

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**HOMOZİGOT E148Q VARYANTINA SAHİP
AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ VAKALARINDA VE SAĞLIKLI
TOPLUMDA DNA MEFV (MEDITERRANEAN FEVER)
GEN ANALİZİ VE E148Q ALLEL SIKLIĞININ TARANMASI**

Dr. Çiğdem Yıldız

**ÇOCUK NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**HOMOZİGOT E148Q VARYANTINA SAHİP
AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ VAKALARINDA VE SAĞLIKLI
TOPLUMDA DNA MEFV (MEDITERRANEAN FEVER)
GEN ANALİZİ VE E148Q ALLEL SIKLIĞININ TARANMASI**

Dr. Çiğdem Yıldız

**ÇOCUK NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Çocuk Nefrolojisi Yan Dal uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca her zaman yanımda ve bana destek olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan çok değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Rezan Topaloğlu'na çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan başta Çocuk Nefrolojisi ve Romatolojisi Bilim Dalı Başkanı çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Nesrin Beşbaş olmak üzere, Prof. Dr. Seza Özen, Prof. Dr. Ali Düzova, Doç. Dr. Fatih Özeltin, Doç. Dr. Yelda Bilginer'e çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamda bana her türlü destek ve yardımı esirgemeyen Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Prof. Dr. Nurten Akarsu ve Dr. Ekim Taşkiran'a, Pediatrik Nefroloji Laboratuvarında Dr. Emine Korkmaz ve teknisyen Mustafa Baran' a çok teşekkür ederim.

Hayatımın tüm eğitim süresi boyunca her zaman yanımda olan fedakar anne ve babama, beni destekleyen eşime, hayatıma renk katan canım kızıma çok teşekkür ederim...

ÖZET

Yıldız, Ç. Çocuk Nefrolojisi Yandal Uzmanlık Tezi olarak hazırlanmıştır. Homozigot E148Q varyantına sahip Ailevi Akdeniz Ateşi Vakalarında ve sağlıklı toplumda DNA MEFV (Mediterranean Fever) gen analizi ve E148Q allel sıklığının taranması. Ankara 2013. AAA (Ailevi Akdeniz Ateşi), tekrarlayan ateş ve serozit ataklarıyla karakterize, özellikle Türk, Ermeni, Arap ve Sefardik Yahudi popülasyonunda sık görülen bir hastalıktır. Hastalık “pyrin” proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Günümüze kadar MEFV geninde bu hastalıktan sorumlu 246 varyant tanımlanmıştır ki bunlardan birisi de ekzon 2'deki E148Q'dur. AAA gelişiminde E148Q varyantının rolü belirsizdir. Bazı yazarlar hastalıktan sorumlu olduğunu düşünürken, bazıları da hastalığa neden olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın amacı MEFV gen dizi analizi ile yeni mutasyon/variant saptamak, sağlıklı toplumda E148Q allel sıklığını belirlemek ve sonuçta E148Q allelinin hastalık nedeni mutasyon mu veya polimorfizm mi olduğu konusundaki çelişkiye açıklık getirmektir. Daha önce strip assay ile E148Q homozigotluğu saptanan hastalardan onam formu alındıktan ve de AAA klinik formu doldurulduktan sonra MEFV geni diğer ekzonlarında yeni veya bilinen mutasyon olup olmadığını belirlemek amacıyla kan alınarak DNA dizi analizi yapıldı. Hastaların anne ve babaları ile 100 sağlıklı kontrol bireyde de E148Q allel sıklığına bakıldı. Hastalarımızın %44'ü (n:8) erkek, %56'sı (n:10) kız olup, ilk şikayet başlangıç yaşı $5\pm3,7$ (ortanca değer 5) yıl, tanı yaşı $8,1\pm3,4$ (ortanca değer 7) yıl, ilk şikayet başlangıcı-tanı yaşı arasındaki süre $2,7\pm2,7$ (ortanca değer 1,5) yıl bulundu. Hastalarımızın %64,3'ünde (n:9) ilk şikayet başlama yaşı ≤ 5 yaş, %61,1'inde (n:11) tanı yaşı >6 yaş saptandı. Hastalarımızda klinik bulgu olarak sıklık sırasına göre karın ağrısı (%78,5), ateş (%71,4), artralji (%57,1), göğüs ağrısı (%28,5), miyalji (%7,1) gözlemlendi. Kolşisin tedavisi ile hastaların yıllık atak sayısı, atak süresi ve Hastalık Aktivasyon Skoru (HAS) değerlerinde anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). Hastalarımızın %78,5'unda (n:11) tam remisyon, %21,5'unda (n:3) kısmi remisyona ulaşıldı, tedaviye yanıtız hasta yoktu. Hastalarımızda

saptanan varyantlar (R314R, P369S, R408Q, E474E, Q476Q, D510D, P588P) açısından tam remisyon/ kısmi remisyona girme, HAS orta /düşük saptama ve AAA atağı olmama/ >20 atak/yıl olma arasında fark saptanmadı. 100 sağlıklı kontrol grupta E148Q allel sıklığı %6,5 olarak saptandı. E148Q varyantının sağlıklı popülasyonda yüksek oranda bulunması ve E148Q homozigot ebeveynlerin asemptomatik olmasına rağmen bu varyantı taşıyan hastalarımızın %78'inin semptomatik olması, kolşisin tedavisine yanıt vermesi ve sekans dizi analizinde bu klinikten sorumlu olabilecek yeni bir varyant bulunamaması E148Q varyantının hastalıkla ilişkili olabileceği hipotezi dışlanamamıştır.

Anahtar kelimeler: AAA, E148Q varyantı, polimorfizm, Homozigot E148Q

ABSTRACT

Yıldız, Ç. Thesis on Pediatric Nephrology. The sequence analysis of the MEVF gene in the patients with the homozygote E148Q variant and the healthy controls and determination of E148Q allele frequency in population. Ankara 2013. Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disorder characterized by recurrent attacks of fever and serositis, common in populations of Turkish, Armenian, Arab and Sephardic Jewish origin. The disease is associated with a number of mutations of the MEFV gene, which codes for a protein named “pyrin”. To date 246 variants responsible for the disease were identified in the MEFV gene, one such a variant is E148Q in exon 2 of the gene. The role of E148Q pyrin gene variant in the development of FMF remains inconclusive. Some authors believe it causes the disease, whereas others favor the concept of a noncausative role. The aim of this study performing MEFV gene sequence analysis in order to detect an associated novel mutation/variant; determining the frequency of E148Q allele in healthy society, and ultimately, clarifying the controversy about whether defected E148Q allele causes polymorphism or a mutation resulting in illness. After informed consents were obtained from patients with previously detected homozygous E148Q allele with strip assay and the FMF clinical forms were filled in for those, DNA sequence analysis was performed from peripheral blood samples in order to determine whether there are associated novel or known mutations in other MEFV gene exons or not. E148Q allele frequencies of the parents and that of control group consisting of 100 healthy individuals were determined. 44% (n:8) of the patients were males and 56% (n:10) of the patients were females. Age at the onset of disease was 5 ± 3.7 (median 5) years, age at diagnosis was 8.1 ± 3.4 (median 7) years, and the period between onset and diagnosis was 2.7 ± 2.7 (median 1.5) years. Age at onset was ≤ 5 years at 64.3% (n:9) of the patients, diagnosis age was >6 years at 61.1% (n:11) of patients. Presenting manifestations were abdominal pain (78.5%), fever (71.4%), arthralgia (57.1%), pleuritis (28.5%) and myalgia (7.1%). With colchicine treatment,

significant decrement in annual number of attacks, duration of attacks and disease activation scores were observed ($p<0.05$). Full remission in 78.5% (n:11) of patients and partial remission in 21.5% (n:3) were achieved, there were no patients unresponsive to treatment. There were no difference in terms of achievement of full or partial remission, possessing low or moderate disease activation score, living without attack or with >20 attacks/year between groups carrying associated variants (detected as R314R, P369S, R408Q, E474E, Q476Q, D510D, P588P) and those with no associated variants. In control group consisting of 100 healthy individuals, the frequency of E148Q allele was found to be 6.5%. The high frequency of E148Q allele in healthy population and asymptomatic clinic of E148Q homozygous parents do not falsify the hypothesis that E148Q variant is related with disease, considered the symptomatic clinic of 78% of patients homozygous for E148Q, presence of response to colchicine treatment and detection of no associated variant in DNA sequence analysis at those patients.

Keywords: FMF, E148Q variant, polymorphisms, homozygous E148Q

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji	2
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. MEFV Mutasyonları ve Fenotip Genotip İlişkisi	9
2.1.5. Klinik Özellikler	12
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	18
2.1.7. Tanı	19
2.1.8. Hastalık Ağırlık Skorlaması	22
2.1.9. Ayırıcı Tanı	23
2.1.10. Tedavi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Verilerin Tanımlanması ve Analiz	25
3.1.1. Verilerin Tanımlanması	25
3.1.2. Veri Analizi	26
3.2. Moleküler Teknikler	26
3.2.1. MEFV Geni Mutasyonu Dizi Analizi	26
4. BULGULAR	30
5.TARTIŞMA	61

6. SONUÇLAR**71****KAYNAKLAR****73****EKLER**

Ek 1. FMF Tanı Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
ASC	Apoptosis Associated Speck Like Protein With a CARD
FMF	Familial Mediterranean Fever
HAS	Hastalık Ağırlık Skorlaması
HSP	Henoch-Schönlein Purpurası
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IFN	İnterferon
IL-1	İnterlökin 1
I κ B- α	I-kappa-B-alpha
JİA	Juvenil İdiopatik Artrit
LPS	Lipopolisakkarit
MEFV	Mediterranean Fever
MICA	Major Histocompatibility Complex Class 1 Chain Related Gen A
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa B
PAN	Poliarteritis Nodosa
PMA	Forbol Miristat Asetat
SAA	Serum Amiloid A
TLR2	Toll Like Receptor 2
TNF	Tumor Necrosis Factor

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Dünyada MEFV dağılımı.	4
2.2. Pirin proteinin şematik görünümü.	6
2.3. Pirin proteininin inflamasyondaki rolü.	8
4.1. Şikayet ve bulguların dağılımı.	33
4.2. Şikayet başlama yaş gruplarına göre hasta sayısı-klinik bulgular.	34
4.3. Kişilerin tanı yaşlarına göre klinik bulgular	35
4.4. Kolşisin tedavi öncesi ve sonrası yıllık atak sıklığı.	36
4.5. Tedavi öncesi ve sonrası HAS.	39
4.6. Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.	41

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. MEFV geninde tespit edilen mutasyonlar.	10
2.2. Farklı toplumlara ait AAA MEFV mutasyon dağılımı.	11
2.3. Etnik kökene göre klinik özellikler.	13
2.4. AAA karın ağrısı ataklarının ayırıcı tanısı yapılması gereken durumlar.	14
2.5. Tel-Hashomer tanı kriterleri.	19
2.6. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler.	20
2.7. Yeni kriterler ile Tel Hashomer kriterlerinin sensitivite, spesifite, PPV, NPV açısından karşılaştırılması.	21
2.8. Çocuklar için Modifiye edilmiş Pras skorlaması	22
2.9. AAA hastalarının ayırıcı tanısındaki hastalıklar.	23
3.1. Çalışmada kullanılan primer dizileri.	27
4.1. Kişilerin anne ve babalarının memleketleri.	31
4.2. Anne ve babaların 2. ve 10. ekzonunda bulunan varyasyonlar	31
4.3. Hastaların şikayet başlangıç yaşı, tanı alma yaşı, ilk şikayet başlangıcı- tanı alma yaşı arasındaki süre.	32
4.4. Hastaların şikayet başlama yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı.	32
4.5. Tanı alma yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı	32
4.6. Şikayet başlama yaş gruplarına göre hasta sayısı-klinik dağılımı.	34
4.7. Kolşisin tedavi öncesi ve sonrası ortalama yıllık atak sayısı ve atak süresinin şikayet başlama yaş grupları ve tanı alma yaş gruplarına göre değerleri.	37
4.8. Kolşisin tedavi öncesi ve sonrası tüm hastalar ve cinsiyetlere göre HAS ortanca değerlerinin karşılaştırılması.	37
4.9. Şikayet başlama yaş grupları ve tanı alma yaş gruplarına göre kolşisin tedavisi öncesi ve sonrası HAS ortanca değerlerinin karşılaştırılması.	38
4.10. Tedaviye kısmi yanıt veren hastaların özellikleri.	40

4.11. Haplotip blokları ve hangi renk ile sembolize edildiğinin gösterilmesi. Bu blokları taşımayanlar için herhangi bir renk tayin edilmemiştir.	59
4.12. Kişi sayısı ve E148Q dışında saptanan varyant dağılımı.	59
5.1. Etnik grup ve ülkelere göre sık görülen AAA mutasyonları.	64
5.2. AAA genetik tanısında dizi varyantlarının taranması ve yorumlanmasındaki öneriler.	65

1. GİRİŞ

1.1. Amaç

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş, seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrit eşlik ettiği otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). Doğu Akdeniz popülasyonunda taşıyıcı sıklığı 1/6-1/8 olmakla birlikte özellikle Türk, Ermeni, Askenazi olmayan Yahudi ve Arap toplumlarında sık görülmektedir (2). Türklerdeki AAA taşıyıcı sıklığı 1/5, prevalansı da 1/1075 olarak bildirilmektedir (3).

