ve sonrasında da aşırı IL-1 β sekresyonundan oluşan bir inflamatuvar süreç olarak karşımıza çıkar (28).

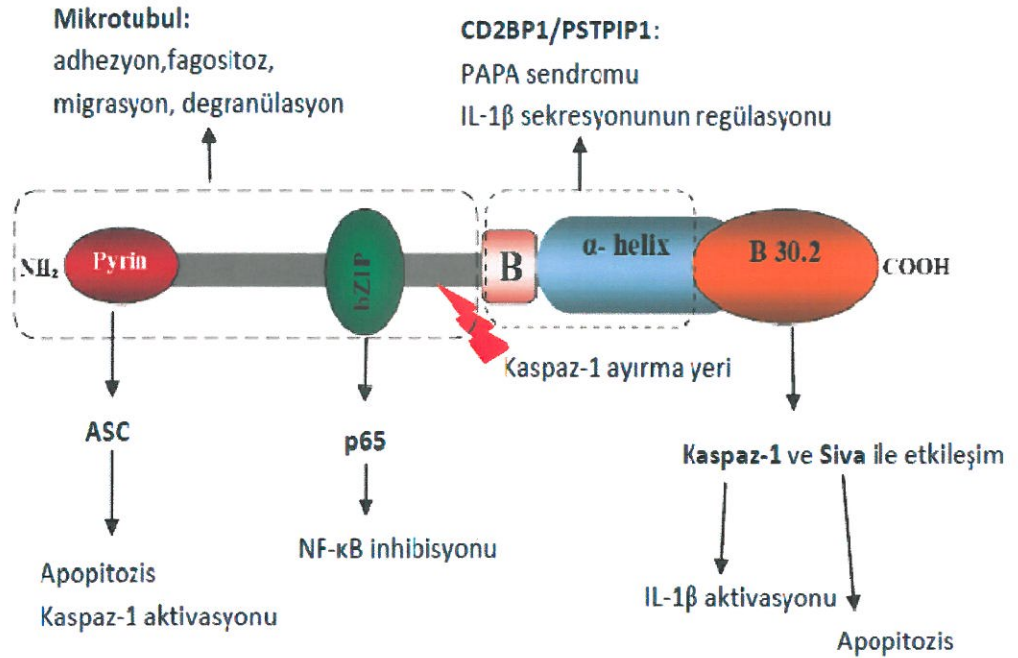
Apoptozda birçok kaspaz gerektiği halde kaspaz-1'in başlıca rolü sitokin ailesinden inflamatuvar IL-1'in proteoliz işlemidir. Pyrinin B30.2 domaininde mutasyon bulunan AAA'li hastalardan elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC- peripheral blood mononuclear cell), pyrin proteininin %70'den fazlası ayrılmış formdadır. Oysa sağlıklı bireylerin PBMC'lerinde pirin çoğunlukla tam uzunluktadır. Bireysel farklılıklara rağmen B30.2 domain mutasyonu olan pyrinin, kaspaz-1 ayrılmasında artmış sensitivitesi B30.2 mutant pyrinin değişik bağlayıcılık ve inhibitör etkisi ya da konformasyonel değişiklik ile açıklanabilir.



Şekil 2: Pyrin molekülündeki mutasyonların yerleri. En fazla mutasyon B30.2 domaininde bulunmaktadır

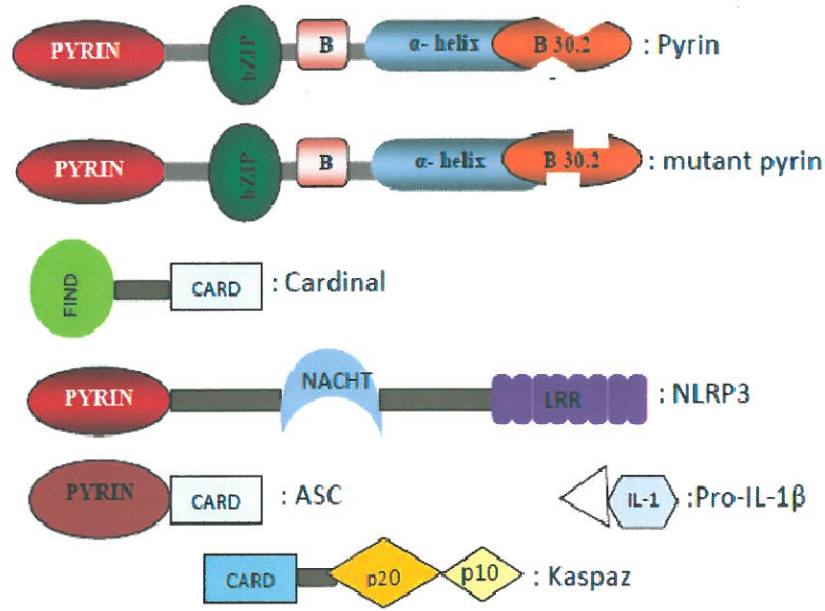
Pyrin proteini sitoplazma içinde mikrotubullerle ilişki içindedir. Bunu sağlayan bölgesi N-terminal uçtaki PYRIN'den B box'a kadar olan kısımdır ve

böylece adhezyon, fagositoz, migrasyon ve degranülasyonda yani inflamasyon ve apoptozda görev alır (Şekil 3). Yine N- terminal uçtaki PYRIN domaini ile ASC proteini ile etkileşime girer böylece apoptoz ve kaspaz-1 aktivasyonunda rol oynar (Şekil 3). ASC' nin amino ucunda PYRIN domaini, karboksi ucunda da CARD (Caspase recruitmen domain) olduğundan yukarıda bahsedilmiştir. Böylelikle PYRIN-PYRIN etkileşimi sağlanır ve pyrindeki PYRIN ile ASC'deki PYRIN etkileşime girer. ASC' nin görevleri; birincisi apoptoz, ikincisi IL- 1 β 'nın işlenmesi ve salgılanması ile ilgili prokaspaz-1'in oluşturulması ve aktivasyonu ve üçüncüsü de inflamatuvar cevabın başlatılmasında ve yayılmasında görevli olan nükleer faktör kapp B (NF- κ -B)' nin aktivasyonudur (42). ASC, prokaspaz-1'e bağlanır, aktifler. Aktif kaspaz-1 de proIL1 β 'dan IL-1 β oluşturur böylece IL-1 β ile inflamasyon oluşur (Bkz Şekil 3- 5).



Şekil 3¹: Pyrin'deki domainler ve işlevleri

¹ Kaynak 28. Chae JJ, Aksentjevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. Br J Haematol 2009;146:467-78.



Şekil 4². Pyrin, mutant pyrin, ASC proteini, Pro-IL-1 β ve Kaspaz'ın şematizasyonu

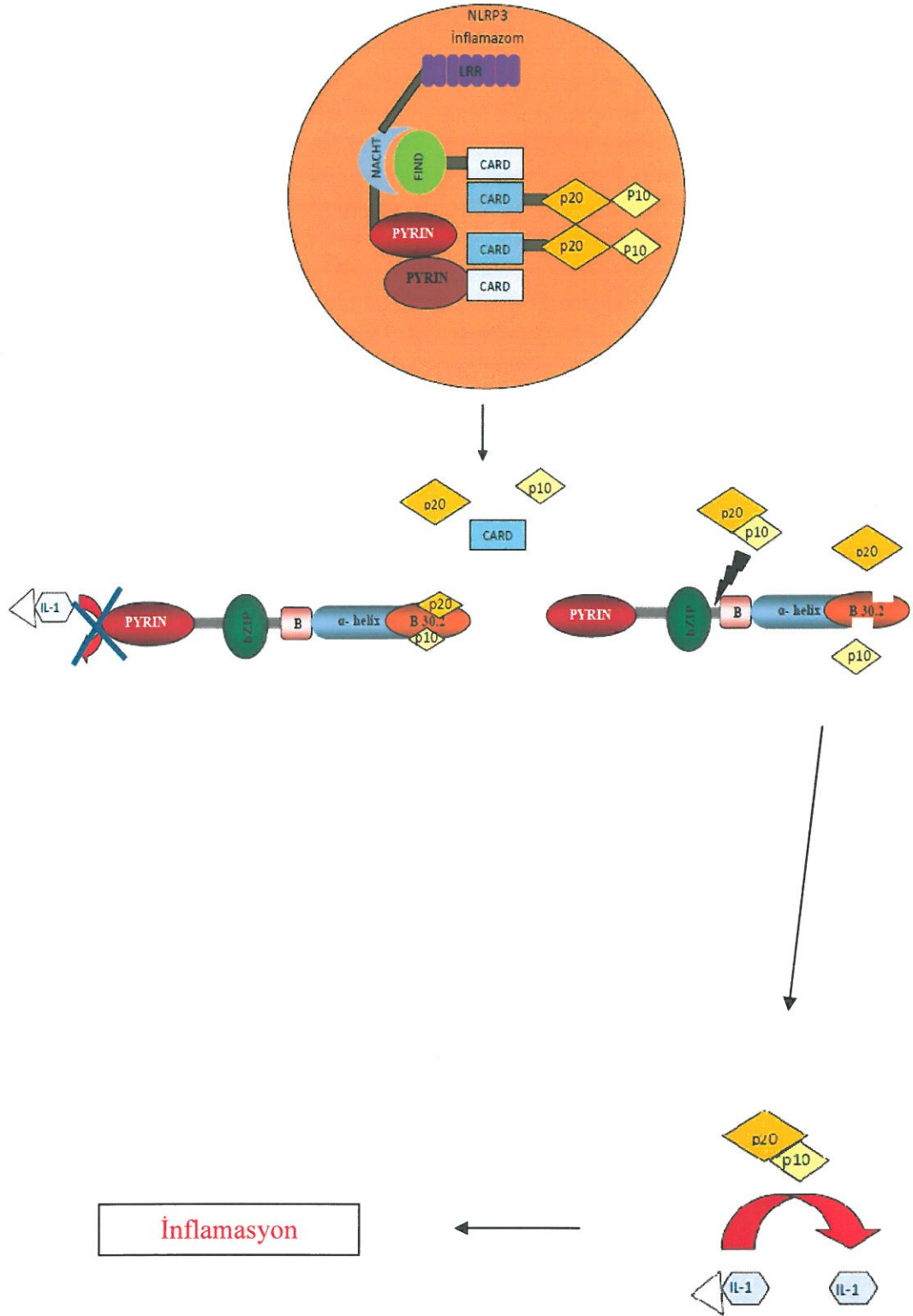
İnflamazomda ASC ile Kaspaz-1 etkileşimi sonucu Kaspaz-1 aktif kaspaz subünitelerine (p10 ve p20) ayrılır. Sonra pirin ile bu aktif kaspaz ürünleri B30.2 domaininde etkileşim sağlayarak pro-IL1-1 β 'nın IL-1 β 'ya dönüşümünü bloke eder ve inflamasyon baskılanır (Bkz. şekil 5 sol taraf). Ancak eğer mutasyon gelişirse pyrinin B30.2 domaini artık aktif kaspaz ürünleri ile etkileşemez ve pirin inflamasyonu baskılayamaz (Bkz. Şekil 5 sağ taraf).

Ayrıca aktif kaspaz subüniteleri birleşip p20p10 heterodimerini oluşturur. Bu heterodimer de hem IL-1 β 'nın IL- 1 β 'ya dönüşümünü sağlar hem de pyrini bZIP domain ve B-box arasından ayırır (Şekil 3) .

Ayrılmış Pyrin ile NF- κ B aktivasyonu

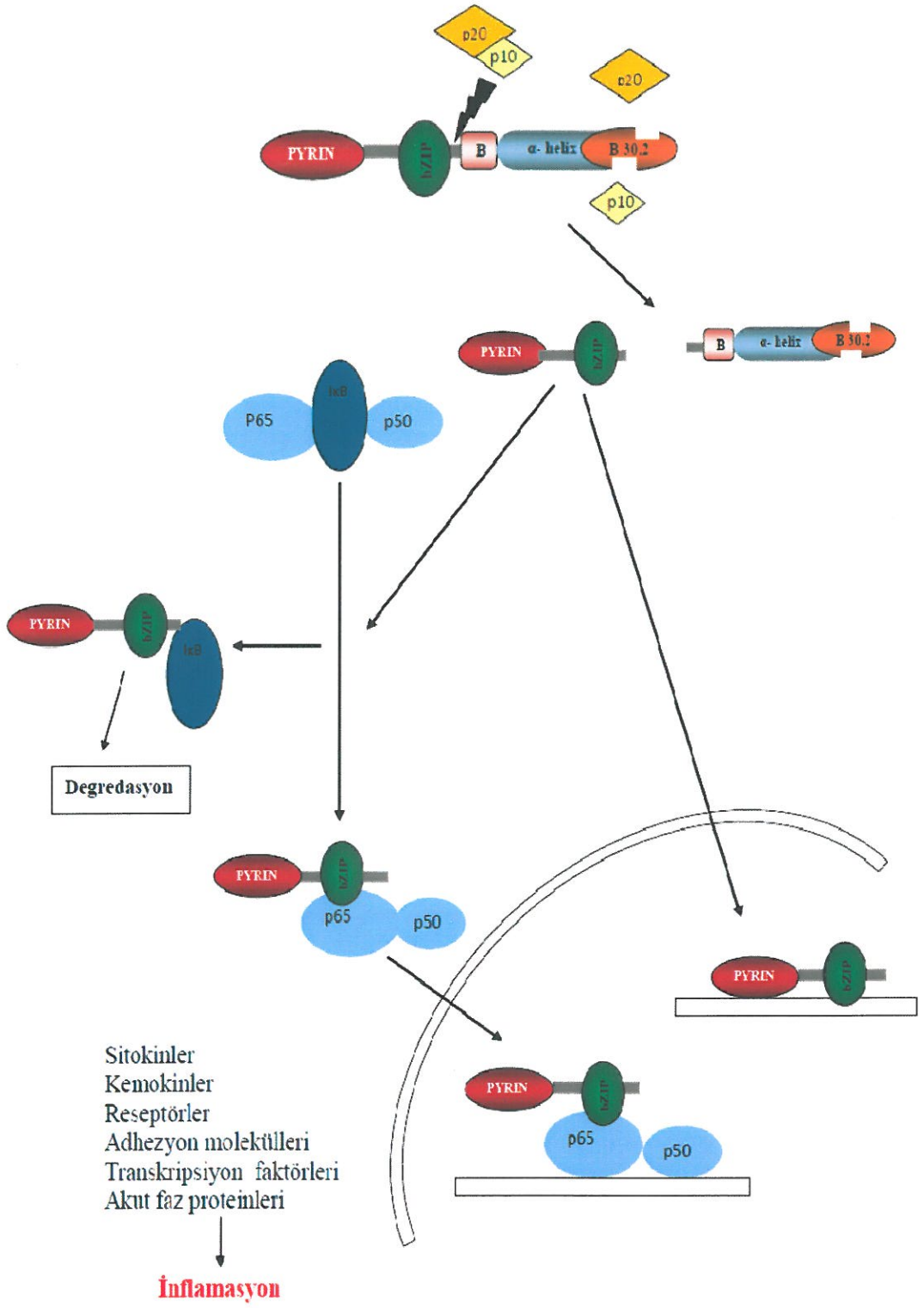
Kaspaz-1, Pyrin molekülünü ayırınca bZIP domaini p65 ile etkileşir (10). Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) p65 ve p50'den oluşan bir heterodimerdir, sitoplazmada I κ B'den sentezlenir ve inaktif halde bulunur. Kaspaz-1 ile ayrılan pyrinin N- terminal ucu I κ B degradasyonuna neden olur. Açığa çıkan p65p50, bZIP domain ile etkileşip inflamatuvar genlerin indüklenmesine neden olur (Şekil 6).

² Kaynak 28. Ibid.



Şekil 5³. AAA patogenezinde mutant pyrin ve inflamasyon

³ Kaynak 28. Ibid.



Şekil 6⁴. Mutant pyrin ve NF-κB etkileşimi ile inflamasyonun tetiklenmesi

⁴ Kaynak 28. Ibid.

2.1.5. Klinik

Ailesel Akdeniz ateşi, ateşin eşlik ettiği bir poliserözit tablosudur ve ataklar halinde seyreder. Tipik bir atağın süresi ortalama olarak 12-96 saat arasında değişir. Genelde aniden başlayan ataklar kendiliğinden de düzelir. İlk atakların başlama yaşı %90 oranında 5-15 yaşlardır. Yaklaşık olarak %80 hastada ilk atağın 20 yaşından önce başladığı belirtilmektedir. Ancak hastalık semptomları her yaşta görülebilir. Atakları neyin başlattığı bilinmemekle birlikte yağlı yiyeceklerle beslenme, soğuğa maruziyet, stres ya da menstrüasyonun atakların başlamasında rol oynadığı gözlemlenmiştir.

Menstrüasyon ve AAA atakları ile ilgili 2 hipotez ileri sürülmüştür. Birincisi menstrüel sikluslar sırasındaki hormonal değişikliklerdir. Bunun için iki dayanak vardır: İlki hormon replasman tedavilerinin intrasellüler adhezyon moleküllerini belirgin oranda azalttığı bir diğeri de östrojenin tubulinin toplanmasını inhibe edebildiğidir. Bu sonucunda östrojen, kolşisinin bağlanma yerlerine analog bağlanmalar yapar. İki bulgu da östrojenin tubuller ve adhezyon molekülleri üzerinde, kolşisine benzer etkileri olduğunu gösterir. Kolşisin hem nötrofil kemotaksisini ve mikrotubul fonksiyonlarını inhibe eder hem de endotelial hücreler ve granüositlerdeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu süprese ederek inflamasyonu baskılar. Menstrüasyon döneminde de östrojen düzeyleri anlamlı olarak azaldığı için koruyucu etki kalkar ve bu dönemde akut ataklar daha sık görülür. Bir diğeri hipotez ise kolşisin ve östrojenin karaciğerde aynı sitokromun (3A4) substratı olmasına dayanır. Menstrüasyon sırasında östrojen düzeyleri azalmış olduğundan kolşisinin metabolize edilmesi için daha fazla enzim vardır ve bu nedenle kolşisinin konsantrasyonu daha çabuk düşer ve koruyucu etkinliği azalır (43). Bunlar spekülatif olsa bile az da olsa AAA hastalığı olan kadınların bir kısmında atakların menstrüasyon dönemlerinde olduğu ya da o dönemde daha şiddetli ataklar yaşadığı bilinmektedir (44).

En fazla görülen semptom karın ağrısı, göğüste plöretik vasıflı ağrı ya da eklem ağrısıdır. Çoğunlukla bu semptomlara ateş eşlik eder. Bazı hastalar ateşin farkına varmayabilir (45). Aynı atakta farklı semptomlar bir arada olabildiği gibi (ateş, peritonit, eklem ağrısı, plöretik göğüs ağrısı) ataklar farklı zamanlarda farklı bir prezentasyonla da kendini gösterebilir (46).

Ataklar çoğunlukla ilk yaşlarda özellikle 5-15 yaşlar arasında başlar. Ortalama olarak %80 vakada ilk atak 20 yaştan öncedir. Aslında her yaşta atakların başlayabileceği bildirilmiş olsa da 40 yaşından sonra ilk atak olarak gelen hastada AAA tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır.

Ataklar arasındaki süre kişiden kişiye farklılık gösterebildiği gibi aynı kişide de düzenli bir periyodiklik göstermez. Kimi zaman ataklar arasındaki süre daha sık iken kimi zaman yıllarla bahsedilebilen uzun periyotlar olabilir, yani tüm otoinflamatuvar durumlarda olduğu gibi düzenli periyodisite yoktur. Yıllarla birlikte giderek atakların sıklığı azalır (47). İlk semptomu erken yaşlarda başlayan bireylerde hastalık daha ciddi seyirli iken, ileri yaşta semptomu başlayanlarda klinik çok daha hafif seyreder (47).

AAA, 2 farklı fenotip ile prezente olur. Fenotip-1 hastalarda hastalık, tipik semptomlarla başlar ki en fazla görülen fenotip budur. Fenotip-2, ilk bulgu olarak amiloidozun görüldüğü tiptir ve çok daha nadirdir. Eskiden homozigot MEFV gen mutasyonlarını taşıyıp asemptomatik olan hastalar fenotip-3 olarak ayrı bir grupta ele alınmaktaydı (12).

Ateş

AAA hastalarında en fazla görülen semptom ateştir. Ateş, 39°C'e kadar varabilmektedir ancak hastalar kolşisin tedavisi almaya başladıktan sonra ataklarında ateş gözlenmeyebilir. Ayrıca bazı hastalar ateşin farkına da varmayabilirler. Bunun tersi de söz konusudur. Bazı hastalarda ateş tek semptomdur ve bu nedenle tanı zorlaşabilmektedir. Ayrıca nedeni bilinmeyen uzamış ateş ayırıcı tanısında hele de hastanın etnik kökeni bakımından anlamlılık varsa hasta AAA açısından araştırılmalıdır. Bu konuda ilginç vaka bildirimleri de mevcuttur. Aslında ataklar halinde gelen ve nispeten kendini sınırlayan bir hastalık olmasına rağmen nadir de olsa uzamış ateşe neden olabilmektedir ve hasta böylesi alışılmadık bir klinik tablo ile karşımıza gelebilmektedir. Bu nedenle nedeni bilinmeyen, uzamış ateş durumunda hasta ayırıcı tanı açısından AAA yönünden de ele alınmalıdır. Bu durumlarda genetik testlerin önemi büyüktür (48). Ateş toplumlar arasında da farklılık göstermektedir. Yahudi ve Ermeni toplumlarında ateş neredeyse %100 oranında bulunurken Türklerde %92 olarak tespit edilmiştir (49).

