



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DÜZCE'DEKİ ÇOCUKLUK ÇAĞI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
HASTALARINDA MEFV MUTASYONLARININ VE TEDAVİYE
CEVAPLARININ ARAŞTIRILMASI

DR. İLYAS SARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE 2013



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DÜZCE'DEKİ ÇOCUKLUK ÇAĞI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
HASTALARINDA MEFV MUTASYONLARININ VE TEDAVİYE
CEVAPLARININ ARAŞTIRILMASI

DR. İLYAS SARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

PROF. DR. KENAN KOCABAY
TEZ YÖNETİCİSİ

DÜZCE 2013

TEŞEKKÜR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümünde; uzmanlık eğitimim süresince, büyük katkısı olan ve tezimin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen klinik bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım ve yetişmemde emek harcayan tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a, özellikle yenidoğan konusunda ve genel pediatri de bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde büyük katkısı olan Prof. Dr. Dursun Ali ŞENSES'e, endokrinolojik yönden hastaların değerlendirilmesinde Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU'na, yetişmemde emeği geçen Prof. Dr. Bünyamin DİKİCİ'ye, her an yardımını esirgemeyen ve klinik bilgilerini bizimle paylaşan Doç. Dr. Hakan UZUN ve Yard. Doç. Dr. Mesut OKUR'a, tez hazırlamam esnasında istatistiklerle ilgili yardımını esirgemeyen Aile Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Davut BALTACI ve Teknik Eğitim Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Ercan YAZGAN'a, en sıkıntılı zamanlarımda yardıma koşan, asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, servisimizde büyük özveri ile çalışan hemşirelerimize ve diğer tüm bölüm çalışanları ile personelimize, bana her konuda destek olan ve bugünlere gelmemde çok büyük emekleri geçen anneme, babama ve kardeşlerime; teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	III
İçindekiler.....	IV
Kısaltmalar.....	V
Tablo Listesi.....	VI
Şekil Listesi.....	VII
Özet.....	VIII
Abstract.....	IX
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Ailevi Akdeniz Ateşi.....	2
Genetik Geçiş.....	2
AAA’ın Patogenezi.....	3
Klinik Özellikler.....	9
Nadir Görülen Semptomlar.....	13
Ataklar Arası Dönemler.....	13
AAA ve Amiloidoz.....	14
Laboratuvar Bulguları.....	16
Tanı.....	16
Tedavi.....	20
MATERYAL VE METOD.....	22
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	36
SONUÇLAR.....	42
REFERANSLAR.....	43

KISALTMALAR

ARMS-PCR: Amplification Refractory Mutation Sytem-Polymerase Chain Reaction

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşı

PCR: Polymerase Chain Reaction

PCR-RFLP: Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Lenght Polymorphism

MEFV: Mediterranean Fever Gen

CRP: C-Reaktif Protein

PAN: Poliarteritis Nodosa

HSP: Henoch-Schönlein Purpurası

TNF: Tümör Nekroz Faktör

IL: Interlökin

SICAM: Soluble Intercellular Adhesion Moleculer

NSAİ: Non-steroid antiinflamatuvar

SAA: Serum Amiloid A

TABLO LİSTESİ:

Tablo I: AAA'in tanı ve tedavisinde günümüz yaklaşımı	Sayfa 17
Tablo II: Olgularımızın cinsiyet ve MEFV mutasyon tiplerine göre dağılımı	Sayfa 25
Tablo III: Olgularda görülen klinik bulgu ve belirtilerin dağılımı	Sayfa 26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: AAA'in patofizyolojisi	Sayfa 7
Şekil 2: AAA hastalığında görülen belirti ve bulgular. Akut skrotum dışındaki tüm belirti ve bulguların görülme sıklığı cinsiyet ayrımı yapılmadan hesaplanmıştır.	Sayfa 8
Şekil 3 : Mutasyon tiplerine göre AAA başlama yaşlarının dağılımı	Sayfa 26
Şekil 4: Mutasyon tiplerine göre ailede AAA öyküsü pozitif olan olguların dağılımı	Sayfa 27
Şekil 5 : Mutasyon tiplerine göre konjunktivit görülen olguların dağılımı	Sayfa 27
Şekil 6 : Mutasyon tiplerine göre erizipel benzeri eritem görülen olguların dağılımı	Sayfa 28
Şekil 7 : Mutasyon tiplerine göre konstipasyon görülen olguların dağılımı	Sayfa 28
Şekil 8 : Mutasyon tiplerine göre diyare görülen olguların dağılımı	Sayfa 29
Şekil 9 : Mutasyon tiplerine göre artralji görülen olguların dağılımı	Sayfa 29
Şekil 10 : Mutasyon tiplerine göre artrit görülen olguların dağılımı	Sayfa 30
Şekil 11 : Mutasyon tiplerine göre AAA karın ağrısı atak sıklığına göre olguların dağılımı	Sayfa 30
Şekil 12 : Mutasyon tiplerine göre miyalji görülen olguların dağılımı	Sayfa 31
Şekil 13 : Mutasyon tiplerine göre baş ağrısı görülen olguların dağılımı	Sayfa 31
Şekil 14 : Mutasyon tiplerine göre olguların karın ağrısı sürelerinin dağılımı	Sayfa 32
Şekil 15 : Mutasyon tiplerine göre olguların ateş sürelerinin dağılımı	Sayfa 33
Şekil 16 : Mutasyon tiplerine göre kolşisin tedavisine yanıt veren olguların dağılımı	Sayfa 34
Şekil 17 : Mutasyon tiplerine göre ortalama lökosit değerleri	Sayfa 34
Şekil 18 : Mutasyon tiplerine göre ortalama sedimantasyon değerleri	Sayfa 35
Şekil 19 : Mutasyon tiplerine göre ortalama CRP değerleri	Sayfa 35

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi, ateşin eşlik ettiği tekrarlayan karın, göğüs, eklem ağrısı ve artrit gibi seröz membranların inflamasyonuna bağlı ataklarla seyreden bir hastalıktır. Hastalığın gen mutasyonları ile ilişkisi gösterilmiş, farklı genotiplerde ve etnik gruplarda farklı seyir izleyebileceği sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada, Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı konmuş olup MEFV gen mutasyonu pozitif bulunan Düzce bölgesindeki çocukluk çağı hastalarda (33 hastada) bulunan MEFV mutasyon tiplerine (R202Q, M694V, E148Q) göre klinik özellikler ve kolşisin tedavisine yanıt incelendi.

Anamnez ve klinikte, ailede AAA, anne baba arasında akrabalık, semptom yaşı, tanı yaşı, ateş ve süresi, karın ağrısı sıklığı ve süresi, baş ağrısı, konjonktivit, konstipasyon, diyare, miyalji, eritem, artralji ve süresi, artrit ve süresi, tutulan eklemler ve kolşisin tedavisine yanıt sorgulandı. Hastaların atak sırasında bakılmış olan hemogram, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 33 AAA'li hastanın 18'i kız (% 55) ve 15'i erkek (% 45) idi. R202Q mutasyonu (heterozigot) tespit edilen 17 hastanın 12(%70,6)'si kız, 5(%29,4)'i erkekti. M694V mutasyonu tespit edilen 10 hastanın 3(%30,0)'ü kız, 7(%70,0)'ü erkekti. M694V mutasyonu tespit edilen bu 10 hastanın 2 tanesi homozigot diğerleri heterozigottu. E148Q mutasyonu (heterozigot) tespit edilen 6 hastanın 3(%50,0)'ü kız, 3(%50,0)'ü erkekti. Klinik olarak AAA tanısı konulup tedavi alan ancak AAA gen mutasyonu negatif bulunup polikliniğimizde takipli olan 13 hasta ise çalışmamıza dahil edilmedi.

M694V homozigot bulunan olgularda aile hikayesi pozitifliği R202Q ve E148Q mutasyonu tespit edilenlere göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu.

Diğer klinik özellikler ve tedaviye yanıt açısından R202Q, E148Q VE M694V mutasyon tiplerine sahip olgular arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

ABSTRACT

The Investigation of FMF Cases Who MEFV Mutations Clinical Findings and Response To Treatment In Childhood In Düzce

Familial Mediterranean fever, recurrent fever accompanied with abdominal, chest, joint pain and arthritis, inflammation of the serous membranes, such as attacks on the disease. Gene mutations associated with the disease has been shown in different genotypes and concluded that ethnic groups may follow a different pattern.

In this study, Tel-Hashomer criteria for AAA was diagnosed as positive for gene mutation in patients with childhood in Düzce (33 patients), the types of mutations in the MEFV (R202Q, M694V, E148Q) were evaluated by the clinical features and response to colchicine treatment.

Clinical history and clinical characteristics, the family AAA relationship between mother and father, symptom, age, age at diagnosis, and duration of fever, abdominal pain, frequency and duration of headaches, conjunctivitis, constipation, diarrhea, myalgia, arthralgia, and duration of erythema, arthritis and duration of the involved joints and response to colchicine treatment were recorded. Patients are cared for during the episode count, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rates were evaluated.

Included in the study of AAA 33 patients , 18 girls (55%) and 15 men (45%), respectively. R202Q mutation (heterozygous) was identified in 12 out of 17 patients (70.6%) were female and 5 (29.4%) were male. The M694V mutation was detected in 3 out of 10 patients (30.0%) were female and seven (70.0%) of them were male. The M694V mutation was detected in 2 out of the 10 patients homozygous. E148Q mutation (heterozygous) identified in 3 out of 6 patients (50.0%) were female and 3 (50.0%) of them were male. Treatment of clinically diagnosed with AAA, AAA gene mutation negative but there are outpatient clinic follow-up, 13 patients were excluded from the study.

Positive family history in patients with homozygous M694V mutation was significantly higher than R202Q and E148Q mutations.

Other clinical features and response to therapy in terms R202Q, E148Q and M694V mutation showed no significant difference among patients with mutation types.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever); tekrarlayıcı, otozomal resesif geçişli, seröz membranların inflamasyonu sonucu oluşan karın, göğüs ve eklem ağrılarına ateşin de eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. AAA Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Yahudiler, Ermeniler, Türkler, ve Araplar'da sık görülür (1).

İlk kez 1992 yılında AAA geninin 16. kromozom üzerinde olduğu gösterilmiştir. Moleküler tanı AAA'in klinik tanısına yardımcı olmaktadır. Çeşitli AAA mutasyon tipleri belirlenmiştir. En sık rastlanan mutasyon tipleri M694V, M694I, M680I ve V726A olup ekson 10'da bulunmaktadır. Bu dört mutasyonun toplam AAA allellerinin % 70 kadarını oluşturduğu bildirilmektedir (2). Daha az sıklıkta görülen mutasyon tipleri ise ekson 1, 2, 3, 5 ve 9'da bulunmaktadır (3). Türk AAA çalışma grubunun istatistiklerine göre hastalığın görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 gibi yüksek değerlerdedir (1). Yurdumuzun çeşitli yörelerinde AAA mutasyon tiplendirmesi ve taşıyıcılık sıklığı üzerine yapılan çalışmalarda yalnız Akdeniz bölgesinde değil diğer yörelerde de AAA hasta ve taşıyıcılarının bulunduğu bildirilmiştir. Şimdiye kadar literatürde Düzce ve yöresinde MEFV mutasyonu ile klinik bulgular ve tedaviye yanıt arasındaki ilişki üzerine çalışma yapılmamıştır.

Çalışmamızda Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde takip edilen çocukluk çağı Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında MEFV mutasyonu tiplerinin klinik bulguları ile tedaviye yanıtlarının karşılaştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ:

(FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: AAA)

AAA otozomal resesif kalıtmımlı, kendini sınırlayan akut ateş atakları ile karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu ataklara genellikle steril bir peritonit, plörit, mono veya oligo-artiküler artrit ve/veya deri döküntüleri eşlik eder (4).

AAA hastalarının büyük çoğunluğunda klinik bulgular 20 yaşından önce ortaya çıkar (5). Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 4 yaştır (6).

AAA hastalığının tipik özellikleri, akut başlangıçlı ateş atakları ve eşlik edebilen karın, göğüs veya eklem ağrısıdır. Akut inflamasyon daha çok periton, plevra ve eklemleri tutmakla birlikte ciltten skrotuma kadar çok farklı lokalizasyonlarda tutulum görülebilir. (7). AAA ataklarında ortaya çıkan belirtilerin görülme sıklığı Şekil-1’de verilmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda inflamasyonu başlatan etyolojik bir ajan gösterilememiştir ve hastalar genellikle atakları başlatan bir etken tarif edemezler. Ancak AAA ataklarının bazı hastalarda menstruasyon, duygusal stres veya ağır fiziksel aktivite dönemlerine rastladığı görülür. Yine bazı hastalarda “titreme” benzeri yakınmaların bulunduğu prodromal dönem görülmektedir.

Atak süresi genellikle 12–72 saat arasındadır. Ancak atağa eşlik edebilen artralji veya artrit daha uzun sürebilmektedir. Ortaya çıkan ateşin yüksekliği veya tutulan inflamasyon alanı (abdominal, plevral veya eklem) bir ataktan diğerine farklılık gösterebilir. Atakların seyri hastalar arasında farklılık gösterebildiği gibi aynı ailenin bireylerinde dahi farklı atak seyirleri ortaya çıkabilmektedir.

2.2.Genetik Geçiş

AAA, otozomal resesif geçiş göstermektedir. AAA’in ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bilinmektedir (1,8). Taşıyıcılık oranı ise değişik araştırmalarda % 15-34 olarak rapor edilmiştir (1). MEFV geni (Mediterranean Fever) 16. kromozomun kısa kolunda (16p 13.3) lokalize olmuştur ve pirin adlı bir proteini kodlamaktadır. Pirin proteininin AAA atakları sırasında inflamasyon yerinde nörofillerin aktivasyonu ve o bölgedeki inflamasyonun inhibe edilmesinde rol aldığı belirtilmektedir (9,10).

AAA'in kesin nedeni henüz anlaşılamamıştır. 1992 yılında hastalık geni olan MEFV'in 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olduğu saptanmış olup, 1997 yılında ABD ve Fransa'da birbirinden bağımsız iki grup AAA genini klonlamıştır (2,11). Fransız AAA Konsorsiyumu kendi çalışma gruplarında taşıyıcı kromozomların % 85'inde hastalıkla ilgili 4 mutasyonu göstermiştir (M694V, M680I, M694I, V726A). 1998'de bu mutasyonlara ek olarak ekson 10'da dört tane daha nadir görülen yeni mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar; 692'de delesyon, Lys695Arg, Ala744Ser, Arg761His'dir. Bundan sonra ekson 2, 3, 5, 1 ve 9'da 36 mutasyon belirlenmiştir. Ekson 5'te Phe479Leu, ekson 2'de Glu148Gln, Glu167Asp, Thr267Ile görülen mutasyonlardan bazılarıdır (3). AAA'li hastalar genellikle homozigot veya karma homozigot (2 alelde 2 farklı mutasyon taşıyan, compound heterozigot) olarak görülmektedir.

MEFV'nin kodladığı "pyrin" proteinin işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte inflamasyon mediatörlerinin baskılanmasında yeri olabileceği düşünülmektedir (12,13,14). MEFV geninde 10 ekson bulunmakta olup bunun 781 aminoasitlik bir proteini (pyrin'i) kodladığı ve sadece olgun granüositlerde sentezlendiği gösterilmiştir (5,15). Bu proteinin sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromunda görülen otoantijenik bir ribonükleoproteini de içeren Ro-Ret protein ailesine dahil olduğu görülmüştür. (16,17). Amiloidozlu hastalarda en sık M694V homozigotluğunun olması bu mutasyonun amiloidoza yatkınlık oluşturduğu sonucunu ortaya koymuştur (18,19,20). Bunun aksine V726A mutasyonunun tanımlandığı hastalarda amiloidoz sıklığının daha düşük olduğu bulunmuştur.(21).

Bu bilgiler sonucunda MEFV mutasyon tiplerinin amiloidoz oluşumunu açıklamada tek başına yeterli olmadığı, M694V homozigotluğu olsun ya da olmasın tüm AAA hastalarının amiloidoz gelişimi açısından risk altında olduğu ve tedavi gerektirdiği sonucuna varılmıştır (22).

2.3. Patogenez

Otozomal resesif kalıtım gösteren AAA hastalığına neden olan gen (MEFV) sağlıklı kişilerde inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan, araştırmacıların pirin ya da marenostrin (Marenostrum: Akdeniz) adını verdikleri bir proteini kodlamaktadır. Bu yüzden bu gende oluşacak mutasyonlar pirinin görevini tam olarak yapamamasına ve inflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir. (2,23). Eklemlere olan minör travmalar ve çeşitli sitokinlere bağlı stresin neden olduğu inflamatuvar yanıt normal pirin varlığında inhibe edilebilirken AAA'li hastalardaki mutant pirinin varlığında bu cevabın kontrol edilemediği sanılmaktadır (5).

AAA'de inflamasyon ataklarının periyodik olarak ortaya çıkması, proteinin normal şartlarda görevini yerine getirebilirken stres durumunda yerine getiremediğini düşündürmektedir. Periyodik ataklarla seyreden diğer pek çok hastalıkta da bu durum görülebilmektedir, tıpkı orak hücreli anemi ve hiperkalemik periyodik paralizde olduğu gibi. Bu hastalıklar anormal protein kodlayan missense mutasyonlar ve bunun neticesinde proteinin normal görevini yerine getirememesi sonucunda karşımıza çıkar. Hastalarda bulgu ve belirtilerin ortaya çıkması, bazı çevresel faktörlerin proteinde değişikliklere neden olması ve zaten hassas olan dengeyi bozmasına bağlanmaktadır (2).

MEFV gen ürünü olan pirin'in fonksiyonunun anlaşılmasıyla sadece AAA patogenezi değil aynı zamanda genel olarak inflamasyonun işleyişinin de aydınlatılabileceği düşünülmektedir. Kemik iliği hücrelerinde MEFV mRNA'sı belirlenememiştir. Pirinin yaygın olarak olgun nötrofillerde eksprese edilmesi bu proteinin muhtemelen inflamasyon mediatörlerinin down regülasyonunu sağladığını düşündürmektedir (11,14). Nötrofiller akut inflamasyonun ana hücreleri olduğundan, pirinin bu hücrelerdeki rolünün önemli olabileceği bildirilmektedir(11).