1997 yılında Uluslararası Familial Mediterranean Fever (FMF) Konsorsiyumu ve Fransız FMF Konsorsiyumu birbirlerinden bağımsız olarak FMF geni MEFV'nin (Mediterranean FeVer) 16. kromozomun kısa kolunda olduğunu bildirmişlerdir (4,5). Ülkemizde de en sık görülen mutasyonları oluşturan M694V, M680I, M694I, V726A mutasyonu ve E148Q varyantı AAA hastalarındaki mutasyonların %74'ünü oluşturmaktadır (6-8). MEFV geni ve taşıdığı mutasyonlarının ortaya çıkması üzerine AAA'nın yaygın olduğu pek çok ülkede MEFV gen mutasyonlarının fenotipe etkisi araştırılmıştır. Bu konuda yapılmış çalışmaların çoğunda M694V mutasyonunun ağır fenotipe yol açtığı bildirilmiştir. Diğer mutasyonlar konusunda fenotip açısından çeşitli görüşler vardır (9-11). Bugüne kadar görüş birliğine varılamayan konulardan biri E148Q varyantının sağlıklı toplumda görülen bir polimorfizm mi, yoksa hastalıktan sorumlu mutasyon mu olduğu konusudur. Bu konuda yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen çıkan sonuçlar arasında bir tutarlılık mevcut değildir.

Bu çalışmayı yapmamızda amaç E148Q homozigot allele sahip <18 yaş hastaların ailevi, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini, tedaviye verdikleri yanıtları değerlendirmek, eşlik eden olası mutasyon/varyant açısından MEFV gen dizi analizi yapmak, sağlıklı toplumdaki E148Q allel sıklığını saptamak ve nihayetinde E148Q allelinin polimorfizm mi yoksa hastalık nedeni mutasyon mu olduğu konusundaki tartışmalara açıklık getirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), özellikle Akdeniz kökenli bazı etnik grupları (Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler) etkileyen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (3,12-14). Klinik tablo kendini sınırlayan tekrarlayıcı karakterde ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterizedir (1).

AAA hastalarının yaklaşık %90'ında klinik bulgular 20 yaşından önce ortaya çıkar (14,15). Hastalık başlangıcı ortalama 4 yaştır ve bu özelliği nedeniyle aslında bir çocukluk çağı hastalığıdır (16).

2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

İlk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tekrarlayan ateş, abdominal ağrı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kız hasta yayınlamışlardır (17). Ardından 1945'de Siegal tarafından 10 hastadan oluşan bir seri ile ve "Bening Paroksismal Peritonit" adıyla tanımlanmıştır (18). 1948 yılında Reiman "periyodik hastalık" tanımlanmasını kullanmıştır (19). Mamau ve Kattan tarafından 1951'de genetik geçiş ve amiloidozla ilişkisi gösterilmiştir (20). İsrail'li araştırmacı Heller 1955-1958 yıllarında hastalığı ayrıntılı olarak tanımlamıştır ve 1958 yılında ilk kez Heller ve Sohar "Ailevi Akdeniz Ateşi" tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında yine aynı yazarlar hastalığın otozomal resesif karakterde olduğunu göstermişlerdir (21). Türkiye'de ilk AAA hastası 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından "garip bir karın ağrısı sendromu" adı ile bir erişkinde tanımlanmıştır (22).

Farklı toplumlarda yapılan mutasyon analizlerinin incelenmesi bu mutasyonların tarih boyunca yayılımı hakkında önemli bilgiler vermektedir (Şekil 2.1) (6). İsrail'de yaşayan Orta Doğu kökenli Yahudilerdeki mevcut birçok mutasyonla Arap, Ermeni ve Türk AAA hastalarındaki mutasyonlar benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte Kuzey Afrika kökenli Yahudilerde M694V mutasyonu ve E148Q varyantı, Askenazi Yahudilerinde ise E148Q

varyantı ve V726A mutasyonları sık görülmektedir. Bu veriler, bu üç mutasyonun çok eski olduğunu, 2500 yıldan daha fazla bir süre önce Orta Doğu'da (Mezopotamya) görüldüğünü göstermektedir (23). M694V mutasyonun, Orta Doğu'dan Kuzey Afrika ve İspanya'ya ya erken dönemde deniz (Akdeniz) yoluyla ya da geç dönemde (8. yüzyılda) batıya olan Müslüman fethi sırasında yayıldığı düşünülmektedir. Avrupa'ya V726A yayılımı ya deniz yoluyla ya da kara yoluyla olmuştur. Bütün bu olaylar yani birkaç ailenin taşıdığı bu mutasyonların, göç yoluyla yeni bölgelere taşınması sonucu oluşan "founder" (kurucu) etkisini yansıtmaktadır.

İlginç olarak İspanyol Akdeniz Adası olan Mallorca'nın Palma bölgesinde "Chuerta" (Yahudilerin dönüştürülmesiyle oluşan toplumun torunları) diye adlandırılan AAA hasta kümesi tanımlanmıştır (24,25). Burada toplam 18 ailede 60'dan fazla AAA tanılı hasta saptanmıştır. Bunların haplotipi incelendiğinde, 16. yüzyılda İspanya'dan sürülen Yahudilerin torunları olan Kuzey Afrikalı Yahudi AAA hastalarına büyük oranda benzediği saptanmıştır. Bu bilgilerle de mevcut popülasyonların atalarının İspanya'da yaşadığı, buraya da Müslümanlar yoluyla 8. yüzyılda Orta Doğu'dan geldiği anlaşılmaktadır.

Ermenistan'ın Türkiye ile yakın ilişkisinden dolayı kara yoluyla Asya'dan AAA hastalığını aldığını düşünülmüştür. Daha zayıf bir ihtimal ise buradaki Yahudilerin atalarının, 8. yüzyılda Hazar Denizi yoluyla Orta Doğu'dan gelen Hazarlar olduğu sanılmaktadır.

Fransa'da yaşayan AAA hastalarının çoğu Kuzey Afrika kökenli, Almanya'dakilerin çoğu da Türk kökenlidir. İtalya'daki AAA'ların çoğu merkezde ve yarımada'nın güneyinde yaşamaktadır. Onların ataları muhtemelen Yunan, Türk ve Fenikelilerle birlikte deniz yoluyla gelmiştir (26). AAA eski çağlarda Orta Doğu'dan (Avrupa'ya) göç yoluyla modern çağdaki yeni dünyaya (ABD) ulaştı. Amerika'daki AAA hasta topluluğunun kökeni Ermeni (Özellikle Kaliforniya), Kuzey Afrika ve Orta Doğu ülkeleridir (doğu kıyısı). Güney Amerika'daki çoğu AAA hastalarının Orta Doğu ve Kuzey Afrika'dan geldiği düşünülmekle birlikte İspanya'nın fethiyle de İspanyol atalarının bu hastalığı getirmiş olabileceği düşünülmektedir.

AAA'nın Japonya'da görülmesi de ilginç karşılanmıştır. Bunun da nedeni olarak Behçet Hastalığına benzer şekilde İpek Yolu ile buraya yayıldığı düşünülmüştür. Bunu destekler şekilde Behçet Hastalarında AAA hastalığı kontrol popülasyona göre daha sık görülmekte ve yine Behçet Hastalarında kontrol popülasyona göre daha sık MEFV mutasyonunun taşındığı belirtilmektedir (27,28). Japonya'da göreceli olarak mutasyon çeşidi kısıtlı olup sıklıkla M694I, E148Q ve [E148Q; L110P] "cis" formunda olması da founder (kurucu) etkisini göstermektedir. İlk kez Türk ailelerinde bildirilen bu kompleks allelin yanı sıra M694I varlığı, İpek yolu başlangıcının Türkiye olduğunu düşündürmüştür (29). Bununla birlikte bu durum, mutasyonların de novo görüldüğü olasılığını da dışlamaz.



Şekil 2.1. Dünyada MEFV dağılımı.

Dünya haritasında görülen daire boyutu AAA hastalığının sıklığı ile orantılıdır. Kırmızı hat: Eski tarihlerdeki MEFV gen mutasyonu dağılımı. Sarı hat: İpek Yolu boyunca olan göçü; Siyah Hat: günümüzde MEFV mutasyon göçünü temsil etmektedir.

Taşıyıcılık frekansı ise popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Türklerde 1/5, Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/6-8, Irak Yahudilerinde ise 1/13,3 ve İsrail'de 1/11 ve Ermenilerde taşıyıcılık frekansı 1/6-7, Araplarda 1/4,3 olarak saptanmıştır (3,30).

Hastalığın Türklerdeki yaygınlığı 1/1075 ve Orta Anadolu'daki yaygınlığı ise 1/395 olarak bulunmuştur (31). Türkiye'nin belli bölgelerinden köken alan kişilerde hastalığa daha fazla rastlanmaktadır. İsmindeki Akdeniz tanımlamasının aksine AAA daha çok İç Anadolu, Batı Karadeniz, Doğu Karadeniz iç kesimleri, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da görülmektedir (14). Akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır.

2.1.3. Patogenez

AAA geni (MEFV) 1997 yılında iki ayrı araştırma grubu tarafından yürütülen çalışmalar sonucu pozisyonel olarak klonlanmıştır (4,5). 15 kb'lık bir bölgeyi kapsayan MEFV geni, 10 ekzondan oluşmakta ve 781 aminoasitlik bir proteini kodlamaktadır. Aynı anda bulunan genin oluşturduğu proteine Fransız grubu "Mare nostrum": Bizim deniz; diğer grup ise "Pyrin: Ateş" ismini vermiştir. AAA'dan sorumlu gen (MEFV) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Kemik iliği ve perifer kan lökosit ekspresyon analizi sonucu, MEFV dominant olarak AAA'daki inflamatuvar eksudadaki major hücre tipini oluşturan nötrofillerde ve eozinofiller ile monositlerde ifade edilmekte, lenfositlerde ise bulunmamaktadır (32). MEFV ayrıca dendritik hücrelerde ve sinovyal fibroblastlarda da ifade edilmektedir (33). Monositlerde ise MEFV ifade düzeyi değişken olup proinflamatuvar ajanlar olan interferon (IFN) γ , tümör nekrozis faktör (TNF), lipopolisakkarit (LPS) ile ifade artmaktadır. Ayrıca sinovyumda, peritonda ve ciltte bulunan fibroblastlarda da MEFV gen ekspresyonu görülmekte olup nötrofillere göre daha düşük seviyededir ve de IL-1 β ve forbol miristat asetat (PMA) ile ekspresyon artmaktadır (34). Bu durum AAA'daki serozal, sinovyal ve cilt inflamasyonuna yatkınlığı açıklamaktadır.

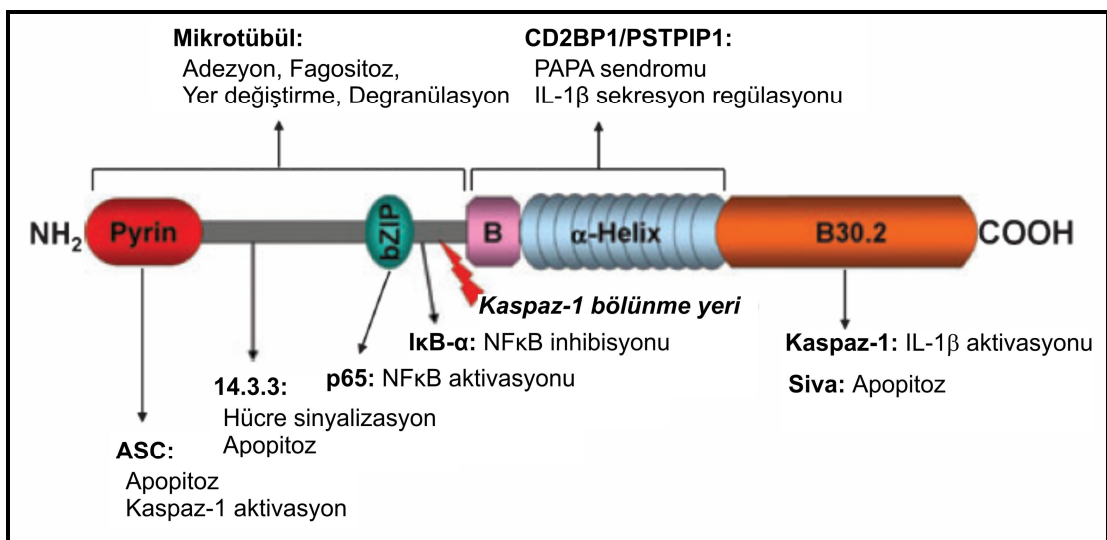
Bu gende 100'den fazla mutasyon tespit edilmiştir. En yaygın gözlenen mutasyonlar (M680I, M694V, M694I, V726A) proteinin C-terminal B30.2 "domain"ini kodlayan 10. ekzondadır. Bu mutasyonlar sonucunda çeşitli nedenlerle uyarılan iltihabi reaksiyonlar durdurulamamakta ve ateş ile birlikte, periton, plevra, eklemler ve deri gibi belirli bölgelere sınırlı enflamasyon ataklarıyla karakterize klinik tablo ortaya çıkmaktadır.