Karın Ağrısı

Ateşten sonra en fazla sıklıkta görülen semptomdur. Neredeyse %90-95 oranında görülür. Genelde, atakta karın ağrısı ateşten hemen önce başlar ve ateşten sonra düzelir. Belirgin bir yeri yoktur. Tek bir kadrana lokalize olabildiği gibi, hastanın tüm karnına yayılmış olabilir. Ayrıca insanların ağrı eşiği farklı olduğundan tüm karında yaygın müphem ağrıdan akut batını düşündürecek şiddetli ağrıya kadar değişebilir. Fizik muayenede defans, rebound bulunabilir ve bu şekilde akut batını taklit edebilir. Bu nedenle apendektomi yapılan hastalar vardır. Normal popülasyondaki apendektomi oranları %0.9 dolaylarındayken, AAA çalışma grubu tarafından bildirilen AAA hastalarında apendektomi oranı %19'dur (12). Aslında AAA hastalarının karın ağrısı her zaman atak sayılmayabilir. Hatta hastalar apandisit nedeniyle hastaneye başvurabilir ve bu nedenle hastanın ağrısı yanlışlıkla atak ağrısı ile karıştırılabilir. Bu nedenle hastalara elektif şartlarda apendektomi önerenler de vardır. Akut apandisitte lökosit değerleri genellikle çok daha fazla yüksek iken AAA'nin karın ağrısı atağında lökosit sayıları nispeten daha ılımlı yükseklik sergiler (49). Fizik muayenede ayrıca oskültasyonda barsak sesleri azalmış, ayakta direkt batın grafilinde hava-sıvı seviyeleri olabilir. Karın ağrısı döneminde hastalar genellikle kabızlıktan yakınır. Bunun nedeni peritoneal inflamasyonun barsak hareketlerini yavaşlatmasıdır. Ağrı atağı bitince hastalarda hafif bir ishal görülebilir (50).

AAA hastalarında ataklar dışında da karın ağrıları görülür. Bunların nedenleri ataklara bağlı intraabdominal yapışıklıkların neden olduğu intestinal obstrüksiyon, gastrointestinal amiloidoz, infertilite ve AAA ile birlikte görülebilen vaskülitler ve diğer akut batın nedenleridir.

Tüm bunlar dışında hastalarda posterior peritonun etkilenmesi sonucu renal kolik benzeri ya da pelvik inflamatuvar hastalık benzeri ağrılar görülebilir.

Göğüs ağrısı

Göğüs ağrısı karın ağrısından daha az sıklıktadır. Tek taraflı, nefes alıp vermekle artan ve süre olarak karın ağrısından daha uzun süreli bir haftaya kadar uzayabilen bir ağrıdır. Bazen göğüs ağrısı karın ağrısına eşlik eder. Bunun bir nedeni hem peritoneal hem de plevral inflamasyon birlikteliği, bir diğer nedeni de peritoneal inflamasyon sırasında diyafram irritasyonuna bağlı olarak ağrının göğse

yansımasıdır. Göğüs ağrısı eklem ağrılarına eşlik edebilir ve göğüs ağrısı %5 vakada ilk semptom olarak görülebilir. Yaklaşık olarak AAA hastalarının %40'ında göğüs ağrısı gözlenir. Oskültasyonda tutulan tarafta solunum seslerinde azalma, nadiren de plevral frotman duyulabilir. Genellikle çekilen PA akciğer grafileri normaldir ama az da olsa bazı hastalarda tutulan tarafta kostofrenik sinüste küntleşme, plevral effüzyon olabilir. Göğüs ağrısının ilk semptom olarak prezente olduğu olguların amiloidoz gelişimi açısından riskli olduğu bazı çalışmalarda bulunmuştur (51).

Göğüs ağrısının nadir bir sebebi de plevral inflamasyon dışında perikardittir. Neden az görüldüğü bilinmemekle birlikte değişik çalışmalarda perikardit sıklığı % 0.7-1.4 arasında bildirilmiştir (12, 52). Buna rağmen AAA ataklarında rutin ekokardiyografi gereksizdir (52).

Eklem Ağrısı ve Diğer Kas İskelet Sistemi Bulguları

AAA'nde eklem ağrısı, karın ağrısı ve ateşten sonra görülen 3. sıklıktaki semptom olup %25 hastada ilk semptom olabilir ve tüm AAA hastalarının %60-70'inde görülür. Etnik kökenlere göre sıklığı ve eklem bulgularının şiddeti farklılık arzeder. En fazla Yahudilerde görülmekte olup sıklık olarak bunu Türkler ve Araplar izlemektedir. En az eklem bulgusu olan AAA hastaları Ermeni ırkıdan olanlardır (49).

Artrit %50 hastada 10 yaşından önce başlar. Genellikle ani başlayan ateşin ardından çoğunlukla tek bir eklem tutulduğu ve bu eklemde şişlik, hassasiyet, ısı artışı gibi artrit bulgularının görüldüğü klinik bir tablo şeklinde karşımıza çıkar. Diz, kalça, ayak bilekleri gibi büyük eklemlerin tutulduğu artrit, deformite bırakmadan kendiliğinden 24-48 saat içinde geriler. Eklem tutulumu %70 olguda artrit tarzındayken %30 vakada ise artralji tarzındadır. Eğer eklem sıvısı incelenecek olursa sinovyal sıvının steril olduğu, görünümün bulanık ya da pürülan olabildiği, akışkanlığının azaldığı ve büyük oranda nötrofil ihtiva ettiği görülür. Aslında septik artritlen ayırmak zor olabilir. Kültürler negatiftir. Hastaların az bir kısmında (yaklaşık %5.4) artrit uzar ve subakut ve kronik seyir alabilir (53). Bunlarda inflamasyon 2 haftada azalsa da sinovyal effüzyon daha uzun sürer ve ağrı ile hareket kısıtlılığı devam eder.

Ataklarda, aynı eklem tutulabildiği gibi her seferinde farklı eklemler tutulabilir. AAA'nde artrit 3 formda görülebilir (54):

1. Asimetrik, non-dekstrüktif artrit (%75): Bir ya da 2 eklem tutulur ve en çok diz, el ve ayak bilekleri tutulur, sekel bırakmaz, gezici değildir, çoğunlukla alt ekstremitiyi tutar.

2. Sakroileiti de içeren kronik destrüktif artrit: En fazla kalça ve dizler etkilenir. Tekrarlayan ataklardan dolayı kalıcı hasar gelişebilir. Sakroileit oldukça nadirdir (% 0.4)

3. Akut romatizmal ateş benzeri gezici poliartrit

Genellikle 1. form daha sık görülür. Nadiren temporomandibüler ve sternoklaviküler eklem tutulumu olduğu bildirilmiştir (45). Ayak bileğinde oluşan artritlerde %50 oranında ayak sırtında eritem de gözlenir. Poliartiküler tutulum veya uzamış kronik artrit formlarının daha az görüldüğüne değinilmişti. Kronik artritler genelde kalça ve dizlerde görülür. Özellikle kalça artritinde nadiren kalıcı değişiklikler oluşabilir, aseptik nekroz gelişebilir hatta cerrahi tedavi (artroplasti gibi) gerekebilir (55). Kalça artritinde tekrarlanan eklem aspirasyonları cerrahi işlem gerekliliğini azaltabilir.

Artrit dışında hastalarda %30 oranında eklem şişliği, kızarıklık gibi artrit bulguları olmadan artralji görülebilir.

AAA hastalarında çok nadir olsa da sakroiliak eklem tutulumu görülür. Bu seronegatif spondiloartropati tablosunda hemen hemen daima HLA- B27 negatiftir ve lomber omurgalarda tutulum olmadan alt-sırt ağrısı ve boyun ağrısı bulunur (1, 56). Spondiloartropati kolşisin tedavisine cevapsızdır ve genellikle non-steroid antiinflamatuvar ve 2. grup antiromatizmal ilaçlara cevap vermektedir (56).

AAA'de görülen artrit atakları akut romatizmal ateş ile karışabilir. Zira her ikisi de çocukluk çağı hastalıkları olup ateşle seyrederler. Belki de bu grup hastalar uzun süreli ve gereksiz penisilin profilaksisi almışlardır. Bir çalışmada Türkiye'deki akut romatizmal ateş (ARA) sıklığı %0.65 iken AAA hastalarında klinik ve laboratuvar bulguları olarak ARA görülme oranı %5.5 olarak bulunmuş, hatta penisilin profilaksisi bile önerilmiştir (57). Aslında bu kadar sık birliktelik dışında, bulgular açısından AAA hastalarının yanlılıkla ARA tanısı alması da kaçınılmazdır.

Diğer bulgular

Erizipel benzeri eritem, özellikle gençlerde daha sık görülen ve çoğunlukla ayak bileği sırtında lokalize, artrite eşlik eden bir deri lezyonudur (Resim 2).



Resim 2: Erizipel benzeri eritem (Tunca, M., et al., *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study*. Medicine (Baltimore), 2005 den alınmıştır)

AAA hastalarında uzamış febril myalji de oldukça sık görülür. Bu, kollar ve bacaklarda özellikle akşamları artan ağrılarının olduğu ve yaklaşık 6 haftaya kadar uzayabilen bir tablodur. Bir zamanlar bir vaskülit türü olarak sayılmaktaydı (58). Kas enzimleri normaldir, sedimentasyon hızı artmıştır, eklem bulguları yoktur ve elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi normal olarak bulunur. Kolşisin tedavisi alan hastalarda da myaljinin, ilaç yan etkisine bağlı olarak görülebileceği ancak bunun AAA atağına bağlı uzamış febril myaljiden farklı olarak steroide cevaplı olduğu unutulmamalıdır.

AAA hastalarının bir kısmında splenomegali görülmektedir (%30-50). Bunun önceleri amiloidozla ilişkili olduğu düşünülmekteydi. Ancak splenomegalisi olan hastalarda amiloid birikimi rektal biyopsilerde gösterilememiştir bu da splenomegalinin amiloid birikiminden kaynaklanmadığını düşündürmüştür (1). Splenomegali aslında sürekli inflamasyonun bir göstergesi sayılabilir.

AAA hastalarının oldukça az bir kısmında skrotal inflamasyon, testis torsiyonuna benzer bir klinik görülebilir. Hatta çocukluk döneminde hastalar ilk olarak bu bulguyla gelebilir. Zaten görülmesi en çok çocukluk ve erken erişkin dönemindedir. Ultrasonografi (USG) ve doppler USG yardımıyla olası patolojiler ekarte edilebilir. Ancak hastalarda tekrarlayan inflamasyonlar varsa bu ilerleyen dönemlerde hidrosele, adhezyona, kan damarlarında strongülasyon nedeniyle orşiektomiye neden olabilir. Bu tür vakalar bildirilmiştir (59-61).

Hastalarda nörolojik tutulum nadir de olsa görülebilir. Bazı hastalarda ataklara eşlik eden baş ağrısı olabilir. Tekrarlayan, sekel bırakmayan, aseptik menenjit atakları bildirilmiştir (62). Nadiren epileptik nöbetler görülür ve elektroensefalogram (EEG) anormallikleri saptanabilir (63). Ayrıca optik nörit, amiloid oftalmoplejisi ve pseudotümör serebri de görülebilir. Literatürde multipl skleroz (MS) ile birlikte görüldüğünü gösteren vaka bildirimleri vardır (64).

AAA hastalarında alerjik rinit veya astım gibi hastalık oranları düşüktür (65). Bu, Th2 cevabının azalmasına bağlanmaktadır.

Değişik toplumlarda hastalar farklı bir klinik ile gelebilirler. Değişik toplumlardaki klinik bulguların görülme yüzdesi Tablo 2’de verilmiştir (12).

Tablo 2. Ailesel Akdeniz Ateşi Semptomlarının Farklı Etnik Gruplardaki sıklığı

	Yahudiler (n: 470)%	Araplar (n:192)%	Türkler (n: 2838)%	Ermeniler (n:215) %
Ateş	100	100	92.5	100
Peritonit	95	82	93.7	96
Plörit	40	43	31.2	87
Artrit	77	37	47.4	37
Erizipel benzeri döküntü	46	3	20.9	8

Vaskülit

Vaskülit tablosu ile AAA atağı, klinik ve laboratuvar bulguları açısından birbirine benzerlik gösterir ve vaskülitler AAA hastalarında sık görülür. Dolayısıyla hem ayırıcı tanı açısından AAA’da vaskülitler düşünülmesi, hem de birlikteliği unutulmamalıdır. Özellikle erken çocukluk döneminde Henoch-Schönlein purpurasıyla (HSP) hasta prezente olabilir, ya da AAA’lı bir hastada yüksek ateş, palpabl purpura, hematüri vs. varsa akla gelmelidir. Cilt biyopsilerinde, IgA görülen lökositoklastik vaskülit ile doğrulanmalıdır. HSP, en fazla AAA hastalarında görülür ve sıklığı %5-7 dolayındadır. Bir diğer vaskülit poliarteritis nodosadır (PAN) . AAA ile birlikte %1 oranında görülür. Çocukluk çağında PAN tanısı konulduysa hasta AAA açısından mutlaka sorgulanmalıdır. Çoğunlukla AAA kliniği yanısıra deri lezyonları, myalji, hipertansiyon, nefrit gelişirse PAN’dan şüphelenilir. Yine özellikle bu yaş grubunda perirenal hematoma, santral sinir sistemi bulguları ön planda ise PAN tanısı önem arz eder. Farklı olarak Hepatit B antijeni her zaman pozitif değildir. Orta ve küçük arterlerin tutulumu görülür, myalji ve deri altı

nodülleri daha sık görülür ve hastaların yaşı klasik PAN'a göre küçüktür. Arkuat arterlerin anevrizmalarına bağlı kanama ve perirenal hematoma görülmesi sıktır. Aslında bu komplikasyon izole PAN'da nadir iken AAA-PAN birlikteliği olan hastaların neredeyse yarısında görülmektedir (66). PAN ile birlikte AAA hastalarında ani gelişen hipotansiyon durumunda perirenal hematoma şüphelenilmelidir (67). Neden AAA hastalarında PAN ve HSP'ın sık görüldüğü bilinmemekle birlikte bir ara dolaşan immün kompleksler suçlanmıştır (68).

Geniş bir seriyle yapılan bir çalışmada 4000 AAA hastasının 16'ında Behçet hastalığı görüldüğü ve hastalığın sık görüldüğü Japon toplumundaki insidansından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4/1000'e karşılık 1/10000) (69). Ben-Cherit ve ark. 2002'de yaptıkları bir çalışmada Behçet hastalığı olan bireylerde MEFV gen mutasyonu olabileceğini, bu mutasyonun varlığının veya yokluğunun Behçet hastalığının seyrini etkilemeyeceği ve her iki hastalığın iki ayrı antite olduğunu vurgulamışlardır (70). Atagündüz ve ark.'nın 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada vasküler komplikasyonları olan Behçet hastalarında AAA gen mutasyonlarını sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (71).

2.1.6. Amiloidoz

Amiloidoz, AAA hastalığının en çok korkulan komplikasyonudur. Ataklarda ve hatta atak aralarında da devam eden inflamasyon vücutta amiloid artışına ve amiloidin birçok organda birikimine neden olur. Amiloid, karaciğer tarafından üretilen ve inflamatuvar bir akut faz reaktantı olan SAA'nın yıkım ürünüdür. AAA'nde amiloid en fazla böbreklerde birikir (1). Böbreklerde amiloid birikimi sonucu meydana gelen son dönem böbrek yetmezliği hastalığın en önemli ve mortalite nedeni olan komplikasyonudur. Amiloid birikimi, ülkemizde tüberkülozdan sonra en fazla AAA'ne bağlı olarak gelişmektedir. (72). Kolşisin uzun süreyle ve düzenli kullanımıyla amiloidoz önlenmektedir (73)

Amiloidozun birçok çeşidinin olmasına rağmen ağırlıklı olarak AA ve AL tipi amiloidozlar görülür. AAA'nde sekonder amiloidoz görülüp en çok AA tipi amiloid birikimi olur. Amiloidoz AAA hastalarında birçok organda birikir. Gastrointestinal sistem tutulumu olup malabsorbsiyona yol açabilir. Tiroid bezi tutulup hipotiroidiye ve guatra neden olabilir (74). Kalpteki birikim, kalp yetmezliğine ve ileti defektlerine yol açabilir. Hatta nedeni bilinmeyen kalp yetmezliği olan bir olguda myokard

biyopsisinde amiloidoz saptanıp etnik köken olarak AAA olabileceği tahmin edilen bir hastanın, daha önceden AAA benzeri kliniğe de sahip olduğu görülmüş ve hastanın gen mutasyonu çalışıldığında M694V homozigot bulunarak AAA tanısı konulmuş vakalar bildirilmiştir (48). Böbrekte tutulum olmaksızın kardiyak amiloidoz ile prezente olan vakalar da bildirilmiştir. Bunlar dışında karaciğer, dalak, testislerde ve adrenalde de birikim görülür. Genellikle amilod birikimi olan vakalar hipotansif olup, son dönem böbrek yetmezliği gelişen olgularda nadiren hipertansiyon görülmektedir (72). Hipotansiyonun nedeni adrenalde amiloid birikimine bağlı aldosteron eksikliğidir.

En önemli birikim yeri böbrekler olup hastalarda önce proteinüri sonrasında nefrotik sendrom, üremi ve son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Amiloidoz birikimi artık kolşisin tedavisinin daha yaygın kullanılır olması ve hastalara erken tanı konulabilmesinden ötürü giderek azalmıştır. Genellikle amiloidoz genç yaşta (40 yaş altında) gerçekleşir. Türk popülasyonunda geç başlayan AAA vakalarında amiloidoz insidansı düşük olmakla birlikte Türk FMF Çalışma Grubu'nun verilerine göre 40 yaşından sonra tanı konulmuş olan 18 hastanın 5'inde amiloidoz gelişmiş olması aslında, AAA tanısının konulduğu yaşın önemi olmaksızın, hastalara amiloidoz gelişimini önlemek için tedavi verilmesi gerekliliğini göstermiştir (12). Zira subklinik inflamasyon ataksız dönemlerde de sürmektedir. Amiloidoz, özellikle Kuzey Afrika kökenli Yahudilerde ve Türklerde daha sık, Amerika'da yaşayan Yahudilerde daha az görülürken, Irak Yahudilerinde nadirdir.

Türk FMF Çalışma Grubunun verilerine göre, amiloidoz gelişiminde ailede amiloidoz öyküsü, hastalık tanısında gecikme ve tanı konulan yaşın ileri yaş olması anlamlı iken, ailede AAA'lı hasta varlığı, semptomların başlangıç yaşı ya da cinsiyet anlamlı farklılık nedeni değildir (12). Yine aynı grubun verilerine göre Türklerde AAA hastalarında amiloidoz %12.9 oranında rapor edilmiştir. Ancak 1997'de yapılan bir diğer çalışmada pediatrik yaş grubunda erkek cinsiyet, amiloidoz için aile öyküsünün varlığı, akrabalık, artrit, persistan mikroalbuminüri ve β_2 -mikroalbuminürinin amiloidoz için predispozan ve prediktif bir faktör olduğu gösterilmişti (73). 2003'lerde Gershoni-Baruch ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucunda erkek cinsiyet, artrit mevcudiyeti ve M694V homozigot olma yüksek amiloidoz gelişimi ile ilgili bulunmuştur (76). Yine başka bir çalışma amiloidoz ile

artrit, erizipel benzeri eritem, göğüs ağrısı birlikteliğinin ve hastalık başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin uzunluğu ile korele olduğunu göstermiştir (51). Artık kolşisin kullanımıyla önceleri %60 oranında olan amiloidoz gelişimi %2-3'lere gerilemiştir (73). AAA semptomlarının şiddeti ya da sıklığı amiloidoz gelişimini etkilememekte, amiloidoz bunlardan bağımsız olarak görülmektedir (1). Fenotip-2 hastalarda yukarıda da değinildiği gibi amiloidoz ilk semptomdur. Neyse ki bu fenotip oldukça az görülmektedir.

Genetik-fenotip ilişkisinde M694V homozigot hastalarda amiloidoz gelişiminin fazla olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (77), herhangi anlamlı bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (12, 78). Aslında genetik dışı diğer çevresel faktörlerin de amiloidoz gelişiminde katkıları olduğu düşünülmektedir (12). 2007'de yapılan 14 ülkeyi içeren geniş ölçekli bir çalışmada yaşanan yerin de amiloidoz gelişiminde katkısı olduğu gösterilmiştir (79). Son zamanlarda bazı araştırmacılar tarafından erken dönemde ve çevresel etkenlerin ön planda olduğu, amiloidoz gelişimi üzerinde, çocukluk çağında sık geçirilen enfeksiyonların da rolünün olabileceğine dikkat çekilmiştir (80). Tüm bunlar belki de 1974'de Amerika Birleşik Devletlerinde yaşayan Ermeniler'de amiloidoz görülme insidansının Ermenistan'da yaşayanlardakinden daha az olması gözlemine dayanmaktadır.

Amiloidoz tanısında renal, rektal ya da gingiva biyopsisi kullanılmaktadır. Rektal biyopsi %73 olguda pozitif, kemik iliği biyopsisi %50, gingiva mukoza biyopsisi %40-46 pozitifdir (81). Subkutanöz yağ dokunun biyopsisinin amiloidoz değerlendirilmesinde yeterli olmadığı ve burada gösterilmemesinin amiloidoz varlığını reddettirmediği düşünülmektedir. Transdermal böbrek biyopsisinin sensitivitesinin %100'e yakın olduğu, ancak deneyimli ellerde bu oranın yüksek olduğuna dair yayınlar da vardır (81, 82).

Preklinik, proteinürik, nefrotik ve üremik olmak üzere amiloidozun böbrek tutulumu 4 döneme ayrılabilir. Eğer AAA olan hastada nefritik bir idrar sedimenti olmadan sürekli proteinüri varsa amiloidoz akla gelmelidir. Amiloidoz gelişmesinden KBY dönemine kadar geçen süre fenotip-1'de ortalama 4.8 yıl, fenotip-2'de 3 yıldır.

Amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği gelişen olgulara böbrek transplantasyonu yapılması mümkündür. Ancak yeni alınan böbrekte amiloidoz gelişimini önlemek

amacıyla uygun dozda ve sürekli kolşisin tedavisi zorunludur. Nadiren de AAA hastalarında amiloidoz dışı böbrek patolojileri görülür (12).

2.1.7. Laboratuvar

Birçok laboratuvar testi olmasına rağmen AAA'e özgü sayılabilecek bir laboratuvar değeri de yoktur. Zaten klinik bulgular da diğer birçok hastalıkta görülebileceğinden tanıda zorluklarla karşılaşılabilir. En belirgin olan, atak sırasında inflamatuvar belirteçlerde aşırı yükselme olması ve atak sonrası bu değerlerin normale inmesidir. Her atakta özellikle de kolşisin kullanan bir hasta ise artış gözlenmeyebilir.

Atak sırasında yükselen inflamatuvar belirteçlerden C reaktif protein (CRP), sedimantasyon, fibrinojen, faktör VIII, α_2 globulin, α_1 globulin, β globulin, lökosit düzeyinde artış görülür. Bu bir akut faz cevabıdır aslında. Ancak bazı akut faz reaktanlarında değişiklik olmayabilir. Örneğin albümin düzeyi düşmez çünkü albüminin yaklaşık 20 gün olan yarı ömrü, 12-96 saat süreli atak süresinden uzundur. Ferritin de pozitif bir akut faz reaktanıdır, ancak AAA'de ataklarda ferritin yüksekliği olmaz. Ferritin, hepatositlerden IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın indüklemesiyle sentezlenir. Atak döneminde IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerinde belirgin bir artış olmadığından ferritin yükselmemektedir (83).

Bu noktada AAA'nde sitokinlere kısaca değinmek yerinde olacaktır. AAA'nde sitokinler arasında en fazla yükselen sitokin IL-6'dır. Birçok çalışmada arttığı gösterilen sitokin IL-6, AAA için major sitokindir ve ataklar sırasında yükselirken IL-1 ve TNF- α 'yı baskılamaktadır. Ayrıca IL-8 düzeyleri de yüksektir. Ayrıca son zamanlarda AAA'nin Th1 aracılı bir immün cevap sergilediğine dair yayınlar da vardır (84). Aynı zamanda supresör T hücre fonksiyon bozukluğu da söz konusudur (85). Tüm bunların kolşisin tedavisiyle düzeldiği de gösterilmiştir (85).

Bir diğer önemli laboratuvar parametresi atak döneminde çok daha fazla olmakla birlikte AAA hastalarında yükselen SAA'dır. SAA düzeyinin yükselmesi amiloidoza yol açması bakımından önemlidir.

AAA hastalarının 24 saatlik idrarda proteinürisinin olması amiloidozu düşündürür. Amiloidoz varlığını doğrulamak için biyopsi yapılır. Böbrek, rektum, gingiva biyopsileri söz konusu olmakla birlikte böbrek biyopsisinin sensitivitesi daha

yüksektir. Biyopsi materyalinde Kongo kırmızısı ile çift kırılabilirlik görülür. Biyopsinin negatif geldiği olgularda ülkemizde henüz olmayan, oldukça pahalı ancak amiloidoz için oldukça değerli kabul edilen yöntem, I¹²³ işaretli serum amiloid P (SAP) sintigrafisidir. Bu yöntemle amiloidozun doku ve organlardaki dağılımını göstermek mümkündür (86).

Aslında laboratuvar olarak metaraminol provakasyon testi sensitivite ve spesifitesi çok yüksek olmasına rağmen atak oluşturabileceği için tehlikeli olduğundan kullanılmamaktadır

2.1.8. Tanı

AAA tanısı, atak sırasındaki klinik bulgularla birlikte laboratuvar verilerinin doğru yorumlanması ve şüphelenmekle konulur. Dolayısıyla hastanın öyküsü çok önemlidir. Tipik atakla gelen bir hastada atak sırasında değerlendirilen ve yükselmiş olan inflamatuvar belirteçlerin atak sonrasında normale dönmesi, ataklarda kolşisine cevap alınması ve aile öyküsü pozitifliği tanıyı destekler. Klinik olarak AAA düşünülen bir hastada hastalık lehine yorumlanan laboratuvar verileri varsa kolşisin tedavisine başlanır ve 3-6 ay takip edilir. Bu dönemde hastanın ataklarındaki sıklık ve/veya şiddet azalmışsa ya da ataklar tamamen kaybolmuşsa tanı AAA lehinedir (1).

Çoğunlukla genetik testler tanı aracı olarak kullanılmaz ancak eğer vakada şüphede kalınmışsa atipik kliniği olan hastada bunların pozitif bulunması tanıyı kesinleştirir. Zira tipik kliniği olan bir hastada genetik testlerin negatif olması da tanıyı reddettirmez. Çünkü hastaların %5-10 kadarında genetik testler negatiftir.

AAA kliniği tipik ise hastanın bakılan genetik tanısı ne olursa olsun tedaviye devam edilir. Eğer klinik şüpheli ise ve genetik tanıda homozigot pozitiflik varsa yine kesin tanı doğrulanmış olur ve hastanın tedavisine devam edilir. Heterozigot pozitiflik varsa veya negatif ise takip yapılabilir. Eğer hastanın kliniği AAA'ne uymuyor ancak homozigot pozitiflik varsa (özellikle M694V için) tedavi başlanması önerilmektedir ya da klinik ve proteinüri takibi yapılabilir. Tedavi, fenotip-2 şeklinde olabilecek amiloidoz gelişimini önlemek için önerilmektedir. Son durumda yani hastanın kliniği AAA'ne uymuyor ve heterozigot gen pozitifliği varsa taşıyıcı kabul edilir, gen negatifliği varsa AAA hastası değildir. Taşıyıcılık durumunda M694V söz

konusuysa tedavi önerilmekte olup diğer genlerdeki taşıyıcılık durumlarında takip edilir (Şekil 7).

Anlaşıldığı üzere AAA tanısı hemen hemen neredeyse tamamen klinik verilere dayanarak konulur. Bu nedenle bir takım araştırmacılar tarafından tanı kriterleri önerilmiştir. AAA için ilk tanı kriteri 1967’de Sohar ve ark. tarafından önerilmiştir:

1. Çeşitli aralıklarla tekrarlayan kısa süreli ateş atakları
 2. Ateşe eşlik eden karın, göğüs ve eklem ağrısı ve deri lezyonu
 3. İn-vivo veya postmortem bu tabloyu açıklayacak başka bir tablonun yokluğu
 4. Sistemik heredofamilyal amiloidoz kliniği ve SAA protein varlığı
 5. Otozomal resesif kalıtım paterni
 6. Akdeniz ülkelerinden, özellikle Sefardik Yahudi ve Ermeni halkından olma
- Sonrasında Dilşen ve arkadaşları 1990’da AAA için Tanı kriterleri oluşturmuştur (Tablo 3):

Tablo 3. Dilşen ve ark.’nın önerdiği AAA tanı kriterleri

Atak komponentleri	Diğer özellikler
1. Ateş	1. AA tipi amiloidoz
2. Karın Ağrısı	2. Kolşisine iyi yanıt
3. Plöritik ağrı	3. AAA için pozitif aile öyküsü
4. Periferik artrit	

Ardından 1995’de Tel-Hashomer kriterleri gündeme gelmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Tel- Hashomer tanı kriterleri

Major Kriterler

1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
3. Sürekli kolşisin tedavisine olumlu yanıt

Minör kriterler

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

Kesin tanı: 2 major ya da 1 major + 2 minör kriter

Muhtemel tanı: 1 major + 1 minör kriter

Bunların ardından daha önceleri Heller ve ark. tarafından önerilen kriterler gözden geçirilip Livneh kriterleri olarak ortaya konulmuştur (Tablo 5)

Tablo 5. Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri (1997) (87)

Majör Kriterler

Tipik Atak

1. Peritonit (jeneralize)
2. Plevrit (unilateral) veya perikardit
3. Monoartrit (Kalça, diz, ayak bileği)
4. Ateş

Minör kriterler

Aşağıdaki 1-3 arasındakilerden en az birinin atipik atağı

1. Karın
2. Göğüs
3. Eklem
4. Egzersiz sonrası bacak ağrısı
5. Kolşisine olumlu yanıt

Destekleyici Kriterler

1. Ailede AAA öyküsü olması
2. Uygun etnik köken
3. Semptomların 20 yaşından önce başlaması
4. Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar şiddetli olması*
5. Atakların kendiliğinden gerilemesi*
6. Ataklar arasında semptomsuz ara dönemler olması*
7. Geçici inflamatuvar cevap (lökositoz, sedimantasyon, SAA ve/ veya fibrinojen düzeylerinin bir veya birkaçında artışı)*
8. Epizodik proteinüri ve/ veya hematüri
9. Laparatominin patolojik olmaması veya normal apendiksin alınmış olması
10. Ebeveynlerin akraba olması
(*4- 7 atak özellikleridir)

Tanı için; ≥ 1 major kriter

≥ 2 minör kriter

1 major kriter + ≥ 5 destekleyici kriter

1 minör kriter + ilk 5 destekleyici kriterden 4' ünün bulunması

Tipik Atak: Atağın en az 3 kez tekrarlaması, rektal ateşin 38° C üzerinde olması ve 12- 72 saat sürmesi

İnkomplet atak: Aşağıdaki özellikler açısından 1 veya 2 sinde farklılık olması

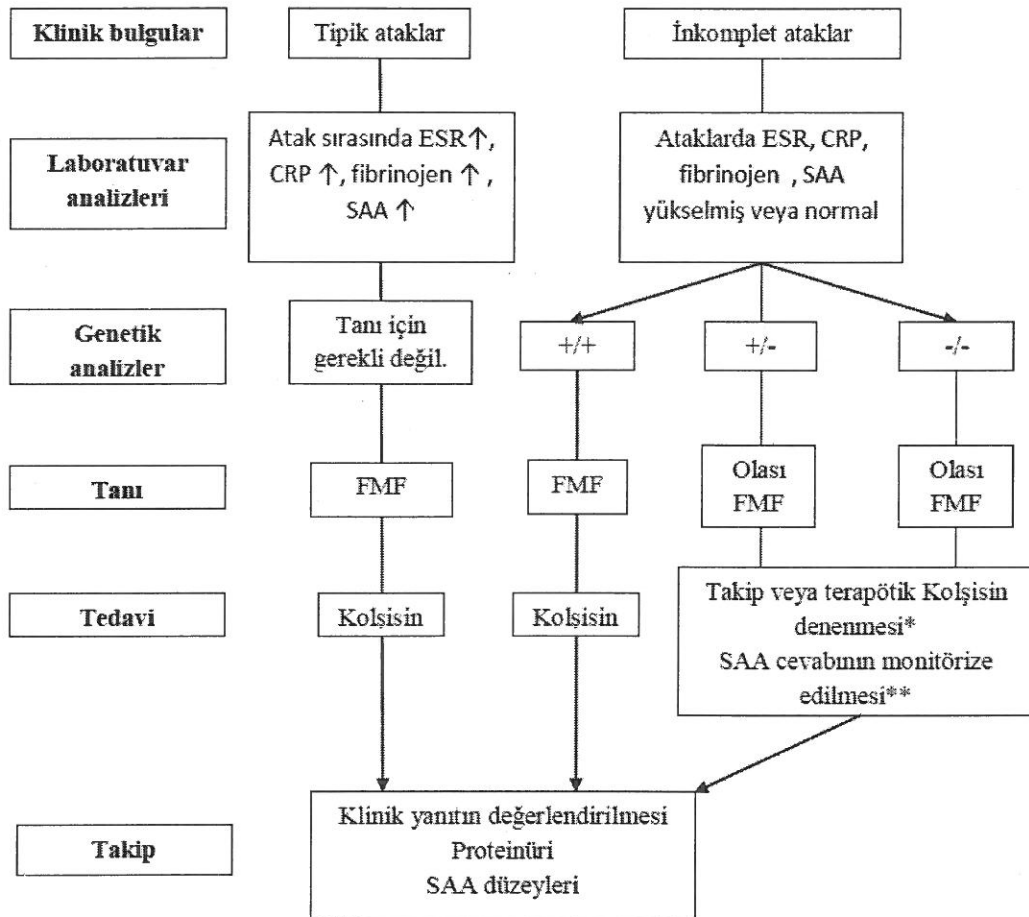
1. Ateşin olmaması (38° C' in altında olması)
2. Tipik atak süresinden uzun ya da kısa olması (6 saatten kısa, 1 haftadan uzun olmaması gerekli)
3. Karın ağrısı sırasında peritonit bulgularının olmaması
4. Lokalize karın ağrısı
5. Tipik eklemler dışında eklem tutulumu

NOT: Ne tipik ne de atipik ataklara uymayanlar atak olarak kabul edilmez.

Uluslararası FMF ve Hereditör İnflamatuvar Hastalıklar Kongresinde önerilen AAA için tanılamada klinik tanıda sadece 2 kriter vardır. Spesifite ve sensitivitesi % 90'dır:

1. Rekürrent kısa inflamatuvar ataklar
2. Semptomların kolşisin tedavisine cevap vermesi

2007'de Lidar ve Livneh kullanımı birçok açıdan kolaylık sağlayan diagnostik bir algoritm geliştirmişlerdir (26) (Şekil 7).



Şekil 7. AAA'nde Tanısal Algoritm

*Terapötik kolşisin denenmesi: Hastanın kolşisine cevabının değerlendirilmesi. Eğer atak devam ederse kolşisin dozu yavaşça 2 mg/gün'e artırılır. Eğer atak düzülürse kolşisin kesilir. Atakların tekrar ortaya çıkması tanıyı doğrular

** Remisyonda ve kolşisin cevabı sırasındaki SAA düzeyi

Yine aynı ekip tarafından “Hastalık Ağırılık Skoru” da geliştirilmiştir (26) (Tablo 6). Burada iki ayrı grup hasta için ölçeklendirme yapılmıştır. Kolşisin kullanmayan hastalar ve kolşisinle tedavi edilenlerin ayrı ayrı ciddi, orta ve hafif hastalığa sahip oldukları bu skala ile aydınlatılır.

Tablo 6. AAA Hastalık Ağırılık skoru

Subgrup	Ağırılık	Bulguların sayısı	Bulgular
Henüz kolşisin tedavisi almayanlar ya da kolşisine cevapsız hastalar	Ciddi	≥ 2	1. Her ay 2 ve daha fazla atak 2. Atakların % 25’inde birden fazla tutulum yeri 3. Hastalık seyri sırasında ikiden fazla tutulum yeri
	Orta	≥ 1	1. Yılda 18-24 atak 2. Birçok atakta atak süresinin 4 günden fazla sürmesi
	Hafif		Ciddi ya da orta dereceli hastalık bulguları yok
Optimal kolşisin tedavisi alan hastalar*	Ciddi	≥ 3	1. Atakların %25’den fazlasında birden fazla tutulum yeri 2. Hastalık seyri boyunca ikiden fazla tutulum yeri
	Orta	2	3. Günde 2 mg.’dan fazla kolşisin kullanımı 4. Hastalık seyri boyunca 2’den fazla plöritik atak
	Hafif	0- 1	5. Hastalık seyri boyunca 2’den fazla erizipel benzeri eritem 6. Hastalığın 10 yaşından erken başlaması

*. Atakla ilişkili bulgular (sıklık, etkilenen yer vs.) kolşisin tedavisi başlamadan önceki hastalık aktivitesine göre değerlendirilir.

2.1.9. Ayırıcı Tanı

AAA, karın ağrısı atakları ön planda olduğundan karın ağrısı yapan tüm hastalık nedenleri (apandisit, divertikülit, kolesistit, piyelonefrit, pelvik inflamatuvar hastalıklar, pankreatit, peptik hastalık, renal kolik, endometriozis, menstrüasyon ağrısı ve irritabl barsak sendromu) ile ayırıcı tanısı yapılması gereken bir hastalıktır. Ateş semptomu ön planda olduğunda febril ataklar yapan nedenler (lenfoma, malarya gibi enfeksiyonlar, PFAPA sendromu) dışlanmalı, eklem tutulumu açısından mono-oligoartrit yapan sebepler (gut, pseudogut, spondiloartropatiler ve juvenil idiyopatik

artrit) gözden geçirilmeli, göğüs ağrısı plöretik vasıflı olduğundan bu tarz göğüs ağrısı yapan sebepler (pulmoner emboli, plörit ve perikardit) akılda tutulmalıdır. Ayırıcı tanı açısından düşünülmesi gereken hastalıklar listesi Lidar ve Livneh'in 2007'de NEJM'de yer alan derlemesinde özetlenen tablodan yararlanılarak hazırlanan Tablo 7'de gösterilmiştir (26).

Tablo 7. AAA'nin Ayırıcı Tanısı

Abdominal Ataklar (rekürrent peritonit)

Apandisit

Divertikülit

Kolesistit

Piyelonefrit

Pelvik inflamatuvar hastalıklar

Pankreatit

Rekürren abdominal ataklar (peritonit olmaksızın)

Peptik hastalık

Renal kolik

Endometriozis

Menstrüasyon ağrısı

İrritabl barsak sendromu

Göğüs atakları (rekürrent plöretik göğüs ağrısı)

Pulmoner emboli

Plörit(idiyopatik, infeksiyöz, otoimmün)

Perikardit (İdiyopatik, infeksiyöz, otoimmün)

Eklem atakları (rekürrent sinovit)

Gut

Pseudogut

Spondiloartropati

Juvenil idiyopatik artrit

Febril ataklar(rekürrent)

Lenfoma

İnfeksiyonlar (sıtma)

PFAPA(Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati)

Skrotal ataklar

Testis torsiyonu

Epididimit/ orşit

Behçet Hastalığı

Sistemik durumlar (ikiden fazla sistemi tutan rekürrent febril ataklar)

İnflamatuvar barsak hastalığı

Hiper IgD sendromu

TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom

Akut intermittant porfiri

Behçet Hastalığı

Sistemik Lupus Eritematosus

Adult Still hastalığı

Bunların yanı sıra AAA kendisinin de içinde bulunduğu otoinflamatuvar ailesel kalıtsal periyodik ateş sendromları ile de ayırıcı tanıya gidilmelidir. Bu hastalıkların ortak özellikleri sayfa 1’de verilmiş olup birbirinden ayrılan özellikleri en sık görülenleri alınarak Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Ailesel Kalıtsal Periyodik Ateş Sendromları

	AAA	HIDS	TRAPS	MW-FCAS / CINCA
Kalıtım	OR	OR	OD	OD
Başlangıç yaşı (yıl)	< 20	Çocukluk	Değişken	Çocukluk/ Neonatal
Atakların süresi	1-4 gün	3-7 gün	Bir haftadan birkaç haftaya	Değişken
Abdominal ağrı	Çok sık (serözit)	Çok sık	Sık	Yok
Kas-İskelet	Monoartrit	Artralji	Myalji	Ürtiker / eritem
Göğüs ağrısı	Plörit sıklıkla unilateral	Sık değil	Evet	Erizipeloid eritem
Deri döküntüsü	Nadir (<%5) alt ekstremitelerde erizipel benzeri eritem	Çok sık(> %90) veya birkaç tipte makulopapüler, papuler	Myalji, üst ekstremitelerde erizipel benzeri sık	Ürtiker, eritem
Diğer bulgular	Perikardit, skrotel atakları splenomegali	Baş ağrısı, servikal lenf nodları hepatosplenomegali	Orbital ödem	Papillit, sağırılık-soğuk hassasiyeti
Amiloidozis	Evet	Bildirilmemiş	Evet	Evet
Tedavi	Kolşisin	Efektif değil	Steroidler TNF inhibitörler	Steroidler IL-1 inhibitör
Kromozomal lokus	16p13.3	12q44	12q13	1q44
Gen	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS1
Protein	Marenostrin/ pyrin	Mevalonate kinaz	Type 1 TNF reseptör (55p)	Kriyopyrin

2.1.10. Tedavi

AAA hastalığının tanımlanmasından 1972'e kadar çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmış olsa da günümüzdeki en etkin tedavi kolşisinidir ve kolşisin kullanmayan hastalarda kısıtlı sayıda da olsa alternatif tedavi yöntemleri vardır.

Kolşisinin ilk kez AAA'nde etkili olacağı bir Türk bilim adamı Dr. Emir Özkan (88) ve bunu takiben de Goldfinger tarafından 1972'de (7) bildirilmiş ve kolşisinin günlük oral ve uzun süreli kullanımı önerilmiştir. Kolşisin, atakların sıklığını ve şiddetini azalttığı gibi amiloidoz gelişimine karşı da koruyucudur (89).

AAA'nde kolşisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kolşisin intrasellüler mikrotubullerle etkileşime girer, bu yüzden intraselüler granüllerin transportu ve mediatörlerin sekresyonuna katkıda bulunur. Kolşisin düşük konsantrasyonlarda lökosit kemotaksisini inhibe eder ve nötrofillerin yüzeyindeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun değiştirir ve onların sitokin üretmelerini potansiyalize eder (90). Ayrıca kolşisinin fibroblast kültürlerinde C5a inhibitör aktivitesini indüklediği gösterilmiştir (91).

Kolşisinin Farmokokinetiği

Kolşisin çayır safranının Latince adı olup, Karadeniz'in doğu kıyısında eski adı Cholchis olan yerde yetişen bu bitkiden elde edilir. Kolşisin, Colcicum autumnale de denilen bu güz çiğdeminin soğanlarından elde edilen bir alkaloiddir (Resim 3).