Bu konuda diğer önemli bir nokta; sinovyal ve peritoneal hücrelerdeki pirin ekspresyonunun yetersizliği bu proteinin dokuda spesifik tarzda etkili olmadığı şeklinde belirtilmektedir (24). AAA hastalarında MEFV mRNA ekspresyonu sağlıklı kişilere göre daha düşük düzeyde bulunmuştur (24,25). Mutasyon nedeniyle pirinin görev yapamaması, kontrolsüz nötrofil aktivasyonuna ve bu hücrelerin serozal dokulara göçüne neden olabilir. Bununla birlikte hedefin niçin serozal dokular olduğu halen açıklık kazanmamıştır (24).

Patogenezele ilgili hipotezlerden biri de AAA'in inflamasyon mediatörlerinin biyosentezinde görevli bir protein olan lipokortinin bozukluğuna bağlı olarak geliştiği ya da C1 esteraz inhibitör defekti ile ortaya çıkan kalıtsal anjioödeme benzer inflamasyon yanıtını düzenleyen bir inhibitörü kodlayan genin defekti sonucu ortaya çıktığı şeklindedir (24,25).

Bir başka hipotez de AAA ataklarının stres ile ortaya çıkmasına dayanmaktadır. Barakat ve ark. katekolamin metabolizmasında muhtemel bir bozukluğu ortaya koymak amacıyla sempatomimetik bir ajan olan metaraminol infüzyonunu kullanmışlardır (26). Burada metaraminole bağlı endojen katekolamin deşarjı ile AAA atağı benzeri semptomlar oluşturulmaya çalışılmıştır. Metaraminol infüzyonu sonrası ortaya çıkan yakınmalar AAA ataklarına benzemekte ve kolşisin tedavisinden fayda görmektedir.

AAA hastalarında nötrofil fonksiyonlarının normal olduğu ancak AAA olmayan hastaların nötrofilleri ile karşılaştırıldıklarında ise yapılan invitro çalışmalarda AAA

hastalarının nötrofillerinin kemotaksi, fagositoz ve mikrotübüler fonksiyonları ile ışık ve elektron mikroskopilerinde morfolojilerinin normal olduğu belirlenmiştir, ancak bazı fonksiyonel farklılıklar olduğu saptanmıştır (27). Asemptomatik AAA hastalarının nötrofilleri ısı veya hipotonik uyarılar karşısında normalden fazla lizozom bulundurmaktadır (28).

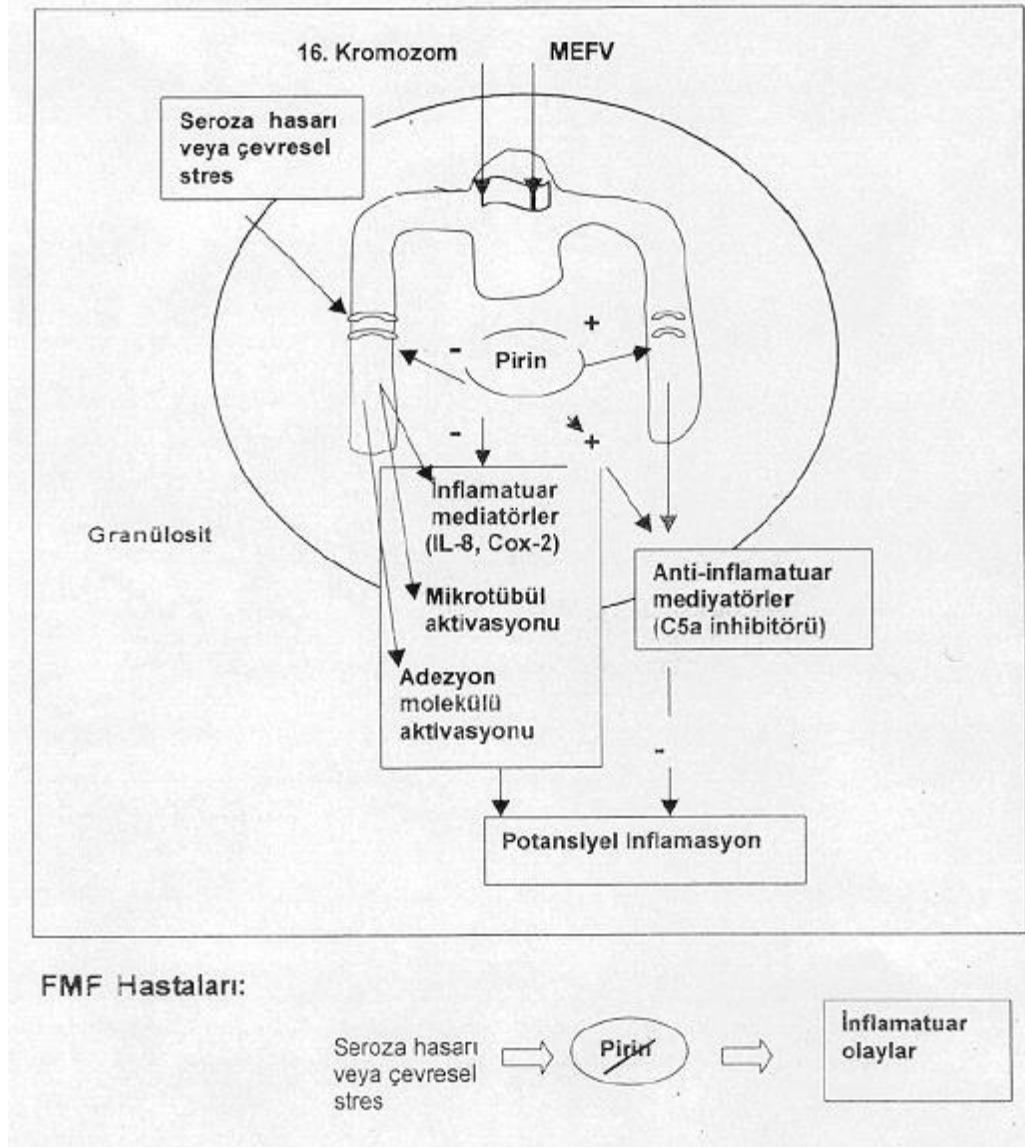
Bazı çalışmalarda AAA hastalarında görülen immunolojik değişiklikleri incelenmiş ve etyopatogeneizde otoimmün mekanizmaların da rol alabileceğini öne sürülmüştür. Hastalarda immünglobulinlerde poliklonal artış görülmektedir (29). Aynı zamanda in-vitro çalışmalarda atak sırasında interlökin-1 (IL1) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) indüksiyonunun azaldığı belirlenmiştir (30). Bu bulgular arasında en dikkat çekici olan interlökin 8 inhibitör faktörünün ve kemotaktik faktör C5a'nın düşük düzeylerde bulunmasıdır (31). Serumda IL-8 düzeylerinin artmış olması da kontrolsüz bir IL-8 salınımının proinflamatuvar cevapta rolü olabileceğini düşündürmektedir (32). Lökosit endotel yapışması ve dokularda lökosit birikiminin önemli mediyatörlerinden olan IL-8 ile yapışmada yer alan ICAM-1'in çözünür formunun kontroller ile karşılaştırıldığında Türk AAA hastalarında ataklar sırasında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (5). Ancak ilginç bir bulgu ICAM-1'in remisyonda da yüksek seyretmesidir. Benzeri bulguların akut faz reaktanları için de gösterilmiş olması AAA'in klinik olarak remisyonda görüldüğü dönemlerde de subklinik inflamasyonun sürdüğünü düşündürmektedir (5).

Bir başka ve bugün için en çok kabul gören hipotez, AAA'in peritoneal sıvı ve eklemlerde C5a inhibitör aktivitesinin yetersizliği sonucu oluştuğudur. Bu hipotezi ortaya atan araştırmacılar, granülositler için oldukça güçlü bir kemoatraktan olan C5a'yı inhibe eden inhibitör eksikliğinin akut inflamatuvar atağa neden olabileceğini bildirmişlerdir (33). Sağlıklı kişilerin sinoviyal ve peritoneal sıvıları C5a'nın kemotaktik aktivitesini engelleyen bir inhibitör protein taşırlar. Bu protein normal şartlar altında çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı inhibe ederek inflamasyonu kontrol etmektedir. Eksikliği durumunda ise seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda bu hastaların eklem ve sıvı örneklerinde C5a inhibitör aktivitesi düşük saptanmıştır (2).

Kastner ve arkadaşları AAA'in ağır inflamasyonla karakterize bir hastalık oluşu, MEFV geninin yalnızca nötrofillerde eksprese olması ve pirinin hücre çekirdeğine ait olmasından yola çıkarak pirinin fonksiyonunu ve AAA mutasyonlarının etkilerini açıklayıcı varsayıma dayalı (hipotetik) bir şema geliştirmişlerdir (Şekil 2). Bu hipoteze göre pirinin normal işlevi nötrofil kaynaklı inflamasyonun, büyük ihtimalle yine nötrofil düzeyinde baskılanmasıdır (down regülasyon). Pirin nötrofillerin proinflamatuvar bir molekülünün transkripsiyonel baskılayıcısı veya antiinflamatuvar bir molekülün arttırıcısı (up regülatörü)

olabilir. Her iki durumda da AAA'in resesif olarak kalıtsal geçiş göstermesi mutasyonların fonksiyon kaybına neden olduğunu dűşündürmektedir. Atakların dokuya özgün olması belki de bazı hücre dışı ajanların serozal veya sinovyal membranlara tropizm göstermesi ya da pirinin serozal veya sinovyal vasküler yatakları hedef alan bir yapışma (adezyon) molekülünün ekspresyonuna neden olduğu varsayımı ile açıklanabilir (7).

AAA hastalarında daha önce eksik olduğu gösterilmiş olan C5a/IL-8 inhibitör faktörün biyokimyasal tanımına tam uymamakla birlikte, Matzner, normal pirinin bu inhibitörün biyosentezini aktive ettiği hipotezini ortaya atmıştır (31). Bu teori ile serozada meydana gelen subklinik inflamasyon sonrası açığa çıkan kemotaktik faktörleri inhibe edebilecek yeterli inhibitör olmayışı ve böylece MEFV mutasyonlarının AAA ataklarına yol açtığı  ne sürülmüştür. Normal şartlarda önemsiz olan bir proinflamatuvar uyarı nötrofilleri uyarak C5'den daha fazla C5a oluşumuna neden olabilir ve daha sonra enzimleri açığa çıkararak sürekli bir inflamasyona yol açabilir. MEFV mutasyonları ve C5a/IL-8 inhibitör eksikliği arasındaki muhtemel ilişkilerin incelenmesi bu teorilerin geçerli olup olmadığını gösterecektir (32,34).



Şekil 1: AAA'nin patofizyolojisi

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

BELİRTİ VE BULGULAR

SIK GÖRÜLENLER

MEFV Mutasyonu olan hastalarda
belirti ve bulgular (% Olarak)

%96 Ateş

%57 Plörezi

%2 Amiloidoz

%91 Steril
Peritonit

%45 Artrit -
Artralji

%13 Erizipel /
Erizipel benzeri
eritem

DİĞERLERİ

Başağrısı

Aseptik
menenjit

Perikardit

Splenomegali

Poliarteritis Nodosa
Glomerülonefrit

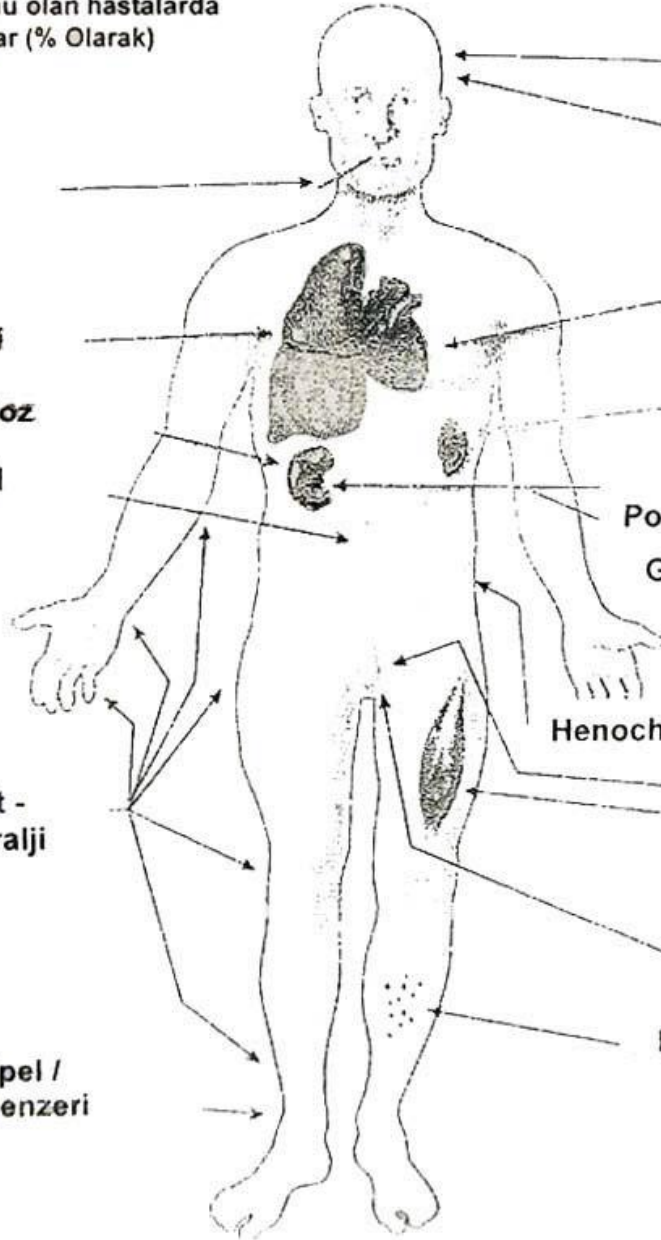
Henoch Schönlein purpura

Akut skrotum

Febril miyalji

Proteinüri

Purpura



Şekil 2: AAA hastalığında görülen belirti ve bulgular. Akut skrotum dışındaki tüm belirti ve bulguların görülme sıklığı cinsiyet ayrımı yapılmadan hesaplanmıştır.

2.4 Klinik Özellikler

2.4.1 Ateş:

Ateş her atak sırasında görülen ve AAA tanısı için gerekli olan bir bulgudur. Çok nadir olmakla birlikte bazı vakalarda ateş olmayabilir (5,12,13). Atak sırasında hastanın ateşi 38-40 oC arasında değişebilir. Ateş atak boyunca devam eder ve ortalama 12-72 saat kadar sürer. Genellikle ateşe diğer bulgular eşlik eder, fakat nadir de olsa yalnız ateşle seyreden olgular da tarif edilmiştir. Kolşisin alan hastalarda ataklar sırasında ateş görülmeyebilir (5,12,13,14). Ateş 40 °C'ye varan, ağrı ya da başka lokalize inflamasyon bulgularının eşlik etmediği kısa süreli izole ateş yükselmeleri özellikle çocuk hastalarda görülüp birkaç saat sürer. AAA'in bu fenomeni çoğu zaman yanlışlıkla viral farenjite veya tonsillite bağlanır (5). Bazı ataklarda ateş tek bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir.

2.4.2 Karın Ağrısı:

AAA hastalarının tamamına yakınında (hastadaki atakların en azından bir kısmında) karın ağrısı görülür. Yaklaşık % 50 hastada karın ağrısı ilk belirti olarak bildirilmektedir (5). Karın ağrısı bir kadrana lokalize veya tüm karında yaygın olabilir ve şiddeti hafif şişkinlik hissinden ağır peritonit semptomlarına kadar değişiklik gösterir. Bu semptomlar, tahta karın, defans veya ayakta çekilen direkt karın grafisinde hava-sıvı seviyelerinin görülmesi akut batın oluşturan hastalıkları akla getirir (15). Peritonit peristaltizmi azalttığından hastalar diyareden çok konstipasyondan yakınır. Hastaların geçmişinde steril inflame peritonit dışında negatif olarak sonuçlanmış apendektomi, tanısal laparotomi veya laparoskopi bulunabilir. Hatta bir çalışmada, AAA hastalarında gereksiz acil cerrahi girişim riskini ortadan kaldırmak amacıyla elektif apendektomi yapılması önerilmiştir (15).

Karın ağrısı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık olmasına rağmen, hastayı ilk değerlendiren doktorlar genellikle akut apandisit düşünmektedir. Ancak ateş ve ağrının kendiliğinden gerilemesi veya apendektomi sonrasında tekrarlaması diğer tanılara yöneltmektedir. Kadınlarda endometriyozis, pelvik inflamatuvar hastalık ve over kistlerini ekarte etmek amacıyla jinekolojik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Daha önce çok sayıda atak öyküsü bulunmasına rağmen AAA tanısının konması güç olabilir, çünkü pek çok hastalık epizodik karın ağrısı ve ateş ile seyredebilir. Epizodik karın ağrısı ve

ateş ile seyredebilen dominant kalıtmı porfırya hipertansiyona neden olabilir ve idrarda ataklar sırasında artmı porfirinler bulunur (16).

Ateş olmaksızın karın ağrısı olan hastalarda hereditör anjioödem düşünülebilir ancak bu hastalık da otozomal dominant kalıtmıdır ve tanısında düşük C1 estera inhibitör seviyesinin ölçümü gereklidir (17). Ailevi hiperkolesterolemiye sekonder pankreatit de ataklar halinde gelen karın ağrısı ile AAA benzeri bir tabloya neden olabilmektedir, ancak bu hastalıkta tipik olarak 1000 mg/dL üzerinde trigliserid düzeyi bulunmaktadır (18).