AAA hastalığının patogeneğinde; mutant MEFV gen ürünü olan pirin'in fonksiyon bozukluğu olduğu belirtilmiştir (35).

Pirin'in Bozulmuş Fonksiyonu

Pirin proteini, beş fonksiyonel domain (bölge) içermektedir (Şekil 2.2) (35).

1. Amino (N) ucu PYRIN domaini (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir)
2. bZIP (transcription factor basic domain)
3. α -helical (Coiled coil) domain
4. B-box zinc finger domain (BB-ZF)
5. Karboksi (C) ucu B30.2 domain (PRYSPRY)



Şekil 2.2. Pirin proteininin şematik görünümü (35).

Pirin, N-terminali PYRIN domaini aracılığı ile “ASC” proteinine (Apoptosis associated speck like protein with a CARD) bağlanır. ASC; amino ucunda PYRIN domaini, karboksi ucunda (C) CARD içeren adaptör bir proteindir (36). ASC, inflamazom denilen sitoplazmik multiprotein kompleksinde yer alan, IL-1 β , IL-18, IL-33 maturasyonunda önemli kaspaz'ın proteolitik aktivasyonuna aracılık eder (37,38). Yapısındaki stres duyarlı komponentlerden (stress-sensing components) özellikle nükleotid bağlanma

ve oligomerizasyon domain (NOD) benzer reseptörlerine (NLRs) göre birçok inflamazom olduğu ileri sürülmüştür. Örnek olarak NACHT, LRR, pyrin domain içeren protein (NLRP veya NALP)1, NLRP2, NLRP3 ve ICE proteaz aktivasyon faktör (IPAF). Günümüzde interferon'u indükleyebilen yeni bir inflamazom komponenti olan, HIN 200 aile üyesi olan AIM2 tanımlanmıştır (39,40). NLRP ve AIM2 inflamazomlarında ASC, N terminal PYRIN ve C terminal CARD bölgesi aracılığıyla stres duyarlı komponentle prokaspaz arasında adaptör molekül görevi yapar. NLRP3-inflamazomunda ASC, N terminal PYRIN-PYRIN etkileşimi ile NALP3'e, C terminal CARD-CARD etkileşimi ile de prokaspaza bağlanır (Şekil 2.3) (35). Kompleks içinde ikinci prokaspaz-1 molekülüne CARD eklenir ve proteolitik aktivasyon sonucu aktif katalitik domainler olan p20 ve p10 salınır. Aktif kaspaz 1, proIL-1'i parçalayarak IL-1 oluşumuna neden olur. ASC; PYRIN domaini aracılığıyla pirin ile etkileşimi düşünüldüğünde, NLRP2/3 veya AIM2 inflamazomunda ya modulator olarak ya da kendisi bizzat inflamazomun bileşeni olarak rol almaktadır (35). WT (wild type) pirin'in B30.2 bölgesi, aktif kaspaz-1 alt birimleri olan p20 ve p10 ile etkileşime girerek, aktif p20/10 heterodimer oluşumunu önler. AAA ilişkili mutant pirin'in B30.2 bölgesinin p20 ve p10 ile etkileşimi, WT pirin 30.2 bölgesine göre daha azdır ve böylece p20 ve p10 heterodimeri oluşarak pirin'i bZIP domain ile B-box zinc finger domain ortasındaki Asp330 bölgesinden ikiye parçalar. Oluşan N terminal pirin parçası, NF- κ B aktivitesi 2 yolla artırır; ya p65 NF- κ B'nin nukleusa girişini arttırarak ya da I κ B- α 'nın yıkılımını arttırarak. Artan NF- κ B aktivitesi de inflamatuvar sitokin salınımını arttırır.

İnsan monosit hücrelerinde yapılan deneysel çalışmalarda pirin fonksiyonunun baskılanması sonucu bazılarında IL-1 β sekresyonu artmış (41,42), bazılarında da (43,44) baskılanmıştır. Pirin'in antiinflamatuvar bir protein mi, proinflamatuvar bir protein mi olduğu, mutasyonların pirin proteininde fonksiyon kaybına mı yoksa yeni fonksiyon kazanımına mı yol açtığı henüz tam netleşmemiştir (35).

AAA ilişkili mutasyonların çoğunun pirin'in C terminal B30.2 domain bölgesinde olduğu düşünüldüğünde bu bölge aracılığıyla Kaspaz-1 inhibisyonu, AAA patogenezinin moleküler düzeyde açıklanmasında önemli olduğu düşünülmüştür. Üç major AAA mutasyonundan (M694V, M680I, V726A) biri ile birlikte olan pirin'in yine kaspaz-1'e bağlanacağı ama etkileşimlerinin WT'e göre daha düşük düzeyde olacağı bildirilmiştir (41). Pirin'in ve kaspaz-1'in kristal yapısı düşünüldüğünde M694V ve M680I pirin mutasyonlarının, bu ara bağlanma yüzeyinde olduğu görülmüştür. Sonuçta mutant pirin ile kaspaz-1 arasındaki etkileşimin azalması pirin'in IL-1 β sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisini azaltır. Bu veriler de pirin'in IL-1 β

AAA ilişkili mutasyonların çoğunun pirin'in C terminal B30.2 domain bölgesinde olduğu düşünüldüğünde bu bölge aracılığıyla Kaspaz-1 inhibisyonu, AAA patogenezinin moleküler düzeyde açıklanmasında önemli olduğu düşünülmüştür. Üç major AAA mutasyonundan (M694V, M680I, V726A) biri ile birlikte olan pirin'in yine kaspaz-1'e bağlanacağı ama etkileşimlerinin WT'e göre daha düşük düzeyde olacağı bildirilmiştir (41). Pirin'in ve kaspaz-1'in kristal yapısı düşünüldüğünde M694V ve M680I pirin mutasyonlarının, bu ara bağlanma yüzeyinde olduğu görülmüştür. Sonuçta mutant pirin ile kaspaz-1 arasındaki etkileşimin azalması pirin'in IL-1 β sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisini azaltır. Bu veriler de pirin'in IL-1 β

üzerindeki inhibitör etkisini göstermekte ve AAA'nın patogenezinde kontrolsüz kaspaz-1 aktivasyonu ve IL-1 β sekresyonun olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte farklı transfeksiyon çalışmalarında (42) M694V mutant ve WT pirin'in kaspaz-1 ile etkileşiminde farklılık gözlenmemiştir. Bu çelişkinin nedeni olarak da farklı transfeksiyon çalışmaları olabileceği düşünülmüştür.

2.1.4. MEFV Mutasyonları ve Fenotip Genotip İlişkisi

AAA'nın otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (45,46). Otozomal resesif kalıba uygun olarak AAA yatay geçişlidir. Ancak taşıyıcı frekansının yüksek ve akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda dikey kalıtım benzeri geçiş gözlenebilir. Pseudodominant kalıtıma benzeyen bu sonuç bazı araştırmacıların hastalığın otozomal dominant geçişli olduğunu ileri sürmelerine yol açmıştır (47). Askenazi Yahudilerinde E148Q mutant allelinin hastalığın penetransını artırdığı ve bu allelin çocuklara geçişinin daha çok olduğu saptanmış ve böylece otozomal dominant kalıtıma benzer yanıtıcı sonuçlar görüldüğü bildirilmiştir (23).

AAA ilişkili mutasyonların çoğu missense mutasyonlar (yanlış anlamlı, aminoasit değişimi) olup (Tablo 2.1) az bir kısmında tek aminoasit duplikasyon/delesyon mutasyonları bildirilmiştir (35,48). Sadece iki mutasyonun truncated protein (normal uzunluğundan kısa protein, aminoasitlerinin bir kısmı kodlanmamış) oluşmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiş ki bunlar ekzon 2'de "Frame-shift" (çerçeve kayması, baz insersiyonu ya da delesyonu) mutasyonu ve ekzon 10'da "nonsense mutasyon"udur (anlamsız mutasyon, erken bir stop kodon oluşması). Oluşan mutasyonlar sonucunda aminoasit dizisinde değişiklik olur ve proteinin yapısı ve fonksiyonu değişir (48). Hastalığa yol açan mutasyonların büyük çoğunluğu pyrin proteininin B30.2 bölgesini kodlayan bölgede bulunmaktadır (41). Bu bölge, pirin proteininin asıl işlevini gördüğü N-ucundaki pirin bölgesinin tam zıt ucunda olmakla beraber, proteinin işlevinde son derece önemli bir bölge olduğu düşünülmektedir. Tüm otoinflamatuvar hastalık genlerine ait değişikliklerin toplandığı bir veritabanı olan "infevers" veritabanına göre 27/12/2012 tarihi itibarıyla MEFV geninde 246 değişiklik tanımlanmıştır. Bu 246 değişiklikten

79 tanesi ekzon 2’de, 73 tanesi ekzon 10 üzerinde bulunmaktadır (49). Bu iki ekzonda yer alan M680I, M694V, M694I, V726A mutasyonları ve E148Q varyantı AAA hastalarındaki mutasyonların %74’ünü oluşturmaktadır (6-8).

Tablo 2.1. MEFV geninde tespit edilen mutasyonlar (48).

Exon	1	2	3	5	8-9	10		
	R42W	T267I	S141I	P369S	F479L	I591T	R761H	M680I*
	A89T	E230K	E163A	R408Q	E474K	G632S	V726A*	M680L
		E167D	L110P	E319K	H478Y	I640M	V704I	S675N
		E148Q*	E148V	R329H	V487M	P646L	M694V*	M694I*
		S179I	E251K	R354W	R501G	L649P	162del	K695R
		T267I	A268V			R653H	Y688X	R653H
		C390-391ins				E656A	T681I	G678E
		P283R	G304R			G678E	E656A	
		A289V	P283L			M680L		
						M680I G-C		
						M680I G-A		
						T681I		
						Y688X		

*en sık görülenler

M694V mutasyonu, 10. ekzondaki 2080. nükleotidde adeninin yerini guaninin alması sonucu metiyonin aminoasidinin yerine valinin gelmesi sonucu ortaya çıkan missense mutasyondur. Mutasyonlar, toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir (Tablo 2.2) (50). M694V mutasyonu Sefardik Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplarda en sık rastlanan mutasyondur (51,52). M694V mutasyonunun homozigotluğu hastalığın ağır seyretmesi (semptomların erken yaşta başlaması, kısa aralıklarla atakların tekrarlanması, tedavi amacıyla yüksek doz kolşisin kullanma zorunluluğu gibi) ve bu mutasyona sahip bireylerde amiloidoz gelişimi arasında bağ kurulmuştur (50,53,54).

Tablo 2.2. Farklı toplumlara ait AAA MEFV mutasyon dağılımı (50 numaralı referansta değişiklik yapılmıştır).