Kolşisinin %30'u ilk 24 saat içinde idrar ile atılır ve ekskresyon 10 gün boyunca ölçülebilir. Başlıca karaciğerde sitokrom p450-3A4 yoluyla metabolize edilir. İlacın 2/3'ünden fazlası feçes yoluyla elimine edilir. Biyoyararlılığı %24-88 arasındadır. Oral alımdan yaklaşık 1 saat sonra maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır ve bu düzey 2.2- 6.7g/mL arasındadır. Serum yarılanma ömrünün 10-20 saat olduğu tahmin edilmektedir. Lökositlerde ilacın terminal yarılanma ömrü 35-40 saat kadar olduğu gösterilmiştir.



Resim 3: Colchicum autumnale

Böbrek amiloidozu olup hemodiyalize giren AAA'li hastalarda eliminasyon yarılanma ömrü belirgin olarak artmış olup (%400), total klirens normal klirens sahip hastalarla kıyaslandığında azalmıştır. Alkole bağlı sirozu olan hastalarda kolşisinin klirensinin bozulduğu ve sağlıklı kontrollere göre kıyaslandığında yarı ömrünün uzadığı gösterilmiştir (90). Sikolosporin, eliminasyonu %50 oranında azaltır.

Kolşisinin uzun dönemli kullanımı ile olguların yaklaşık 2/3'ünde tam remisyona sağlandığı, 1/3'ünde kısmi remisyona sağlandığı ve çok az bir kısım hastada (yaklaşık %5) kolşisin tedavisine yanıt alınmadığı görülmüştür (90).

Kolşisin yanıtı yüksek doz (2 mg/gün) tedaviye cevap vermeyen hastalar için söz konusudur. Üç ay içinde ikiden fazla atak geçirme yanıtı göstergesidir. Bu hastaları değerlendirirken hastanın ilaç uyumu olup olmadığı, ilacı gerçekten uygun dozda kullanıp kullanmadığı önemlidir. Bir diğer konu da gerçekten tanının AAA olup olmadığıdır. Zira periyodik ateş formlarının bazı formları AAA gibi klinik bulgu verebilirken bunlar, kolşisine yanıt vermezler (Tablo 7) . Bu nedenle tanının doğruluğundan emin olunup ilacın önerilen dozda kullanılmasından sonra ilaç direnci ve yanıtı olmadığından söz etmek gereklidir. Yanıt vermez olan hastaların mononükleer hücrelerinde (MNH) daha düşük oranda kolşisin düzeyleri tespit edilmiştir (92).

Tedavi süresi tüm hastalarda ömür boyudur. Kolşisinin eklem bulgularına olan etkisi diğer tutulum yerlerine olan etkisinden daha azdır. Bu durumlarda non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) özellikle de indometazin ve ibuprofen etkilidir. Hastalığa sekonder vaskülitlerde ise steroidler, özellikle PAN'da siklofosfamid gibi immunsupresifler eklenebilir. Kolşisin ve NSAID'lere cevap alınamayan olgularda intraartiküler steroid tedavisi ya da sinovektomi denenebilir. Uzamış artritlerde interferon, sinovektomiye alternatif iken, kalça artrit gibi uzamış artritlerde protez ihtiyacı doğabilir.

Kolşisin en fazla oral yolla kullanılır. İntravenöz (IV) yolla kullanımda daha az gastrointestinal yan etki görülmesine karşın, IV yolla birlikte oral kullanımda toksisite artmaktadır. IV yolun aslında tek kullanımı, oral yolun kontrendike olduğu periopertatif dönemdir. Ayrıca bazı çalışmalarda oral kolşisine dirençli olgularda IV kolşisinin etkin olduğu bildirilmiştir (93).

Kolşisinin yan etkilerinden en fazla görülen ishaldir. İshal oluştuğunda doz azaltılır ya da geçici olarak kesilir ve sonra tekrar tedavi dozuna dönülür. Ayrıca bulantı, kusma, karın ağrısı diğer yan etkilerdir. Hastaların yaklaşık %20'sinde bu tarz yan etkiler görülebilir (94). Çok nadiren lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzim yükseklikleri görülebilir. Bunların dışında myopati, periferik nöropati, alopesi oligo-azospermi de görülebilecek yan etkilerdendir. Akut kolşisin toksisitesinin mortalitesi yüksek olup genelde günlük total dozu 0.8 mg/kg'ı aşmaması gerekir. Kolşisin kullananlarda laktoz intoleransı genel popülasyondan 3 kat fazla görülür. Çok yüksek dozlarda (>6-8 mg/gün) GIS kanaması, deri döküntüsü, karaciğer ve böbrek yetersizliği, metabolik asidoz, konvülsiyon, hipokalsemi ve koma görülebilir.

Kolşisin anne sütüne geçer, gebelikte kullanımda ise plasental bariyeri aşar. Anne sütüne geçen miktar annenin güvenli emzirmesine izin verecek kadar düşük düzeydedir. Yine de eğer çok dikkatli olunmak isteniyorsa güvenlik açısından ilaç alındıktan 12 saat sonra bebeğin emzirilmesi, aradaki 12 saat boyunca da biberonla beslenmesi önerilmiştir (95). Plasental geçiş açısından hamilelikte 0.5-1 mg/gün dozunda kullanılması önerilir, yine güvenlik açısından gebeliğin 4.-5. aylarında amniyosentez tavsiye edilir. Zira Trizomi 21'in artışına dair spekülatif görüşler olsa da ispatlanmamıştır.

AAA hastaları amiloidoz gelişimini önlemek için kolşisini en az 1 mg/gün almaları gerekir. Hatta hastalar kolşisine dirençli dahi olsa bu zorunludur. Çünkü amiloidoz gelişimi ataklardan bağımsızdır.

Alternatif Tedaviler

Yaklaşık %5 AAA hastasında kolşisine rağmen ataklar kontrol altına alınamaz (96). Kolşisin direnci olan hastalar (3 ayda 2 den fazla atak) için alternatif tedaviler düşünülebilir. Bu konuyla ilgili yapılmış ilk gözlemlerden biri 1996 da Tankurt ve ark.'a aittir. Yaklaşık 16 yaşından beri AAA nedeniyle takip edilen ve son zamanlarda kolşisin tedavisine rağmen atak sıklığı fazla olan 40 yaşındaki bir hastaya kronik aktif hepatit nedeniyle interferon verilmesi sonrası ataklarının kaybolması, interferonun dirençli olgularda kullanılabileceğini gösterir önemli bir deneyimdir (97). Ardından başka araştırmacılar bir yıl sonra 7 kolşisine dirençli AAA hastasının 21 atağını başarıyla tedavi etmişler, bununla ilgili kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (98). İnterferon, immun modülatör olup kolşisin ile birlikte kullanıldığında MEVF gen ekspresyonunu artırır, tirozin fosforilasyonunu inhibe eder.

Ayrıca talidomid, infliximab, etanercept ve metotreksat ile atakları düzelen izole vakalar bildirilmiştir (99- 101).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olarak planlandı. Bireyler Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine 2005-2010 tarihleri arasında gelen AAA tanısını daha önceden almış ya da burada tanısı konulmuş olan hastalardı. Poliklinik kayıt sistemi olan Cortex sistemindeki ICD 10 kodlarına göre E.85- Amiloidozis başlığı altındaki Heredofamilyal Amiloidoz tanısı girilmiş olan hastalar bilgi-işlem vasıtasıyla dokümente edildi. Hastaların tek tek hastanemizdeki kayıtları incelendi. Poliklinik notları okunup, her poliklinik girişlerindeki laboratuvar parametreleri incelendi. Adı-soyadı, doğum tarihleri, doğum yerleri, kaydedildi. Anamnez dosyalarındaki bilgilerden ulaşıldığı kadarıyla hastaların ilk ataklarının başladıkları yaş ile tanı aldıkları yaşları, ailede başka bireyde AAA tanısı olup olmadığı, ailede sebebi AAA ya da bilinmeyen bir sebeple diyalize giren birey varlığı ve kimler olduğu, anne-baba memleketi ve anne ile babanın akrabalık düzeyi öğrenilmeye çalışıldı. Bunların bir kısmına dosyalarındaki telefon numaralarından aranarak ulaşıldı. Bir kısım hastanın telefon numaraları yanlıştı. Bu nedenle her hastanın ayrıntılı bilgilerine ulaşılamadı, mevcut kayıtlardaki bilgiler değerlendirmeye alındı

Hastaların hastalığı ile bilgiler için tanı yaşı, hastalığın ilk semptomlarının başladığı yaş, ilk semptom başlangıcı ve ilaç kullanılmamış dönemlerdeki atak sıklığı ve süresi, tanı konulduktan sonra kullandıkları kolşisin dozu ve ilaca cevap alınıp alınmadığı bilgisi varsa kaydedildi. Kolşisine cevap, hastaların ilaç kullanımından sonra atak sıklıklarının, atağın süre ve şiddetinin azalması olarak değerlendirildi. Hastaların tanı konuldukları yaş ile kolşisini düzenli olarak kullanım yaşları farklı olduğundan ayrı ayrı kaydedildi.

Ataklarda karın ağrısı, ateş, eklem tutulumu, plöretik vasıflı göğüs ağrısı, erizipel benzeri eritem, atak sırasında ishal, kabızlık varlığı ya da orşit, myalji gibi klinik bulgularının varlığı ayrıca hastaların eşlik eden ya da önceden tanısı konulmuş diğer romatolojik hastalıkların bilgisi, operasyon öyküleri anamnezlerinden ulaşılabildiği kadarıyla değerlendirmeye alındı.

Hastaların laboratuvar parametreleri incelendi. Tüm hastane kayıtları tek tek incelenerek ve anamnezleri ile birlikte atak olarak başvuru anındaki sedimantasyon,

CRP, fibrinojen, lökosit ve nötrofil düzeyleri, tam idrar tetkiki sonuçları kaydedildi. Atak dışı dönemlerde hastaların bu düzeylerinin yanı sıra, hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit volümü (mean corpuscular volume-MCV), trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume-MPV), açlık kan şekeri, kan üre azotu (BUN), üre, kreatinin, ürik asit, sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), kalsiyum (Ca), fosfor (P), total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (low-density lipoprotein-LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (high-density lipoprotein-HDL) ve trigliserid düzeyleri ayrıca karaciğer enzimlerinden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), serbest T4 ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) bakılmışsa değerlendirmeye alındı.

Amiloidoz gelişimi açısından poliklinik takiplerindeki proteinüri düzeyleri, çalışılmışsa 24 saatlik idrarda proteinüri ve kreatinin klirensi, ya da spot idrarda protein/kreatinin düzeyleri kaydedildi. Ayrıca hastaların remisyon dönemindeki idrar sonuçları da değerlendirmeye alındı.

Hastaların anamnezlerinden Tel-Hashomer kriterlerine uygun olarak tanı konulmuş olanlar çalışmaya dahil edildi. Herediter amiloidoz tanısı olup tanı kriterlerine uymayanlar çalışmaya alınmadı.

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonundan 07.10.2010 tarihinde 10-BADK-015 numara ile onay alındı.

İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testleri kullanıldı (2x2 biçimindeki tablolarda 5'den küçük beklenen değer olması halinde Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı). Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi. Sürekli değişkenler normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile incelendi. Sürekli değişkenlerin Mutasyon durumu ve cinsiyete göre karşılaştırmalarında normal dağılım gösterip göstermediğine göre bağımsız iki örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama (Ort) ± standart sapma (SS) veya Ortanca ve minimum-maksimum değer biçiminde gösterildi. p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (PASW ver.18. SPSS inc. Chicago. IL)

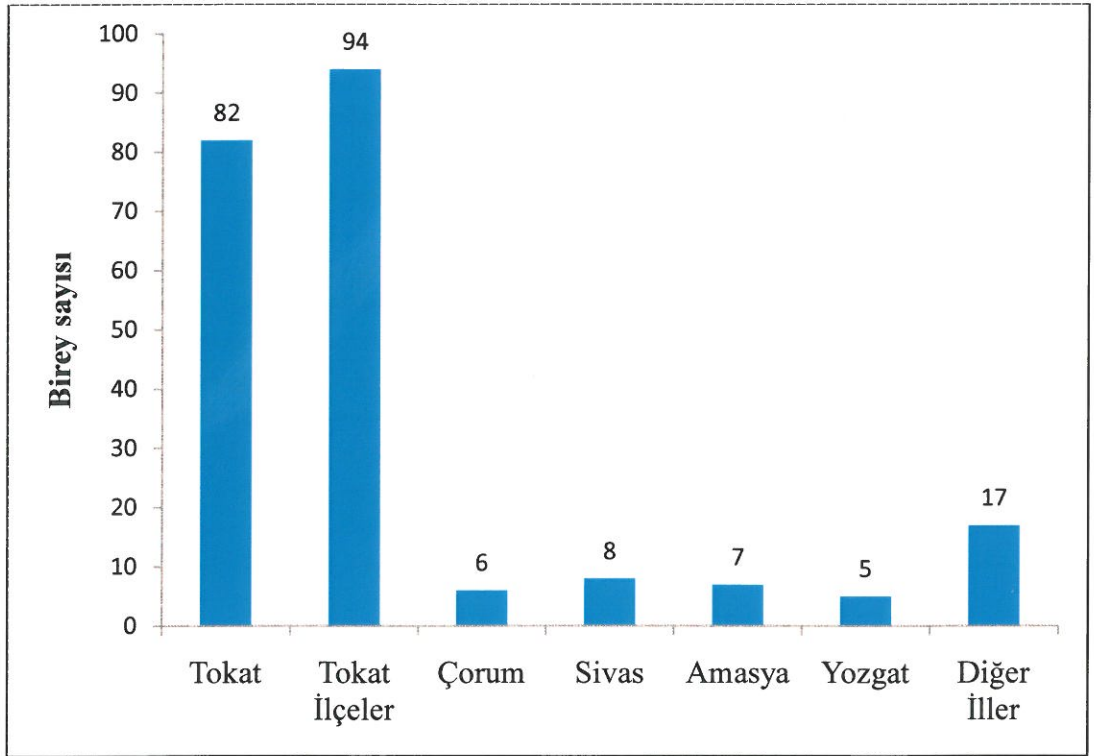
BULGULAR

Toplam 219 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 124'ü (%56.6) kadın, 95'i (%43.4) erkekti. Hastaların ortalama yaşları 32.44 ± 12.52 (minimum 15, maksimum 66) idi (Tablo 9). Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Tablo 9. Hastaların yaş özellikleri

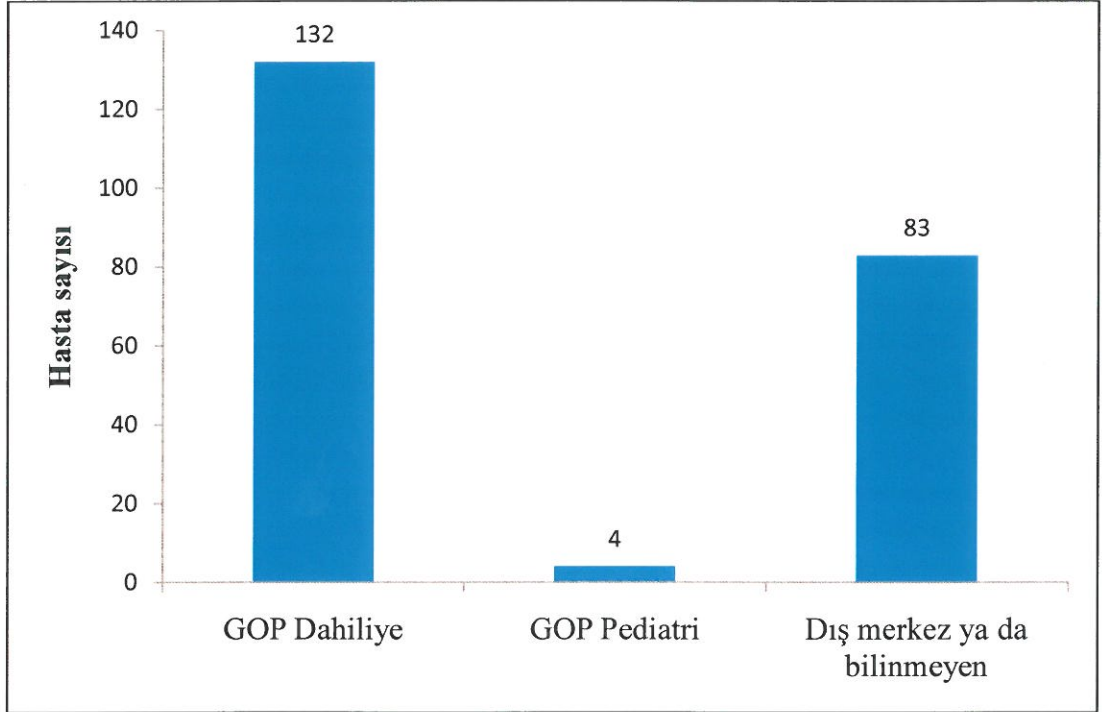
	N (%)	Ort±SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş	219 (100)	32.44 ± 12.52	30	15	66
Erkek	94 (43.4)	33.59 ± 12.77	31	15	60
Kadın	125 (56.6)	31.57 ± 12.32	28	16	66

Hastalar doğum yerlerine göre bakıldığında 82 kişi Tokat merkez, 94 kişi Tokat'ın ilçelerinden köken almaktaydı. Diğer iller çoğunlukla Orta Anadolu'daki çevre illerdi (Grafik 1).



Grafik 1. Doğdukları illere göre hastaların dağılımı

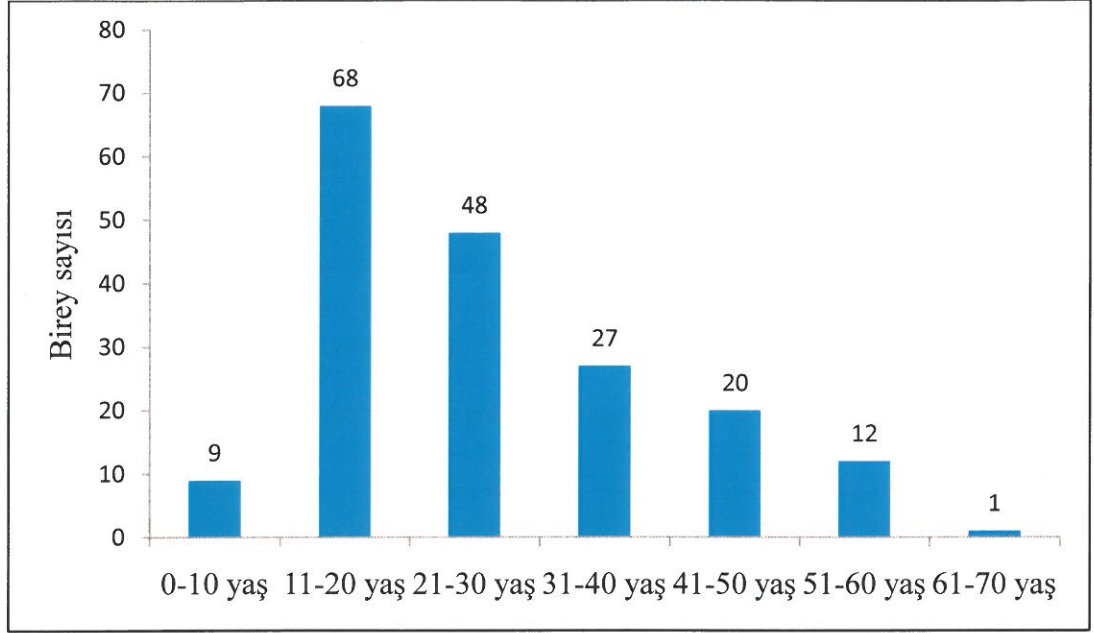
Hastaların 132'sinde (% 60.3) tanı, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniği tarafından, 4'ünde (%1.8) Pediatri polikliniği tarafından konulmuştu. Tanıyı dış merkezde alan ya da tanının nerede konulduğu kaydedilmemiş bireylerin sayısı 83 (% 37.9) idi (Grafik 2).



Grafik 2. AAA tanısı konulan yerlerin dağılımı

Hastaların tanı sırasındaki yaş ortalamaları 185 (%84.1) hastada değerlendirilebildi, 34 (%15.9) hastanın tanı sırasındaki yaşları bilgisine erişilemedi. Tanı sırasındaki ortalama yaşları 27.26 ± 13.05 (minimum 1, maksimum 62, median 25) olup (Tablo 10) hastaların yaşları dekatlara göre gruplara ayrıldı. Buna göre 0-10 yaş arasında tanı alan hasta sayısı 9 (%4.1), 11-20 yaşlar arasında tanı alan hasta sayısı 68 (%30.9) idi. İlk iki dekatta hastaların %35'i tanı almışlardı. 21-30 yaşları arasında AAA tanısı konan birey sayısı 48 (%21.8), 31-40 yaşları arasında tanı konulan birey sayısı 27 (%12.3), 41-50 yaşları arasında tanı konulan birey sayısı 20 (%9.1) ve 51-60 yaşları arasında tanı konulan birey sayısı 12 (%5.5) idi (Grafik 3). Sadece bir hasta tanıyı 62 yaşında almış olup bu hasta aile öyküsü olan, tipik atakları 40 yaş civarında başlayan bir kadın hastaydı. Hastanın atak sırasındaki inflamatuvar belirteçleri belirgin yükselmiş, bunlar başka bir nedene bağlanmamış, atak

sonrasında bu değerler normale inmişti ve hastanın takiplerinde kolşisin cevabı gözlemlenmiş olup gen analizi V726A heterozigot olarak bulunmuştu.