2.4.3 Göğüs Ağrısı:

Unilateral veya bilateral göğüs ağrısı genellikle plörit nedeni ile oluşur ve hastaların % 25-50'sinde görülür. Semptomlar 24-72 saat sürer ve sıklıkla tek taraflıdır (19). Bu tek taraflı febril plörit de tıpkı peritoneal ataklar gibi ani başlangıçlı ve önceden belirlenemeyen tekrarlarla seyrettiğinden akut bir tablo zannedilebilir. Sıklıkla daha uzun süren infeksiyöz plöritten hızlı bir şekilde düzelmesi ile ayırtedilebilir. Nefes alıp verirken ağrı olur ve etkilenen tarafta solunum sesleri azalır. Kostofrenik sinüsteki az miktardaki eksuda radyolojik olarak gösterilebilir. Bu eksuda çok sayıda nötrofil içerip 48 saat içinde geriler (8). Bu atakların sıklığı çeşitli etnik kökenler arasında farklılık gösterip Türkler ve Ermenilerde non-Ashkenazi Yahudilere göre daha sıktır (20). Ayrıca M694V homozigotluğu ile plörit arasında ilişki saptanmıştır (21). Perikardit ise AAA'ın nadir bir özelliği olup tamponatla komplike olmadıkça tanısı zordur (19). Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardial efüzyona dair kanıtlar veya göğüs radyogramında kalp gölgesinde geçici genişleme görülebilir (22).

2.4.4 Eklem Ağrısı:

AAA olan Kuzey Afrika Yahudileri'nde eklem ağrısı yaklaşık % 75 oranında bildirilmekle birlikte diğer AAA populasyonlarında eklem ağrısı %50'den daha az sıklıkla bildirilmiştir (5). Artrit klasik olarak monoartikülerdir ve en sık olarak diz, dirsek veya kalça tutulur (35). Bazı hastalar özellikle ayaklar ve üst ekstremiteleri içine alan yaygın artraljiden yakınır. Sakroileit tek başına veya omurga tutulumuyla birlikte görülebilir ancak genellikle HLA-B27 negatif hastalarda görülür (36). Artriti olan hastalarda steril, nötrofillerin yoğunlukla görüldüğü sinovyal sıvı artışı vardır. Ancak eklemde şişme veya ısı artışı bulunmayabilir. Akut atak sırasında direkt grafilerde kemik yapılarında herhangi bir

değişiklik olmaz. Tipik olarak akut artrit atağı birkaç günde geriler ancak eklem yakınmalarının bir aya kadar uzadığı da görülebilir (37).

AAA artriti ani başlangıçlıdır ve 3 tane karakteristik özelliği vardır;

1. İlk 24 saatte bu artrite çok yüksek ateş eşlik eder.
2. Genellikle alt ekstremitenin büyük eklemleri olan ayak bileği, diz ve kalça eklemlerinden birini etkiler.
3. Bulgular ve şikayetler sıklıkla 24-48 saat içinde zirveye ulaşır sonra hızla düzelir ve sekel bırakmazlar.

Kolşisin kullanımı sonrasında daha az görülmekle beraber, akut artrit ataklarının küçük bir kısmında, ağır efüzyonun bulunduğu kronik bir artrit gelişebilir (23). Bu hastalarda genellikle ikinci bir eklemden de sinovit vardır ve eklem çevresi kaslarda belirgin atrofi ile radyolojik olarak da osteoporoz, litik erozyonlar veya osteonekroz görülür. Pek çok hastada artrit, sekel bırakmadan geçmektedir ancak özellikle kalçasında kronik artriti olan hastalarda fonksiyon kaybı gelişebilir. Kalça eklemine sık tekrarlanan aspirasyonu ile osteonekroz ve cerrahi müdahale ihtiyacı önlenmektedir (38). Kronik diz efüzyonu olan hastalarda kimyasal veya cerrahi olarak sinovektomi uygulanması gerekebilir (39). Spondilartropati kolşisin tedavisine cevap vermez ancak nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve ikinci basamak antiromatizmal ilaçlar ile tedavi yararlıdır (36). Omurgada en sık görülen tutulum lomber vertebraların füzyonudur ancak servikal omurga füzyonuna bağlı boyun ağrısı da bildirilmiştir (36).

Tekrarlayan monoartritlerin çok sayıda nedeni olması sebebiyle kristal artropatiyi ve enfeksiyonu ekarte etmek amacıyla eklem aspirasyonu ve elde edilen örneğin kültürünün yapılması gereklidir (40). Şiddetli ve inatçı eklem ağrısında diğer bağ dokusu hastalıkları ayırıcı tanıya alınmalıdır. Çocuklarda eklem ağrısının görülme sıklığı daha yüksek olduğundan sistemik belirtileri olan juvenil romatoid artrit (JRA) göz önünde tutulmalıdır. Ancak sistemik JRA tipik deri döküntüsü ve lenfadenopati ile AAA'den ayrılır. Uzun süreli JRA genellikle kronik artrite ve radyografik değişikliklere neden olur (12,40).

2.4.5 Cilt Bulguları:

Cilt ile ilgili bulguların sıklığı çeşitli yayınlarda % 12 ile % 43 arasında bildirilmiştir (41). Bunlar içinde en sık görüleni olan erizipel benzeri eritem AAA'li çocukların % 11'inde görülür ve patognomonik kabul edilir. Bu lezyonlar düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntü ile karakterizedir. Sıcak, ağrılı ve şiş olup 10 ile 35 cm²'lik bir alanı kaplar.

Çoğunlukla alt ekstremitelerde ayak bileği ile diz arasında ve ayak sırtında bulunurlar. Beraberinde 1-2 gün süren ateş yüksekliği bulunabilir (5). Erizipel benzeri eritemin ayak bileğinde artriti olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır. Ortalama 2-3 gün sürer. Bunun dışında ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum da AAA'de görülebilen mukokütanöz lezyonlardır. Ayrıca yüz, gövde ve ekstremitelerde multipl eritemler görülebilir (42).

Kendini sınırlayan anjionörotik ödeme benzeyen şişlik, kutanöz bulguların % 16'sını oluşturur. Cilt bulgularının sıklığı açısından önceden zannedilenin aksine M694V homozigotluğunun erizipel benzeri eritem dışındaki diğer cilt bulguları ile ilişkisi olmadığı ortaya konulmuştur (42).

2.4.6 Vaskülit:

Poliarteritis Nodosa (PAN), Henoch Schönlein Purpurası (HSP) gibi vaskülitlerin AAA'li hastalarda ortaya çıkma oranının genel popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır. Buradaki vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immun kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır(43). Bu hastaların % 50'sinde dolaşan immun kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immunglobulin düzeyleri gösterilmiştir (44). Cilt ve böbrek biyopsi örneklerinde immunglobulinler ve C3'ün gösterilmesi yukarıdaki hipotezi desteklemektedir. Bazı infeksiyöz ajanların tetikleyici rol oynayabileceğini akla getirmektedir (45).

Böbrek tutulumlu AAA hastalarında vaskülit oluşumunun sıklığı ve vaskülit AAA ilişkisinin, bu hastalıkta kontrolsüz şekilde artmış olan inflamatuvar cevabın bir sonucu olduğunu düşündürmektedir. Vaskülit olan ve olmayan AAA hastaları arasında mutasyon sıklığı ve bilinen mutasyonlar açısından fark saptanmamıştır (45). HSP en sık görülen vaskülit olup, sıklığı % 5-7 arasında değişir. PAN %1 oranında görülür (5). Hastaların pekçoğunda AAA tanısı vaskülit geliştikten sonra konulur (45). Bu hastalar kompleman aktivasyonunun inhibisyonundaki bozukluktan dolayı akut damar yaralanmalarına ve siklosporin A toksisitesine daha duyarlıdırlar. PAN vaskülit bu hastalarda daha yaygın seyredir (46). AAA'li hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ortaya çıkmaya ve perirenal hematomla komplike olmaya meyillidir, miyalji ve deri altı nodüller daha sık görülür. PAN'lı hastalar değerlendirilirken altta yatan bir AAA hastalığı olabileceği akla getirilmelidir (46). AAA ve Behçet'in birbirine benzeyen bazı özellikleri ve birlikte görüldüklerine dair yayınlar vardır ancak aralarındaki ilişki net olarak bilinmemektedir (47).

2.5 Nadir Görülen Semptomlar:

AAA hastalarının çok az bir kısmında akut skrotal inflamasyon görülür. Genellikle tek taraflıdır ve prepubertal erkek hastalarda ilk ortaya çıkan bulgu olabilir. Bu vakalarda yaklaşık 12 saatte tedrici olarak artan ağrı, skrotal şişme ve ödem ile testis torsiyonu gelişebilir. Ancak vakaların çoğunda genellikle sadece tunika vaginalis tutulmaktadır. Eğer testis sintigrafisi perfüzyonda azalma göstermiyorsa konservatif tedavi yeterlidir (48).

Miyalji AAA hastalarının % 20 kadarında vardır. Kas ağrısı iki farklı şekilde ortaya çıkabilir. Hafif olan tipinde kas ağrısı genellikle iki gün sürer ve genelde akşamları ortaya çıkar; etkilenen hastalar fiziksel aktivite ile artan alt ekstremitte ağrılarından yakınır ve bu ağrıları genellikle NSAİ ilaçlara cevap verir. Nadir vakalarda hastalarda inatçı “febril miyalji” ortaya çıkar. Bu vakalarda ateş bir ay kadar sürebilir ve buna kas ağrısı, artrit, diyare ve purpura eşlik edebilir. Kortikosteroid tedavisi bu hastalarda belirgin düzelme sağlar ancak kolşisine bağlı miyopati ve nöropati ekarte edilmelidir (49).

Hastalarda sık olarak ataklarla birlikte baş ağrısı görülür (50). Az sayıda vakada meninks irritasyonu ve buna eşik eden beyin omurilik sıvısında protein ve hücre artışı bildirilmiştir (51).

Kadın AAA hastalarında fertilite olumsuz etkilenebilmektedir. Bunun nedeni muhtemelen pelvik yapışıklıklar veya abdominal ataklar nedeniyle gelişen abortuslardır (52). Yüzde, gövdede ve ekstremitelerde epizodik, çok sayıda purpurik lezyonlar çocuk hastalarda sıklıkla görülmektedir (53). AAA hastalarında post infeksiyöz, mezengial, diffüz proliferatif (IgA veya IgM birikimi ile) ve tip II (immun kompleks) hızlı ilerleyen glomerülonefrit gibi çeşitli glomerülonefrit tiplerinin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmiş olmakla beraber, glomerülonefritin, AAA hastalarında, genel popülasyondan daha sık olduğunu gösteren yeterli delil bulunmamaktadır (54).

2.6 Ataklar Arası Dönemler:

Kronik artriti olan hastalar dışında, hastaların büyük çoğunluğunda ataklar arası dönemlerde ateş ve ağrı bulunmaz; hastalar nadiren düşük dereceli ve sürekli bir ateş veya rahatsızlık hissi tarif ederler. Fizik muayenede splenomegali, amiloidi olmayan hastalarda bile sık saptanan bir bulgudur (55). Laboratuvar değerleri incelendiğinde bu dönemlerde hafif anemi, fibrinojen seviyesinde artma ve serum immunglobulinlerinde artma görülür (50).

Bazı hastalarda tekrarlayan ataklar veya daha önceden geçirilmiş cerrahi operasyon ve laporaskopiler nedeniyle karın içerisinde yapışıklıklar gelişir ve intestinal obstrüksiyon ortaya çıkabilir. Bir çalışmada AAA hastalarının % 3'ünde bu obstrüksiyonların geliştiği ve genellikle cerrahi girişime gereksinim duyulduğu saptanmıştır. Bu nedenle AAA'e ait diğer belirtiler olmadan gelişen karın ağrılarında obstrüksiyon da olabileceği akılda tutulmalıdır (5).

2.7 AAA ve AA (Amiloid A) Amiloidoz:

Amiloidoz, çeşitli organlarda fibriler proteinlerin depolanması ile karakterize bir protein metabolizması bozukluğudur. Sistemik amiloidozun etyolojisi multifaktöriyel olup primer ve sekonder (reaktif) tipleri tanımlanmıştır (56).

AAA hastalığının en önemli komplikasyonu sistemik progresif AA amiloidoz gelişimidir. Amiloidoz, AAA'li hastalarda sık görülen bir durum olup, AAA'in amiloid A (AA) protein depolanmasından kaynaklanan en ciddi komplikasyonudur. Bu AA tipi bir amiloidozdur ve son dönem böbrek yetmezliğine neden olan progresif nefropati olarak ortaya çıkar. AAA ile ilgili amiloidoz klinikte en sık nefrotik sendrom ile karşımıza gelir. Bu hastalar çoğunlukla normotansif ve nonhematüriktir (5). Bunun dışında kalp, böbrek üstü bezleri, karaciğer, tiroid ve ince bağırsaklarda da amiloidoza rastlanabilir (5). AA proteininin karaciğerde yapılan bir akut faz reaktanı olan SAA bir yıkım ürünü olduğu tahmin edilmektedir. SAA'nın uzun süre plazmada yüksek konsantrasyonda bulunması sonucu yıkım ürünü olan AA proteini dokularda birikebilir. Ancak SAA'nın artmış konsantrasyonu amiloidoz gelişimini açıklamak için yeterli değildir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar amiloidogenezin genetik alt yapısını açıklama konusunda SAA polimorfizmi üzerine odaklanmıştır (57).

Yapılan çalışmalar, kalıtımın yanında amiloidozis gelişiminin çevresel faktörler ile de ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ailesinde amiloidoz bulunan 600 Türk AAA hastasında yapılan bir çalışma ile genetik yatkınlık gösterilmiştir (58). Türkler ve Kuzey Afrika kökenli Yahudilerde amiloidozun daha sık görülen bir komplikasyon olduğu bildirilmişse de, yeni bir çalışmada Türklerdeki amiloidoz sıklığı sadece % 7 olarak saptanmış ve önceki çalışmalarda bildirilen % 60 gibi yüksek oranların, hastaların özellikle büyük nefroloji merkezlerinden seçilmesine bağlanmıştır (59).

Kolşisinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra AAA'li hastalarda komplikasyon olarak görülen amiloidozun sıklığında azalma görülmüştür. AAA'de görülen

amiloidozun atakların sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsız olduğu düşünülmekteydi (60). Ancak yakın zamanda saptanan bulgular amiloidoz ile hastalığın şiddeti arasında genel bir ilişki olduğunu destekler yöndedir (36).

Fenotif-genotip ilişkisinin değerlendirildiği çok sayıdaki çalışmada amiloidoz gelişimi ile ilişkilendirilen MEFV mutasyonları konusunda bir fikir birliği bulunmaktadır. Uluslararası AAA Birliği, V726A mutasyonunun hastalığın klinik şiddetinin daha düşük olduğu ve amiloidozun daha az geliştiği Ashkenazi Yahudileri, Dürzî'ler ve Ermeniler'de daha yüksek sıklıkta bulunmasından dolayı bu mutasyonun amiloidoz gelişiminden daha az sorumlu olduğunu öne sürmüştür (11). Ancak V726A mutasyonunu homozigot veya birleşik heterozigot olarak taşıyan hastalarda da amiloidoz geliştiği bildirilmiştir (61). Amiloidozu olan Ashkenazi dışı Yahudi AAA hastalarında en yüksek MEFV mutasyon sıklığı Livneh ve ark. tarafından bildirilmiştir (62). Otuz AAA'li ve amiloidozlu hastanın değerlendirildiği çalışmada 29 hastanın M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıdığı saptanmıştır. Shohat ve ark. Kuzey Afrika Yahudileri, Türkler ve Ermenilerden oluşan hasta grubunda M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyan 87 hastanın 18'inde (% 21) amiloidoz bulunduğunu bildirmiştir (63). Shohat ve ark. bu çalışmalarının sonuçlarından yola çıkarak AAA'e ait semptomları bulunmayan ancak M694V/M694 genotipindeki hastalarda kolşisin tedavisine başlanması ve tipik AAA kliniği bulunan ancak M694V mutasyonunu taşımayan hastalarda ise kolşisin tedavisinin kesilmesini önermiştir. Ancak Türkiye'den bildirilen çalışmada Yalçinkaya ve ark. M694V mutasyonu dışında genotipik özelliği olan hastalarda da amiloidoz gelişebileceğini göstermişlerdir (61).

AAA hastalarında tam idrar tetkikinin düzenli aralıklarla yapılması mutlaka gerekmektedir. Çünkü amiloidoz gelişiminin erken dönemlerinde idrarda proteinüri görülmektedir. 35 çocuk AAA hastasının değerlendirildiği bir çalışmada proteinürinin, yaygın sistemik amiloidoza rağmen hastalığın tek belirtisi olduğu, atak sıklığı ve şiddeti açısından amiloidozu bulunmayan çocuk hastalardan farklılık saptanmadığı ve proteinüri saptandıktan sonra 5 yıllık sağ kalımın % 20 olduğu bildirilmiştir (64). Proteinüri varlığında mutlaka renal veya rektal biyopsi ile amiloidoz gösterilmelidir. Çalışmalar, AAA ile ilişkili amiloidozun tanısında biyopsi uygulanan bölgenin duyarlılığı etkilediğini ve duyarlılığın renal biyopsi için % 88, rektal biyopsi için % 50-80, gingival örneklem için de % 60 olduğunu göstermiştir. Kemik iliği biyopsileri ve abdominal yağ dokusu aspirasyonları amiloidoz tanısında kullanılabilecek diğer yöntemler olarak bildirilmektedir. Abdominal yağ dokusu aspirasyonu rektal biyopsi kadar duyarlı iken (% 60-90), kemik iliğinden yapılan biyopsiler daha az (% 50-55) duyarlıdır (65).

2.8 Laboratuvar Bulguları:

AAA hastalığı için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi henüz yoktur. Ataklar sırasında sık rastlanılan bulgular akut faz cevabında artış (CRP, SAA, fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4), sola kayma ile birlikte olan lökositoz ve eritrosit sedimantasyon hızındaki artıştır. Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğu bildirilmektedir (57).