	Allel sayısı	M694V (%)	V726A (%)	M680I (%)	M694I (%)	E148Q (%)	Diğer (%)
Türkler	1390	626 (45)	153 (11)	181 (13)	97 (6,9)	28 (2)	305 (21,9)
Araplar	706	141 (19,9)	99 (14)	49 (6,9)	85 (12)	42 (5,9)	290 (41)
Ermeniler	6000	2586 (43,1)	1140 (19)	955 (15,9)	20 (0,3)	112 (1,8)	1187 (19,7)
Lübnanlılar	1116	194 (17,3)	124 (11,1)	47 (4,2)	82 (7,3)	53 (4,7)	616 (55,1)
Yahudiler	1302	847 (65)	39 (2,9)	13 (0,9)	0	65 (4,9)	137 (10,5)
Yunanlılar	304	80 (26,3)	21 (6,9)	39 (12,8)	8 (2,6)	19 (6,2)	137 (45)
Tunuslular	278	29 (10,4)	5 (1,7)	34 (12,2)	14 (5)	19 (6,8)	177 (63,6)
Fransızlar	86	4 (4,6)	0	0	4 (4,6)	6 (6,9)	72 (83,7)
İtalyanlar	62	10 (16,1)	3 (4,8)	6 (9,6)	5 (8)	11 (17,7)	27 (43,5)
Giritliler	142	39 (27,4)	7 (4,9)	0	10 (7)	20 (14)	66 (46,4)
Kıbrıslılar	68	12 (17,6)	7 (10,2)	0	2 (2,9)	5 (7,3)	37 (54,4)
Ürdünlüler	110	27 (24,5)	15 (13,6)	10 (9)	2 (1,8)	5 (4,5)	51 (46,3)
Suriyeliler	166	76 (45,7)	23 (13,8)	16 (9,6)	8 (4,8)	10 (6)	33 (19,8)
İspanyollar	100	12 (12)	1 (1)	0	4 (4)	5 (5)	78 (78)
TOPLAM	11830	4683 (39,5)	1647 (13,9)	1350 (11,4)	341 (2,8)	400 (3,3)	3409 (28,8)

E148Q varyantı MEFV DNA genomunda ekzon 2'de lokalizedir, glutamik asit yerine glutamin geçmesi sonucu oluştuğu bildirilmiştir. E148Q varyantı Askenazi Yahudilerinde %13-14, Askenazi olmayan Yahudilerde %24-25, Ermenilerde %18, Araplarda %7-8, İtalyanlarda %25-50, Türklerde ise %12 olarak bildirilmiştir (3,23,55,56). E148Q varyantının bazı yayınlarda AAA hastalarında %3,5-14, sağlıklı popülasyonda %3,6-53 oranında bildirilmesi nedeniyle bu varyantın gerçekte bir polimorfizm olabileceğini düşünülmüştür (3,30,57-60). Bunun yanı sıra polimorfizm olmayıp E148Q homozigot olan hastaların klinik olarak semptomatik olup bu genin hastalıktan sorumlu olduğunu, %50'sinde semptom olup diğer bazı genetik ve çevresel faktörlerin bu durumu etkilediğini, yine AAA etiyolojisinde yer alan mutasyonlarla (M694V, V726A gibi) birlikte olduğunda hastalığa ait kliniği değiştirici etki gösterip daha ağır fenotipe ve amilodoza neden olduğu şeklinde görüşler de mevcuttur (55,57,61-64). Askenazi Yahudileri ve Dürzilerde düşük penetransa sahip olan V726A ile E148Q'nun aynı

kromozom üzerinde bulunduğu nadir allelik durumlarda ciddi fenotip ve yüksek penetrans bildirilmiştir (57,64).

2.1.5. Klinik Özellikler

Hastalığın ilk belirtileri genellikle çocukluk döneminde başlar. Hastaların %90'ında şikayetler 20 yaş altında başlamaktadır. Her iki cinsten benzer oranlarda görülmesine rağmen (14), yapılan bazı çalışmalarda erkek hakimiyeti gösterilmiştir. Erkek:Kadın oranı 1,5:2'dir (15).

Ataklar sıklıkla 12-72 saat sürer. Bu süre artrit ve miyaljide daha uzundur. Ataklar, menstrasyon, fiziksel aktivite, cerrahi, enfeksiyon ve emosyonel streslerle tetiklenebilmektedir. Ataklardaki belirti ve bulgular kişiler arasında ve ataktan atağa farklılık gösterir. Ataklar arasında kişi asemptomatiktir. Yaş ilerledikçe atak sıklığı azalır, ileri yaştaki hastalarda daha hafif seyir bildirilmiştir (65).

AAA hastaları klinik olarak üç fenotipe ayrılır.

Fenotip 1; sıklıkla çocukluk veya ergenlik çağında başlayan peritonit, sinovit veya plöritin kısa süreli febril epizodları ile karakterizedir.

Fenotip 2 ise kendini baslıca nefropati ile gösteren AA amiloidozis tablosu olarak tanımlanabilir (66-68). Bu konu tartışmalı olmakla beraber aşağıdaki 3 kriterden birinin olması hastaya fenotip 2 tanısını koydurabilir.

1. Ailesinde AAA hastalığı hikayesi olan bir kimsede, AAA veya sekonder amiloidozis oluşturabilecek bir hastalık olmamasına rağmen biyopsi ile ispatlanmış AA tipi amiloidozis olması,
2. Biyopsi ile ispatlanmış AA tipi amiloidozis saptandıktan sonra klasik AAA ataklarının ortaya çıkması,
3. Biyopsi ile ispatlanmış AA tipi amiloidozise ek olarak hastada MEFV gen mutasyonu saptanmasıdır.

Fenotip 3 ise; hastada AAA kliniği olmamasına rağmen MEFV gen mutasyonunun bulunmasıdır.

İrklara göre klinik özelliklerin sıklığı değişiklik gösterebilmektedir (Tablo 2.3) (14,15,69-73).

Tablo 2.3. Etnik kökene göre klinik özellikler (14,15,69-73).

	Türk	Yahudi	Arap	Ermeni	İtalyan	Japon	Girit Adası
Hasta sayısı	2838	470	192	100	71	80	71
Ateş	%92,5	%100	%100	%100	%92	%98	%80
Peritonit	%93,7	%95	%82	%96	%91	%55	%76
Plörit	%31,2	%40	%43	%87	%52	%61	%21
Artrit	%47,4	%77	%37	%37	%63	%27	%38
Erizipel benzeri eritem	%20,9	%46	%3	%8	%22	%10	%11

Ateş

Ateş her atak sırasında görülen ve tanı için gerekli kabul edilen bir bulgudur. Çok nadir olmakla birlikte bazı vakalarda ateş olmayabilir (26,55,74). Atak sırasında hastanın ateşi 38-40 °C arasında değişebilir. Ateş atak boyunca devam eder ve ortalama 12-72 saat kadar sürebilir. Genelde ateşe diğer bulgular eşlik eder, fakat nadiren yalnız ateşle de görülebilmektedir. Kolşisin alan hastalarda ataklar sırasında ateş görülmeyebilir (1,15,55,74). 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 hastalarında bu durum çoğu zaman yanlılıkla üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlanır (15). Bazı ataklarda ateş tek bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Karın Ağrısı

Karın ağrısı AAA'lı hastalarda ateşten sonra en sık görülen ikinci semptomdur. Hastaların %95'inde mevcuttur, %50'sinde ise ilk semptom olarak ortaya çıkar. Karın ağrısına yol açan aseptik serozittir. Ağrı, sıklıkla bir kadrandan başlar daha sonra tüm karına yayılır. Karın ağrısının şiddeti, hafif bir ağrıdan, jeneralize peritonit tablosuna kadar değişebilir. Peritoneal inflamasyon peristaltizmi yavaşlatır ve hastalar sıklıkla kabızlıktan yakınır, buna karşılık çocuklarda konstipasyon değil de ishal sık görülür (75). Atak 1-3 gün sürer ve sonrasında kendiliğinden düzelir (26,63).

AAA hastalarında ataklar dışında karın ağrısının diğer nedenleri; kolşisin etkisi, gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar barsak hastalıkları,

vaskülitir (76). AAA tedavisinde kullanılan kolşisinin kendisi de (%10-20) ishal ve karın ağrısına neden olabilir. AAA'daki tekrarlayan karın ağrısı ataklarının diğer durumlardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir (Tablo 2.4) (75). Burada önemli olan AAA'daki karın ağrısı 24-72 saatte düzelir ama diğer hastalık durumlarında olan karın ağrıların çoğunda bu süre daha da uzar.

Göğüs Ağrısı

Ataklar sırasında plevra tutulumu Yahudi, Arap hastaların %40'ında, Ermenilerin %50'sinde, Türk hastalarının %4,9-31,2'unda görüldüğü bildirilmiştir (1,14,61,77,78). Plörezi genelde tek taraflı olup soluk alıp verme ağrılıdır. Normal karın ağrısı ataklarından farklı olarak plörit atakları 7 güne kadar uzayabilir, ataklar sırasında nadiren akciğer grafisinde plevral efüzyon tespit edilebilir (1). Bazı çalışmalarda plöritin daha ağır seyirli hastalıkla ilişkili olduğu ve amiloidoz gelişimi için risk oluşturabileceği gösterilmiştir (79). MEFV gen incelemelerinde de M694V homozigot olan hastalarda, diğer mutasyonlara göre daha sık plevra tutulumu bildirilmiştir (56).

Tablo 2.4. AAA karın ağrısı ataklarının ayırıcı tanısı yapılması gereken durumlar (75).

Tanı	Ateş	Karın ağrısı	Eşlik eden bulgular
AAA	(+)	Difüz/nadiren lokal	Serozit, artrit, döküntü
Hiper IgD Sendromu	(+)	Difüz	Lenfadenopati, artrit, döküntü
TRAPS	(+)	Difüz	Konjunktivit, miyalji, döküntü
İnflamatuvar barsak H.	(+)	Difüz	Eritema nodosum, püstül, üveit
Apendisit	(+)	Lokal	
Kolesistit	(+)	Lokal	
Pyelonefrit	(+)	Lokal	
Pelvik İnflamatuvar H.	(+)	Lokal	
Akut İntermitant Porfiriya	(+)	Difüz/lokal	
Pankreatit	(+)/(-)	Lokal	
Behçet H.	Nadiren	Difüz/lokal	Aftöz stomatit, artrit, üveit
Kolelitiazis	(-)	Lokal	

TRAPS: Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome

Perikardit

Perikardit AAA'lı hastaların %0,5'inde raporlanmıştır (80). Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, Elektrokardiyografi (EKG)'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardial efüzyona dair kanıtlar veya göğüs radyogramında kalp gölgesinde geçici genişleme görülebilir. Ataklar 1-3 gün içerisinde kendiliğinden kaybolur (14). Sık olmamak üzere bazen uzamış perikardit atakları perikardiyal tamponad ve konstriktif perikardit gelişimine neden olabilir (1).

Artrit/Artralji

Eklem bulguları, Kuzey Afrikalı Yahudi hastalarının yaklaşık %75'inde görülürken diğer etnik gruplarda daha düşük sıklıkla görülmektedir. Araplarda %40, Ermenilerde %20, Türklerde bu oran %47,4-65 olarak bildirilmiştir (14,78,81,82). Hastaların yaklaşık %16'sında ilk semptom olduğu bildirilmiştir (21).

Artrit hastaların %50'sinden fazlasında 10 yaşın altında başlar (3). Ateş ve karın ağrısı olmaksızın ortaya çıkabilir. Eklem sıvısı incelendiğinde, polimorfonükleer lökositlerden zengin olduğu, protein düzeyinin yüksek ve kültürün steril olduğu görülür. Eklem tutulumu %70 olguda artralji, %30 olguda ise artrit şeklindedir. Ataklarda sıklıkla aynı eklem tutulur ancak her seferinde farklı eklemler de tutulabilir. AAA kliniği 18 yaş altında başlayanlarda artrit, artralji, miyalji ve erizipel benzeri lezyonların daha sık görüldüğü ($p<0,001$) bildirilmiştir (14).

AAA'da 3 tip artrit görülmektedir; Asimetrik, non-destruktif artrit (%75), sakroileit de dahil olmak üzere kronik destruktif artrit (%2-5), akut romatizmal ateşe benzer migratuar (gezici) artrit (83). En sık karşılaşılan formu asimetrik, non-destruktif artrit, çoğunlukla alt ekstremiteye yerleşen bir veya iki eklemi tutan, sekel bırakmayan, gezici olmayan, hasara yol açmayan akut bir monoartrit şeklindedir. En sık etkilenen eklemler diz, ayak bileği ve el bileğidir. Tutulan eklem şiş ve kızarıklık görünümündedir. Ayak bileğindeki artritlerin %50'sinde ayak sırtında eritem gözlenir. Eklem rahatsızlığı, şişlik ve ısı artışı olmaksızın şiddetli eklem ağrısının görülmesi şeklinde artritsiz artralji olarak da görülebilir.

Atak sıklığı değişken olup, genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur ancak AAA hastalarının %5'inde diğer tüm sistemik bulgular ortadan kalktığı halde eklem bulgularının gerilemediği aylarca hatta yıllarca gibi uzun bir süre devam ettiği kronik artrit görülebildiği bildirilmiştir (84,85). En sık etkilenen eklemler kalçalar ve dizlerdir ve kalıcı hasar ile sonuçlanabilir. AAA'daki eklem tutulumlarından birisi de sakroiliyak eklem tutulumudur. AAA ile birlikte olan sakroileit vakalarında genellikle HLA B27 negatiftir (86).