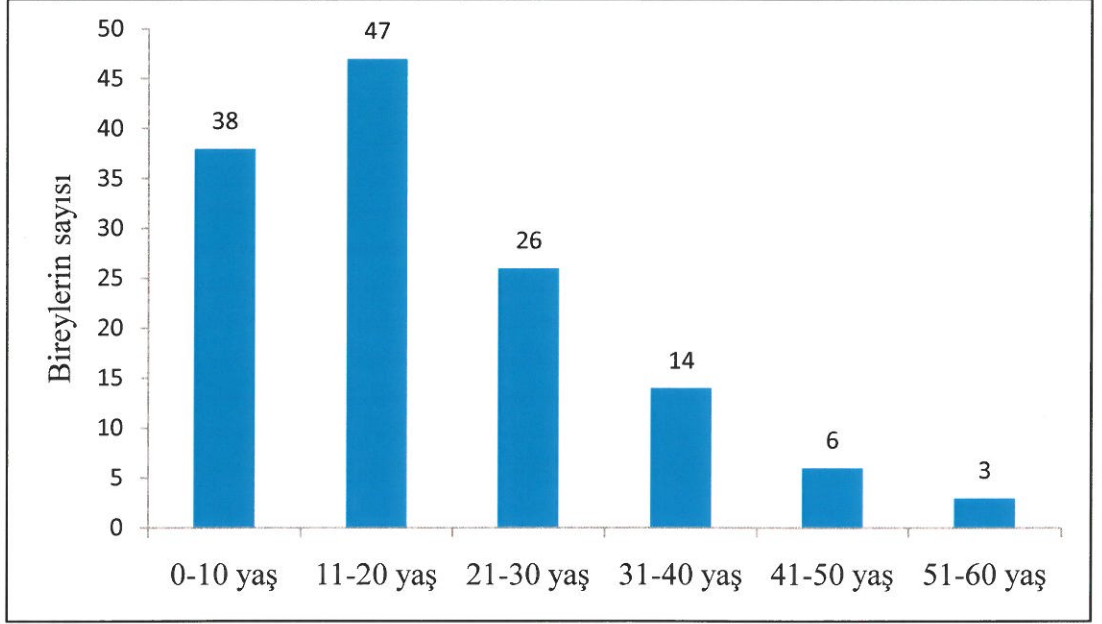
Grafik 3. Hastaların tanı konulduğu andaki yaşlarının dağılımı

Değerlendirmeye alınan hastaların, hastalık başlangıç yaşları da incelendi. 134 hastanın başlangıç yaşı biliniyordu ve yaş ortalaması 19.02 ± 12.24 (minimum 1, maksimum 56) olup (Tablo 10) hastaların yaşları yine dekatlara ayrılarak değerlendirme yapıldı. Buna göre 0-10 yaş arasında semptomları başlayan hasta sayısı 38 (%17.4), 11-20 yaş arasında semptomları başlayan hasta sayısı 47 (%21.5), 21-30 yaş arasında semptomları başlayan hasta sayısı 26 (%11.9) idi. Geri kalan hastaların 23 tanesinin (%10.5) semptom başlangıcı 31 yaşından sonra idi (Grafik 4). Hastaların 85 tanesinde (%38.8) hastalığın başlangıç yaşı bilinmiyordu.

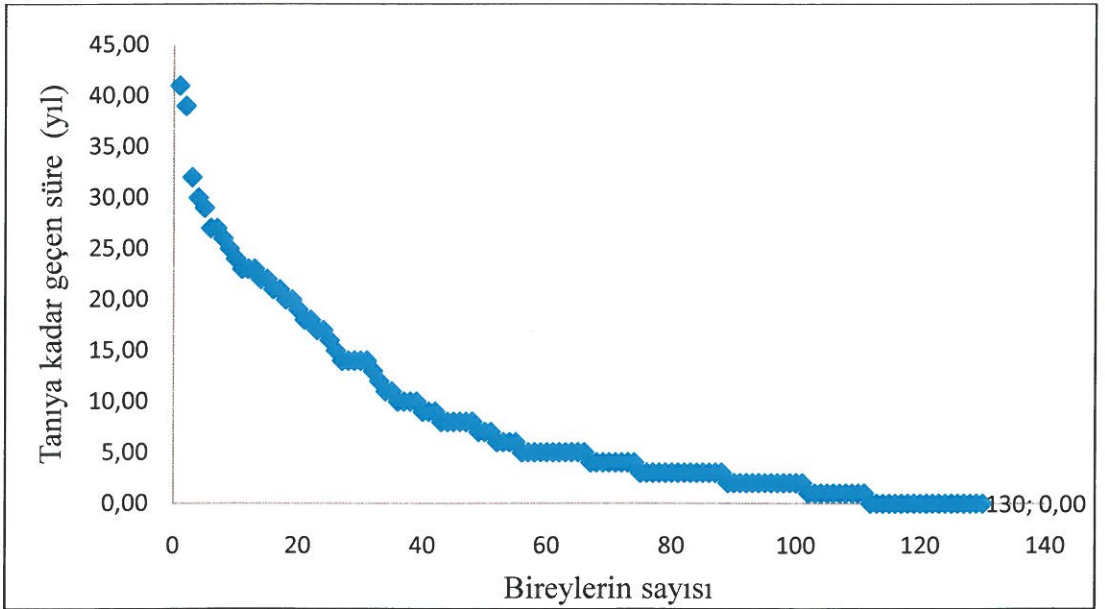
Tablo 10. Hastalık tanı ve başlangıç yaşları

	N	Ort±SS	Ortanca	Min.	Maks
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	134	19.02±12.24	16.5	1	56
Tanı yaşı (yıl)	185	27.26±13.03	25	1	62
Tanıya kadar geçen süre (yıl)	130	8.13±9	5	0	41

Hastaların semptomlarının başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin değerlendirilebildiği 130 hasta vardı. Bunlarda ortalama süre $8,13 \pm 9$ yıl olup minimum 0, maksimum 41 yıldır (Tablo 10), (Grafik 5).

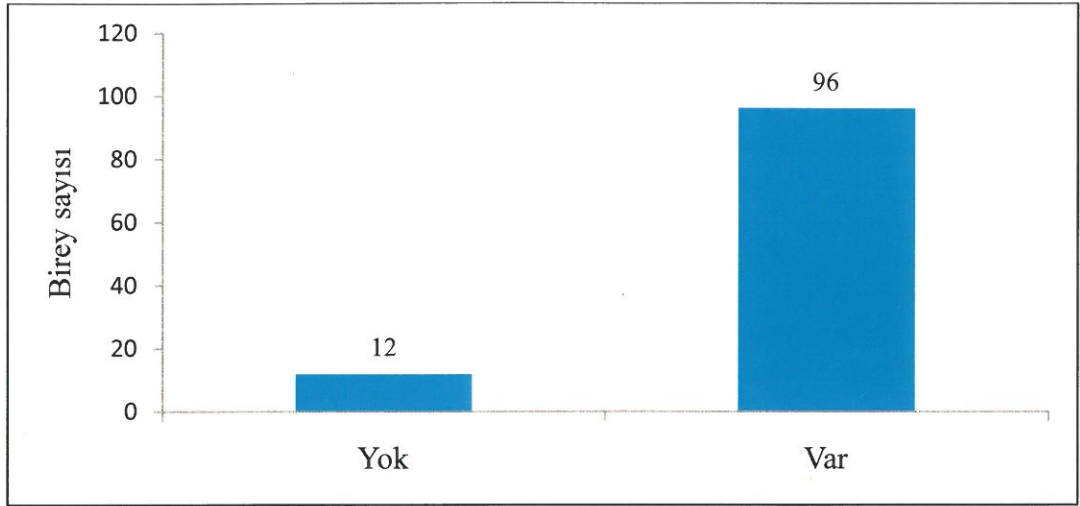


Grafik 4. Hastalık başlangıç yaşının bireylere göre dağılımı



Grafik 5. Taniya kadar geçen sürenin bireylere göre dağılımı

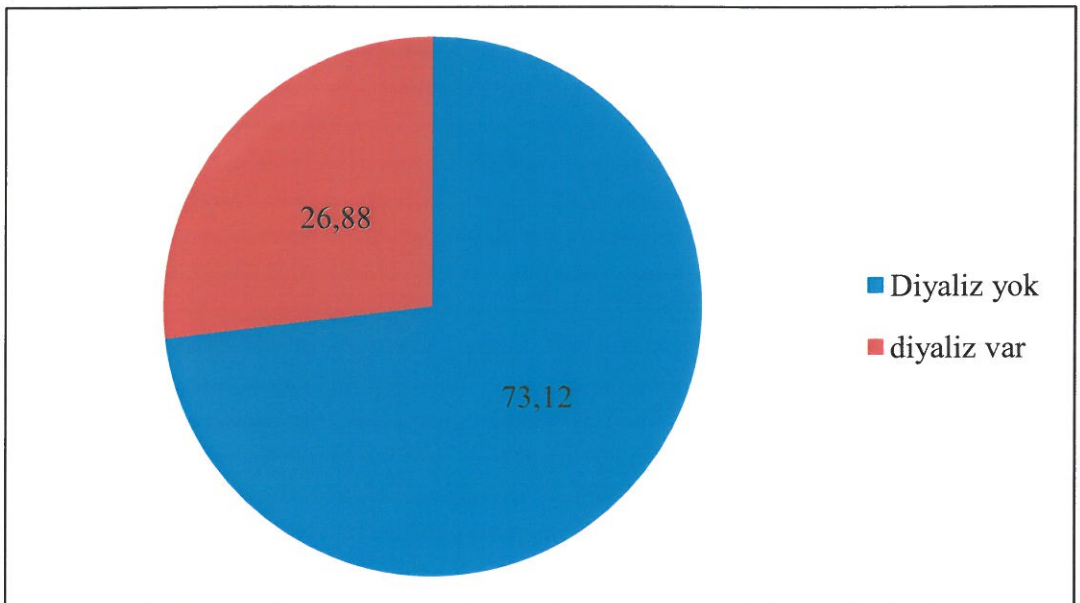
Ailesinde AAA olan hasta varlığı bilgisi, 108 hastada mevcuttu. Bunların 12 (%11.1) tanesinde ailede bilinen AAA olan hasta yoktu, geri kalan hastaların 96'sında (%88.9) ailede en az bir AAA olan birey mevcuttu (Grafik 6)



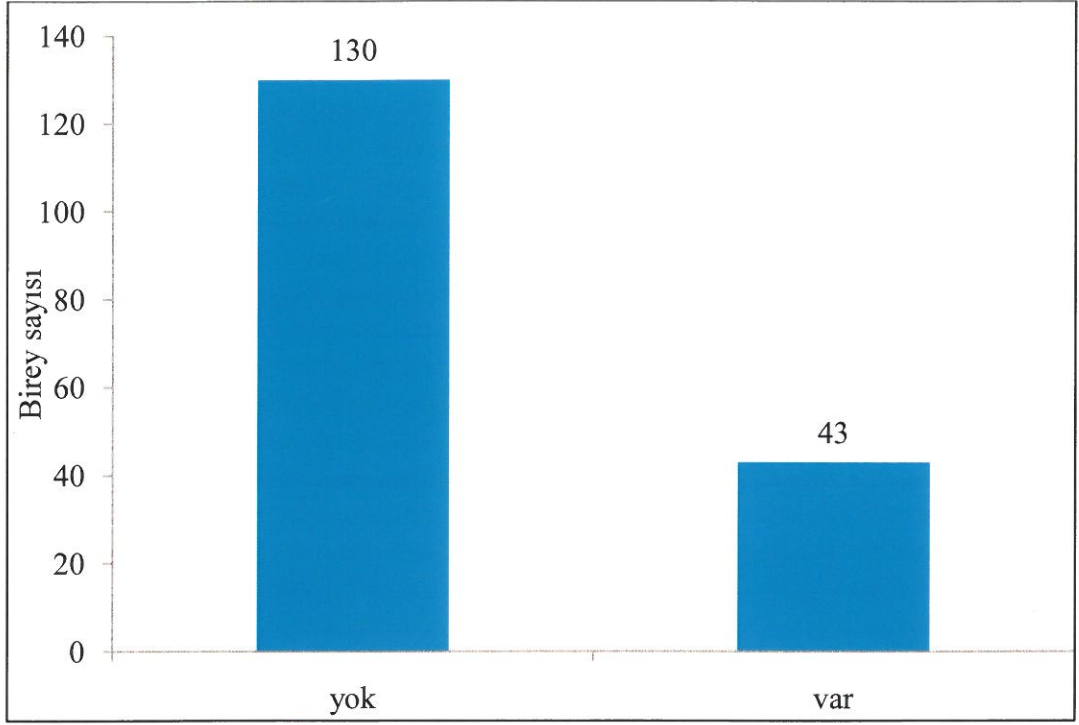
Grafik 6. Ailede AAA'lı hasta varlığı

Hastaların 93'ünde ailesinde diyalize giren birey varlığı bilgisine ulaşılabildiği. Bu hastaların 25'inde (%26.88) ailesinde diyalize giren en az bir kişi olup bunların tamamı nedeni bilinmeyen ya da AAA'ne bağlı kronik böbrek hastalığı sonucu renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulan bireyler olarak verilere kaydedilmişti, geri kalan 68'inde (%73.12) ailede diyalize giren birey yoktu. Diyalize giren bireylerin nedeni bilinip AAA dışı nedenlerle diyalize alınanlar dahil edilmedi (Grafik 7).

Hastaların özgeçmişlerinden 174 hastanın operasyon bilgisi mevcuttu. Bunların 43 tanesinde (%24.9) apendektomi öyküsü vardı, 130 tanesi (%75.1) ise apendektomi olmamıştı (Grafik 8). Kolesistektomi olan hasta sayısı ise 8 (%6) idi.

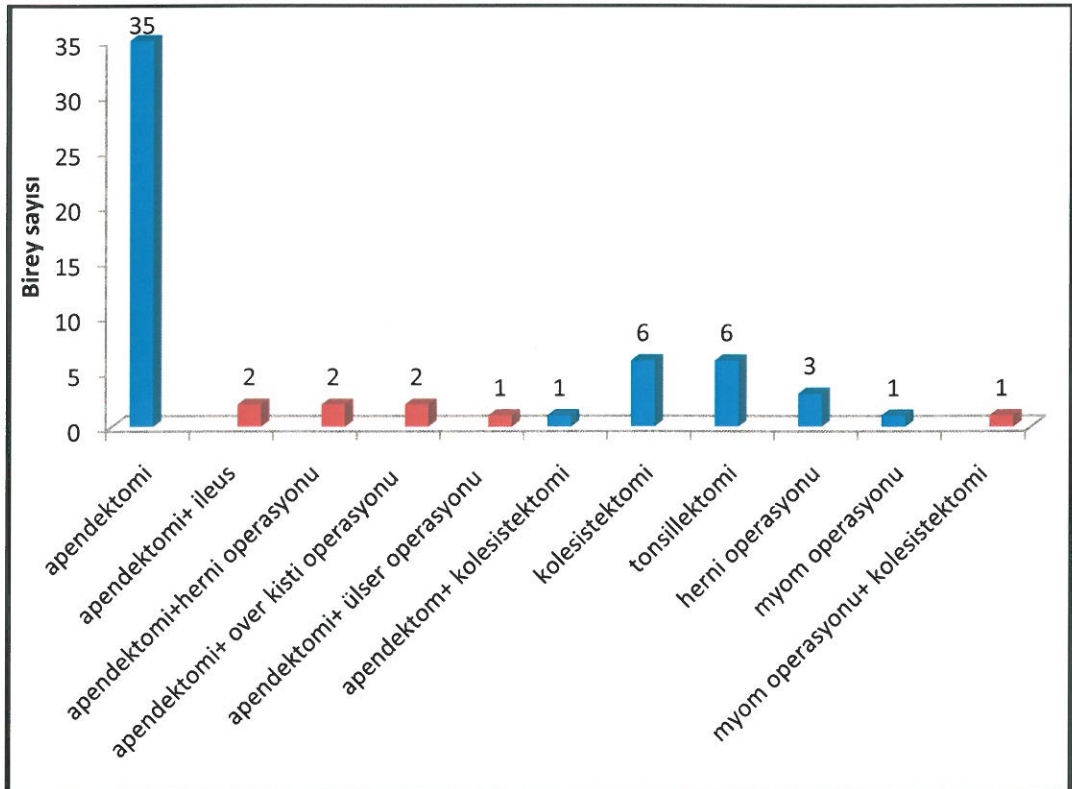


Grafik 7. Ailesinde diyaliz hastası olan bireylerin yüzdesi



Grafik 8. Apendektomi öyküsü

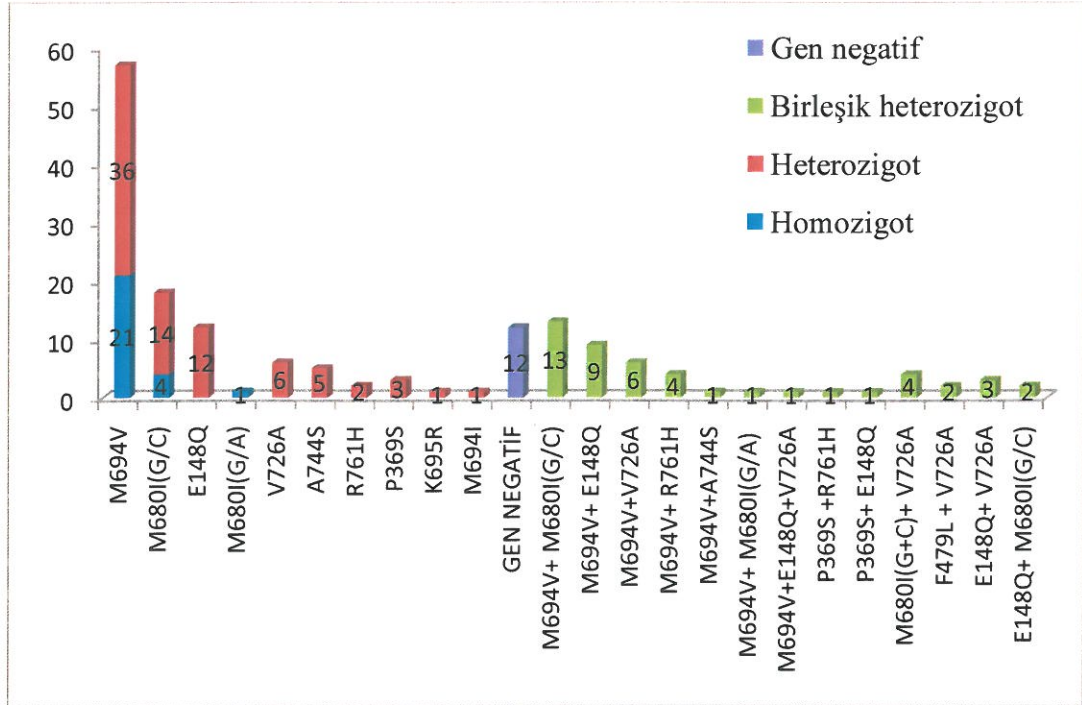
Hastaların diğer operasyonları hasta sayılarına göre Grafik 9’da özetlenmiştir



Grafik 9. Operasyon türlerine göre hasta sayıları

Genotipik değerlendirmeler

Hastalarımızın 166 sında gen analizi çalışılmıştı. Bunların 21 (%12) tanesinde M694V homozigot pozitif , 4 (% 2,4) tanesinde M680I (G/C) homozigot, 1 tanesinde (% 0.6) M680I(G/A) homozigot pozitif. M694V heterozigot olanlar toplamda 71 kişi olup (% 42.7), bunların 36'sı M694V heterozigot, diğerleri birleşik heterozigottu (13 kişide M694V+ M680I(G/C), 9 kişide M694V+ E148Q, 6 kişide M694V+V726A, 4 kişide M694V+R761H, 1 kişide M694V+ A744S, 1 kişide M694V+M680I(G7A) ve 1 kişide M694V+E148Q+V726A). M680I(G/C) heterozigot birey sayısı 14 (% 8), M680I(G/C) + V726A birleşik heterozigot birey sayısı 4 idi. Bu analiz sonuçlarına göre en fazla birleşik (compound) heterozigot gen mutasyonu 13 kişide görülen M694V+ M680I(G/C) idi. Gen analizi çalışılan bireylerin 12'sinde, analiz negatif olarak gelmişti ancak klinik olarak AAA hastalığı bulguları mevcuttu (Grafik 10). Ayrıca bir hastada gen analizi negatif gelmiş hastanın dış merkezde yapılan tetkiklerinde P706 polimorfizmi bulunmuştu, bu hasta değerlendirme dışı tutuldu.