Ataklar sırasında geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir (66). IL1, IL6 ve TNF atak sırasında hastalarda yüksek bulunurken, IL6'nın ataklar arasındaki dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (67). Atak sırasında eriyebilir (soluble) IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeylerinin arttığı ve AAA'de sIL-2R'in aktivite kriteri olabileceği ileri sürülmüştür (33). Serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesinde azalma saptanmıştır (68). AAA'e bağlı gelişen sinovitte sinovyal sıvı oldukça bulanık olup inflamatuvar sıvı özelliğinde görülür ancak viskozitesi korunmuştur ve sterildir (34).

2.9 Tanı:

Tanıda klinik bulguların varlığı esastır, ancak genetik tanı, özellikle klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda destekleyicidir ve şüpheli klinik bulguların varlığında genetik mutasyon (+/+) saptanırsa tanı kesinleşir ve tedaviye başlanır. Aile taramalarında asemptomatik bireylerde mutasyon saptanması, düşük penetrasyonlu bir mutasyona veya preklinik safhada olan hastanın erken saptanmasını sağlayabilir. Bazı araştırmacılar klinik bulgular olmasa da kötü prognozu gösteren M694V mutasyonlu hastaların tedavi edilmesini önerirler (2). Tanıda hala klinik ve aile hikayesi genetik tanıya göre çok daha üstündür. Sadece klinik şüpheli vakalarda genetik tanıya gidilmesi gerektiğini göstermekte ve genetik tanı minör veya destekleyici bir kriter olarak kabul edilmelidir. Klinik tanı kesinse genetik tanı ne olursa olsun tanı değişmemekte ve tedaviye devam edilmektedir (69).

Tablo I: AAA'in tanı ve tedavisinde günümüz yaklaşımı

Klinik tanı	Genetik tanı	Son tanı	Tedavi kararı
Kesin AAA	+/+; +/-; -/-	Kesin AAA	Kolşisin
Şüpheli AAA	+/+ +/-; -/-	Kesin AAA Şüpheli AAA	Kolşisin Takip veya terapötik çalışma
AAA (-)	+/+ +/-; -/-	Preklinik veya düşük penetrans Taşıyıcı, AAA(-)	Klinik ve proteinüri takibi Tedavi ve takip

Tanı için değişik tanı kriterleri kullanılmaktadır (2,5).

TEL-HASHOMER tanı kriterleri:

Majör kriterler:

- 1- Tekrarlayıcı poliserözit ve ateşli ataklar
- 2- Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz
- 3- Kolşisin tedavisine iyi cevap

Minör kriterler:

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

Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör ve 2 minör

Şüpheli tanı: 1 majör ve 1 minör

Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler:

Majör Kriterler:

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

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

Minör Kriterler:

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

İnkomplet ataklar:

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

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

Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması

Lokalize abdominal ataklar

Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu

Destekleyici Kriterler:

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

Kesin tanı

1 major kriter veya;

En az 2 minör kriter veya;

1 minör 5 destekleyici kriter veya;

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

TEL-HASHOMER Ağırlık Skoru:

Hastalığın şiddeti ve klinik özellikleri etnik gruplar ve hastalar arasında belirgin farklılık gösterebildiği için hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, deri bulguları, eklem tutulumu, amiloidoz varlığı ve hastalığı kontrol etmek için gerekli kolşisin dozuna göre puanlama esasına dayalı olan Tel-Hashomer hastalık ağırlık skoru kullanılmaya başlanmıştır (70).

1- Hastalık başlangıç yaşı:

<5 yaş = 3 puan

5-10 yaş = 2 puan

10-20 yaş = 1 puan

>20 yaş = 0 puan

2- Atak sıklığı:

Ayda 2 ataktan fazla = 3 puan

Ayda 1-2 atak = 2 puan

Ayda 1 ataktan az = 1 puan

3-Atakları kontrol etmek için gerekli kolşisin dozu:

Kolşisine cevapsız olanlar = 4 puan

2 mg/gün = 3 puan

1,5 mg/ gün = 2 puan

1 mg/gün = 1 puan

4- Artrit:

Uzamış artrit = 4 puan

Akut artrit atakları = 2 puan

5-Erizipel benzeri eritem:

Varsa = 2 puan

6-Amiloidoz:

varsa = 3 puan

Fenotip II = 4 puan

2-5 puan arası = Hafif hastalık, 6-10 puan arası= Orta hastalık, >10 puan = Ağır hastalık

2.10 Tedavi

İlk kez birbirinden habersiz olarak Emin Özkan ve Goldfinger tarafından 1972 yılında kolşisinin AAA ataklarının önlenmesinde etkili bir ilaç olduğu bildirilmiştir (7). Colchium, çayır safranının latince adı olup, Karadeniz'in doğu kıyısında eski adı Colchis olan yerde yetişen bitkiden elde edilir. İlk kez 6. yüzyılda gut hastalığı için kullanıldığı sanılmaktadır (71).

Kolşisinin hangi mekanizma ile AAA ve amiloidozda etki gösterdiği kesin olmamakla beraber, antiinflamatuvar, apoptotik, antimitotik, ve antifibrotik etkileri olduğu bilinmektedir (72). Polimorf nüveli lökositler tarafından sitokin yapımını düzenlediği ve nötrofillerde alfa selektin ve damar endotelinde e-selektin salınımını değiştirdiği sanılmaktadır (72). Lökosit kemotaksisini, ekstraselüler boşluğa kollajen transportunu, mitoz için gerekli olan intraselüler fibriler yapıların yerleşimini ve motilitesini engeller (57). AAA'lı hastaların periton ve diğer serozal sıvıları incelendiğinde C5a inhibitörünün azaldığı saptanmıştır. C5a nötrofillerin o bölgeye kemotaksisini sağlar. AAA'deki kontrolsüz olarak artmış olan inflamasyondan C5a inhibitör eksikliğinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kolşisinin ise bu inflamasyon sürecinin başlangıcında C5a salınımını önlediği ve bu şekilde etki ettiği düşünülmektedir (7). Randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda 1-3 mg/gün kolşisin kullanımının AAA ataklarının önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (73). Hastaların yakınmalarında belirgin azalma ve çoğunda da atakların tamamen geçtiği gözlenmiştir. Bu tedavinin çocukların gelişimini ve fertliletiyi engellemediği saptanmıştır (74). Bazı hastalarda kolşisin dozu 0,5 mg/gün yeterli olmakla birlikte genellikle amiloidozun önlenebilmesi için 1,5-2 mg/gün dozda kullanılması önerilmektedir (75).

İlacın aralıklı kullanımı akut atakları bazı hastalarda önleyebilmekle beraber amiloidozun önlenebilmesi için kolşisinin sürekli kullanılması şarttır (58). Amiloidozu olmayan AAA'lı 960 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, düzenli olarak 11 yıl boyunca kolşisin kullanan 906 hastada amiloid gelişimi % 2 iken, 9 yıl boyunca düzensiz aralıklarla kolşisin kullanan 54 hastada % 45 oranında amiloidoz saptanmıştır (76). Proteinürisi olan AAA hastalarına, protein kaybını azaltmak için kolşisin tedavisi başlanması önerilmektedir (77).

Kolşisin tedavisine yanıtındaki kişisel farklılıkların genetik yatkınlık ve çevresel faktörlere bağlı olduğunu bildiren birçok çalışma vardır (58). Ancak temel olarak kolşisinin etkinliği 3 faktöre bağlıdır. Bunlardan birincisi tedaviye başlama anındaki böbrek hastalığının durumudur. İkinci faktör ilaç dozu olup, atakları önlemek için daha küçük dozlar yeterli

olabilmesine rağmen amiloidozu önlemek için en az 1 mg/gün kullanılması gerekir. Üçüncü faktör ise tedaviye başlanıldığı andaki histopatolojik bulgulardır (58).

Kolşisin AAA tedavisinde başarıyla kullanılmakla beraber yan etkileri de olan bir ilaçtır. Kolşisin kullanan hastaların büyük çoğunluğunda diyare ve dispeptik belirtiler görülür. Kolşisin dozu yavaş yavaş artırıldığında bu yan etkilerinde daha az ortaya çıktığı görülmüştür. Bir çalışmada da kolşisinin AAA hastalarında laktoz intoleransına yol açtığı gösterilmiştir. Bu hastalara laktozdan fakir diyet verilmesi semptomları azaltmıştır (78).

Nadir olarak yaşlı ve böbrek fonksiyonu iyi olmayan AAA hastalarında kolşisine bağlı kreatinin kinaz aktivitesindeki artışla birlikte miyopati ve nöropati gelişebildiği bildirilmiştir (78). Ayrıca kolşisinin erkekte sperm sayısını azalttığı ve ilacın kesilmesi ile sperm sayısında tekrar artış olduğu bilinmektedir (79). Kadınlarda ise konsepsiyonu etkilemediği düşünülmektedir (52). Hamilelikte kullanımında kolşisinin trizomi 21 veya başka kromozomal anomaliye neden olduğu hiçbir çalışmada gösterilememiştir (52). Laktasyon sırasında süte geçen miktar çok düşük olduğundan emzirme döneminde ilacın kesilmesine gerek yoktur (80).

İntravenöz kolşisin kullanımında toksik etkiler daha sık görülmüştür. İntravenöz kullanımın toksik etkilerinin fazla olması hemde oral kullanımın daha kolay olması nedeni ile intravenöz kullanım yalnızca ameliyat öncesi ve sonrasında ve oral alamayan hastalarda tercih edilmelidir (81).

MATERYAL METOD

Bu araştırma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve çalışma Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun, hastalardan gerekli onay alınarak yapılmıştır. Polikliniğimizde takipli Tel-Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı almış MEFV mutasyonu pozitif saptanan 33 hastada retrospektif olarak AAA gen mutasyon tipleri ile klinik belirti ve bulgular, tedaviye yanıt açısından karşılaştırıldı. Klinik olarak AAA tanısı konulup tedavi alan ancak MEFV mutasyonu saptanamayan 13 AAA hastası ise çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Hastalar çağrılıp aynı klinisyen tarafından muayene edildi ve sorgulandı. Her hastaya bilgileri standardize etmek amacıyla bu çalışma için hazırlanan bir form dolduruldu. Bu formlarda hastaların yaş, cinsiyet, etnik köken, anne-baba arasında akraba evliliği, hastalığın başlangıç yaşı, tanı yaşı, atak sıklığı, atak süresi, ateşle birlikte olan karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, artrit, erizipel benzeri eritem varlığı, rekürren ateş, 1. derece akrabalarda AAA öyküsü, apendektomi olma öyküsü, myalji, baş ağrısı, cilt bulguları, tedavinin düzenli kullanılıp kullanılmadığı, tedavi yanıtının olup olmadığı varsa tam mı kısmi mi olduğu belirtildi.

Mutasyon tipleri EDTA lı tüpe alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılarak MEFV ile ilgili eksonlar laboratuvar ortamında uygun primerler kullanılarak PCR yöntemi ile çoğaltıldı. Mutasyon tipleri PCR ile çoğaltılmış olan MEFV ile ilgili eksonlar dizi analizi yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. MEFV tüm gen analizi yapılmıştır.

DNA İzolasyonu:

Çalışma grubunu oluşturan olgulardan 1 cc 0,5 M Etilendiamintetraasetik asitli (EDTA) (Sigma, ABD) tüp içerisine 9 cc kan örneği alındı. Alınan kan örneği falkon tüpü içerisinde 25 cc RBC (Red Blood Cell) [155 mM Amonyum Klorid (AppliChem, Almanya); 10 mM Sodyum Bikarbonat (Merck, Almanya); 0,5 mM EDTA (AppliChem, Almanya)] ile karıştırılarak 20 dk buzda bekletildi. Daha sonra +4 °C'de 4000 rpm'de 20 dk santrifüj (Hettich, Almanya) edildikten sonra süpernatant dökülüp, pellet üzerine tekrar 25 cc RBC lisis solüsyonu eklenmiştir. Bu işlem tüm eritrositler giderilene kadar tekrarlandı. Dipte kalan lökositler üzerine 1000 µl RBC lisis solüsyonu eklenip, bu karışımın 800 µl'si ependorf tüpüne alınarak stok olarak saklandı. Geriye kalan 200 µl'lik karışım ependorf tüpüne alınarak üzerine 20 µg/ml olacak şekilde Proteinaz K enzimi (MBI Fermentas, Litvanya), son konsantrasyon %0,5 olacak şekilde %10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (Merck, Almanya) ve

lökosit hacminin 2,5 katı olacak şekilde nükleaz solüsyonu [10 mM Trisklorid (Amresco, ABD) pH: 8; 100 mM Sodyum Klorid (Merck, Almanya), 1 mM EDTA (AppliChem, Almanya) pH: 8] eklenerek bir gece 56 °C’de sıcak su banyosunda (Kotterman, Almanya) bekletildi. İkinci gün 1:1 oranında Fenol/Kloroform [Fenol (Merck, Almanya), Kloroform (Merck, Almanya), İzooamilalkol (Merck, Almanya) eklenerek 10 dk çalkalanmıştır. Buz içerisinde 20 dk bekletildikten sonra +4 °C 4000 rpm’de 20dk santrifüj edildi. İki faza ayrılan karışımın üst kısmı başka bir ependorf tüpüne alınarak üzerine toplam hacmin 1/10’u kadar 3 M Sodyum Asetat (Sigma, ABD) ve toplam hacmin 2 kadar %95’lik alkol (Tekel, Türkiye) eklendi. Ependorf tüpü alt – üst edilerek DNA görünür hale getirildikten sonra -20 °C’de bir gece bekletildi. Üçüncü gün +4 °C 4000 rpm’de 20dk santrifüz edilerek DNA çöktürüldü. Süpernatant kısmı dökülerek tüpe 500 µl %70’lik alkol eklenmiş ve +4 °C 4000 rpm’de 20dk santrifüj edildi. Santrifüz sonunda alkol dökülüp ve tüp kurumaya bırakıldı. Kurutulduktan sonra tüp içerisine Tris-EDTA (10 mM TrisHCl, 1 mM EDTA) solüsyonu eklenip 37 °C’de bir gece bekletilerek DNA’nın çözülmesi sağlanmıştır. İzole edilen DNA +4 °C’de saklandı.

1. ARMS-PCR:

(Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction): ARMS-PCR yöntemi genomik DNA’daki nokta mutasyonlar ve küçük delesyonlar veya insersiyonların tanımlanması amacıyla kullanılmaktadır. 1989 yılında tanımlanmış olan bu yöntem, birbirini tamamlayan iki reaksiyon basamağında gerçekleştirilmektedir. Bu basamaklarından biri mutasyona, diğeri normal diziye spesifik primerler içerdiği için bu yöntemle kişide mutasyon olup olmadığı ortaya konduğu gibi homozigot/heterozigot ayrımının yapılması da sağlanmaktadır. ARMS-PCR yöntemi iki reaksiyon tüpünde gerçekleştirilmektedir. Tüplerden birinde (A tüpü) normal diziye, diğesinde ise (B tüpü) mutant diziye özgün primerler kullanılmaktadır. İkinci primerler ortaktır (common primer) ve her iki tüpe de konulur. Bu primerlerle bir mutasyon için iki ayrı tüpte (A ve B tüpleri) genomik DNA amplifikasyonu yapıldıktan sonra PCR ürünlerine agaroz jel elektroforezi uygulanır. Amplifikasyon sadece A tüpünde gerçekleşmiş ise kişi araştırılan mutasyon yönünden normal, sadece B tüpünde gerçekleşmiş ise homozigot mutant, her iki tüpte de gerçekleşmiş ise heterozigottur (taşıyıcı) denir.

2. PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism:

PCR-RFLP moleküler yöntemi, MEFV geni mutasyonlarının tanısında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemle mutasyonun araştırılacağı gen bölgesinin belirli bir kısmı, mutasyonlu bölgeyi de içine alacak şekilde PCR tekniği ile çoğaltılır. Elde edilen belirli uzunluktaki genomik DNA parçası, araştırılacak mutasyona özgü olan restriksiyon

endonükleaz enzimi ile muamele edilerek kesilir ve kesim ürünleri, DNA parçasının büyüklüğüne göre belirli bir konsantrasyondaki agaroz ya da poliakrilamid jelde elektroforez işlemine tabii tutulur ve jel etodyum bromid ile boyanıp UV ışıktaki resimlenerek mutasyonun varlığına/yokluğuna karar verilir. Burada ilgili gen bölgesindeki bir nokta mutasyonu, ya restriksiyon enzimi tanıma bölgesi yaratarak amplifiye DNA'nın o noktadan kesilmesine veya bunun tersine restriksiyon enziminin kesim noktasının kaybına neden olur.

3. DNA Dizi Analizi:

DNA dizi analizi için Maxam-Gilbert'in kimyasal yöntemi ve Sanger'in enzimatik yöntemi olmak üzere 2 temel yöntem vardır. Çalışmamızda tam gen analizi yapılan olgular için Sanger'in enzimatik yöntemi esasına dayalı olarak çalışan otomatik DNA dizi analizi cihazı kullanılmıştır.

Diğer Laboratuvar İncelemeleri:

Hastalarımızın hemogram incelemeleri hastanemiz laboratuvarında bulunan ABX Pentra 120, eritrosit sedimentasyon hızı incelemeleri ALI FAX marka cihazlar ile yapılmıştır.

Çalışma grubunun seçimi

Bu çalışmada hasta grubunu, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve hastalıkları polikliniğinde AAA tanısıyla takip ve tedavi edilen AAA gen mutasyonu saptanan hastalardan oluşturuldu. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı, Tel-Hashomer tanı kriterlerinden yararlanılarak konuldu. Anamnez ve klinikte, ailede AAA, anne baba arasında akrabalık, semptom yaşı, tanı yaşı, ateş ve süresi, karın ağrısı sıklığı ve süresi, baş ağrısı, konjonktivit, konstipasyon, diyare, miyalji, eritem artralji ve süresi, artrit ve süresi, tutulan eklemler ve kolşisin tedavisine yanıt sorgulandı. Hastaların atak sırasında bakılmış olan hemogram, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı değerlendirildi.