AAA'daki artrit atakları sıklıkla akut romatizmal ateş ile karışabilmektedir (87). AAA tanılı hastalarının %5,5'inde akut romatizmal ateşe benzer gezici artrit, klinik ve laboratuvar bulguları görüldüğünü bildirilmiştir. MEFV gen incelemelerinde de M694V homozigot olan hastalarda, diğer mutasyonlara göre daha sık artrit görüldüğü belirtilmiştir (56).

Miyalji

AAA hastalarında miyalji atakları çoğunlukla el ve ayakları etkiler ve artrit ile birlikte görülebilir. Türklerde AAA hastalarında miyalji sıklığı %11,5-39,6 olarak bildirilmiştir (14,61). Mevcut miyalji; spontan miyalji (%8), egzersiz ile tetiklenen miyalji (%81) ve uzamış febril miyalji (%11) olarak farklı 3 formda gözlenebilir (88,89). İlk kez 1994 yılında febril miyalji sendromu tanımlanmıştır (90). Bu sendrom periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı, ateş, miyalji, yüksek sedimentasyon (ESR) oranı, lökositoz ve hiperglobulünemi ile kendini gösterir. Kreatin fosfokinaz, elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi normaldir (75). Sıklıkla M694V homozigot hastalarda saptanmaktadır. Altı haftayı bulan, kolşisine ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAID) yanıt vermeyen, steroide yanıtı iyi olan miyaljidir. Egzersizle tetiklenen miyaljiye ateş eşlik etmez, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı ön plandadır.

Cilt Bulguları

AAA'lı hastalarda görülen en tipik cilt lezyonu erizipel benzeri eritem olup hastaların %3-46'sında mevcuttur (1). Türklerde erizipel benzeri eritem

%20,9 olarak bildirilmiştir (14). Genellikle tek taraflı, ekstremitelerin ekstansör yüzünde, ayak sırtında izlenen, 10-15 cm boyutlarında, eritematöz, ağrılı plaklar şeklindedir (15). Genellikle 2-3 gün içinde solar.

Diğer Bulgular

Skrotal atak nadir görülen, tunika vaginalis testis'in enflamasyonu sonucu oluşan, sıklıkla tek taraflı, etkilenen bölgede ateş, hassasiyet ve kızarıklığın izlendiği, birkaç saatle 4 güne kadar sürüp takibinde kendiliğinden düzelen atak şeklidir (91). Ultrason (USG) ve Doppler USG ile diğer patolojiler (testis torsiyonu, orşit gibi) ekarte edilebilir.

Askenazi olmayan Yahudilerdeki İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) ile AAA birlikteliği %0,5, Türklerde ise %0,1 olduğu ve bu durumun genel popülasyondaki İBH görülme sıklığına göre (<%0,1) yüksek olduğu bildirilmiştir (14,92).

Vaskülit

AAA'nın seyri sırasında vaskülit görülebilmektedir. AAA hastalarında Henoch Schönlein Purpura'nın (HSP) %2,7-7, Poliarteritis Nodosa'nın (PAN) %0,9-1 görüldüğü bildirilmiştir (14,54,93). HSP ile birlikteliği gözlenen AAA vakalarında HSP kliniği çoğu zaman AAA kliniğinden önce başlar. İzole HSP'ye göre, AAA ile birlikte olan HSP'nin daha erken yaşlarda başladığı, fakat vaskülit seyri açısından anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (93). AAA ile birlikte olan PAN'ın da başlangıç yaşı klasik PAN'a göre daha erken ve de genel olarak seyirlerinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (94). AAA ve Behçet hastalarının birlikte görüldüklerine dair de yayınlar vardır (95). Yine bildirilen yayınlarda AAA ile birlikte Behçet hastalığı görülme sıklığı, normal popülasyondaki Behçet hastalığı görülme sıklığına göre 40 kat yüksek olduğu belirtilmektedir (96). Türkiye'de ise AAA ve Behçet birlikteliği %0,5 olarak bildirilmiştir (14).

Amiloidoz

Amiloidoz (sekonder), AAA prognozunu belirleyen en önemli komplikasyondur. Tedavide kolşisin kullanımından önce 40 yaşının üzerindeki AAA hastalarında amiloidoz görülme oranı %75 olarak bildirilmiş

ancak kolşisin kullanılmaya başlandıktan sonra, amiloidoz gelişme riski %5'e kadar gerilemiştir (11,15).

Ailede amiloidoz, AAA öyküsü bulunması, erkek cinsiyet ve akraba evliliğinin olması, hastalığın erken yaşta başlaması, tanıda gecikme durumunda amiloidoz gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (97-99). Yine amiloidoz gelişen AAA hastalarında, amiloidoz gelişmeyen gruba göre göğüs ağrısı, artrit, erizipel benzeri eritemin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (79). Amiloidoz en sık homozigot M694V mutasyonunda ortaya çıktığı bildirilmiştir ancak çevresel faktörler ve/veya modifiye genlerin de (Serum amyloid-associated (SAA)1, SAA2, Toll Like Receptor 2 (TLR2) ve Major Histocompatibility complex class 1 chain related gen A (MICA) amiloidoz gelişiminden sorumlu olabileceği belirtilmiştir (57,100-106). Yine birçok çalışmada belirtildiği üzere penetransı düşük olarak bildirilen E148Q varyantını homozigot olarak taşıyanlarda amiloidozun gelişmediği, M694V ile birleşik heterozigot (M694V/E148Q) taşıyanlarda amiloidoz görüldüğü belirtilmiştir (55). M694V mutasyonu dışında düşük penetransa sahip olduğu düşünülen V726A mutasyonunun, E148Q ile kompaund heterozigot, kompleks homozigot olarak taşıyan hastalarda da (E148Q/V726A,V726A-E148Q/V726A-E148Q) amiloidoz geliştiği bildirilmiştir (57, 64, 107). Bu çalışmalar E148Q'nın benign bir polimorfizmden daha çok hastalıkla ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

AAA'da tanı; klinik özellikler, aile öyküsü, kolşisin tedavisine yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ile konulabilmektedir. AAA için spesifik bir laboratuvar testi mevcut değildir. En önemli laboratuvar özellik; AAA atağı esnasında inflamatuvar testlerde (C reaktif protein, ESR, fibrinojen, Serum amiloid A, tam kandaki lökosit sayısı, seruloplazmin, haptoglobulin) belirgin yükselme ve atak sonrası dönemde yine aynı testlerde hastaların çoğunda normale dönme olmakla birlikte subklinik inflamasyonun devam ettiği vakalar da vardır (108,109). Atak sırasında geçici albüminüri ve hematüri olabilmekte, devam eden proteinüri varlığında ise amiloidoz akla

gelmelidir. Hastanın mutlaka atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.1.7. Tanı

Klinik Tanı

AAA hastalığında tanı klinik bulgular, aile öyküsü, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisin tedavisine oluşan yanıtı göre konulabilir. Bu amaçla Tel-Hashomer ve Livneh ve arkadaşlarının önerdiği AAA tanı kriterleri kullanılabilir (110,111) (Tablo 2.5-2.6).

Tablo 2.5. Tel-Hashomer tanı kriterleri (110).

Major Kriterler:
1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör Kriterler:
1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritemin varlığı
3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör +2 minör kriter
Muhtemel tanı: 1 majör + 1 minör kriter

Tablo 2.6. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler (111).

Major 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 °C olması
Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta)
Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması
Lokelize 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 istirahat gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası semptom olmaması
7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, 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.

Türkiye’de Yalçinkaya ve arkadaşlarının (112) yaptığı çalışmada MEFV mutasyonu pozitif AAA grubu hastalarla AAA kliniğini taklit eden, tekrarlayan ateş atakları olan kontrol grubu hastalar incelenmiş. AAA tanı kriterindeki karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit veya aksiller >38 °C ateş olan üç ve üzeri ataklar tanıda kriter olarak kabul edilmiş. AAA grubu ile AAA taklit eden grup arasında ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve ailede AAA hikayesi açısından anlamlı farklılık saptanmış ($p<0,001$). Bu 5 kriter açısından incelenen sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer (NPV) ve pozitif prediktif değerler (PPV) Tel Hashimer kriterleri ile karşılaştırılmış (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Yeni kriterler ile Tel Hashomer kriterlerinin sensitivite, spesifite, PPV, NPV açısından karşılaştırılması (112).

Kriterler	Sensitivite (%95 CI)	Spesifite (%95 CI)	PPV (%95 CI)	NPV (%95 CI)
≥1 kriter	92,9 (88,1; 95,9)	64,5 (56,4; 72,0)	76 (70,7; 80,5)	88,3 (84,1; 91,6)
≥2 kriter	86,5 (80,5; 90,8)	93,6 (88,3; 96,6)	94,2 (90,9; 96,4)	85,2 (80,6; 88,8)
≥3 kriter	55,3 (47,8; 62,6)	99,3 (96,1; 99,9)	98,9 (96,8; 99,7)	64,8 (59,2; 70,1)
≥4 kriter	21,2 (15,7; 27,9)	100 (97,3; 100)	100 (98,5; 100)	51,3 (45,6; 56,9)
5 kriter	3,5 (1,6; 7,5)	100 (97,3; 100)	100 (98,5; 100)	46,2 (40,6; 51,9)
Tel Hashomer kriteri	98,8 (95,8; 99,7)	54,6 (46,4; 62,6)	72,4 (67; 77,2)	97,5 (94,9; 98,8)

NPV; negatif prediktif değer PPV; pozitif prediktif değerler

Bu beş kriterden en az 2 tanesinin olmasının AAA tanısı için en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu, bu nedenle de AAA klinik tanısı için bu 5 kriterden en az 2’sinin olması gerektiğini bildirmişlerdir.

Literatürde en çok kullanılan tanı kriterleri Tel-Hashomer tanı kriterleridir.

Genetik Tanı

Tipik klinik tablo ile başvuran hastalarda genetik çalışma yapılması tanı için gerekli değildir. Tanısal problem daha çok atipik bulgularla gelen hastalarda olmaktadır. Bu durumda genetik analiz tanıya yardımcı

olabilmektedir (113). Nedeni bilinmeyen ateşli olgularda ya da etiyolojisi belirlenememiş nefrotik sendromlu olgularda AAA genetik analizi önerilmektedir (114,115). MEFV mutasyon analizlerinin yapılması sorunu tam olarak çözmemektedir. Tipik klinik bulgusu olup mutasyon saptanmayan vakalar da olabilmektedir. Tanıda klinik bulgular çok önemlidir. Tipik klinik bulguları olup MEFV mutasyonu tespit edilemeyen hastalarda kolşisin tedavisi başlanması ve tedaviye yanıtın izlenmesi önerilmektedir. Bu hastalarda gen mutasyonu negatif olsa da henüz tespit edilememiş olan mutasyonların varlığı göz önünde bulundurulmalı, daha çok tipik kliniğe dayanarak tanı konulmalıdır.

2.1.8. Hastalık Ağırlık Skorlaması

AAA hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla çocuklar için modifiye edilmiş Pras skorlaması olarak da bilinen aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2.8) (116).

Tablo 2.8. Çocuklar için Modifiye edilmiş Pras skorlaması (116)

1. Başlangıç yaşı	5. Amiloidoz
<6 yaş : 4 puan	Varsa: 3 puan
6-10 yaş arası: 3 puan	3. Atakları kontrol eden kolşisin dozu
>10 yaş: 2 puan	Uygun dozdan* düşük doz: 0 puan
2. Atak sıklığı	Uygun doz: 1 puan
Ayda ikiden fazla atak: 3 puan	Uygun dozdan yüksek doz: 2 puan
Ayda 1-2 atak: 2 puan	
Ayda bir ataktan az: 1 puan	
3. Eklem tutulumu	
Uzamış artrit: 3 puan	
Akut eklem tutulumu: 2 puan	
4. Erizipel benzeri eritem	
Varsa: 2 puan	

*Uygun doz; <5 yaş için 0,5 mg/gün
5-10 yaş için 1 mg/gün
>5 yaş için 1,5 mg/gün

Skorlama:

Hafif hastalık 3-5 puan

Orta ağırlıkta hastalık 6-9 puan

Ağır hastalık 9 puan üstü

Faklı toplumlarda yapılmış çalışmalar sonucunda M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyan hastalarda (51,56), bu mutasyonu taşımayan hastalara göre hastalığın daha ağır seyrettiğini bildiren yayınlar mevcuttur. Ülkemizde yapılmış çoğu çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir (78,117,118).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Birçok sistemle ilgili belirti ve bulguların olması nedeniyle birçok hastalığın ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir (119) (Tablo 2.9)

Tablo 2.9. AAA hastalarının ayırıcı tanısındaki hastalıklar (119)

Ateş + karın ağrılı ataklar		Ateşsiz karın ağrılı ataklar
Piyelonefrit		Nefrolitiazis
İdrar yolu infeksiyonları		Kolelitiazis
Kolesistit		Peptik ülser
Pelvik inflamatuvar hastalık		Ovulasyon/ menstruasyon
Pankreatit		Orak hücreli anemi
Behçet Hastalığı		Abdominal epilepsi
İnflamatuvar barsak hastalıkları		Hereditör anjiyoödem
Hiper IgD sendromu		Porfiri
Kronik divertikülit/ apandisit		Abdominal anjina
Sadece ateşli ataklar		Göğüs ağrısı atakları
PFAPA		İnfeksiyöz plöroperikardit
HIDS		Otoimmün plöroperikardit
Crohn hastalığı		Rekürren benign perikardit
Alerjik reaksiyon		Rekürren pulmoner emboli
Siklik nötropeni		Plöropnömoni
Lenfoma		
Malarya		
Eklem atakları		Skrotal ataklar
Behçet hastalığı	Gut	Testis torsiyonu
Reiter sendromu	Menisküs yırtığı	Epididimit
Spondiloartropati	Septik artrit	Orşit
Sarkoidoz	Romatizmal ateş	Behçet hastalığı
Juvenil idiyopatik artrit		

2.1.10. Tedavi

AAA tedavisinde kullanılan en etkili ilaç kolşisinidir. İlk kez 1972 yılında kolşisinin AAA ataklarının önlenmesinde etkili bir ilaç olduğu bildirilmiştir (13). Kolşisin sürekli kullanıldığı takdirde hem atakların ortaya çıkmasını hem de amiloidoz gelişmesini önler, bu nedenle hastaların tedaviye uymaları önemlidir (120).