Grafik 10. MEFV gen mutasyonlarının hasta sayılarına göre dağılımı

Bir hastada 3 gen M694V heterozigot, E148Q heterozigot ve V726A heterozigot pozitif. İki gen pozitif olan hasta sayısı 47 idi. En sık görülen mutasyon

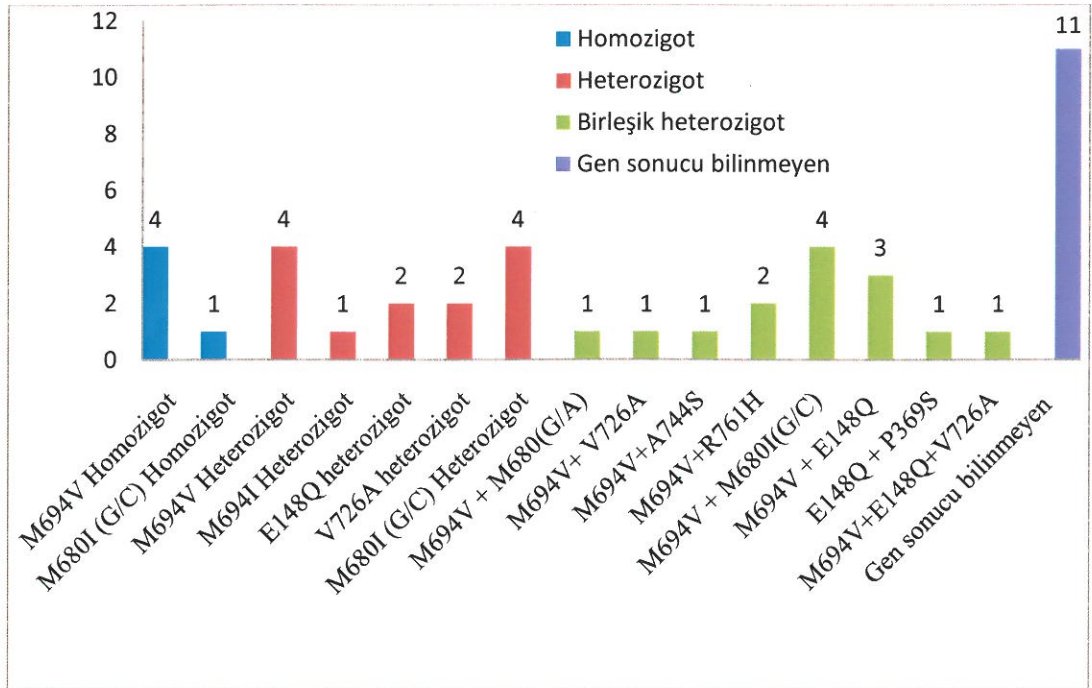
M694V olup 92 hastada (% 55.4) homozigot ya da heterozigot pozitiflik vardı. En sık görülen ikinci gen mutasyonu 38 hastada görülen (%22.8) M680I(G/C) idi.

En fazla allelde bulunan gen mutasyonu M69V (111 allelde), sonra M680I(G/C) ve E148Q (41 allelde) ve 4. sıklıkta bulunan gen mutasyonu V726A (21 allelde) idi. Genlerin allellerde bulunma sayılarına göre sıklıkları Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Gen Mutasyonlarının buldukları allel sayıları

Gen Mutasyonları	Buldukları Allel sayısı
M694V	111
M680I(G/C)	41
E148Q	41
V726A	21
R761H	7
A744S	6
P369S	5
M680I(G/A)	3
F479L	2
M694I	1
K695R	1

Apendektomi olan hastaların gen analiz sonuçları da değerlendirildi. Buna göre yine ilk 4 gen sıklık bakımından fazla görüldüğünden apendektomi grubunda da fazla görülmekteydi (Grafik 11).



Grafik 11. Apendektomi olan hastaların gen analiz sonuçları

Klinik Özellikler

Çalışmaya alınan hasta sayısı 219 olup bunların 3 tanesi fenotip-2 olarak başvurmuştu (%1.3). Fenotip-2 olan 3 hastanın bir tanesine transplantasyon yapılmıştı, bir hasta diyalize girmekteydi ve gen analizleri bilinmiyordu. Kalan bir hasta ise kronik böbrek hastası olup mutasyonu V726A+E148Q birleşik heterozigottu.

Semptomlar açısından bilgisine erişilebilen 180 hasta değerlendirildi. Karın ağrısı 167 hastada vardı ve % 92.8 ile en fazla görülen semptomdu. Ateş, 147 hastada (%81.7) vardı, geri kalan 33 hasta (%18.3) ateş semptomunun olmadığını belirtti (Tablo 12).

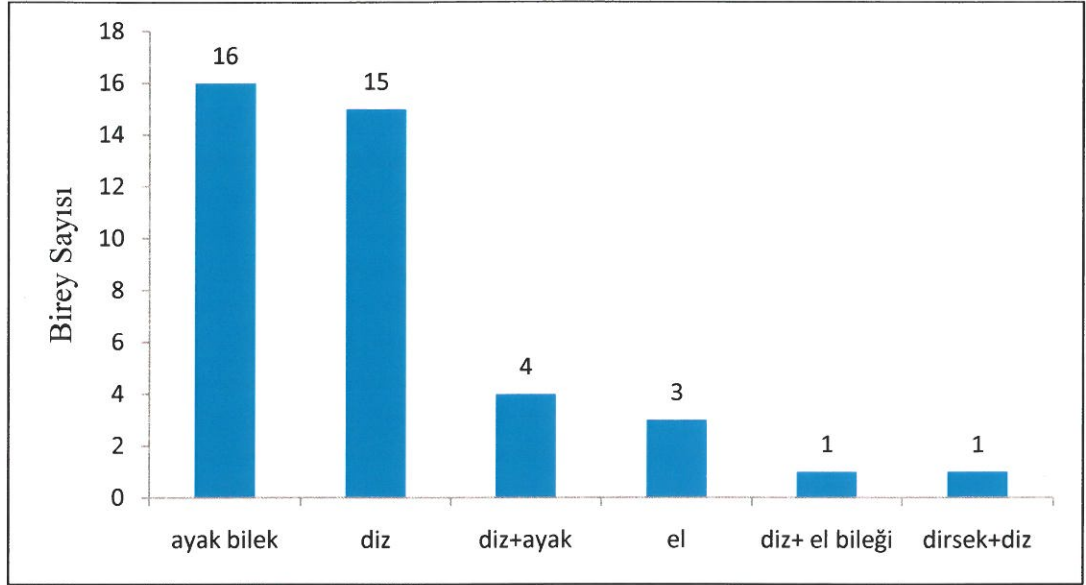
Artrit 44 hastada (%18.3) gözlemlenmişti. Bunların 15'inde diz tutulumu, 16'sında ayak bileği eklemi, 4'ünde hem diz hem ayak bileğinde tutulum, 3 tanesinde el bilek ekleminde tutulum, 1 tanesinde diz ve el bilek ekleminde tutulum, 1'inde dirsek ve diz tutulumu vardı (Grafik 12).

Tablo 12. Klinik bulguların görüldüğü hasta sayıları

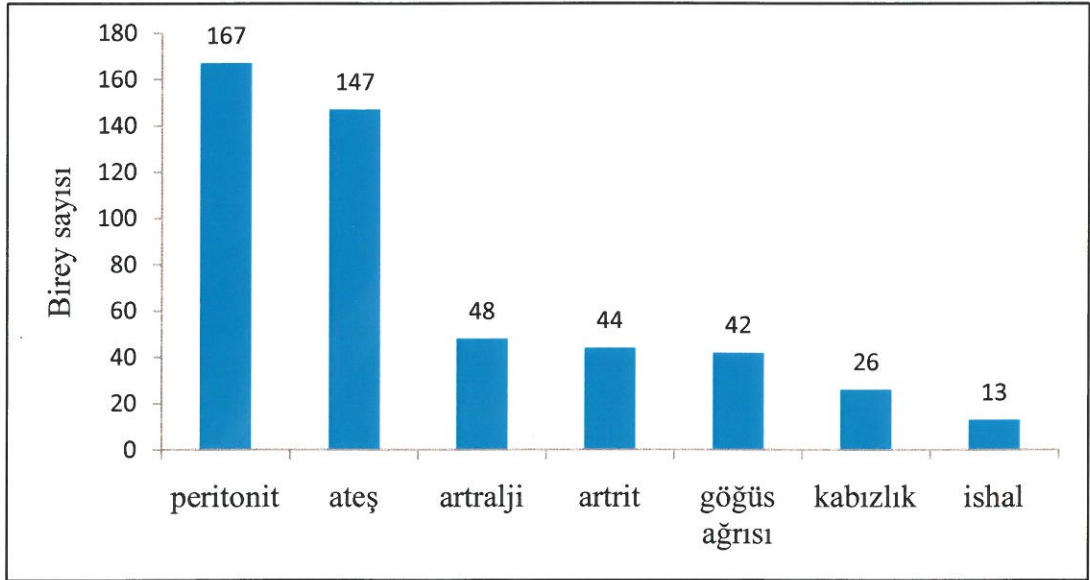
Klinik Bulgu		Toplam	
		N	%
Ateş	Yok	33	18.3
	Var	146	81.7
Peritonit	Yok	13	7.2
	Var	167	92.8
Göğüs ağrısı	yok	136	76.4
	Var	42	23.6
Artrit	Yok	135	75.4
	Var	44	24.6
Eripizel benzeri eritem	Yok	172	96.6
	Var	6	3.4
Artralji	Yok	131	73.2
	Var	48	26.8

Erizipel benzeri eritem sadece 6 hastada tespit edilmişti. Göğüs ağrısı 178 hastada sorgulanmış ve bunların 42'sinde (%23.6) tespit edilmişti. Perikardit tanısı almış olan hasta 1 taneydi. Orşit 95 erkek hastanın sadece 4'ünde (%4.2) tespit edilmişti. Ayrıca 10 hastada myalji mevcuttu. Artrit dışında artralji, klinik semptomu değerlendirilebilen 179 hastanın 48'inde (%26.8) bulunmaktaydı. Hastaların sadece 13'ünde (%7.3) ishal eşlik etmekteyken kabızlık 26 hastada

(%14.5) vardı. Klinik semptomlar grafik 13’de özetlenmiş olup myalji gösterilmemiştir.



Grafik 12. Eklem tutulumunun birey sayısına göre dağılımı



Grafik 13. Klinik semptomların görüldüğü bireylerin sayıları

Hastaların hastalık başlangıç yaşları ile semptomlar arası ilişkisi incelendi, hasta grubu 20 yaş öncesi ve 20 yaş sonrası semptomların başlaması esas alınarak hastalar 2 gruba ayrıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ancak erizipel benzeri eritem sadece 4 kişide vardı ve bu 4 kişi de semptomları 20 yaşından önce başlayan bireylerdi (Tablo 13).

Hastalarda eşlik eden romatolojik hastalıklar sorgulandığında 5 hastada romatoid artrit (RA), 2 hastada PAN, 4 hastada AS- Sakroileit (HLA- B27 negatif), 9 hastada ARA, 1 hastada Behçet hastalığı, 1 hastada inflamatuvar barsak hastalığı ve 1 hastada ise SLE vardı.

Tablo 13. Hastalık başlangıç yaşına göre semptomlarının değerlendirilmesi

		Hastalığın Başlangıç Yaş Grubu				P
		20 yaş ve öncesi		20 yaş sonrası		
		N	%	N	%	
Ateş	Yok	12	15.0	9	19.6	0.679
	Var	68	85.0	37	80.4	
Peritonit	Yok	4	5.0	5	10.9	0.285
	Var	76	95.0	41	89.1	
Artrit	Yok	64	80.0	32	69.6	0.268
	Var	16	20.0	14	30.4	
Eripizel benzeri eritem	Yok	76	95.0	46	100.0	0.296
	Var	4	5.0	0	0.0	

RA olan hastaların 2'sinde M694V homozigot, 2'sinde heterozigot pozitif olup 1 tanesinin gen analizi bilinmiyordu. ARA'lı 4 hastada M694V homozigot pozitif. ARA tanısı olan bir hastanın gen mutasyonu M694V+M680I(G/C) birleşik heterozigot olup geri kalan 4 tanesinin gen analizi bilinmiyordu. SLE'li hastada da M694V homozigot pozitif. Behçet hastasının gen mutasyonu ise M680I(G/C) heterozigot pozitif. AS'li bir hastanın gen analizi M694V heterozigot, bir hasta M680I(G/C) heterozigot, bir hasta M694V+M680I(G/C) birleşik heterozigot, bir hasta ise E148Q heterozigot pozitif. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hasta ise M694V heterozigot pozitif gen mutasyonuna sahipti. Türk FMF Çalışma Grubu'nun verileriyle olan karşılaştırma Tablo 14'de verilmiştir.

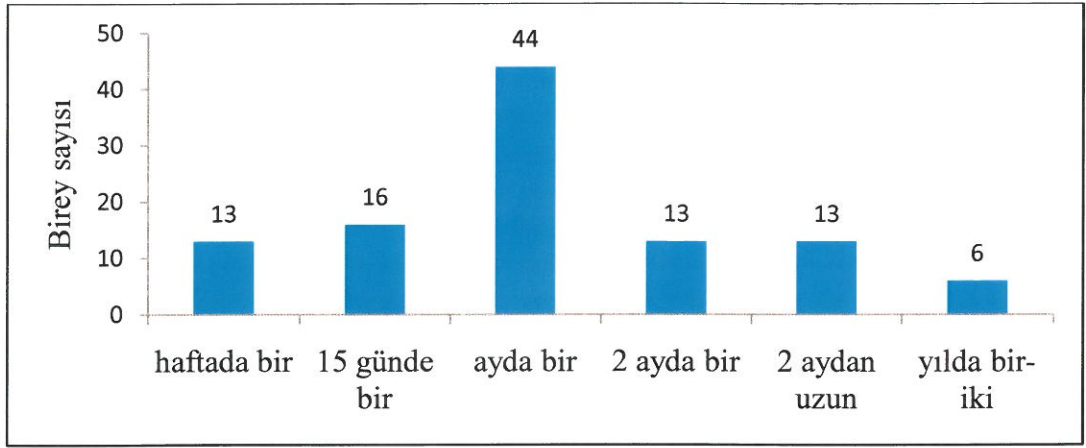
Tablo 14: Eşlik eden romatolojik hastalıklar

	HSP	PAN	Behçet	Kr. inf.Artrit	SLE	ARA	SPA	ASPGN	Üveit	IBD
FMF çalışma grup (n: 2716)	75(2.7)	24(0.9)	14(0.5)	37(1.3)	4(0.1)	139(5)	64(2.3)	10(0.4)	6(0.2)	4 (0.1)
AAA hastaları (n:219)		2 (0.9)	1(0.5)	5 (2.2)	1(0.5)	9 (4.1)	4(1.8)			1(0.5)

Hastaların 7'si (%3.1) kronik böbrek hastası olup 2 hastaya transplantasyon yapılmış, diğer 5 hasta haftada 3 kez bikarbonatlı hemodiyaliz tedavisi almaktaydı.

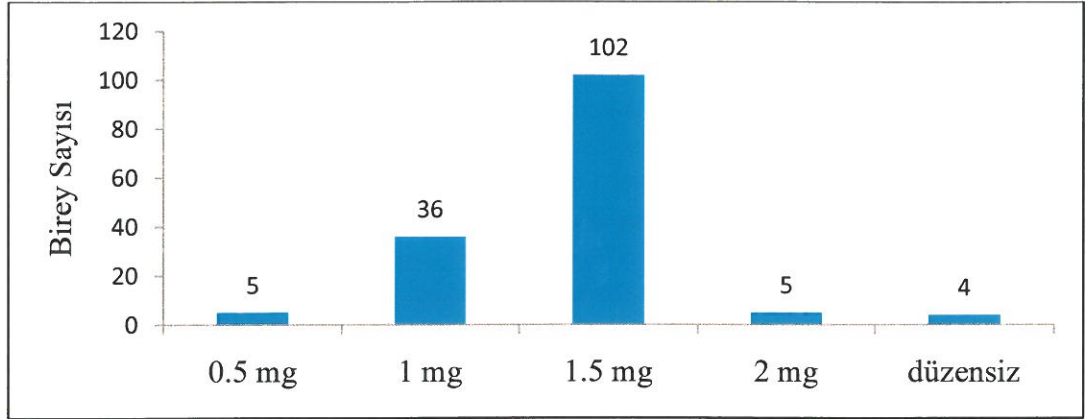
Hastalarımızın 9 tanesinde biyopsi ile (böbrek ya da mide biyopsisi) amiloidoz tanısı konulmuş, 5 tanesi hemodiyaliz hastası olduğundan 2 hastaya da transplantasyon yapılmış olduğundan 16 hastada amiloidoz vardı (%7.3). Ayrıca bakılabilmiş 8 hastada SAA düzeyi yüksek olarak bulundu. Bunların bir kısmı atak döneminde olan hastalardı.

Atak sıklığı 105 hastada değerlendirilmişti. Haftada bir atak yaşayan hasta sayısı 13 (%12.4), 15 günde bir atak yaşayan hasta sayısı 16 (%15.2), ayda bir atak yaşayan hasta sayısı 44 (%41.9), 2 ayda bir atakları olanlar ve 2 aydan uzun sürede atak yaşayanlar 13'er kişi, (%5.9) ve yılda bir-iki kez atak sayısı belirtenler 6 kişiydi (%5.7) (Grafik14).



Grafik 14. Atak sıklıklarının bireylere göre dağılımı

Hastaların kolşisin kullanım bilgilerine 152 hastada ulaşılabildi. En fazla 102 kişi olmak üzere 1.5 mg/gün kullanan birey vardı (%67.1). Sonra sırasıyla 36 kişi 1 mg/gün, 5'er kişi 0.5mg/gün ve 2 mg/gün kullanmaktaydılar, kolşisini düzensiz kullanan 4 kişi vardı (Grafik 15).



Grafik 15. Kolşisin kullanım dozuna göre bireylerin sayısı

Hastalardan alınan aile öykülerine göre birinin babasında bir diğer hastanın ise teyzeler ve dayılarda kolon malignitesi öyküsü vardı.

Labaratuvar Parametreleri

Hastaların atak ve atak dışı dönemdeki sedimantasyon, CRP, fibrinojen, lökosit ve nötrofil değerleri incelendi. Ataktaki değerler beklenildiği gibi, atak dışı değerlerden daha yüksekti (Tablo 15).

Tablo 15. Atak ve atak dışı dönemdeki sedimantasyon, CRP, fibrinojen, lökosit ve nötrofil değerleri

	N	Ort±SS	Ortanca	Min.	Maks.
Atak sedimantasyon	106	39,68±26,67	34	2	173
Atak CRP	112	73,21±85,70	42.5	3	703
Atak Fibrinojen	45	509,22±172,25	504	50	820
Atak lökosit	107	8853,08±3970,27	7710	3200	23900
Atak nötrofil	105	6353,52±3729,81	5290	1250	21140
Normal sedimantasyon	158	13,44±10,94	9	2	74
Normal CRP	169	8,61±26,03	3,2	0.8	308
Normal Fibrinojen	49	291,69±82,74	292	4	558
Normal Lökosit	178	6847,70±1813,63	6445	3700	12700
Normal Nötrofil	174	3996,55±1256,51	3675	1680	10490

Her bir gen mutasyonuna sahip hastalar için atak ve atak dışı, sedimantasyon, fibrinojen ve CRP değerleriyle o gene sahip olmayan diğer hastaların atak ve atak dışı dönemdeki sedimantasyon, CRP ve fibrinojen değerleri karşılaştırıldı. Karşılaştırılan genler arasında sadece homozigot ya da heterozigot M694V geni mutasyonu olan bireylerde normal dönemdeki sedimantasyon düzeyleri, diğer

genlere sahip bireylerin normal dönemlerdeki sedimantasyon düzeylerinden daha yüksekti (p= 0.001) (Tablo 16)

Tablo 16. M694V gen mutasyonuna sahip olan-olmayan bireylerin inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması

M694V	Yok					Var					P
	n ₁	Ort±SS	Ortanca	Min	Maks.	n ₂	Ort±SS	Ortanca	Min.	Mak.	
Atak Sedim.	27	33.96±35.03	25.00	2	173	56	41.32±27.98	36.00	0	134	0.305
Atak CRP	27	71.09±136.90	27.50	3	703	59	72.76±61.44	54.00	0	215	0.084*
Atak Fibrinojen	14	436.64±157.19	445.50	198	724	24	534.98±183.70	538.00	50	820	0.103
Normal Sedim.	60	11.27±11.92	8.00	2	74	71	15.31±10.22	15.00	2	45	0.001*
Normal CRP	59	9.37±39.68	3.22	3.0	308.0	76	7.30±12.54	3.27	0.8	81.0	0.924*
Normal Fibrinojen	22	275.95±67.26	278,50	193	473	18	299.17±105.68	301.00	4	558	0.404

Diğer laboratuvar parametreleri ayrı ayrı ortalama, standart sapmaları, ortanca değerleri hesaplanarak minimum ve maksimum değerleriyle Tablo 17’de gösterildi. Proteinüri ve idrarda protein değerlerinde aşırı uç değişkenler vardı, bu nedenle ortancaları alındı.

Hastaların bir kısmında 24 saatlik idrarda proteinüri değerleri vardı. Bir kısım hastanın ise spot idrarda bakılmış protein/kreatinin oranları mevcuttu. Her iki laboratuvar parametresi olanların, idrar örneği doğru toplanmış ise 24 saatlik idrardaki protein miktarları, yoksa spot idrardaki protein/kreatinin değerleri alındı. Böylece toplam 130 hasta değerlendirilebildi. KBY olup nefrotik düzeyde proteinürisi olanlar (51gr/gün proteinürisi olan bir hasta vardı ve medikal nefrektomi önerilmişti) proteinüri ortalamasını yanlış olarak yüksek çıkarttığından bu parametre için median kullanıldı ve ortalama proteinüri 146 mg/gün olarak tespit edildi.

Hastalık başlangıç yaşına göre proteinüri oranları da değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Hastalık başlangıcı 20 yaş öncesi olan ve proteinüri değeri var olan hasta sayısı 54 olup proteinüri ortanca değeri 154, hastalık başlangıcı 20 yaş sonrası olup proteinürisi olan hasta sayısı 31, proteinüri ortanca değeri 142 idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 18).

Ayrıca her bir parametre kadın ve erkek hastalar için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Kadın hastalarda Hb, Htc, MCV, BUN, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin ortanca değerleri erkek hastalardan daha düşük, normal dönemdeki sedimentasyon hızları daha yüksekti. Atak döneminde sedimentasyon açısından aradaki fark kapanmaktaydı (Tablo19). Ataksız dönemde sedimentasyon düzeyinde bu farklılık kadın cinsiyette aneminin daha fazla görülmesine bağlandı ve inflamasyon göstergesi olarak atak döneminde sedimentasyon her iki cinsiyette artıyordu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 19).