Hastaların gruplandırılması

Çalışmaya toplam 33 hasta alındı. Ailevi Akdeniz ateşi hastaları mutasyon analizlerine göre üç grupta toplandı. İlk grup R202Q mutasyonu olan (17 hasta, % 52), ikinci grup M694V mutasyonu olan (10 hasta, % 30) ve üçüncü grup E148Q mutasyonu olan (6 hasta, % 18) oluşmaktadır. Hastaların tümü AAA gen mutasyonu pozitif ve kolşisin kullanmaktaydı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS 15,0 paket programı kullanıldı. Mutasyon tipleri, yaş, cinsiyet, klinik özellikler ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde X2 testi ve Fisher's exact testi kullanıldı, p değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 33 AAA'li hastanın 18'i kız (% 55) ve 15'i erkek (% 45) idi. Bu hastaların cinsiyete ve mutasyon sonuçlarına göre dağılımı Tablo II' de gösterilmiştir. R202Q mutasyonu tespit edilen 17 hastanın 12(%70,6)'si kız, 5(%29,4)'İ erkekti. M694V mutasyonu tespit edilen 10 hastanın 3(%30,0)'ü kız, 7(%70,0)'ü erkekti. E148Q mutasyonu tespit edilen 6 hastanın 3(%50,0)'ü kız, 3(%50,0)'ü erkekti. (Tablo II)

Tablo II: Olgularımızın cinsiyet ve MEFV mutasyon tiplerine göre dağılımı

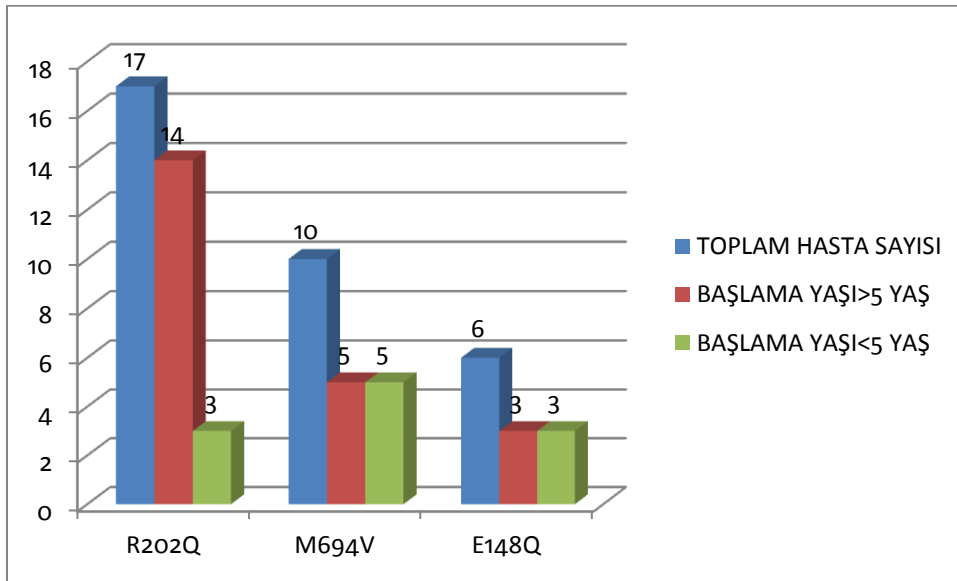
CİNSİYET	R202Q	M694V	E148Q	TOPLAM
Erkek n (%)	5 (15)	7 (21)	3 (9)	15(45)
Kız n (%)	12 (36)	3 (9)	3 (9)	18(55)
Toplam n (%)	17(52,0)	10(30,0)	6(18)	33(100)

Hastalarda klinik olarak en sık yakınma karın ağrısı 33 (% 100) ve ateş 32 (% 96.9) idi. Artrit 6 (%18,1), artralji 11 (% 33,3) ve Erizipel benzeri eritem 7 (%21,2), baş ağrısı 16 (%48,4), konjuktivit 7 (%21,2), konstipasyon 14 (%42.4), diyare 5(%15,1), miyalji 25 (%75,7) tedaviye yanıt 33(% 100) hastada izlenmekteydi.

Tablo III: Olgularda görülen klinik bulgu ve belirtilerin dağılımı

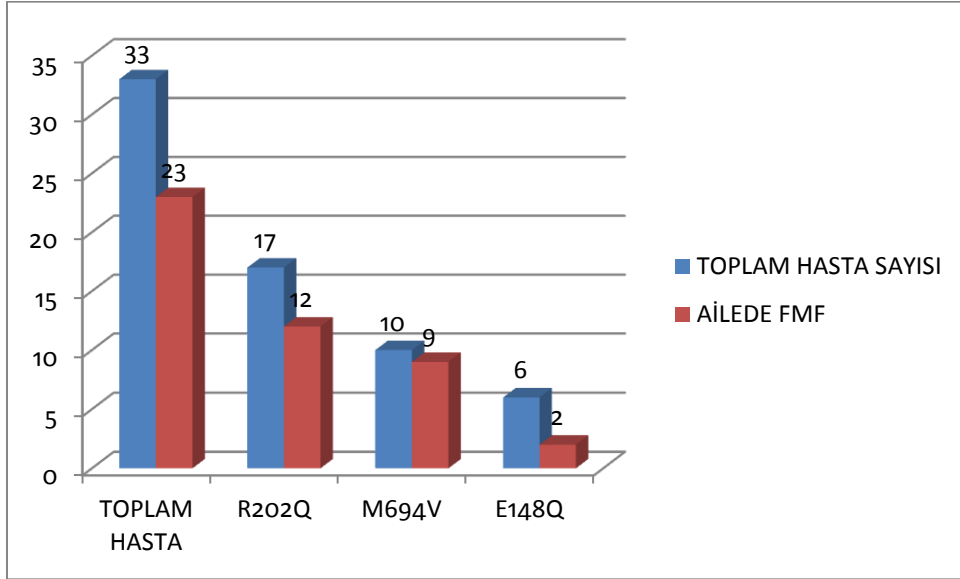
Semptom/bulgu	Hasta sayısı (n)	%
Karın ağrısı	33	100
Tedaviye yanıt	33	100
Ateş	32	96,9
Myalji	25	75,7
Baş ağrısı	16	48,4
Artrit	16	48,4
Konstipasyon	14	42,4
Artralji	11	33,3
Konjuktivit	7	21,2
Erizipel benzeri eritem	7	21,2
Diyare	5	15,1

AAA başlama yaşı; R202Q mutasyonu bulunan 17 hastanın 14(%82)' ünde 5 yaştan sonra, 3(%18)' ünde 5 yaştan önce, M694V mutasyonu bulunan 10 hastanın 5(%50)' inde 5 yaştan önce, 5(%50)' inde 5 yaştan sonra, E148Q mutasyonu bulunan 6 hastanın 3(%50)' ünde 5 yaştan önce, 3(%50)' ünde 5 yaştan sonra saptandı. (şekil 3)



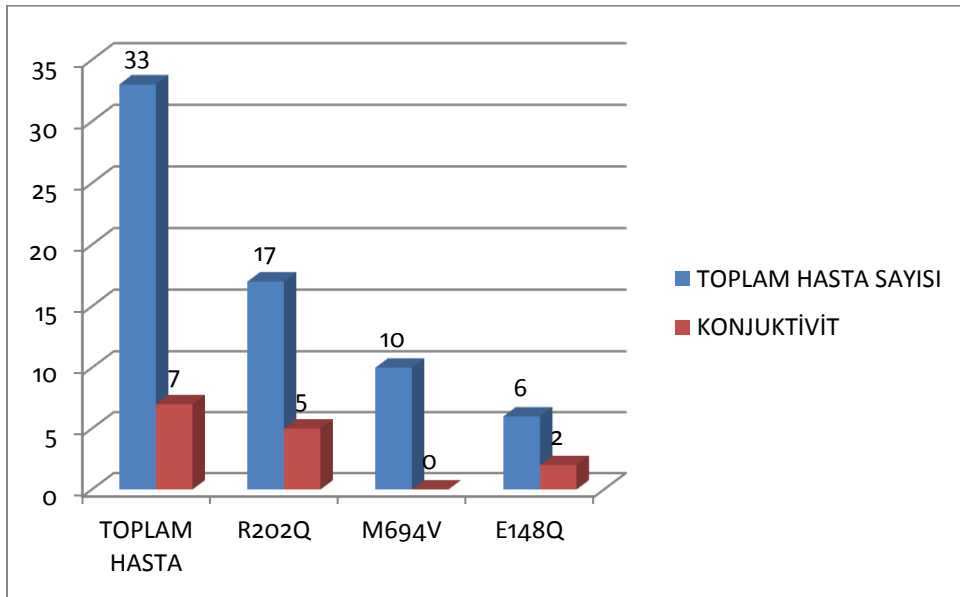
Şekil 3 : Mutasyon tiplerine göre AAA başlama yaşlarının dağılımı

Toplam 33 hastanın 23 (%70) ünde ailede AAA öyküsü vardı. R202Q mutasyonu olan 17 hastanın 12 (%70)' sinde, M694V mutasyonu olan 10 hastanın 9 (%90)' unda, E148Q mutasyonu olan 6 hastanın 2 (%33)' sinde ailede AAA öyküsü vardı. (şekil 4)



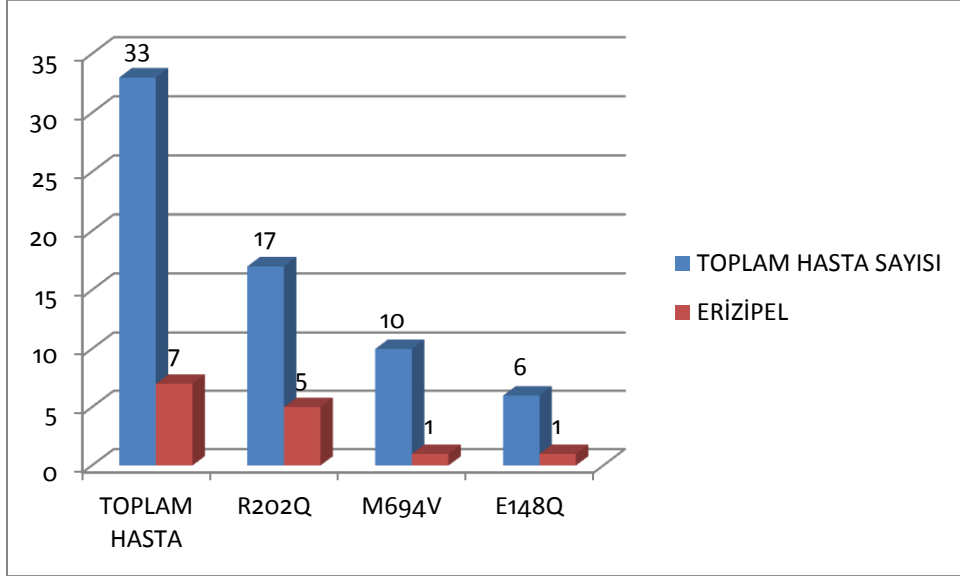
Şekil 4: Mutasyon tiplerine göre ailede AAA öyküsü pozitif olan olguların dağılımı

Konjunktivit toplam 33hastanın 7 (%21) sinde görüldü. R202Q mutasyonu olan 17 hastanın 5 (%29)'inde, E148Q mutasyonu olan 6 hastanın 2 (%33)'sinde konjunktivit vardı, M694v mutasyonu bulunan 6 hastada ise konjunktivit yoktu. (şekil 5)



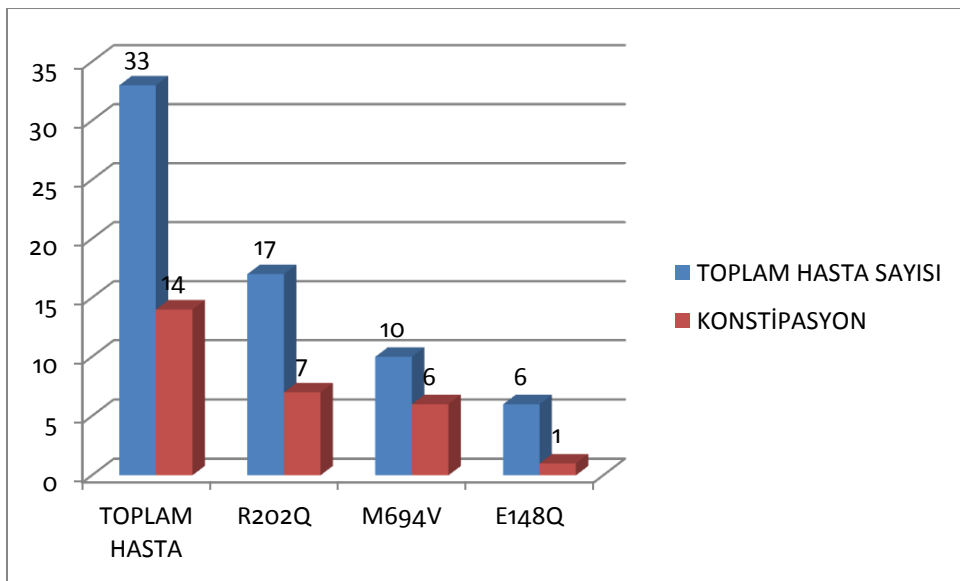
Şekil 5 : Mutasyon tiplerine göre konjunktivit görülen olguların dağılımı

Erizipel benzeri eritem toplam 33 hastanın 7 (%21)'sinde vardı. R202Q mutasyonu olan 17 hastanın 5 (%29)'inde, M694V mutasyonu olan 10 hastanın 1 (%10) rizipel benzeri eritem görüldü, E148Q mutasyonu olan 6 hastanın 1 (%16)'inde görüldü. (şekil 6)



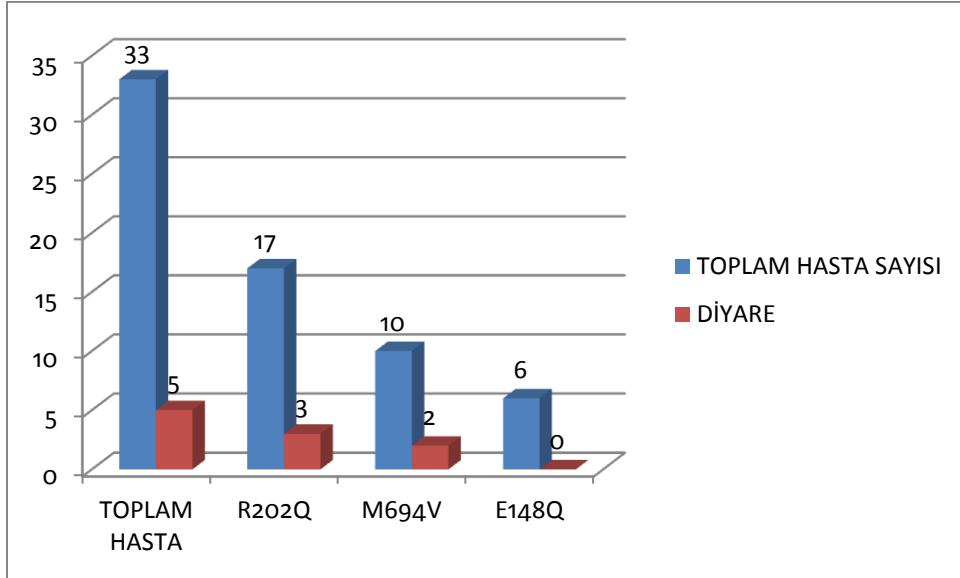
Şekil 6 : Mutasyon tiplerine göre erizipel benzeri eritem görülen olguların dağılımı

Konstipasyon toplam 33 hastanın 14 (%42)'sinde vardı. . R202Q mutasyonu olan 17 hastanın 7 (%41)'inde, M694V mutasyonu olan 10 hastanın 6 (%60)'inde, E148Q mutasyonu olan 6 hastanın 1 (%16)'inde konstipasyon saptandı. (şekil 7)



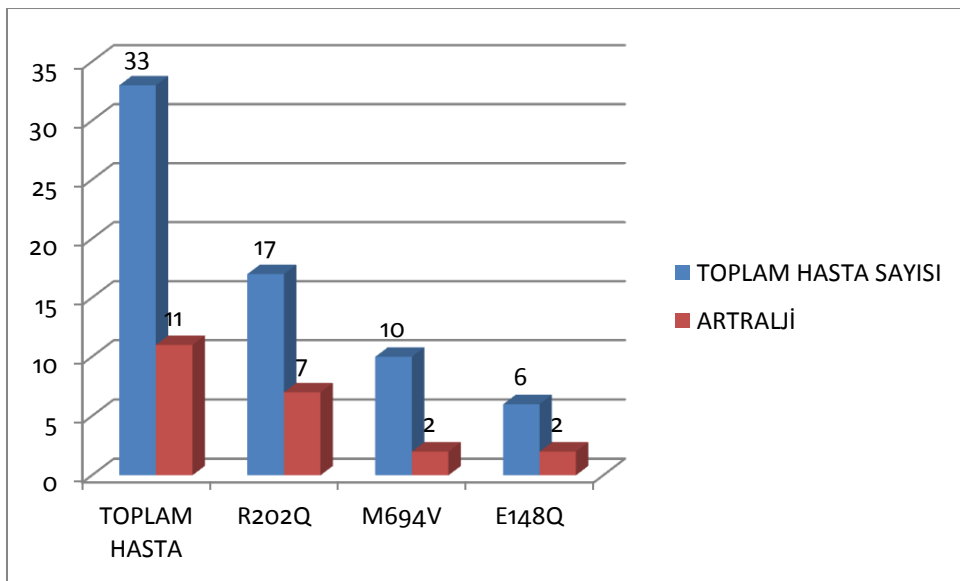
Şekil 7 : Mutasyon tiplerine göre konstipasyon görülen olguların dağılımı

Diyare toplam 33 hastanın 5(%15)'inde vardı. R202Q mutasyonu olan 17 hastanın 3(%18)'inde, M694V mutasyonu olan 10 hastanın 2(%20)'sinde görüldü. E148Q mutasyonu olan 6 hastada ise diyare saptanmadı. (şekil 8)