Kolşisin yüksek konsantrasyonda bulunarak nötrofil mikrotübüllerini tespit eder ve yeni mikrotübüllere polimerizasyonu, hücre içi taşınımı, mitozu, sitokin salınımını ve kemotaksisi önler (121). Ayrıca membran üzerindeki adezyon moleküllerinin (endotel hücrelerinde E-selektin, nötrofillerde L-selektin) ifadesini azaltarak nötrofillerin hedef serozal dokulara bağlanmasını engeller (122).

Uzun dönem oral kolşisin tedavisi güvenli bir tedavidir. Kolşisinin yan etkileri sıklıkla ishal ve karın ağrısı olup özellikle yüksek dozlarda kullanımda gözlenir. Diğer görülen yan etkiler kaşıntı, saç dökülmesi, lökopeni, trombositopeni, nöropati, myopati, karaciğer toksisitesi ve testis fonksiyon bozukluklarıdır ve nadirdir (66).

AAA'da kolşisin tedavisine yanıtsızlık %5-10 oranında bildirilmiş olup atakların kontrol altına alınamadığı bu vakalarda, IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) ve IL-1 β monoklonal antikoru (canakinumab) gibi biyolojik ajanlar da kullanılabilmektedir (123). Her iki ilaç da subkutan uygulanmakla birlikte anakinra'nın hergün, canakinumab'ın ise 8 haftada bir uygulanması gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Verilerin Tanımlanması ve Analiz

3.1.1. Verilerin Tanımlanması

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji ve Romatolojisi Bilim Dalı polikliniğinde

- Tel Hashomer kriterlerini sağlayan (110) ve/veya
- Ailede AAA tanısı olan kişiler olması nedeniyle şüphelenilip Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Laboratuvarında strip-assay yöntemiyle E148Q homozigotluğu saptanan;
- 18 yaş altı hastalar,
- Bu hastaların anne ve babaları ile
- Adölesan polikliniğine başka nedenlerle gelen, nefrolojik ve romatolojik şikayeti olmayan bireyler alındı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler ve aileleri, AAA ve çalışmanın içeriğini anlatan onam formu ile bilgilendirilip olur alınanlar çalışmaya dahil edildi. Bilgilendirilmiş onam formunu onaylamayanlar, AAA klinik semptomları göstermesine rağmen DNA strip analizinde homozigot E148Q varyasyonu saptanmayan 18 yaş altı hasta grubu çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak MEFV gen mutasyon analizleri kaydedildi. Hasta ve aileleri ile görüşülüp her hastaya bu çalışma için hazırlanmış olan standart formlar dolduruldu, fizik muayeneleri yapıldı (Ek 1).

Kolşisin tedavi cevabı değerlendirmesi; atakların kolşisin tedavisi sonrası görülmemesine tam cevap alınması olarak, atak sıklığı ve süresinin $\geq 50\%$ azalmasına kısmi cevap olarak, atak sıklığı ve süresinde $< 50\%$ azalma olmasına yada değişiklik olmamasına da tedaviye yanıtızlık olarak değerlendirildi.

Hastalığın ağırlığını belirlemek için Çocuklar için modifiye edilmiş Pras hastalık ağırlık skorlaması (HAS) yapıldı (116). Bu skorlamada; Hastalık başlangıç yaşı < 6 yaş olanlara 4 puan, 6-10 yaş arası olanlara 3 puan, 11-20

yaş olanlara 2 puan verildi. Atak sıklığı açısından ayda ikiden fazla atak geçirenlere 3 puan, ayda 1-2 atak geçirenlere 2 puan, ayda bir ataktan az geçirenlere 1 puan verildi. Uygun kolşisin dozu olarak <5 yaş olanlara 0,5 mg/gün, 5-10 yaş olanlarda 1 mg/gün, >10 yaş olanlarda da 1,5 mg/gün olarak belirlendi. Atakları kontrol altına alan doz, belirtilen yaş grupları için uygun dozların altında ise 0 puan, uygun dozun üzerinde ise 2 puan, uygun dozda ise 1 puan verildi. Eklem tutulumu açısından uzamış artritli olanlara 3 puan, akut eklem tutulumu olanlara 2 puan verildi. Ağırılık Skorlamasına göre 3-5 puan hafif hastalık, 6-9 puan orta ağırlıkta hastalık, 9 puan üstü ağır hastalık olarak değerlendirildi.

3.1.2. Veri Analizi

Veriler SPSS İstatistik Paket programında değerlendirildi. Bağımsız iki grubu normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler açısından karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler açısından bağımlı iki grup arasındaki fark Wilcoxon testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon Spearman's rho katsayısı ile incelendi. Klinik bulgular açısından farklılık olup olmadığı Cochran Q testi ile incelendi. İki bağımlı grup arasındaki farklılık Mac Nemar Testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya başlamadan önce Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (sayı: B.30.2.HAC.0.20.05.04/494)

3.2. Moleküler Teknikler

3.2.1. MEFV Geni Mutasyonu Dizi Analizi

Mevcut kriterleri sağlayan ve çalışmaya katılmayı bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak kabul eden hastalardan alınan 10 ml EDTA'lı tüp içindeki kan numuneleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Laboratuvarına gönderildi. Burada bu kanlardan fenol-kloroform

yöntemi ile elde edilen DNA örnekleri 50 ng/μl konsantrasyonunda dilüe edilerek polimeraz zincir reaksiyonlarında (PCR) “taslak” olarak kullanıldı.

MEFV geninin 10 ekzonu bulunmaktadır. Her bir ekzon için özgül “forward” ve “reverse” primerler kullanılarak PCR reaksiyonu gerçekleştirildi (Tablo 3.1).

Bu aşamada yeni sentezlenmiş olan primerlerin optimizasyonu (“termal cyler” şartları dahil) için birkaç kontrol DNA örneği kullanıldı. Bu örneklerle PCR yapıp agaroz jel üzerinde görüntülendi ve özgül ürün olup olmadığı araştırıldı. Spesifik ürün elde edilinceye kadar PCR koşulları üzerinde değişik deneyler gerçekleştirildi. Spesifik PCR ürününü veren protokol tüm hasta örneklerinin çalışılacağı ortak protokol olarak belirlendi. Böylelikle hastaların MEFV geninin her bir ekzonu PCR ile çoğaltılarak sekans için gereken “taslak” oluşturuldu.

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan primer dizileri.

MEFV_E1F	cagaggcttcttttctacca	391bp
MEFV_E1R	acaaagcagccagcactcag	
MEFV_E2.1F	ctcctctgccctgaatcttg	479bp
MEFV_E2.1R	AGGGCCTGCACTCCTTCT	
MEFV_E2.2F	CCTGAGCAAACGCAGAGAG	494bp
MEFV_E2.2F	ggccagccattctttctc	
MEFV_E3F	aactgggttgccattcag	493bp
MEFV_E3R	taatgcaccaacaaccaga	
MEFV_E4F	ccagctaaagatggcaggag	242bp
MEFV_E4R	tgaaccacagcagaatctcg	
MEFV_E5F	agcccacctcttatccacct	391bp
MEFV_E5R	aggcatcctataggcacag	
MEFV_E6F	tgctccactccactgacac	228bp
MEFV_E6R	tctcccccatatgctttctg	
MEFV_E7_8F	tgtgccctgtggagaatgta	485bp
MEFV_E7_8R	aagggaacactgcaacaacc	
MEFV_E9F	ctaagcaggggggttcctgt	213bp
MEFV_E9R	tcttctggaacgtggtagg	
MEFV_E10.1F	taccctgtccctgtttcctg	446bp
MEFV_E10.1R	GCTTGGGAGGCTCCTTTATT	
MEFV_E10.2F	AGAATGGCTACTGGGTGGTG	370bp
MEFV_E10.2R	gtcggcattccgtgactatt	

PCR Reaksiyonu için kullanılan karışım:

5X tampon	5 µl
MgCl (25 mM)	1,5 µl
dNTP	0,5 µl
Primer F (10 pmol)	1 µl
Primer R (10 pmol)	1 µl
Taq polimeraz	0,25 µl
Su	9 µl
DNA (10-50 ng/µl)	3 µl

PCR Programı:

95 °C	1 dakika	
95 °C	30 sn	
69 °C	30 sn, -0.7 °C, 17 döngü	
72 °C	30 sn	} 20 döngü
95 °C	30 sn	
58 °C	45 sn	
72 °C	1 dakika	
72 °C	10 dakika	
4 °C	∞	

Jel üzerinde tek bant şeklinde görüntülenen ürünler vakum pürifikasyon (Qiagen Minielute) ile saflaştırılarak, nanodrop ile konsantrasyon ölçümleri gerçekleştirildi. Daha sonra bu ürünlere dizi analizi yöntemi uygulandı.

DNA dizileme reaksiyonu için kullanılan karışım:

5x buffer	1,75 µl
Big dye	0,5 µl
Primer (F ya da R)	1 µl
Purifiye PCR ürünü	2 µl
Su	4,75 µl

PCR programı:

96 °C	1 dakika	
96 °C	10 saniye	} 30 döngü
50 °C	5 saniye	
60 °C	4 dakika	
4 °C	∞	

DNA dizi analizi reaksiyonu sonrasında elde edilen ürünler sefadeks kolonlardan geçirilerek saflaştırıldı ve genetik analiz cihazına (Applied Genetic Analyzer 3130) yüklendi. Elde edilen ham veriler Sequencing Analysis software ile analiz edildi ve referans diziyle (USCS veya Ensembl veritabanlarından elde edilen) karşılaştırılarak normalden farklı varyasyon, polimorfizm ve mutasyonlar açısından tanımlandı. Bu yolla varyasyon saptanan bireylerde segregasyonu göstermek amacıyla ebeveynlere de bakıldı.

Adölesan polikliniğine başka nedenlerle gelen, nefrolojik ve romatolojik şikayeti olmayan 100 birey de E148Q allel sıklığı açısından incelendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 18 kişinin 8'i erkek (%44), 10'u kız (%56) idi.

Çalışmaya alınan 5 hastada (%27,7) eşlik eden başka bir hastalık hikayesi mevcuttu. 1 hastada geçirilmiş HSP, 2 hastada JIA (bir hastada oligoartiküler, diğerinde sistemik JIA), 1 hastada Gluten Enteropatisi, 1 hastada da İBH tanısı mevcuttu.

Çalışmadaki 4 kişide (%22,2) tipik AAA atak hikayesi mevcut değildi. Bu 4 kişinin 2'sine hiç kolşisin tedavisi başlanmamıştı. Geri kalan 16 kişi kolşisin tedavisi almıştı.

Çalışmaya alınan kişilerin ebeveynleri incelendiğinde 18 aileden 5'inde (%27,7) anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Yine 18 ailenin 7'sinde (%38,8) AAA tanısı almış kişi veya kişiler (sırasıyla annede, kardeşte, anne ve kardeşte, baba ve kardeşte, anne ve dayıda, hala ve babada, amcada) mevcuttu. Ailelerin hiçbirinde (bilindiği kadarıyla) amiloidoz tanısı almış kişi veya kişiler mevcut değildi. Dört ailede (%22,2) diyaliz tedavisi görmüş kişilerin olduğu öğrenildi. Bu kişilerden 1'inin diyabete bağlı olduğu, diğer 3'ünün ise tanısı bilinmediği ileri yaşta ortaya çıktığı öğrenildi. AAA ile bağlantılı hastalık açısından incelendiğinde bir babada Behçet hastalığı, diğerinde ankilozan spondilit saptandı.