Tablo 17. Laboratuvar değerleri

	n	Ort± SS	Ortanca	Minimum	Maximum
Hb	195	13,22±1,71	13,20	8,70	17,30
Htc	195	40,22±4,79	40,50	27,00	53,20
MCV	195	85,04±7,17	85,00	65,00	100,00
Plt	195	279,19±80,27	263,00	102,00	701,00
MPV	193	8,36±1,14	8,40	5,00	11,20
AKŞ	194	88,98±9,75	88,00	68,00	137,00
BUN	200	12,61±6,82	11,00	1,30	56,70
Kre	198	,86±0,86	,70	,30	8,20
Ürik Asit	152	4,43±1,28	4,40	1,80	8,90
Na	187	139,64±4,01	140,00	98,40	146,00
K	187	4,38±0,40	4,40	3,60	6,30
Cl	187	102,05±4,13	102,00	93,00	142,00
Ca	175	9,5138±0,56	9,50	6,90	10,80
P	169	3,67±0,71	3,60	2,10	7,10
Total Kol.	153	167,92±45,09	160,00	80,00	326,00
LDL	151	102,08±37,70	94,30	20,40	223,00
HDL	151	44,67±14,22	43,00	13,00	86,00
TG	154	124,53±78,60	104,00	12,00	499,00
AST	194	22,93±10,74	20,50	8,00	97,00
ALT	193	25,75±16,31	22,00	5,00	113,00
TSH	171	2,15±1,54	1,84	,22	8,90
FT4	150	1,18±0,28	1,20	0,67	3,12
Proteinüri/24 saat	79	1013,25±5791,35	162,00	50	51348
Klirens	77	128,00±51,26	121,00	58	398
İdrarda Protein	71	391,87±801,30	176,00	31,00	5556,00
İdrar Kreatinin	68	187,91±95,05	186,50	27,00	495,00
Proteinüri mg/gün	130	744.31±4566.63	146	12	51348

Tablo 18. Proteinürinin hastalık başlangıç yaşına göre değerlendirilmesi

Başlangıç yaşı	Proteinüri				
	n ₁	Ort±SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
<20 yaş	54	1192.50±6974.89	154.00	12	51348
>20 yaş	31	587.71±1443.49	142.00	42	6243

Tablo 19. Her iki cinsiyet arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın					Erkek					P
	n ₁	Ort±SS	Ortanca	Min	Mak	n ₂	Ort±SS	Ortanca	Min	Maks	
Normal Sedim	95	15.25±9.96	11.00	3	48	63	10.71±11.83	7.00	2	74	<0.001
AtakSedim	60	41.16±30.51	34.00	7	173	46	37.74±28.75	33.50	2	134	0.534*
Normal CRP	101	4.38±3.91	3.22	8	24.9	68	14.88±40.12	3.300	1.3	308.0	0.005*
Hb	114	12.35±1.25	12.40	9.0	15.0	81	14.44±1.54	14.70	8.7	17	<0.001
Htc	114	37.83±3.34	38.20	28.0	45.0	82	43.57±4.52	44.30	27.5	53.2	<0.001
MCV	114	83.10±8.85	83.95	65.0	100.0	82	87.23±5.91	88.00	67.5	98.0	<0.001
BUN	113	11.50±6.53	10.20	0.7	56.7	87	13.97±7.08	12.20	6.1	53.0	<0.001
Kreatinin	113	0.83±1.02	0.60	0.4	8.2	85	0.94±0.76	0.80	0.3	7.1	<0.001
ÜrikAsit	84	5.98±15.38	3.70	1.8	140.0	68	5.05±1.27	4.80	2.3	8.9	<0.001
HDL	82	49.34±13.41	45.50	29.0	86.0	69	39.12±13.22	39.00	13.0	72.0	<0.001

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda 5 yıllık süre içerisinde gözden geçirdiğimiz 219 AAA hastasının klinik, laboratuvar ve genetik sonuçlarını değerlendirdik. Bizim hasta grubumuzun demografik verilerinin birçoğu genel olarak diğer çalışma verileriyle örtüşmekle beraber farklı olarak hastalarımızda kadın cinsiyet daha fazla olup hastalar daha geç tanı almışlardı. Bir diğer göze çarpan farklılık, hastaların büyük bir kısmında semptomlar 20 yaşından sonra başlamıştı. Ayrıca, daha önceki çalışmalarda vurgulanmamış olan, hasta grubumuzda ailesinde diyalize giren en az bir birey olan hastaların sayısının fazlalığıydı. Dolayısıyla hastaların genel özellikleri kadın cinsiyet fazlalığı, hastalık başlangıç yaşı ve tanı konulan yaşın geç olması dışında diğer çalışmalara benzemekte olup o çalışmalarda bahsedilmeyen hastaların büyük çoğunluğunun ailesinde en az bir bireyin diyalize girmesiydi. Bu hastaların tamamının gen analizi, proteinüri durumları bilinemediğinden bu grup hastada hangi gen mutasyonunun fazla olduğu veya bu hasta grubunun proteinüri miktarları daha mı fazladır ya da hastalık başlangıç yaşları ile ilişkisine dair prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalarımızın %56.6'sı kadın, %43.4'ü erkekti. Aslında birçok çalışmada kadın ve erkeklerde eşit olarak görüldüğü bildirilmekle birlikte hafif de olsa erkek üstünlüğü vardır. Türk FMF çalışma grubunun verilerine göre erkek; kadın oranı 1.2:1 iken (12), bizim çalışmamızda 1:1.3 şeklinde kadın üstünlüğü vardı. Üreten ve ark.'nın çalışmasında da kadın üstünlüğü dikkati çekmektedir (102). Türk FMF çalışma grubunun serisinde hasta sayısı 2838 olup bizim hasta sayımızın yaklaşık 13 katı idi.

Tanı konulma yaşları incelendiğinde, hastaların ortalama tanı konulma yaşı 27.26 ± 13.05 (minimum 1, maksimum 62, median 25) olup hastaların %35' i ilk iki dekatta tanı almıştı. Aslında ülkemizdeki birçok çalışmada tanı yaşı oldukça erken bildirilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın oldukça geç yaşta tanı almaları düşündürücüdür. Türk FMF Çalışma Grubu'nun verilerine göre hastalık semptomlarının başlangıç yaşı 9.6, tanı konulma yaşı 16.4, tanıda gecikme süresi 6.9 yıldır (12). Yalçınkaya ve ark.'ın yaptıkları 167 hastayı içeren bir çalışmada tanı yaşı 11.9 ± 9.61 , tanıda gecikme süresi 5.67 ± 2.7 yıl olarak bulunmuştur (103), en son 2010

yılında yayınlanan ülkemize ait bir başka çalışmada ise tanı yaşı 13.9 ± 9.8 olarak tespit edilmiştir (104). Yaptığımız retrospektif analizde tanı yaşının bu çalışmalara göre oldukça ileri olması hastaların eğitim düzeylerinin düşük olmasından ve hastalığı bilen hekim sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Ek olarak hastalığın sık görülmesi ve benzer yakınmalara sahip kişilerin varlığından ötürü bu tarz yakınmaların normal olarak yorumlanması da bir başka sebep olarak düşünülebilir.

AAA hastalığında klinik bulgular erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Yaklaşık olarak %80 hastada ilk atakların 20 yaşından önce ortaya çıktığı belirtilmektedir. Hasta grubumuzda atak başlama yaşı bilinen 134 hastanın 85'inin (%63) ataklarının 20 yaş ve öncesinde başladığı anlaşıldı. Çalışma grubumuzdaki hastaların semptomlarının geç yaşta başlaması da aslında bir diğer dikkat çekici noktadır. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte karın ağrısı semptomunun daha ön planda olduğu hasta popülasyonumuzda özellikle çocukluk yaşlarında bu ağrının üzerinde durulmamış olması olabilir. Ayrıca çalışmamıza sadece erişkin hasta grubunu almış olduğumuzdan dolayı bu veriler göreceli olarak geç başlangıçlı AAA hastalarının yüzdesini yansıtır olabilir.

Tanıda gecikmenin bir diğer nedeni de muhtemelen hastalarımız arasında görülen ateş semptomunun sadece hastaların % 81.7'sinde bulunmasından dolayı karın ağrısı ya da artralji- artrit ile gelen olgularda AAA'nin ön planda düşünülmeşi olabilir. Nitekim Lidar ve ark.'nın 2005 yılındaki çalışmalarında tanı gecikmesi; sosyal durum (göçebelik), kadın cinsiyet, hekim ihmali ve hastanın umursamazlığına bağlanmış olup hafif hastalık formlarının da tanıda gecikmeye yol açabileceğinin üzerinde durulmuştur (105). Bizim çalışmamızda hasta popülasyonunun kadın cinsiyet lehine fazlalığı ve hastalık semptomlarının geç yaşta başlaması gibi hafif hastalık formlarını göstermesi tanı gecikmesini açıklayabilir. Burada hekim ihmali de göz ardı etmemek gerekir. Yıllarca artrit-artralji tanısıyla tedavi alan ve sonrasında AAA tanısı alan hastaların sayısı anlamlıdır. Bu nedenle ateş olmasa da karın ağrısı, eklem ağrısı ile gelen hastalarda aile anamnezinin iyi alınması, hastalık semptomlarının iyi sorgulanması ve AAA'den şüphelenmek AAA tanısı için önem arz etmektedir. Çalışmamıza benzer veriler taşıyan bir çalışma 2010 yılında yine Orta Anadolu verilerini kapsayan Üreten ve ark.'nın yaptıkları 260 hastayı kapsayan çalışmadır. Bu çalışmada da kadın cinsiyet hakimiyeti (169 kadın,

91 erkek hasta) ve hastalık başlangıç yaş ortalamasının 17.21 ± 8.66 yıl, tanıya kadar geçen sürenin 9.39 ± 8.66 yıl olması dikkat çekicidir (102).

AAA hastaları arasında abdominal operasyon oranları normal popülasyona göre daha fazladır. Apandisit, normal popülasyonda %0.01-0.09 dolaylarında görülmektedir (106). Türk FMF çalışma grubunun verilerine göre AAA hastalarında %19 oranında apendektomi, %1.6 dolayında kolesistektomi bulunmuştu (12). Kaşifoğlu ve ark.'nın 2008'de sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmalı yaptıkları bir çalışmada apendektomi oranını AAA'li hasta grubunda %26.6 sağlıklı kontrol grubunda %8.7 olarak tespit etmişlerdi (107). Bizim çalışmamızda %24.9 apendektomi, %6 oranında kolesistektomi vardı ve Kaşifoğlu ve ark.'nın verileriyle benzerdi. Bu kadar yüksek oranda operasyon sıklığının geç tanı yaşından kaynaklandığı düşünülmektedir.

AAA hastalarında bu kadar yüksek apendektomi sıklığından dolayı elektif şartlarda apendektomi önerenler olmasına karşın (108), cerrahinin kendisinin atağa neden olabilmesi, postoperatif intraabdominal adhezyonlar ve bunların meydana getireceği ileus ya da subileus tablolarından dolayı birçok yazar tarafından önerilmemektedir. Nitekim sosyal ve finansal yönü de konunun düşünülmesi gereken bir başka boyuttur (107). Bu konuda klinisyenlerin; özellikle de hastayı ilk gören ve takip eden aile hekimleri, acil servis hekimleri, dahiliye ve genel cerrahi uzmanlarının AAA hakkındaki bilgilerinin artması, hastaları bu tür yanlış apendektomilerden koruyacaktır. Tabii ki her AAA hastasının apandisit olma şansı vardır ve her karın ağrısını atak ağrısı olarak düşünmek de yanlış olacaktır. Kısacık ve ark.'nın son zamanlarda yaptıkları bir çalışma, akut apandisit atağında görülen lökositöz düzeylerinin AAA atağındakinden daha yüksek çıktığını göstermesi bakımından yol gösterici ve dikkat çekicidir (49).

Demografik veriler açısından çalışmamızda hastaların ailesinde bilinen bir neden olmadan KBY ve sonrasında diyaliz tedavisi gören ya da bu nedenle kaybedilmiş bireylerin varlığı 130 hasta dosyasından öğrenilebilmişti. Türk FMF Çalışma Grubu'nun verilerine göre amiloidoz bulunan ve bulunmayan hastaların toplam %11'inde ailede amiloidoz öyküsü vardı. Bizim hasta grubumuzun %26.8'inde ailede başka bilinen bir nedeni olmadan KBY ve diyaliz tedavisi alan en az bir hasta vardı. Renal replasman tedavisi alan hastaların sayısının 2009 verilerine

göre (109) prevalansı milyon nüfus başına 819, insidansı ise milyon nüfus başına 197 kişi olduğu göz önüne alınırsa elde ettiğimiz rakam oldukça yüksektir ve bu konuda prospektif karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta grubumuzun verileri dikkate alınırken her ne kadar anamnez alırken glomerulonefrit, postrenal ya da renal sebepler sorgulanmış olsa da, KBY açısından bilinen başka bir neden olmaması hastaların bu soruya cevap verirken yeterli bilgiye sahip olmadıklarını düşündürebilir. Tabii ki çalışmamızda bu hastaların amiloidoza bağlı KBY olup olmadıkları tam bilinmemektedir ancak AAA'lı hastaların ailelerinde bu kadar yüksek oranda KBY'si olan en az bir birey varlığı, ileri çalışmalarla desteklenmeye ve araştırılmaya ihtiyaç duymaktadır. Çalışmamızın bu konuya dikkat çekmesi bakımından önemlidir.

AAA'da en fazla korkulan komplikasyon ataklar sırasında belirginleşen ve hatta ataklar arasında devam eden subklinik inflamasyonun meydana getirdiği amiloid birikimi ve buna bağlı olarak gelişen KBY'dir. Yapılan son çalışmalarda ülkemizde giderek amiloidozis gelişiminin azaldığı gösterilmektedir. Akse-Önal ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya göre 1978-1990 yılları arasında %12.1 iken 2000'den sonra bu rakam %2'e düşmüştür (80). Yurtdışında etnik gruplara göre yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmektedir. Bir çalışmada Non-Aşkenazi Yahudilerinde amiloidozis %9.8 bulunmuşken, Aşkenazi Yahudilerinde %3.5, Irak Yahudilerinde ise %0 olarak bulunmuşlardır (110). Türk FMF Çalışma Grubu'nun verilerine göre amiloidozis gelişen hasta oranı %12.9 (n: 316/2436)' dur (12). Hasta grubumuzda toplam 16 adet (%7.3) amiloidozisli hasta vardı. Bunlardan 9 tanesinin böbrek ya da mide biyopsisi yapılmış, sonuç amiloidozisle uyumlu gelmişti. Geri kalan 7 hastanın 2'sine transplantasyon yapılmış, 5'i hemodiyaliz tedavisi görmekteydi. Amiloidoz oranımız Türk FMF Çalışma Grubu'nun verilerine göre düşük orandadır. Bunun nedeni geç başlangıçlı hastalık yaşı sayılabilir.

Çalışmamızda gen mutasyonu değerlendirilebilen 166 hasta vardı. En fazla görülen gen mutasyonu M694V (111 allelde), ikinci ve üçüncü sık görülen mutasyon M680I(G/C) ve E148Q (41'er allelde) 4. sıklıkta V726A (21 allelde) bulunmaktaydı. Bu veriler literatür bilgisi ile uyumlu idi(20).

AAA hastalığı iki fenotiple prezente olabilir. En fazla görülen fenotip-1 tipik atakların olduğu ve tedavisiz olduğu sürece, ilerleyen dönemlerde amiloidozis ve

böbrek yetmezliğinin görüldüğü fenotiptir. Oysaki daha az görülen fenotip-2 tipik ataklar olmadan amiloidozis ve böbrek yetmezliğiyle prezente olan ve AAA için aile öyküsü olup amiloidoz nedeninin genotip çalışmaları ile AAA'ya bağlandığı grup olup bu, daha az sıklıkta görülmektedir. Türk FMF Çalışma Grubu'nun verilerine göre %0.3 oranında bulunmuştu (12). Biz çalışmamızda 3 hastada (%1.3) fenotip-2 ile hasta başvurusunun olduğunu gördük. Bu, daha önceki tek vaka bildirimleri de göz önüne alındığında yüksek bir orandı. Bunun nedeni atipik AAA vakalarının aslında belki de gözden kaçıyor olması olabilir. Nitekim Ben-Chetrit ve ark.'nın dikkat çektiği gibi "atipik AAA" vakaları ve ayrıca MEFV geni ile ilişkili diğer hastalıklar da söz konusudur (111). "Atipik AAA" tanımı literatüre yeni girmekte olup rekürren artrit atakları olan ya da sadece cilt lezyonları ile seyreden klinik olarak AAA ataklarını karşılamayan hastalar için kullanılmaktadır (111). Bizim hastalarımızın bu açıdan sorgulanmamış olması retrospektif bir çalışma olduğundan bir eksiklik olabilir. Ancak fenotip-2, genetik bir tanı olsa da klinik sonuçları açısından hem hasta morbidite ve mortalitesi, hem de ülke ekonomisi için uzun dönemdeki maliyet düşünülürse, akrabasında AAA hastası olan hastaların atipik semptomları varlığında amiloidoz açısından değerlendirilmesi uygun olacaktır.

AAA hastalığında ek romatolojik hastalıkların görülme sıklığı fazladır. En son bildirilmiş çalışmalardan birinde Yıldırım ve ark. ülseratif kolitli hastalarda MEFV gen mutasyonlarının olabileceği hipoteziyle ülseratif kolitli hastaların %58.3'ünde, RA'li hastaların %15'inde MEFV gen mutasyonu tespit etmişlerdir (112). Bunun dışında bazı çalışmalarda juvenil idiyopatik artrit ve AAA birlikteliklerine değinilmiştir (113). 1998'de Türkiye'de yapılan bir saha çalışmasında juvenil kronik artrit insidansı 6.4/10000 ve AAA insidansı ise 2.8/10000 olarak bulunmuş, ikisinin birlikteliğinde prevalansın arttığı (9.3/10000) tespit edilmiştir (13). Seronegatif spondiloartropatilerle birlikte AAA birlikteliğinin sık görülmesi uzun zamandır bilinmekte, bu hasta grubunda HLA-B27 negatif olup özellikle hastalarda alt-sırt ağrısı ve sakroileite sık rastlanmaktadır (1, 56). Ayrıca AAA ile özellikle vasküler Behçet hastalığı birlikteliğine de literatürde değinilmiştir (71). Bizim çalışmamızda da 5 hastada RA-JRA, 4 hastada AS-sakroileit (HLA-B27 negatif) ve 1 hastada Behçet hastalığı birlikteliği vardı. Bir hastada ise inflamatuvar barsak hastalığı mevcuttu. Bu konuda literatürdekinden farklı bir durumla

karşılaşılması. Ancak AAA'nin kendisinin inflamatuvar aşırı cevap olduğu göz önüne alındığında eşlik eden romatolojik hastalıkların semptomlarını agra ve edebileceği ve hastaların takibinde bunun önemli olduğunun hatırlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bunların dışında AAA olan hastaların ataklarının ARA'daki eklem tutulumu ile karışabildiği ve bazen de birlikteliği bilinmektedir. Çalışma grubumuzda 9 kişide aynı zamanda ARA tanısı mevcuttu. İsmail Şimşek ve ark.'nın 2010'da yaptıkları bir çalışmada 100 sağlıklı kontrol ve 100 ARA-romatizmal kalp hastalığı olan bireyin MEFV gen mutasyonları araştırılmış, sağlıklı kontrollerde %24 ve ARA olan hastalarda %22 oranında mutant allel taşıdıkları ve her iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p=0.54$) görülmüştür (114). Bu da erişkin Türk hastalarda MEFV gen mutasyonunun ARA gelişimine predispozan bir durum yaratmadığını düşündürmektedir. Dolayısıyla bizim çalışma grubumuzda da bu kadar yüksek ARA oranı ülkemiz gerçeğini yansıtmaktadır.

Nadir olan bir birliktelik SLE ve AAA birlikteliğidir. Aslında benzer semptomlar içerse de farklı etyolojiye sahip bu iki hastalıkla ilgili vaka bildirimleri vardır. Tüm bunlarda ya SLE'li bir hastada AAA kliniği benzeri semptomlar (nedeni açıklanamayan karın ağrıları ve ateş epizotları gibi) ağırlıklı görülmüş ve bakılan MEFV gen mutasyonlarında pozitiflik görülmüştür ya da Livneh kriterlerine göre AAA tanısı alıp tedavi alan bir hastada lupus kriterlerinin de karşılanması üzerine ek olarak lupus için başlanılan tedaviden (steroid) hasta belirgin yarar görmüştür (75), (115). 2008 de Lidar ve ark. tarafından, 2001-2008 yılları arasında kliniklerinde izlenen 4 adet, AAA ile birlikte sistemik lupus eritematosus SLE kriterlerini taşıyan hasta bildirilmiş ve her iki hastalığın birlikteliğine değinilmiştir (75). Tüm bu veriler değerlendirildiğinde eşlik eden hastalıklar açısından aslında çalışmamızda elde ettiğimiz veriler az sayıda hasta örneğinde çalışılmış olmasına rağmen Türk FMF çalışma grubunun verilerine benzerlik göstermekteydi.

Bizim hasta grubumuzda kendisinde Behçet hastalığı tanısı olan bir birey vardı. Ama 16 hastada ek olarak oral aft mevcuttu. Bu sayının tüm hastaların bu bakımdan sorgulanmadığı düşünülürse daha fazla olabileceği ve bunların bir kısmının da henüz tanısı konulmamış Behçet olguları ya da inkomplet Behçet

olabilmesi mümkündür. Tüm bu spekülâtif düşüncelere rağmen çalışma grubumuzda elde edilen bu veri ışığında ileriye yönelik çalışmalar gereklidir.