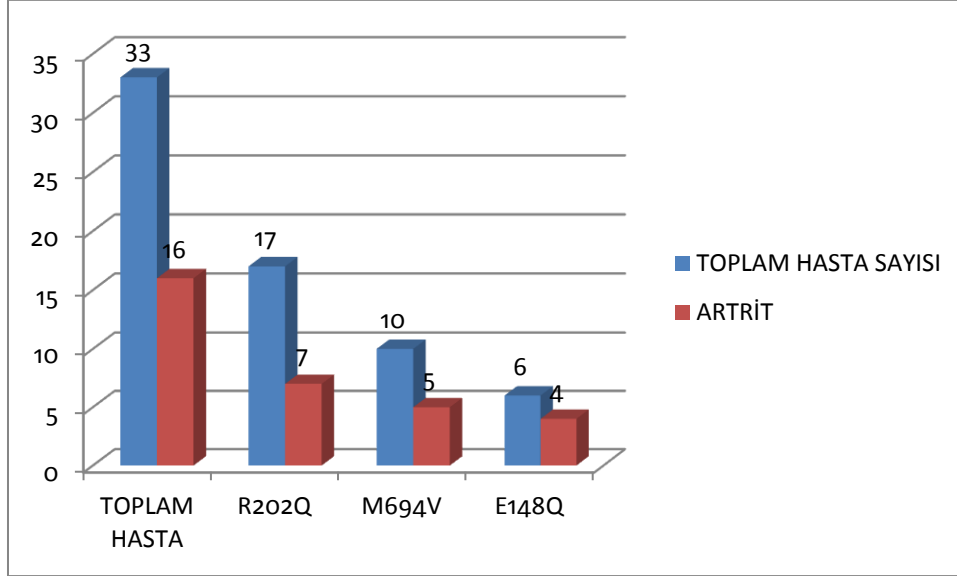
Şekil 8 : Mutasyon tiplerine göre diyare görülen olguların dağılımı

Artralji toplam 33 hastanın 11(%33)'ünde vardı ve bu 11 hastanın 10(%91)' unda poliartiküler tutulum gözlemlendi. R202Q mutasyonu olan 17 hastanın 7 (%41)'inde, M694V mutasyonu olan 10 hastanın 2 (%20)'inde, E148Q mutasyonu olan 6 hastanın 2 (%33)'sinde saptandı. (şekil 9)



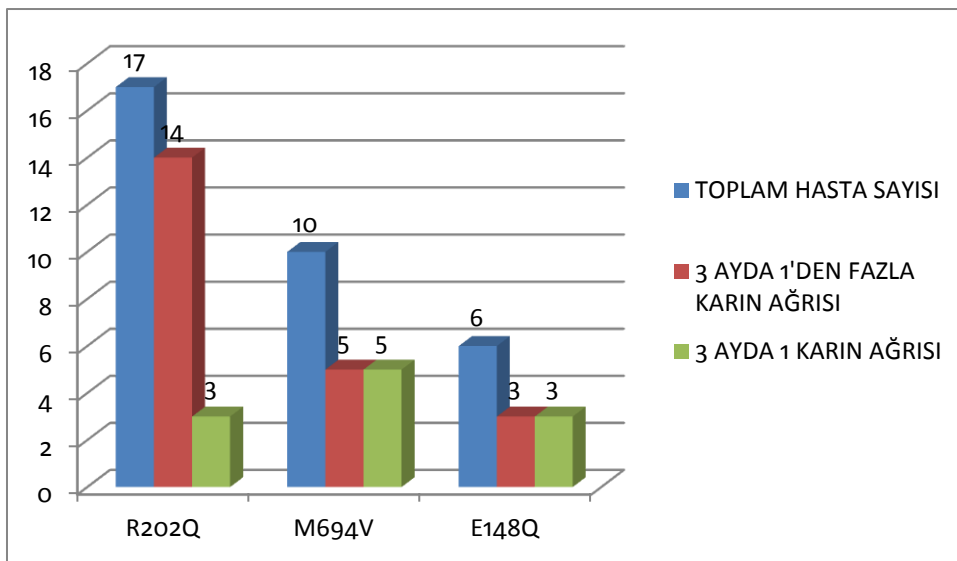
Şekil 9 : Mutasyon tiplerine göre artralji görülen olguların dağılımı

Artrit toplam 33 hastanın 16 (%48)'sinde vardı. M694V mutasyonu olan 10 hastanın 5 (%50)'inde, R202Q mutasyonu olan 17 hastanın 7 (%41) sinde, E148Q mutasyonu olan 6 hastanın 4 (%66)'sinde artrit saptandı. (şekil 10)



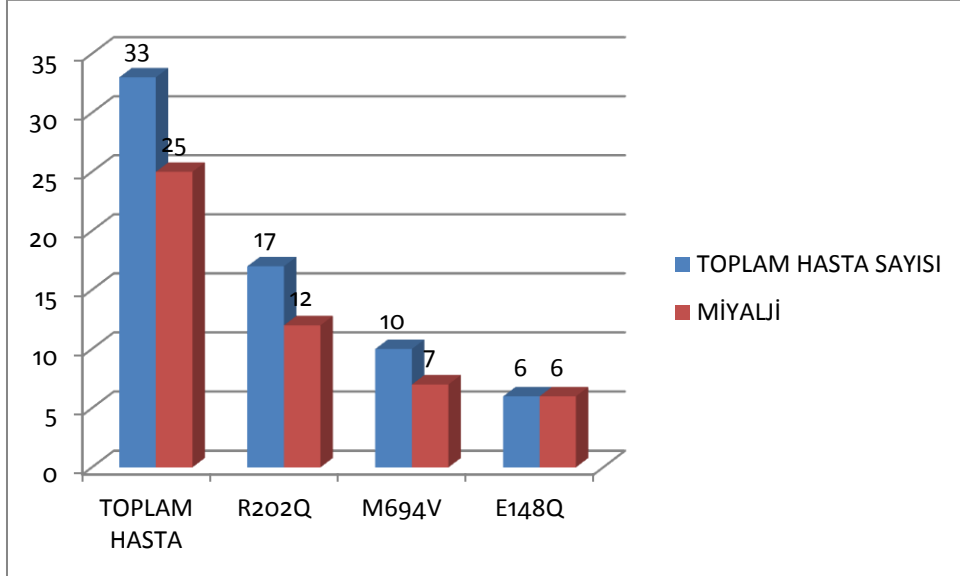
Şekil 10 : Mutasyon tiplerine göre artrit görülen olguların dağılımı

Karın ağrısı atak sıklığı; R202Q mutasyonu olan 17 hastanın 14 (%82)'ünde 3 ayda 1' den fazla, 3 (%18)' ünde 3 ayda 1 görülme. M694V mutasyonu olan 10 hastanın 5 (%50)'inde 3 ayda 1' den fazla atak sıklığı, 5 (%50)' ünde 3 ayda 1 atak sıklığı görülmekte, E148Q mutasyonu olan 6 hastanın 5 (%50)'inde 3 ayda 1' den fazla atak sıklığı, 5 (%50)' ünde 3 ayda 1 atak sıklığı görülmekte idi. (şekil 11)



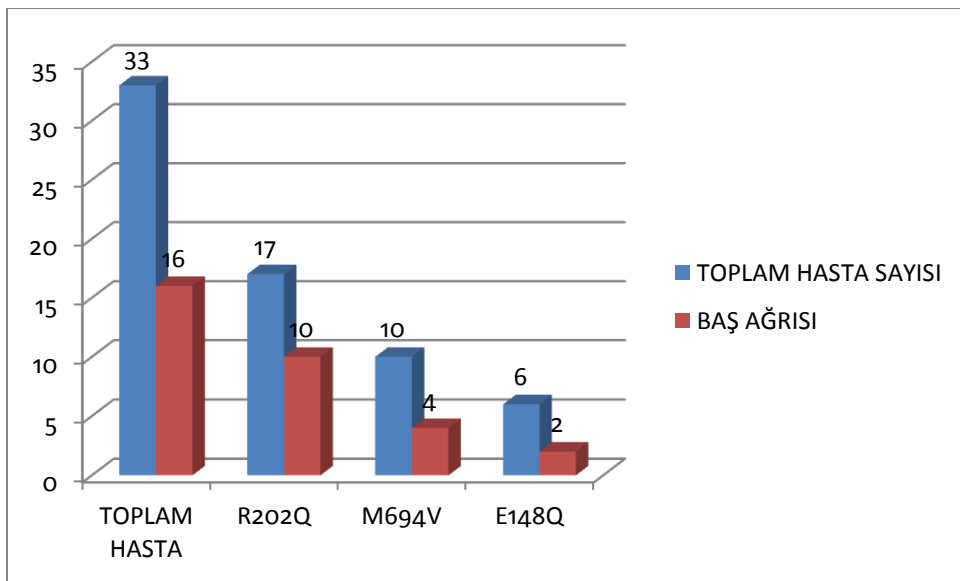
Şekil 11 : Mutasyon tiplerine göre AAA karın ağrısı atak sıklığına göre olguların dağılımı

Çalışmamızdaki toplam 33 hastanın 25 (%76)'inde miyalji gözlemlendi. R202Q mutasyonu olan 17 hastanın 12 (%70)'sinde, M694V mutasyonu olan 10 hastanın 7 (%70)'sinde ve E148Q mutasyonu olan 6 hastanın tamamında (%100)'miyalji vardı. (şekil 12)



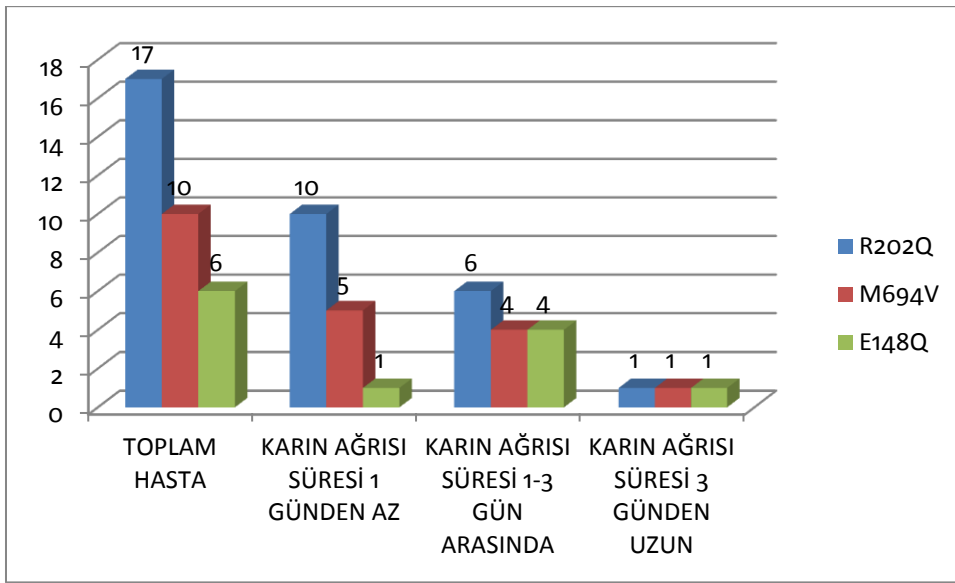
Şekil 12 : Mutasyon tiplerine göre miyalji görülen olguların dağılımı

Baş ağrısı toplam 33 hastanın 16 (%48)'sında vardı. R202Q mutasyonu olan 17 hastanın 10 (%59)'unda, M694V mutasyonu olan 10 hastanın 4 (%40)'ünde, E148Q mutasyonu olan 6 hastanın 2 (%33)'sinde baş ağrısı gözlemlendi. (şekil 13)



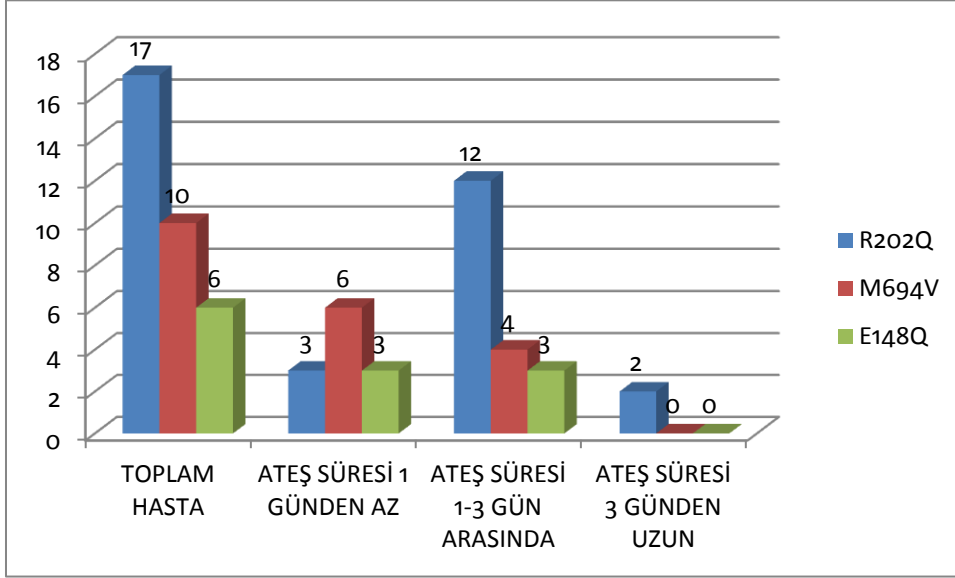
Şekil 13 : Mutasyon tiplerine göre baş ağrısı görülen olguların dağılımı

Karın ağrısı; R202Q mutasyonu saptanan 17 (%52) olgunun tamamında olup; karın ağrısı süreleri 10 (%59)'unda 3 günden uzun, 6 (%35)'sında 1-3 gün arasında ve 1 (%6) hastada da 1 günden kısa süreliydi. M694V mutasyonu saptanan 10 (%30) olgunun tamamında olup; karın ağrısı süreleri 1 (%10)'inde 3 günden uzun, 4 (%40)'ünde 1-3 gün arasında ve 5 (%50) hastada da 1 günden kısa süreliydi. E148Q mutasyonu saptanan 6 (%18) olgunun tamamında olup; karın ağrısı süreleri 1 (%17)'inde 3 günden uzun, 4 (%67)'ünde 1-3 gün arasında ve 1 (%17) hastada da 1 günden kısa süreliydi. (şekil 14)



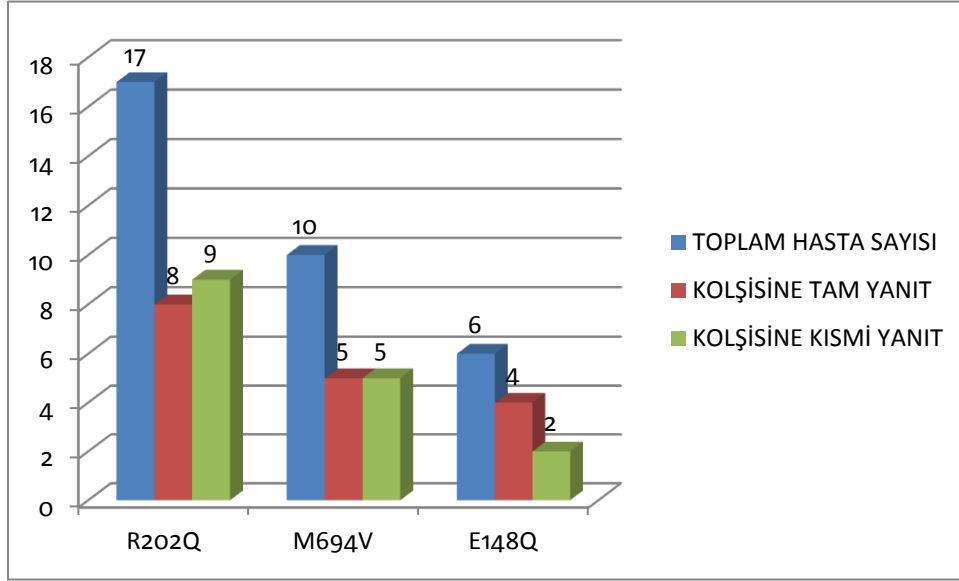
Şekil 14 : Mutasyon tiplerine göre olguların karın ağrısı sürelerinin dağılımı

Ateş; R202Q mutasyonu saptanan 17 (%52) hastanın tamamında olup, ateş süreleri 3 (%18)' hastada 1 günden kısa, 12 (%70) hastada 1-3 gün arası, 2 (%12) hastada ise 3 günden uzun süreliydi. M694V mutasyonu saptanan 10 (%30) hastanın tamamında ateş olup, ateş süreleri 6 (%60) hastada 1 günden kısa, 4 (%40) hastada ise 1 gün süreliydi. E148Q mutasyonu saptanan 6 (%18) hastanın da tamamında ateş vardı ve ateş süreleri 3 hastada (%50) 1 günden kısa, 3 hastada (%50) ise 1 gün süreliydi. (şekil 15)



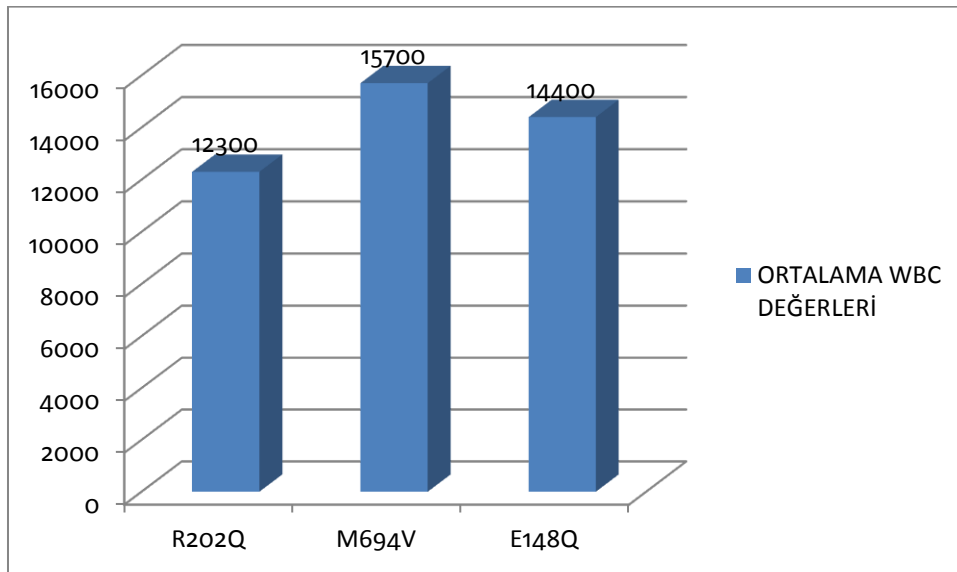
Şekil 15 : Mutasyon tiplerine göre olguların ateş sürelerinin dağılımı