Çalışmaya alınan kişilerin ebeveynlerinin memleketleri incelendiğinde 14 kişinin (%39) İç Anadolu Bölgesi, 12 kişinin (%33,3) Karadeniz Bölgesi, 8 kişinin (%22,2) Doğu Anadolu Bölgesi, 2 kişinin de (%5,5) Güneydoğu Anadolu Bölgesi olduğu saptandı. İllere göre dağılımı Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. Kişilerin anne ve babalarının memleketleri.

Memleket	(n)	Memleket	Kişi sayısı
Ankara	8	Kastamonu	1
Kırıkkale	2	Çorum	1
Sivas	4	Kars	3
Ordu	3	Diyarbakır	2
Bolu	3	Malatya	2
Giresun	2	Van	2
Gümüşhane	2	Hakkari	1
Tokat	1		

Yine ebeveynlerin E148Q açısından MEFV geni incelemesi sonuçları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4.2). E148Q homozigot olan 5 ebeveyn AAA kliniği açısından incelendiğinde tipik AAA kliniği olmadığı saptandı.

Tablo 4.2. Anne ve babalarının 2. ve 10. ekzonunda bulunan varyasyonlar

Özellik	Kişi sayısı	%
E148Q/-	21	58,3
E148Q/E148Q	5	13,8
E148Q/R202Q*	7	19,4
E148Q saptanmayan	1	2,7
Gen analizi yapılamayan	2	5,5

*R202Q; polimorfizm

Hastaların ilk şikayetlerinin başlama yaşı, tanı alma yaşı, ilk şikayet başlangıcından tanıya kadar olan süre tüm hastalar ve her iki cinsiyet açısından incelendi (Tablo 4.3). Hastaların ilk şikayet başlangıç yaşı ortalanca değeri 5 (1-14) yaş, tanı alma yaşı ortalanca değeri 7 (4-15) yaş, şikayet başlangıcı-tanı alma yaşı arasındaki sürenin ortalanca değeri 1,5 (0-9) yıl olarak hesaplandı. Şikayet başlangıç yaşı, tanı alma yaşı, ilk şikayet başlangıcı-tanı alma yaşı arasındaki süre bakımından her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Hastaların ilk şikayet başlangıç yaşı, tanı alma yaşı, ilk şikayet başlangıcı-tanı alma yaşı arasındaki süre.

Yaş grupları	Tüm hastalar Ortanca(min- maks)	Erkek cinsiyet Ortanca(min- maks)	Kız cinsiyet Ortanca(min- maks)	P değeri
Şikayet başlangıç yaşı	5 (1-14)	5 (3-7)	3 (1-14)	p>0,05
Tanı alma yaşı	7 (4-15)	6,5 (4-15)	7,5 (4-15)	p>0,05
Şikayet başlangıcı-tanı alma arasındaki süre (yıl)	1,5 (0-9)	1 (0-4)	3 (0-9)	p>0,05

AAA atak tarifleyen 14 hasta şikayet başlama yaşlarına göre ≤ 5 yaş ve >5 yaş olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu iki gruptan ≤ 5 yaş grubunda 9 hasta (%64,3), >5 yaş grubunda ise 5 hasta (%35,7) mevcuttu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların şikayet başlama yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı.

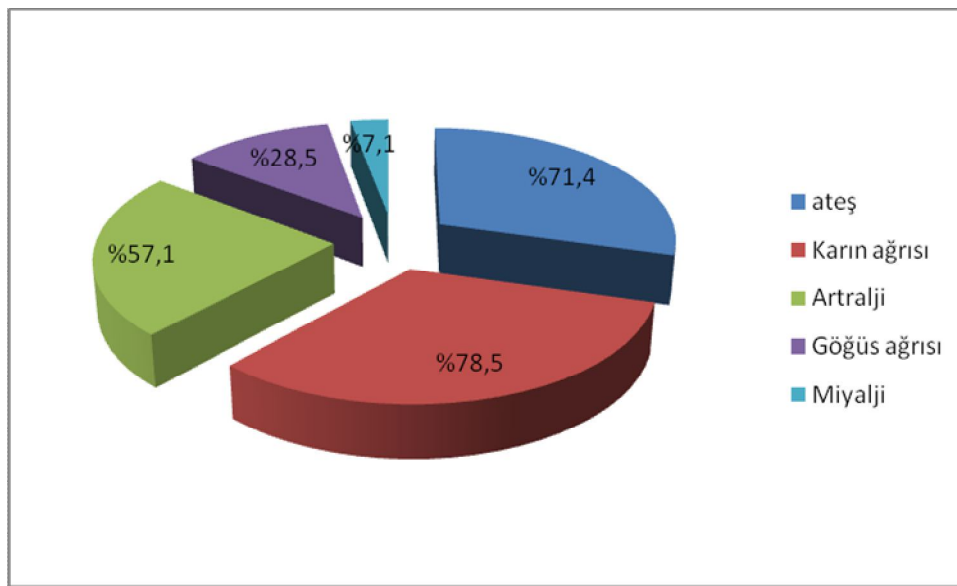
Yaş grupları	Hasta sayısı (n)	%	Kız sayısı (n)	%	Erkek sayısı (n)	%
≤ 5 yaş	9	64,3	6	66,6	3	33,3
>5 yaş	5	35,7	3	60	2	40

Çalışmadaki kişileri tanı alma yaşlarına göre ≤ 6 yaş ve >6 yaş olmak üzere 2 gruba ayırdık. Buna göre ≤ 6 yaş grubunda 7 kişi (%38,9), >6 yaş grubunda ise 11 kişi (%61) mevcuttu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tanı alma yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı.

Yaş grupları	(n)	%	Kız (n)	%	Erkek (n)	%
≤ 6 yaş	7	38,9	3	42,9	4	57,1
>6 yaş	11	61,1	7	63,6	4	36,4

AAA atak tarifleyen 14 hastanın genel olarak başvuru şikayetleri incelendiğinde 11'inde (%78,5) karın ağrısı, 10'unda ateş (%71,4), 8'inde (%57,1) artralji, 4'ünde (%28,5) göğüs ağrısı, 1'inde (%7,1) miyalji mevcuttu (Şekil 4.1). Hastaların hiçbirinde artrit görülmeyip artralji vardı ve de en sık diz, ayak bileği ve el bileklerinde olup atak sonrası eklem ağrısının geçtiği öğrenildi. Dört hastamızda göğüs ağrısı ile eş zamanlı çekilen Akciğer görüntülemesi ve EKG normaldi. Hastalar klinik semptomlar açısından incelendiğinde cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

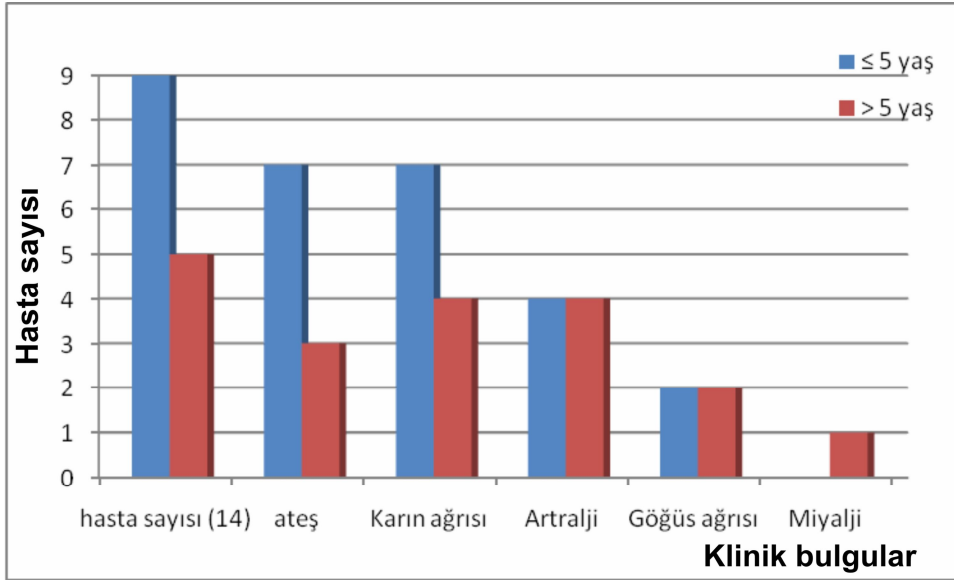


Şekil 4.1. Şikayet ve bulguların dağılımı.

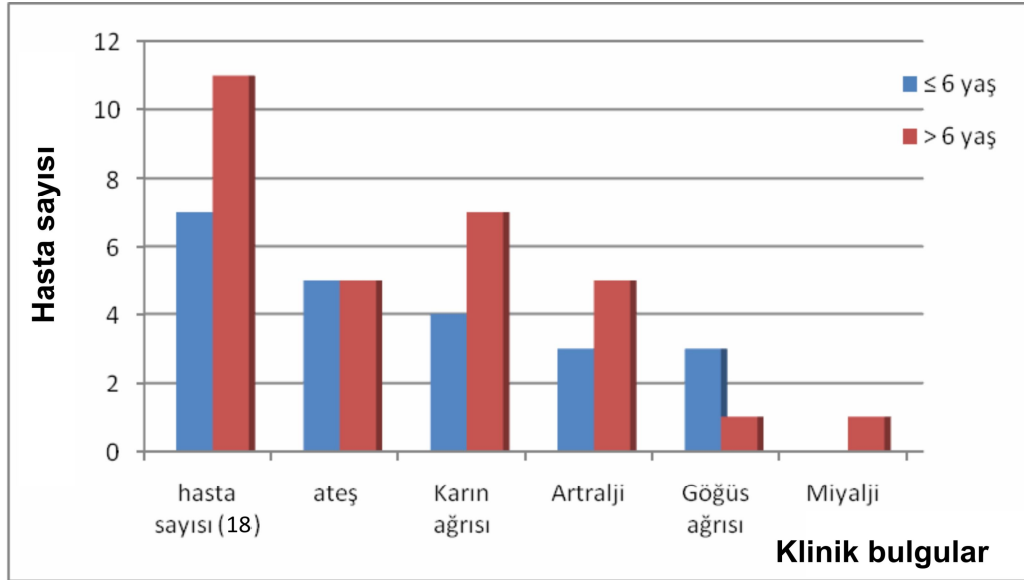
AAA atak tarifleyen hastaların şikayet başlama yaş gruplarına göre klinik tabloları incelendiğinde ≤ 5 yaş grubundaki 9 hastanın 7'sinde (%78) ateş, karın ağrısı, 4 hastada (%44,4) artralji, 2 hastada (%22,2) göğüs ağrısı mevcuttu (Tablo 4.6). Beş yaş üstünde ise 5 hastanın 4'ünde (%80) karın ağrısı, artralji, 3'ünde (%60) ateş, 2'inde (%40) artralji ve 1'inde (%20) miyalji mevcuttu (şekil 4.2). Hastaların ≤ 5 yaş grubunda ateş ve karın ağrısı (%78), >5 yaş grubunda ise karın ağrısı ve artralji (%80) ön planda saptandı. Klinik semptomlar bakımından incelendiğinde her iki şikayet başlama yaş grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Şikayet başlama yaş gruplarına göre hasta sayısı-klinik dağılımı.