Hastaların hastalık başlangıç yaşları ile semptomlar arası ilişkisi incelendiğinde, hasta grubu 20 yaş öncesi ve 20 yaş sonrası semptomların başlaması esas alınarak hastalar 2 gruba ayrıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ancak erizipel benzeri eritem sadece 4 kişide vardı ve bu 4 kişi de semptomları 20 yaşından önce başlayan bireylerdi. Oysa Türk FMF Çalışma Grubu'nun verilerine göre artrit, artalji, myalji ve erizipel benzeri eritem 18 yaş öncesinde anlamlı olarak yüksekti. Biz hasta sayılarımızın azlığının da etkisi ile anlamlı fark tespit etmedik ancak erizipel benzeri eritemin sadece 4 hastada bulunduğu ve bunların tamamının da hastalık başlangıcı 20 yaş öncesindeki bireyler olduğu dikkatimizi çekti.

AAA da ataklar kişiden kişiye değişiklik gösterebildiği gibi aynı kişide hem atakta tutulan bölge hem de aradaki süre açısından farklılık gösterebilir ve düzenli periyodiklik göstermez. Türk FMF Çalışma Grubu'nun verilerine göre yılda 1-20 arasında sıklıkla atak tariflenmiş kolşisin tedavisinden sonra yılda 11-20 arası atak gösterenlerin sıklığı azalıp yılda 1-10 civarına azalmıştır. Bizim çalışma grubumuzda hastaların atak sıklıkları sorgulanmış ancak kolşisin tedavisine cevap alındığı da öğrenilmişti ve çoğu hasta kolşisin tedavisinden sonra ataklarının neredeyse hiç kalmadığını ya da belirgin azaldığını ifade etmişlerdi. Hasta grubumuzun atak sıklığı en fazla ayda bir sıklıkta gelmekteydi (%41.9). Bu sayıda, bazı kadın hastalarda gözlenen menstrüasyon döneminde atakların daha fazla görülmesinin de payı vardı. Çalışmamızda kolşisin tedavisinden sonra atak sıklık düzeyinin belirtilmemiş olması bu çalışmanın eksiklerinden sayılabilir.

Kolşisinin AAA hastalarında kullanılabileceğinin 1972'de gösterilmesinden bugüne bu ilacın, birçok çalışmada atak sıklığını, atak süresini ve amiloidoz gelişimini azalttığı da gösterilmiştir. Son çalışmalardan birinde Sevoyan ve ark. Ermenilerde yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında günlük 1.2-1.8 mg/gün dozunda kolşisin kullanımının amiloidoz gelişimini engellediklerini göstermişlerdir (116). Bizim hasta grubumuzda çoğu kişi, kolşisini 1 ve 1.5 mg/gün kullanmaktaydı (sırasıyla %24 ve 67). Amiloidozu engellemek için minimum dozun 1 mg olduğu

düşünülürse hastalarımızda görülen amiloidoz oranının düşüklüğünün sebepleri arasında geç hastalık başlangıcı yanında efektif kolşisin kullanımı da sayılabilir.

AAA hastalığının patogenezinde önemli yeri olan MEFV geni ve hastalığa neden olan mutasyonlar üzerinde çok sayıda araştırmalar yapılmış ve işlevleri hakkında giderek artan bilgilere sahip olmaktayız. MEFV geni öncelikle periferik lökositlerde ve kolorektal adenokanser hücre dizisinde gözlemlenmiştir (10, 28). Ayrıca yapılan çalışmalardan birinde kolon dışında prostat kanserinde de bu gen ekspresyonu gösterilmiştir (117). Hasta grubumuzun aile öyküleri sorgulandığında 1 hastamızın babasında, bir hastamızın teyzelerinde ve dayılarında kolon malignitesi öyküsü vardı. GLOBOCAN 2008 verilerine göre Türkiye’de 100.000 kişide 9.8 oranında görülen kolorektal kanserlerde (118) birçok faktörün rol aldığı ve genetik etkilerin de rolü olduğu bilinmektedir ve MEFV geni ile yapılacak araştırmaların bu hastalığın patogenezinde ve belki tedavisinde ek katkılar sağlayacağına inanmaktayız.

AAA hastalığında atak dönemlerinde inflamatuvar parametreler yükselir ve bu değerlerin atak sonrası normal değerlere indiği gözlenir. Hasta grubumuzda beklenildiği gibi atak döneminde CRP, fibrinojen ve sedimantasyon değerleri artmış, remisyon dönemlerinde normal ya da atak dönemine göre daha az değerlere gerilemişti. Lökosit sayılarında ortalama değerler için atak döneminde çoğu hastanın kolşisin kullanımından ötürü aşırı yükselme yoktu. Ancak bu değerler ortalama ve ortanca olarak normal aralıklarda görülse de atak dışı dönemlerde daha az lökosit sayıları gözlemlendi. Hastalarımızın cinsiyete göre laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde kadın hastalarda aneminin sık görülmesinden ötürü normal sedimantasyon değerleri erkeklerden daha yüksekti ($p<0001$), ancak atak döneminde sedimantasyon hızı yükselip arada anlamlı fark oluşturmamaktaydı. Ayrıca yine cinsiyete göre laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde beklenildiği gibi kadın cinsiyette BUN, kreatinin ve ürik asit değerleri daha düşüktü.

HDL kadın hastalarda daha yüksekti ve erkek cinsiyete göre aralarında anlamlı fark vardı. HDL’nin kadınlarda daha yüksek çıkması da beklenen bir değerdir. İzole HDL düşüklüğünde hastaların hipertrigliseridemisinin, santral ya da visseral obezitetlerinin, hiperinsülinemilerinin ve diyabet hastalığının olmaması beklenir ve kadında 40 mg/dl, erkekte 35 mg/dl ve altındaki değerler anlamlıdır

(119). Çalışma grubumuzda hastaların HDL kolesterol düzeyleri kadında ortalama 49.34 ± 13.41 , erkekte ise 39.12 ± 13.22 idi. Bu kadar düşük değerler görülmesinden ötürü kadın ve erkekte sırasıyla 40 ve 35 mg/dl altındaki bireyler ele alındı. HDL düzeyleri çalışılan bireyler arasında 84 kadından 24'ünde (%29), HDL 40 mg/dl altında, 69 erkekte 39'unda (%57) HDL 35 mg/dl altında tespit edildi. İzole HDL düşüklüğü açısından hepsinin hiperinsülinemisi bilinmiyordu ama hastaların büyük çoğunluğunun BMI (vücut kitle indeksi) normal olarak değerlendirilmişti, diyabetli birey yoktu. Bu nedenle hipertrigliseridemi olan bireyler çıkarıldığında 20 kadın hastanın HDL düzeyi 40 mg/dl altında ve 20 erkek hastanın HDL düzeyi 35 mg/dl altında idi. Bunların yüzdesi, HDL düzeyi bakılan hastalar arasında sırayla kadın ve erkek için %24 ve %30 idi. Bu her iki rakam da Türk hasta popülasyonunun çalışıldığı TEKHARF çalışmasında bulunan izole HDL yüksekliği olan bireylerin yüzdesinden daha yüksekti (119). Bu nedenle çalışmamızda AAA hastaları arasında HDL düşüklüğünün belirgin olduğu sonucuna vardık. Bu hasta grubunun belirgin inflamasyonu ile birlikte değerlendirildiğinde ateroskleroz ve koroner arter hastalıkları açısından risk altında oldukları düşünülebilir. AAA hastalarında ve birinci derece yakınlarında metabolik sendrom komponentlerinin araştırıldığı bir tez çalışmasında da HDL değerleri (üst sınırlar kadın için 50 erkekler için 40 olarak alınmış) belirgin oranda AAA hastalarında düşük bulunmuş kolşisin tedavisiyle HDL düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır (120). Bu durum kolşisin tedavisi alan hastaların sayısının azlığına bağlanmıştır. Tüm bunların ışığında AAA hastalarında HDL düşüklüğü belirgindir ve kronik inflamasyon ile birlikte hastalarda ateroskleroz açısından risk oluşturabilir.

Bazı genlerin hastalık şiddetini artırdığı bilinmektedir. Özellikle M694V geni için erken yaşta başlama, yüksek oranda amiloidoz gelişimi riski söz konusudur; bu da artmış inflamasyonun nedenidir. Bundan dolayı her bir gen mutasyonuna sahip hastalar için atak ve atak dışı sedimantasyon, fibrinojen ve CRP değerleriyle o mutant gene sahip olmayan diğer hastaların atak ve atak dışı dönemdeki sedimantasyon, CRP ve fibrinojen değerleri karşılaştırıldı. Karşılaştırılan genler arasında sadece homozigot ya da heterozigot M694V geni mutasyonu olan bireylerde normal dönemdeki sedimantasyon düzeyleri diğer genlere sahip bireylerin normal dönemlerdeki sedimantasyon düzeylerinden daha yüksekti ($p= 0.001$). Bu da M694V

geni için atak dışı dönemlerde de inflamasyonun devam ettiğinin bir göstergesi sayılabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda AAA tanısının yoremizde geç konulduğu, AAA hastalarının akrabalarında çok fazla diyalize girme oranı olduğu saptandı. Hekimlerin bu hastalık hakkında bilgilendirilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca bu konuda ilave çok merkezli ve çok hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak Türk toplumunda oldukça fazla görülen HDL düşüklüğünün, AAA hastalarında toplumumuza kıyasla daha da fazla görülmesi bu hastalar için bir risk faktörü oluşturabilir. Bu konuda da yine çok merkezli, kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-64.
2. Goldfinger S. The inherited autoinflammatory syndrome: a decade of discovery. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009;120:413-8.
3. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:410-5.
4. Erdoğan Ö, Öner A. Ailevi Akdeniz Ateşi. *T. Klinik J. Pediatri* 2002;11:160-70.
5. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1-21.
6. Reimann HA. Periodic disease: Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948;136:239.
7. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
8. Örün E, Yalçinkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi* 2003;12:1- 7.
9. Consortium TFF. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
10. Consortium TIF. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797-807.
11. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J ve ark. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1999;64:949-62.
12. Tunca M, Akar S, Önen F ve ark. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.

13. Özen S, Karaaslan Y, Ozdemir O ve ark. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9.
14. Önen F, Sümer H, Türkay S ve ark. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S31-3.
15. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A ve ark. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995;55:311-4.
16. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K ve ark. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001;9:634-7.
17. Yılmaz E, Özen S, Balcı B ve ark. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-5.
18. Yeşilada E, Savacı S, Yüksel Ş. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Düşünülen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;12 235-238.
19. Kısacık B, Yıldırım B, Taşlıyurt T ve ark. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol Int* 2009;29:1307-9.
20. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447-53.
21. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:473-83.
22. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A ve ark. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol* 2009;36:1671-6.
23. Tomiyama N, Higashiuesato Y, Oda T ve ark. MEFV mutation analysis of familial Mediterranean fever in Japan. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:13-7.
24. Sugiura T, Kawaguchi Y, Fujikawa S ve ark. Familial Mediterranean fever in three Japanese patients, and a comparison of the frequency of MEFV gene

- mutations in Japanese and Mediterranean populations. *Mod Rheumatol* 2008;18:57-9.
25. Cattan D. MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean fever: proved and non-proved associations; putative biological advantage. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:105-12.
 26. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007;65:318-24.
 27. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E ve ark. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood* 2000;96:727-31.
 28. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol* 2009;146:467-78.
 29. Centola M, Wood G, Frucht DM ve ark. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000;95:3223-31.
 30. Diaz A, Hu C, Kastner DL ve ark. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2004;50:3679-89.
 31. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet* 1998;7:1581-8.
 32. Chae JJ, Wood G, Richard K ve ark. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood* 2008;112:1794-803.
 33. Bertin J, DiStefano PS. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 2000;7:1273-4.
 34. Martinon F, Hofmann K, Tschopp J. The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation. *Curr Biol* 2001;11:R118-20.

35. Pawlowski K, Pio F, Chu Z ve ark. PAAD - a new protein domain associated with apoptosis, cancer and autoimmune diseases. *Trends Biochem Sci* 2001;26:85-7.
36. Staub E, Dahl E, Rosenthal A. The DAPIN family: a novel domain links apoptotic and interferon response proteins. *Trends Biochem Sci* 2001;26:83-5.
37. Liepinsh E, Barbals R, Dahl E ve ark. The death-domain fold of the ASC PYRIN domain, presenting a basis for PYRIN/PYRIN recognition. *J Mol Biol* 2003;332:1155-63.
38. Masumoto J, Taniguchi S, Ayukawa K ve ark. ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *J Biol Chem* 1999;274:33835-8.
39. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002;10:417-26.
40. Chae JJ, Wood G, Masters SL ve ark. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9982-7.
41. Papin S, Cuenin S, Agostini L ve ark. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ* 2007;14:1457-66.
42. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P ve ark. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:S45-53.
43. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003;62:916-9.
44. Golden RL, Weigers EW, Meagher JG. Periodic fever and menses. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117:855-6.
45. Dilşen N. Ailevi Akdeniz Ateşi.: Nobel Tıp Kitabevi 2007: .
46. Sohar E, Gafni J, Pras M ve ark. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-53.

47. Tamir N, Langevitz P, Zemer D ve ark. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet* 1999;87:30-5.
48. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E ve ark. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:836-8.
49. Kisacik B. Ailesel Akdeniz Ateşi Atak ve ataksız dönemde İki yeni inflamatuvar Belirteç Resistin ve Visfatin Seviyelerinin Değerlendirilmesi. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007.
50. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2594-604.
51. Cefle A, Kamalı S, Sayarlıoğlu M ve ark. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int* 2005;25:442-6.
52. Tutar E, Yalçınkaya F, Özkaya N ve ark. Incidence of pericardial effusion during attacks of familial Mediterranean fever. *Heart* 2003;89:1257-8.
53. Uthman I, Hajj-Ali RA, Arayssi T ve ark. Arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2001;20:145-8.
54. Bhat A, Naguwa SM, Gershwin ME. Genetics and new treatment modalities for familial Mediterranean fever. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:201-8.
55. Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone Spine* 2002;69:560-5.
56. Langevitz P, Livneh A, Zemer D ve ark. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:67-72.
57. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N ve ark. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: a pathogenetic relationship? *Clin Rheumatol* 1999;18:446-9.
58. Langevitz P, Zemer D, Livneh A ve ark. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994;21:1708-9.

59. Livneh A, Madgar I, Langevitz P ve ark. Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever. *J Urol* 1994;151:431-2.
60. Eshel G, Vinograd I, Barr J ve ark. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg* 1994;81:894-6.
61. Moskovitz B, Bolker M, Nativ O. Acute orchitis in recurrent polyserositis. *J Pediatr Surg* 1995;30:1517-8.
62. Barakat MH, Mustafa HT, Shakir RA. Mollaret's meningitis. A variant of recurrent hereditary polyserositis, both provoked by metaraminol. *Arch Neurol* 1988;45:926-7.
63. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993;9:301-2.
64. Uğurlu S, Bolayır E, Candan F ve ark. Familial mediterranean fever and multiple sclerosis--a case report. *Acta Reumatol Port* 2009;34:117-9.
65. Saçkesen C, Bakkaloğlu A, Sekerel BE ve ark. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2004;63:187-90.
66. Özen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloğlu A ve ark. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:281-7.
67. Sayın B. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Poliarteritis Nodosanın Nadir Komplikasyonu Spontan Perirenal Hematom. *Ankara Üniveristesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2004;57:105-8.
68. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N ve ark. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr* 2000;89:177-82.
69. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D ve ark. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:286-95.
70. Ben-Chetrit E, Cohen R, Chajek-Shaul T. Familial mediterranean fever and Behcet's disease--are they associated? *J Rheumatol* 2002;29:530-4.

71. Atagündüz P, Ergün T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S35-7.
72. Tuğlular S, Yalçinkaya F, Paydaş S ve ark. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2003-5.
73. Saatçi U, Özen S, Özdemir S ve ark. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997;156:619-23.
74. Kavukcu S, Türkmen M, Eroğlu Y ve ark. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 1997;11:210-2.
75. Lidar M, Zandman-Goddard G, Shinar Y ve ark. Systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever: a possible negative association between the two disease entities--report of four cases and review of the literature. *Lupus* 2008;17:663-9.
76. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N ve ark. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003;48:1149-55.
77. Delibaş A, Öner A, Balcı B ve ark. Genetic risk factors of amyloidogenesis in familial Mediterranean fever. *Am J Nephrol* 2005;25:434-40.
78. Tekin M, Yalçinkaya F, Çakar N ve ark. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000;57:430-4.
79. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M ve ark. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007;56:1706-12.
80. Akse-Önal V, Sağ E, Özen S ve ark. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *Eur J Pediatr* 2010;169:971-4.
81. Bogov B, Lubomirova M, Kiperova B. Biopsy of subcutaneous fatty tissue for diagnosis of systemic amyloidosis. *Hippokratia* 2008;12:236-9.

82. Halloush RA, Lavrovskaya E, Mody DR ve ark. Diagnosis and typing of systemic amyloidosis: The role of abdominal fat pad fine needle aspiration biopsy. *Cytojournal* 2010;6:24.
83. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur O ve ark. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61:79-81.
84. Musabak U, Şengul A, Öktenli C ve ark. Does immune activation continue during an attack-free period in familial Mediterranean fever? *Clin Exp Immunol* 2004;138:526-33.
85. Ilfeld DN, Weil S, Kuperman O. Suppressor cell function in a family with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol* 1981;43:357-61.
86. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR ve ark. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001;358:24-9.
87. Livneh A, Langevitz P, Zemer D ve ark. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
88. Sohar EG, J.Pras M. *Familial Mediterranean Fever*: Freund Publishing House Ltd., , 1997.
89. Zemer D, Pras M, Sohar E ve ark. Colchicine in the Prevention and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *New England Journal of Medicine* 1986;314:1001-1005.
90. Kallinich T, Haffner D, Niehues T ve ark. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119:e474-83.
91. Abedat S, Urieli-Shoval S, Shapira E ve ark. Effect of colchicine and cytokines on MEFV expression and C5a inhibitor activity in human primary fibroblast cultures. *Isr Med Assoc J* 2002;4:7-12.
92. Candan Z. Ailevi Akdeniz ateşi Hastaları ve Asemptomatik birinci derece yakınlarında Metabolik Sendrom Komponentleri. *İç Hastalıkları*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 2008:21-24.
93. Lidar M, Kedem R, Langevitz P ve ark. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol* 2003;30:2620-3.

94. Livneh A, Langevitz P, Zemer D ve ark. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:612-27.
95. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1996;39:1213-7.
96. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y ve ark. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:273-82.
97. Tankurt E, Tunca M, Akbaylar H ve ark. Resolving familial Mediterranean fever attacks with interferon alpha. *Br J Rheumatol* 1996;35:1188-9.
98. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar H ve ark. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1997;36:1005-8.
99. Seyahi E, Özdoğan H, Çelik S ve ark. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S99-103.
100. Nakamura A, Matsuda M, Tazawa K ve ark. Successful treatment with infliximab and low-dose methotrexate in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2007;46:1247-9.
101. Özgöçmen S, Özçakar L, Ardiçoğlu O ve ark. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clin Rheumatol* 2006;25:83-7.
102. Üreten K, Gönülalan G, Akbal E ve ark. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int* 2010;30:911-5.
103. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M ve ark. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:67-72.
104. Etem E. Familial mediterranean Fever: a retrospective clinical and molecular study in the East of anatolia region of Turkey. *Open Rheumatol J* 2010;4:1-6.

105. Lidar M, Tokov I, Chetrit A ve ark. Diagnosis delay in familial Mediterranean fever (FMF): social and gender gaps disclosed. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:357-63.
106. Korner H, Soreide JA, Pedersen EJ ve ark. Stability in incidence of acute appendicitis. A population-based longitudinal study. *Dig Surg* 2001;18:61-6.
107. Kaşifoğlu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2009;48:523-6.
108. Reissman P, Durst AL, Rivkind A ve ark. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever. *World J Surg* 1994;18:139-41; discussion 141-2.
109. Süleymanlar G, Seyahi N, Altıparmak MR ve ark. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Özet Raporu. 2010.
110. Lidar M, Kedem R, Berkun Y ve ark. Familial Mediterranean fever in Ashkenazi Jews: the mild end of the clinical spectrum. *J Rheumatol* 2010;37:422-5.
111. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S ve ark. The spectrum of MEFV clinical presentations--is it familial Mediterranean fever only? *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1455-9.
112. Yıldırım B, Tuncer C, Kan D ve ark. MEFV gene mutations and its impact on the clinical course in ulcerative colitis patients. *Rheumatol Int* 2010.
113. Rozenbaum M, Rosner I. Severe outcome of juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated with familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S75-8.
114. Şimsek I, Koz C, Basar N ve ark. Mediterranean fever (MEFV) gene mutation frequency is not increased in adults with rheumatic heart disease. *Clin Rheumatol* 2010.
115. Yıldız G, Kayataş M, Uygun Y ve ark. Coexistence of systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2010;49:767-9.
116. Sevoyan MK, Sarkisian TF, Beglaryan AA ve ark. Prevention of amyloidosis in familial Mediterranean fever with colchicine: a case-control study in Armenia. *Med Princ Pract* 2009;18:441-6.

117. Tidow N, Chen X, Muller C ve ark. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 2000;95:1451-5.
118. Thomas CA. GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information. <http://www-dep.iarc.fr/dephome.htm>, 20/1/2011: .
119. Onat A, Sansoy V, Uyarel H ve ark. Türklerde HDL-kolesterol Düzeyleri, Çevresel Etkenler ve Metabolik Sendrom Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2004;32:273-278.
120. Candan Z. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastaları ve Asemptomatik Birinci Derece Yakınlarında Metabolik Sendrom Komponentleri. *İç Hastalıkları*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2008.