Çalışmaya dahil edilen AAA olgularında kolşisin tedavisine yanıtı olmayan hasta yoktu. R202Q mutasyonu olan 17 hastanın 8 (%47)'unda kolşisine tam yanıt, 9 (%53) hastada da kolşisine kısmi yanıt gözlemlendi. M694V mutasyonu olan 10 hastanın 5 (%50)'ünde kolşisine tam yanıt, 5 (%50) hastada da kolşisine kısmi yanıt gözlemlendi. E148Q mutasyonu olan 6 hastanın 4 (%66)'unda kolşisine tam yanıt, 2 (%34) hastada da kolşisine kısmi yanıt gözlemlendi. (şekil 16)



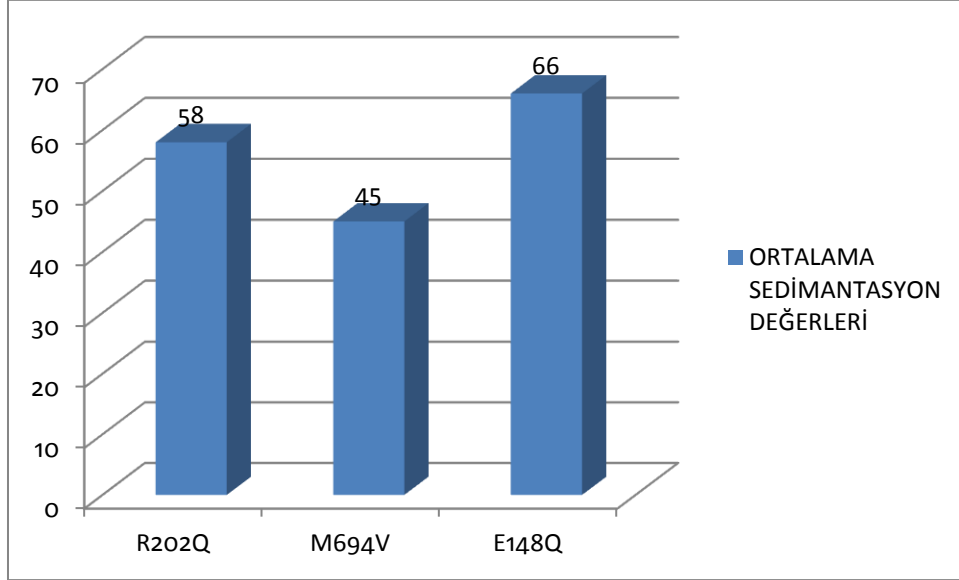
Şekil 16 : Mutasyon tiplerine göre kolşisin tedavisine yanıt veren olguların dağılımı

Mutasyon tiplerinin tamamında WBC değerleri yüksekti ve aralarında istatistiksel bir fark yoktu. (şekil 17)



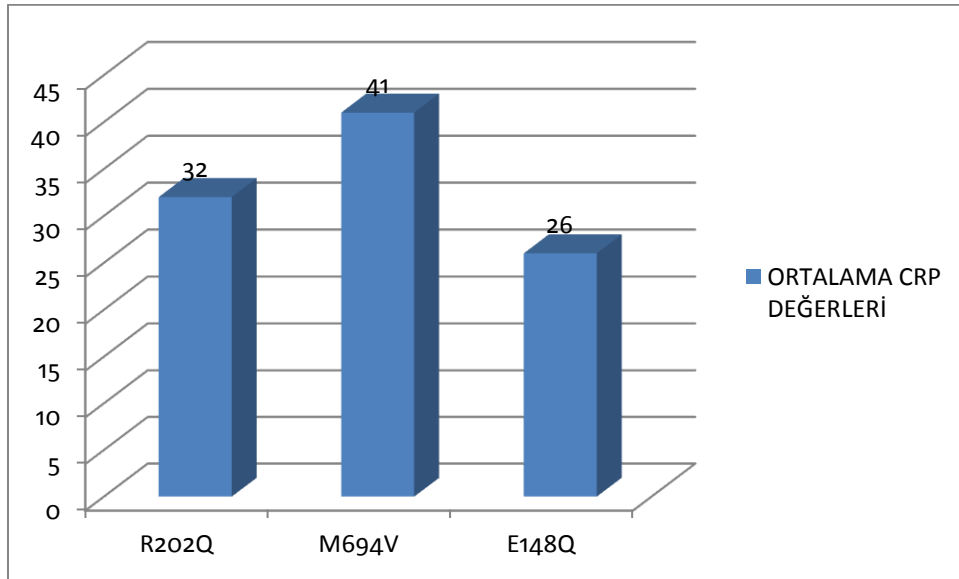
Şekil 17 : Mutasyon tiplerine göre ortalama WBC değerleri

Bütün olgularda atak sırasında sedimantasyon (mm/h) değerleri ölçüldü ve olguların tamamında normalin üzerinde bulundu (>20mm/h). (şekil 18)



Şekil 18 : Mutasyon tiplerine göre ortalama sedimantasyon değerleri (mm/h)

Tüm olgularda atak sırasında bakılan CRP (mg/dl) değerleride yüksek (>0,5mg/dl) bulundu ve mutasyon türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (şekil 19)



Şekil 19 : Mutasyon tiplerine göre ortalama CRP değerleri (mg/dl, N; <0,5mg/dl)

TARTIŞMA:

Ailevi Akdeniz Ateşi etyopatogenezi aydınlatmak için çok sayıda hipotez ileri sürülmüş olmasına rağmen, hastalığın patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır (30-34). MEFV geninin sentezlediği bir protein olan pyrin/mareonostin'in enflamasyon mediatörü olduğu ya da MEFV genindeki mutasyonlarla sentezi bozulan pyrin/mareonostin proteininin enflamasyonu baskılayamadığı için AAA'de enflamatuvar ataklar geliştiği şeklinde görüşler vardır (82). Bir çok çalışmaya rağmen enflamasyonun hangi basamağında pyrin/mareonostin proteininin rolü olduğunu ispatlayan yeterli veri bulunmamaktadır (83).

Hastalık özellikle Doğu Akdeniz bölgesinde yaşayan toplumlarda artmış sıklıkta görülmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi en sık Sefardik Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türklerde ortaya çıkmakta iken, daha iyi tanımlandıkça İtalyanlarda, Yunanlılarda, İspanyollarda da görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri, Japonya ve Avustralya gibi ülkelerde de nadir de olsa olgulara rastlanabilmektedir (84). Hastalığın sıklığının ülkemizde 1:1000 olduğu bildirilmekle birlikte akraba evliliğinin sık olduğu bölgelerde daha sık rastlanmakta ve AAA tanısı konulmuş bireylerde akraba evliliği sıklığı %30 civarındadır (85).

AAA; otozomal resesif geçişli bir hastalık olan AAA Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Araplarda sık görülmesinin yanında, taşıyıcı sıklığında oldukça yüksek orandadır. Türklerde 1/5 oranında, Ashkenazi olmayan Yahudilerde 1/5-1/7 oranında taşıyıcılık bildirilmektedir (86).

Türkler, Yahudiler ve Ermeniler'de en sık saptanan mutasyon tipi M694V mutasyonudur. Ayrıca Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda en sık saptanan ve orta şiddette hastalık ile ilgili olan E148Q, Ermenilerde daha sık görülen M680I, Araplarda daha sık gözlenen M694I, ile yine orta şiddette hastalık ile ilgili olan V726A diğer sık gözlenen mutasyonlardır (87).

2001 yılında yayınlanan bir çalışmada MEFV gen mutasyon sıklıkları bazı toplumlarda araştırılmıştır. Bu çalışmada Türkler'de 1390 hastadan M694V mutasyonu % 45 oranıyla en sık tespit edilirken, M680I mutasyonu % 13, V726A mutasyonu % 11, M694I mutasyonu % 7 ve E148Q mutasyonu % 2 sıklıkta saptanmıştır. 1301 Yahudi hastada en sık görülen mutasyon % 65 ile M694V olarak bulunmuş, bunu sırasıyla E148Q, V726A, M680I ve M694I mutasyonları takip etmiştir. Ermeni 378 AAA'li hastada ise en sık mutasyon % 37 ile M694V görülürken, bu mutasyonu % 21 ile M680I, % 19 ile V726A, % 3 ile E148Q ve % 2 ile M694I mutasyonları takip etmiştir. 706 AAA tanılı Arap hastada ise M694V % 20 ile en

sık görülen mutasyon iken, V726A % 14, M694I % 12, M680I % 7 ve E148Q mutasyonu % 6 sıklıkta gözlenmiştir (4).

Brik ve arkadaşlarının İsrail’de yaptıkları bir çalışmada Yahudi kökenli çocuklarda (Kuzey Afrika veya Iraklı Yahudiler) M694V mutasyonu taşıyıcılığını % 92 oranında olduğunu tespit ederken, Arap çocuklarda (Hristiyan, Müslüman, Dürzi) M694V mutasyon taşıyıcılığını % 30 oranında görüldüğü belirlenmiştir. M694V mutasyonu taşıyıcılığı, Kuzey Afrikalı Yahudilerde % 97 oranında gösterilirken, Iraklı Yahudilerde % 30, Ermenilerde ise % 25 oranında tespit edilmiştir. Aynı çalışmada diğer mutasyon tiplerinin eşit oranda dağıldığı gösterilmiştir (88).

Stoffman ve ark.’nın Yahudilerde yaptıkları AAA mutasyon taramasında ise AAA mutasyon pozitifliği M694V % 29, V726A % 16, M680I % 2 ve E148Q % 53 oranında tespit ederken, AAA hastalarında M694V % 84.4, V726A % 9 ve E148Q % 6.6 oranında bulmuşlardır (89).

Türk AAA Çalışma Grubu’nun 2005 yılında derlemiş olduğu verilere göre ülkemizde yapılan çalışmalarda genel olarak taşıyıcılık sıklığı bölgelere göre değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir. 1090 hastanın genetik analizi yapılmış ve sıklıkla görülen mutasyon tipleri M694V % 51.4, M680I % 14.4 ve V726A % 8.6 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada en sık tespit edilen bu mutasyon tipleri hastaların büyük bir kısmında genetik tanı konulabileceğini ortaya koymuştur (1).

Tepecik Eğitim Hastanesi’nde AAA tanısıyla MEFV gen mutasyon analizi araştırılmış ve % 48.4 ile en sık saptanan M694V mutasyonu bulunurken, bunu E148Q mutasyonu % 16.5, M680I mutasyonu % 13.5, V726A mutasyonu % 9.7 ile izlemiştir (87).

Kolşisin ile yapılan çalışmalarda, lökositlerin kemotaksisi sırasında oluşan mikrotübül oluşumuna engel olması ve böylece enflamatuvar mediatörlerin salınımını azalttığı saptanmıştır (83).

AAA’in kesin tanısı klinik olarak konmakla birlikte mutasyon tiplerinin belirlenmesi tanının desteklenmesinin yanında mutasyon tiplerine göre gelişebilecek komplikasyonların bilinmesi açısından faydalıdır. Örneğin M694V homozigot olan hastalarda amiloidoz komplikasyonunun daha sık olduğu bildirilmiştir (5).

Ailevi Akdeniz ateşinde atak sırasında enflamasyon ile tutulan organa göre değişen klinik bulgular görülmektedir. Ataklar kontrolsüz enflamatuvar yanıt olarak kabul edilse de, organizmanın kendi inhibitör sistemleri ile belirli bir süre sonra baskılayarak kendi kendini sınırlayabilmesidir (90).

Akut faz yanıtı, organizmada enflamasyona nedeniyle, akut faz proteinlerinin hepatositler tarafından artan ve/veya azalan sentezi ile karakterizedir (110). Sedimantasyon, enflamasyonun başlangıcından 24 saat sonra yükselir ve infeksiyon gerilerken CRP ve lökosit yanıtına göre daha geç düzelir (91). Çalışmamızda akut faz yanıtı olarak tüm olguların WBC, CRP ve sedimantasyon değerlerine bakılmıştır.

Mutasyonlar ile klinik korelasyon olup olmadığına dair pek çok araştırma yapılmıştır. Kastner ve arkadaşları 1998 yılında mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında ataklarda görülen semptomlar açısından erizipel benzeri eritem dışında farklılık saptanmamıştır. Ancak mutasyonu olan grupta en fazla üç gün, olmayan grupta ise 5-6 gün atak süreleri tespit edilmiş ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada kolşisine yanıtın mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında farklılık gösterdiği, 86 kişilik hasta grubundan en az bir mutasyon taşıyan 42 ogunun yalnız 2 tanesi tedaviye direnç gösterirken mutasyon taşımayan 31 olgudan 5'inin tedaviye yanıt vermediği görülmüştür (92). Pras ve arkadaşları M694V mutasyonunu taşıyan olgularda bulguların daha erken ortaya çıkacağı, daha sık amiloidoz görüldüğünü ve kolşisine yanıtın daha az olması açısından daha çok risk altında olduklarını bildirmişlerdir (93). Dewalle ve arkadaşları, M694V homozigot genotipine sahip hastalarda hastalığın daha ciddi formunun görüldüğü, erken başlangıç yaşı, plörezi sıklığı, artrit sıklığı ve artmış amiloidoz sıklığının daha fazla olduğunu göstermişlerdir (94). Bir çok çalışmada genotip-fenotip ilişkilerine bakıldığında M694V homozigotluğu ile hastalığın erken yaşta başlaması, ağır seyretmesi, plevral tutulum, splenomegali, artrit ve erizipel benzeri eritem görülme oranının daha fazla olması ile ilişkisi gösterilmiştir (95).

Tüm bu çalışmaların yanısıra bu sonuçları doğrulamayan çalışmalar da vardır. Shohat ve arkadaşları, Kuzey Afrika Yahudileri, Ermeniler ve Türklerden oluşan AAA hastaları üzerinde genotip-fenotip ilişkilerini incelemişler, farklı mutasyonları taşıyan gruplar arasında klinik korelasyon saptamamışlardır. Amiloidozu olan ve olmayan hastalar arasında hastalığın ağırlığını belirleyen parametreler açısından fark bulunamamıştır. Türk ve Ermeni hastalarda plöritin daha sık olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmadaki amiloidoz hastalarının tamamının M694V mutasyonunu en azından bir alelde taşıdıkları görülmüştür (96). Bir başka çalışmada 70 arap kökenli hastada M694V mutasyonu ile hastalığın ağır seyretmesi arasında ilişki gösterilmiş ancak bu mutasyonu taşıyan hastalarda amiloidoz görülmemiştir (97).

2000 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada 7 Türk ailesinden 18 hasta seçilmiş, bu hastaların izleminde 10 tanesinde amiloidoz gelişmiştir. Amiloidoz gelişen olgularda M694V homozigot olmadığı görülmüştür. Aynı genotip ve aynı aileden olanların birinde

amiloidoz gelişirken diğerinde gelişmeyebileceği, amiloidoz gelişiminde çevresel etkenlerin önemli olabileceği üzerinde durulmuştur. Bu çalışma ile M694V homozigotluğuna bakılmaksızın her AAA hastasının amiloidoz gelişebileceği için tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (98).

Yapılan çalışmalar M694V mutasyonu üzerinde yoğunlaşmakla beraber diğer mutasyonların klinik bulgular üzerine etkisini ortaya koyan yayınlar da vardır. Bir çalışmada V726A mutasyonunun Dürziler, Askenazi Yahudileri ve Ermeniler’de sık görüldüğü, bu etnik gruplarda amiloidoz görülme sıklığının düşük olduğu ve bunun da V726A mutasyonunun amiloidozdan koruyucu etkisine bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır (99). Ayrıca genotip-fenotip ilişkilerinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda Ermeniler’de daha sık görülen M680I mutasyonunun düşük amiloidoz sıklığı ve hastalığın hafif klinik tipi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (100). Yalçinkaya ve arkadaşları 167 Türk AAA hastayı klinik ve sık görülen mutasyonlar açısından incelemişler, M694V homozigotluğu ile hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişki dışında diğer klinik bulgular açısından fark saptamamışlardır. M680I mutasyonunu homozigot, heterozigot ve hiçbir alelde taşımayan 3 grup oluşturulmuş, homozigot grupta artrit sıklığının anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüş, diğer klinik bulgular açısından fark saptanmamıştır (101).

Bizim çalışma grubumuzda çocuk yaş grubundan 33 hasta olup tüm hastalar Tell-Hashomer kriterlerine uyan ve MEFV mutasyonları tespit edilen hastalar çalışmaya alınmıştır. Tell-Hashomer kriterlerine uyan fakat MEFV mutasyonları tespit edilmeyen 13 hasta ise çalışmaya dahil edilmemiştir. Tespit edilen mutasyonlar R202Q (17 olgu, %51), M694V (10 olgu, %30), E148Q (6 olgu, %18), idi. Bu 3 mutasyon Genotip fenotip ilişkileri ile klinik ve epidemiyolojik özellikleri açısından değerlendirilmiştir.

Cinsiyetler açısından dağılım değerlendirildiğinde hastalarımızın %45’i kız, %55’i erkek idi (erkek:kız oranı 1,1:1). Bu oran Türk AAA çalışma grubunun 1,2:1 oranı ile karşılaştırıldığında aynı şekilde erkek cinsiyet baskınlığı göstermekte olup Majeed ve arkadaşları tarafından 476 Arap kökenli AAA hastası çocukta bulunan %54 kız, %46 erkek oranı ile uyumlu değildi. Bu bulgu Shohat ve arkadaşlarının AAA’nın kızlarda inkomplet penetrans gösterebileceğine dair görüşlerini destekler nitelikte idi (109). Literatürde bu konu ile ilgili başka çalışmaya rastlanmamış olup daha farklı ve daha büyük serilerde cinsiyetlerin karşılaştırılması ile daha net sonuçlara ulaşılabileceği düşüncesindeyiz.

Tüm hastalarımız gözönünde bulundurulduğunda artrit görülme sıklığı %48 olup Kone ve arkadaşlarının %34, Rawashdeh ve arkadaşlarının %37 oranları ile yaklaşık bir değerd.(103,104). Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasındaki %46 ve Türk AAA çalışma grubunun çalışmasındaki hastalığın 18 yaş altında başladığı gruptaki %51,7'lik oranlar ise bizim çalışmamızla uyumlu idi. (107,108). Literatürde %61 ve %80 gibi daha yüksek oranlara da rastlandı. Bu çalışmaların ikisi de çocuk yaş grubunda yapılmıştı (105,106). Bu veriler ışığında çocuk yaş grubunda artrit sıklığının genel hasta popülasyonuna göre daha fazla olabileceği düşünüldü.

Ateş AAA atağı sırasında genellikle yüksek olup 12-72 saat sürer. Hafif geçen ataklarda ve kolşisin kullanan hastalarda ateş daha düşük olup fark edilmeyebilir. Ateş her AAA atağına eşlik etmeyebileceği gibi atakta tek bulgu olarak da karşımıza çıkabilir (111,112). Ancak Yahudiler (113), Araplar (114) ve Ermenilerde yapılan çalışmalarda ateş %100 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan Türk AAA çalışma grubunun sonuçlarına göre ateş %92,5 (115) bulunmuş olup, bizim çalışmamızda ise %96,9 olarak bulunmuştur.

Karın ağrısı AAA'da en sık görülen semptomlardan biridir. Klinik tablo ve laboratuvar bulguları akut peritonit ile uyumludur. Ateş, karın ağrısı, karın muayenesinde distansiyon ve hassasiyetin olması, ayakta karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri, mikroskopik hematüri gibi bulgularla akut karın düşünülerek laparotomi yapılan birçok olgu bildirilmiştir. Bu nedenle ateşin ve/veya karın ağrısının tedavisiz düzelmesi veya laparoskopiden sonra şikâyetlerin devam etmesi hekim için uyarıcı olmalıdır. Tunca ve arkadaşlarına (116) göre karın ağrısı sıklığı % 93.7 iken bu oran bölgemizde % 96.5 olarak tespit edilmiştir. Karın ağrısı nedeni ile hastanelere başvuran olgular arasında apendektomi uygulanan olgu sayısı az değildir. Tunca grubunun (116) yaptığı çalışmada % 19 hastada apendektomi yapılmış iken bölgemizde biraz daha düşük (% 6.0) bulunmuştur. Tanı koymada iyi anamnez ve MEFV gen mutasyonunun öneminin daha da artmış olduğunu vurgulamalıyız. Her ne kadar çalışmamız MEFV mutasyonu pozitif bulunmayan olguları dahil etmesek de AAA tanısı klinik ile konmakta olup gen mutasyonu ile desteklenmektedir.

Bizim çalışmamızda AAA olgularında kolşisin tedavisine yanıtız hasta yoktu. R202Q mutasyonu olan 17 hastanın 8 (%47)'unda kolşisine tam yanıt, 9 (%53) hastada da kolşisine kısmi yanıt gözlemlendi. M694V mutasyonu olan 10 hastanın 5 (%50)'unda kolşisine

tam yanıt, 5 (%50) hastada da koşisine kısmi yanıt gözlendi. E148Q mutasyonu olan 6 hastanın 4 (%66)'unda kolşisine tam yanıt, 2 (%34) hastada da koşisine kısmi yanıt gözlendi.

Tüm bu çalışmalar ışığında, kaynak kitaplarda dünya genelinde nadir görülen bir hastalık olduğu için yeterince yer bulamayan ancak ülkemizde 1/5 taşıyıcılık oranı ve 1/1000 prevalans ile oldukça yaygın olan AAA'nın tıp eğitimimiz boyunca daha çok üstünde durulması, bu ülkede çalışan doktorlar olarak yanlış tanıların hastaya ve ülkeye getireceği maddi ve manevi zararları azaltmak için AAA hastalığı açısından bilinçlenmemizin gerekliliği daha net ortaya çıkmaktadır.

AAA olgularının tanı, tedavi ve takiplerinde genetik mutasyonların önemini anlayabilmek için daha geniş çapta araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuçlar:

1. Hastalarımızın 18'i kız (% 55) ve 15'i erkek (% 45) idi . R202Q mutasyonu tespit edilen 17 hastanın 12(%70,6)'si kız, 5(%29,4)'İ erkekti. M694V mutasyonu tespit edilen 10 hastanın 3(%30,0)'ü kız, 7(%70,0)'ü erkekti. E148Q mutasyonu tespit edilen 6 hastanın 3(%50,0)'ü kız, 3(%50,0)'ü erkekti.
2. M694V mutasyonu bulunan 2 hasta homozigot, R202Q ve E148Q mutasyonlarının tamamı heterozigottu.
3. Hastalarımızda en çok tespit edilen mutasyon R202Q (17 olgu %51) idi.
4. Çalışmamızdaki bütün hastalarda karın ağrısı vardı ve tamamı kolşisin tedavisine kısmi yada tam yanıt vermekteydi.
5. Tüm hastalardaki karın ağrısından sonraki en sık semptom sırasıyla ateş, myalji ve baş ağrısı idi.
6. M694V mutasyonu bulunanlarda aile hikayesi pozitifliği diğer mutasyon tiplerine göre anlamlı ölçüde daha yüksekti.

Referanslar :

1. Turkish AAA Study Group. Familial Mediterranean Fever in Turkey; Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine* 2005;84;1:1-11.
2. French AAA consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *Nature Genet* 1997; 17: 25-31.
3. Cattan D, Delpech M. Fievre mediterraneenne familiale (maladie periodique). *Hepato-Gastro* 1996;3:369-76.
4. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (AAA) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:473-83.
5. Sohar E, Gafni J, Pras M et al; Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-53.
6. Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, Yazıcı H, Özdoğan H; Familial Mediterranean Fever in Turkish Children, In: First International conference on familial Mediterranean fever proceedings book, London and Tel Aviv: Freund 1997; 168-72.
7. Goldfinger SE. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. *New Eng J Med* 1972;287:1302.
8. Pay S, Turan M, Simsek I. Prevalence of Familial Mediterranean Fever in young Turkish men. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:292.
9. Konstantopoulos K, Kanta A, Deltas C, Atamian V et al; Familial Mediterranean fever associated pyrin mutations in Greece. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:479–81.
10. Güran Ş, Gök F, Erdem H, Erdil A, Yakıcıer C ve ark. Ailesel Akdeniz Ateşi-“Familial Mediterranean Fever-AAA” düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları. *Moleküler Tanı Dergisi* 2003;1:42-44.
11. International AAA consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997, 90: 797-08.
12. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. The changing face of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26: 612-27.
13. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y et al. Familial Mediterranean Fever at the Millennium. *Medicine* 1998; 77: 268-97.
14. Ben Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-64.
15. Reissmann P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with Familial Mediterranean fever. *World J Surg* 1994; 18: 139-41.

16. Desnick RJ; The porphyrias. In: Isselbacher KJ ed. Harrison's principles of internal medicine, 13 th edition New York: Mc Graw Hill pp 1994; 2073-79.
17. Gifli I, Sheffer AL, Austen KF; Angiodema, In: Samter, M ed. Immunological diseases, 4 th edition, Boston: Little Brown pp 1988; 1205-20.
18. Jialal I. A practical approach to the laboratory diagnosis of dyslipidemia. Am J Clin Parhol 1996;106:128-38.
19. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. Clin Exp Rheumatol 1994;12:67.
20. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial mediterranean fever:diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. Am J Hum Genet 1999;65:88-97.
21. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients:correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisims effects. BMC Med Genet 2004;5:1-6.
22. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Pericarditis as a rare manifestation of familial Mediterranean fever (AAA).In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. Familial Mediterranean Fever. Tel Aviv Freund Publishing House 1997:129-31.
23. Pras M. Familian Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. Scand J Rheumatol 1998;27:92-97.
24. Notarnicola C, Didelot MN, Kone-Paut I, Seguret F, Demaille J, Toitou I. Reduced MEFV messenger RNA expression in patient with familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 2002;46: 2785-2793.
25. Matzner Y, Ayesh S, Hochner-Celniker D et al. Proposed mechanizm of inflammatory attacks in familial Medeterranean fever. Arch Intern Med 1990; 150: 1289-91.
26. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: The retention leakage hypothesis. Biomed Pharmacother 1989; 43: 763-69.
27. Bar-Eli M, Wilson L, Peter RS, Schwabe AD, Territo MC. Microtubules in PMNs from patients with familial Mediterranean fever. Am J Hematol 1981;11:387-95.
28. Anton PA, Targan SR, Vina SR, Durham M, Schwabe AD, Shanahan F. Enhanced neutrophil chemiluminescence in familial Mediterranean fever. J Clin Immunol 1988; 8:148-56.
29. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Laboratory examinations. In: Recurrent

Polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease). Amsterdam: Elsevier North Holland 1981; pp 87-95.

30. Rozenbaum M, Katz R, Rozner I, Pollack S. Decreased interleukin 1 activity released from circulating monocytes of patients with familial Mediterranean fever during in vitro stimulation by lipopolysaccharide. *M Rheumatol* 1992; 19: 416-418.

31. Matzner Y. Biologic and clinical advances in familial Mediterranean fever. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 18: 197-05.

32. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazıcı H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26: 1983-86.

33. Erken E, Gunesacar R, Ozbek S, Konca K. Serum soluble interleukin 2 receptor levels in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 1996;55:852-55.

34. Matzner Y, Brezizinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1984;311:287-90.

35. Heler H, Gafni J, Michaeli D, Shanin N, Sohar E, Ehrlich G, Katren L, Sokoloff L. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1996; 9:1-17.

36. Langewitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M; Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 67-72.

37. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol* 1992; 35: 1-9.

38. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shanin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil* 1977;16:102-06.

39. Yalçınkaya F, Tekin M, Tumer N, Ozkaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Br J Rheum* 1997; 36: 1228-30.

40. Gonzales A.G, Weisman M.H. The arthritis of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 24: 139-50.

41. Majeed HA, Rawashdeh M, El Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos, Shahin M. Familial Mediterranean fever in children: the expanded profile. *Q J Med* 1999;92:309-18.

42. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5:1-6.

43. Flatau E, Kohn D, Schiller D et al. Schönlein-Henoch syndrome in patients with AAA. *Arthritis Rheum* 1982;25:42-47.

44. Savi M, Asinari G, Gaudiano V et al. Unusual immunologic findings in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1978; 138: 644-45.
45. Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N et al. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr.* 2000; 89:177-82.
46. Henckes M, Roskams T, Vanneste S, Van Damme B, Vanrenterghem Y. Polyarteritis nodosa type vasculitis in a patient with familial Mediterranean fever treated with cyclosporin A. *Transpl Int* 1994;7:292-96.
47. Ben-Chetrit E, Yazici H. Thoughts on the proposed links between Behcet's disease and familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:1-2.
48. Moskovitz B, Bolkier M, Nativ O. Acute orchitis in recurrent polyserositis. *J Pediatr Surg* 1995 30: 1517-18.
49. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21: 1708-1709.
50. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Laboratory examinations, In: *Recurrent Polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease)*. Amsterdam: Elsevier North **Hollan** 1981:37-95.
51. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations of familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 301-02.
52. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 245-46.
53. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six year study. *Q J Med* 1990;75:607-16.
54. Said R, Hamzeh Y, Said S, Tarawneh M, al-Khateeb M. Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 1992; 41: 414-19.
55. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians, Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 453-62.
56. Friman C, Pettersson T. Amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:62-71.
57. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatric Nephrol* 2003;18:853-59.
58. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloğlu A et al. Familial Mediterranean fever in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis, *Eur J Pediatr* 1997;8: 619-23.

59. Ozer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean fever in Turkey, A report of twenty cases. *Am J Med* 1971; 50: 336-39.
60. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amiloidosis in Familial Mediterranean Fever An Independent Genetically Determined Character. *Arch Intern Med* 1961;107:539-55.
61. Yalçınkaya F, Akar N, Mısırlıoğlu M. Familial Mediterranean fever-amiloidosis and the Val726 Ala mutation. *N Engl J Med* 1998; 338: 993-94.
62. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, Pras E. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever, *Amyloid* 1999; 6: 1-6.
63. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 287-92.
64. Ludomirsky A, Passwell J, Boichis H. Amyloidosis in children with familial Mediterranean fever. *Arch Dis Child* 1981; 56: 464-67.
65. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arık N, Yasavul U, Turgan C, Caglar S. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 1993; 44: 834-36.
66. Celkan T, Çelik M, Kasapçopur Ö, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Ped Hematol Oncol* 2005;22:657-65.
67. Özel A, Demirtürk L, Yazgan Y. Familial Mediterranean Fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis* 2000;32:504-9.
68. Özlü SG. Ailevi Akdeniz Ateşi Olgularında Gen Mutasyonları Ve Hastalık Ağırlık Skorlaması İlişkisi; Kolşisin Tedavisinin Kan B12 Vitamini Düzeylerine Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi 2006 İstanbul.
69. Pras E, Livneh A, Balow JE et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with Familial Mediterranean fever. *Amer J Med Genet* 1998; 75: 216-19.
70. Kershenobich D, Varga F, Garcia Tao G, Tamayo RP, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl. J Med* 1988;318:1709-13.
71. Özen S, Uçkan D, Baskın E, Okur H, Beşbaş N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A. Apoptosis in Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:277.
72. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1974; 81: 792-94.
73. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever, Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 973-77.

74. Zemer D, Pras M, Sohar E, Gafni J et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974;291: 932–34.
75. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314: 1001-05.
76. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Loar A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1804-11.
77. Kunkl RW, Lewin KJ, Peters RS, Schwabe AD. Effect of long-term colchicine therapy on jejunal mucosa. *Dig Dis Sci* 1993; 389: 2017-21.
78. Efrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effects of long term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia* 1986; 18: 420-26.
79. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1213-17.
80. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: Clinical pharmacology, risk factors, features and management. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 143-55.
81. Pras E, Aksentijevich I, Pras M, Kastner DL et al. Mapping of gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326: 1509-13.
82. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International AAA Consortium. *Cell* 1997;90:797-807. The French Consortium. A candidate gene for AAA. *Nature Genet.* 1997;17(1):25-31. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the Millennium: clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institute of Health. *Medicine*.1998;77(4):268-297.
83. Kastner DL. Intermittent and periodic arthritic syndromes. A textbook of rheumatology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;1400-1437.
84. Kastner DL, Aksentijevich I. Intermittent and periodic arthritis syndromes. In: Koopman WJ, Moreland LW (eds). *Arthritis and Allied Conditions*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005: 1411- 61.
85. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al, S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean Fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445- 9.

86. Michaeli D, Pras M, Rosen N. Intestinal strangulation complicating Familial Mediterranean Fever (AAA). *B Med J* 1966;2:30-32.
87. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18:853-59.
88. Brik R, Shinawi M, Kepten I et al. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999; 103: 70.
89. Stoffman N, Magal N, Shohat T, Shohat M et al. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet.* 2000; :307-1
90. Biyikli NK, Alpay H, Yildiz N, Agachan B, Ergen A, Zeybek U, et al. Paraoxonase 1 192 and 55 polymorphisms in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(5):649-654.
91. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology.* 2007 ;12(4):353-357
92. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patient suffering from amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *Amyloid* 1999;6:1-6.
93. Fischel-Ghodsian N, Bu X, Prezant T.R., Danon Y, Rotter J.I., Shohat M. The gene for familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16 in both Armenians and non Ashkenazi Jews. *Am. J. Hum. Genet.* 51(suppl.): A187, 1992.
94. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003;30(1):185-90.
95. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J*
96. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999;65:88-97.
97. Brik R, Shinawi M, Kepten I et al. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in mixed pediatric population in Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999;103:70.
98. Cattani D, Delpech M. Fievre mediterraneenne familiale (maladie periodique): Hepato-Gastro 1996;3:369-76.
99. The International AAA Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely the cause familial Mediterranean fever. *Cell*, 1997;90: 797-807.

- 100.** Goldfinger S.E. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. (Letter) *New Eng J Med* 1972;287:1302.
- 101.** Yalçinkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M et al. Genotype-phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever:evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatol* 2000;39:67-72.
- 102.** Majeed HA, Rawashdeh M, El Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos, Shahin M. Familial Mediterranean fever in children: the expanded profile. *Q J Med* 1999;92:309-18.
- 103.** Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients:correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5(4):1-6.
- 104.** Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996;155:540-544.
- 105.** Lehman TJA, Peters RS, Hanson V. Diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever in childhood. *Arthritis Rheum* 1978;21:573-5.
- 106.** Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children.*J Rhumatol (Suppl)*1992;35:1-9.
- 107.** Yalçinkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M et al. Genotype-phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever:evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatol* 2000;39:67-72.
- 108.** Turkish AAA Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey;Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine* 2005;84:1-111.
- 109.** Majeed HA, Rawashdeh M, El Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos, Shahin M. Familial Mediterranean fever in children: the expanded profile. *Q J Med* 1999;92:309-18.
- 110.** Biyikli NK, Alpay H, Yildiz N, Agachan B, Ergen A, Zeybek U, et al. Paraoxonase 1 192 and 55 polymorphisms in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(5):649-654.
- 111.** Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-64.
- 112.** Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the Millennium Clinical spectrum ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)*1998;77:268-97.
- 113.** Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature *Am J Med* 1967;43:227-53
- 114.** Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996;155:540-4.

- 115.** Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:453–62.
- 116.** Tunca M, Akar S, Önen F, Özdoğan H, Kasapçopur O, Yalçinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (AAA) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.