Yaş grupları	Hasta sayısı (%)	Ateş (%)	Karın ağrısı (%)	Artralji (%)	Plörezi (%)	Miyalji (%)
≤ 5 yaş	9 (64,3)	7 (78)	7 (78)	4 (44,4)	2 (22,2)	0
>5 yaş	5 (35,7)	3 (60)	4 (80)	4 (80)	2 (40)	1(20)

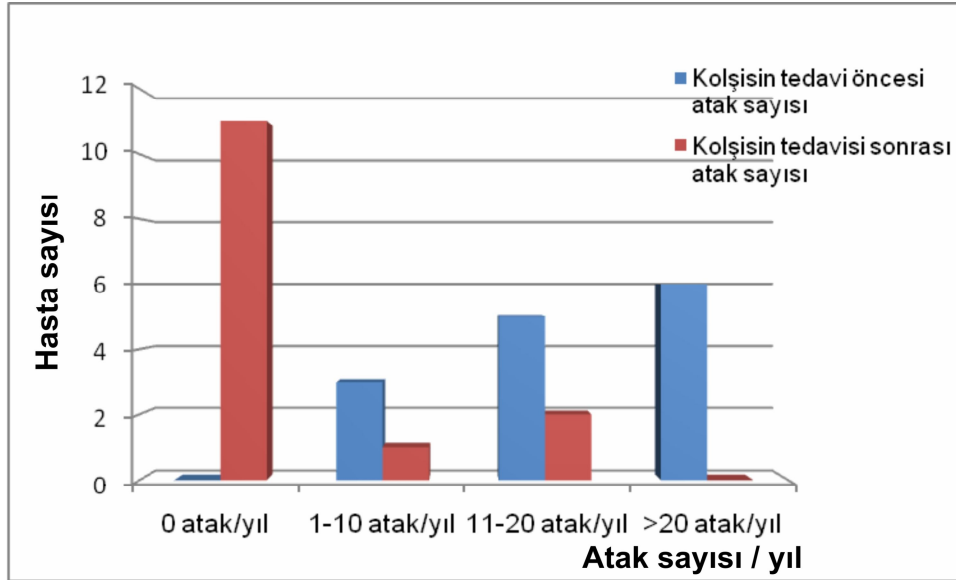
**Şekil 4.2.** Şikayet başlama yaş gruplarına göre hasta sayısı-klinik bulgular

Çalışmadaki 18 kişinin tanı yaşına göre klinik tabloları incelendiğinde ≤6 yaş grubundaki 7 kişinin 5'inde (%71,4) ateş, 4'ünde (%57,1) karın ağrısı, 3'ünde (%43) göğüs ağrısı, >6 yaş grubunda ise 11 kişinin 7'sinde (%64) karın ağrısı, 5'inde (%45,5) ateş, artralji, 1'inde (%9) göğüs ağrısı, miyalji mevcuttu (Şekil 4.3). Klinik semptomlar bakımından her iki tanı yaş grubu incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.3. Kişilerin tanı yaşlarına göre klinik bulgular.

AAA atak tarifleyen 14 hastanın atak sayılarını kolşisin tedavisi öncesi ve sonrası olacak şekilde 1-10 atak/yıl, 11-20 atak/yıl ve >20 atak/yıl olarak grupladık (Şekil 4.4). Tedavi öncesi 1-10 atak/yıl olan 3 hasta, 11-20 atak/yıl olan 5 hasta, >20 atak/yıl olan 6 hasta mevcuttu. Kolşisin tedavisi sonrası 14 hastanın 11'inde (%78,5) takipte atak görülmedi (0 atak/yıl), 1-10 atak/yıl olan 1 hasta, 11-20 atak/yıl olan 2 hasta mevcuttu, >20 atak/yıl olan hasta yoktu. Tedavi öncesi >20 atak/yıl olan 6 hastanın birisinde İBH, diğerinde de Sistemik JIA hastalığı eşlik ediyordu. Dört hastada eşlik eden hastalık yoktu.



Şekil 4.4. Kolşisin tedavi öncesi ve sonrası yıllık atak sıklığı.

Yine AAA atağı tanımlayan 14 hastanın kolşisin tedavi öncesi ve sonrası atak süresini <1 gün, 1-2 gün, 3-5 gün, >5 gün olarak gruplandı. Tedavi öncesi atak süresi <1 gün olan hasta yoktu, 1-2 gün olan 1 hasta (%7,1), 3-5 gün olan 9 hasta (%64,2), >5 gün olan 4 hasta (%28,5) mevcuttu. Kolşisin tedavisi sonrası 14 hastanın 11'inde (%78,5) takipte atak görülmedi (0 gün/atak). <1 gün/atak olan 1 hasta (%7,1), 1-2 gün/atak olan 1 hasta (%7,1), 3-5 gün/atak olan 1 hasta (%7,1) tespit edildi.

AAA atak tarifleyen 14 hastanın kolşisin tedavisi öncesi yıllık atak sayısı, şikayet başlama yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ≤ 5 yaş grubu ortalama değeri 18 (8-30) atak/yıl, >5 yaş grubu ortalama değeri 24 (6-30) atak/yıl saptandı, istatistik olarak her iki yaş grubunda anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.7) ($p>0,05$). Yine kolşisin tedavi öncesi tanı alma yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise ≤ 6 yaş grubu ortalama değeri 18 (0-30) atak/yıl, >6 yaş grubu yine ortalama değeri 18 (0-30) atak/yıl saptandı. Kolşisin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ise yıllık atak sayısı ve atak süresinde anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.7. Kolşisin tedavi öncesi ve sonrası ortalama yıllık atak sayısı ve atak süresinin şikayet başlama yaş grupları ve tanı yaş gruplarına göre değerleri.

Yaş grupları		Kolşisin öncesi yıllık atak sayısı Ortanca (min-maks)	Kolşisin sonrası yıllık atak sayısı Ortanca (min-maks)	P değeri	Kolşisin öncesi atak süresi Ortanca (min-maks)	Kolşisin sonrası atak süresi Ortanca (min-maks)	P değeri
Şikayet başla. yaşına göre	≤5 yaş	18 (8-30)	0 (0-14)	p<0,05	4 (4-9)	0 (0-4)	p<0,05
	>5 yaş	24 (6-30)	0 (0-14)	p<0,05	4 (2-7)	0 (0-1,5)	p<0,05
P değeri		p>0,05	p>0,05		p>0,05	p>0,05	
Tanı yaşına göre	≤6 yaş	18 (0-30)	0 (0-14)	p<0,05	7 (0-9)	0 (0-4)	p<0,05
	>6 yaş	18 (0-30)	0 (0-14)	p<0,05	4 (0-4)	0 (0-1,5)	p<0,05
P değeri		p>0,05	p>0,05		p>0,05	p>0,05	

Atak tarifleyen 14 hasta için Hastalık aktivasyon skoru (HAS), hesaplandı (Tablo 4.8). HAS kolşisin tedavisi öncesi ortalanca değeri 6,5 (4-8), her iki cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise erkek hastalarda ortalanca değeri 6 (5-7), kız hastalarda 6,5 (4-8) olarak saptandı. Kolşisin tedavi sonrası yine bu 14 hasta için HAS ortalanca değeri 4 (3-7) olup, erkek hastalarda 4 (3-5), kız hastalarda 4,5 (3-7) olarak hesaplandı. Hastaların kolşisin tedavisi sonrası HAS'da, tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptandı (p<0,05). Her iki cinsiyet açısından incelendiğinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında HAS'da azalma olmakla birlikte bu oran kız cinsiyette anlamlı saptandı (p<0,05).

Tablo 4.8. Kolşisin tedavi öncesi ve sonrası tüm hastalar ve cinsiyetlere göre HAS ortalanca değerlerinin karşılaştırılması.

	Kolşisin tedavisi öncesi HAS Ortanca (min-maks)	Kolşisin tedavisi sonrası HAS Ortanca (min-maks)	P değeri
Tüm hastalar	6,5 (4-8)	4 (3-7)	P<0,05
Erkek Hastalar	6 (5-7)	4 (3-5)	P>0,05
Kız Hastalar	6,5 (4-8)	4,5 (3-7)	P<0,05

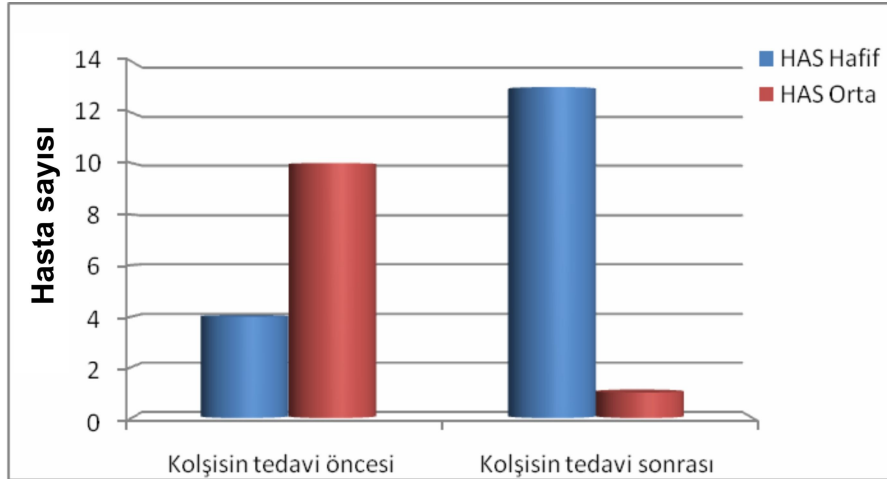
Atak tarifleyen 14 hastanın HAS; şikayet başlama yaş grupları göre incelendiğinde ise, ≤ 5 yaş grubunda kolşisin tedavi öncesi ortalanca değeri 7 (5-8), kolşisin tedavisi sonrası ortalanca değeri 4 (4-7), >5 yaş grubunda ise

kolşisin tedavisi öncesi HAS ortanca değeri 5 (4-7), kolşisin tedavisi sonrası 4 (3-5) olarak hesaplandı. HAS; tanı konma yaş gruplarına göre incelendiğinde ise ≤ 6 yaşta kolşisin tedavisi öncesi ortanca değeri 7 (5-8), kolşisin tedavisi sonrası ortanca değeri 4,5 (3-7), >6 yaşta ise kolşisin tedavisi öncesi HAS ortanca değeri 6 (4-7), kolşisin tedavisi sonrası ortanca değeri 4 (3-5) olarak saptandı. Şikayet başlama yaş grupları ve tanı alma yaş grupları arasında kolşisin tedavisi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Şikayet başlama yaş grupları ve tanı alma yaş gruplarına göre kolşisin tedavi öncesi ve sonrası HAS ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

Yaş grupları		Kolşisin tedavi öncesi HAS ortanca (min-maks)	Kolşisin tedavi sonrası HAS ortanca (min-max)	P değeri
Şikayet başlama yaşı	≤ 5 yaş	7 (5-8)	4 (4-7)	$P<0,05$
	>5 yaş	5 (4-7)	4 (3-5)	$P<0,05$
Tanı yaşına göre	≤ 6 yaş	7 (5-8)	4,5 (3-7)	$P<0,05$
	>6 yaş	6 (4-7)	4 (3-5)	$P<0,05$

AAA atağı tarifleyen 14 hastanın kolşisin tedavi öncesi 10'u (%71,4) orta, 4'ü (%28,6) hafif skora sahipti, ağır skoru olan hasta yoktu (Şekil 4.5). Kolşisin tedavisi sonrası 13 hasta (%92,9) hafif, 1 hasta (%7,1) orta aktivasyon skoruna ulaşmıştı ve ağır skorda hasta yoktu. Kolşisin tedavisi sonrası orta skora sahip olan hastada eşlik eden hastalık olarak Sistemik JİA mevcuttu.



Şekil 4.5. Tedavi öncesi ve sonrası HAS.

AAA atağı tarifleyen 14 hastanın 11'inde (%78,5) kolşisin tedavisi sonrası hiç atak gözlenmedi (0 atak/yıl), 3 hastada (%21,5) ise yıllık atak sayısında azalma gözlemlendi. Kolşisin ile atakları tamamen kontrol altına alınan 11 hastanın ilk şikayet başlama yaşı ortalaması $4,4 \pm 3,7$ yıl, tanı alma yaşı ortalaması $8,2 \pm 3,5$ yıl, ilk şikayet başlangıcı- tanı alma yaşı arasındaki süre ortalaması $3,3 \pm 2,7$ yıl olarak saptandı. Hastaların %72,7'sinde şikayetler ≤ 5 yaş başlamış, yine hastaların %63,6'sında tanı >6 yaşta konulmuştur.

Tedaviye kısmi yanıt veren 3 hasta (%21,4) mevcuttu (Tablo 4.10). Bu hastaların ilk şikayet başlama yaşı ortalaması $7,3 \pm 3,2$ yıl, tanı alma yaşı ortalaması $7,6 \pm 2,8$ yıl, ilk şikayet başlama-tanı alma yaşı arasındaki sürenin ortalaması $0,3 \pm 0,5$ yıl olarak hesaplandı. Bu hastalardan birincisinin şikayetleri 6 yaşında başlayıp tanısı yine 6 yaşında konan ve >20 atak/yıl geçiren ve her atağı ortalama 1-2 gün süren hastanın tedavi sonrası atak sayısı 1-10 atak/yıl olup atakları <1 gün sürmeye başladı. İkinci hastanın şikayetleri 11 yaşında başlayıp tanısı yine 11 yaşında konan ve >20 atak/yıl geçiren ve her atağı ortalama 3-5 gün süren hastanın tedavi sonrası atak sayısı 11-20 atak/yıl olup atakları 1-2 gün sürmeye başladı. Bu hastanın AAA yanı sıra İBH tanısı mevcuttu. Üçüncü hastanın şikayetleri 5 yaşında başlayıp, 6 yaşında AAA tanısı konan ve >20 atak/yıl geçirip, her atağı ortalama >5 gün (ortalama 9-10 gün) süren hastanın AAA takibi sırasında Sistemik JIA hastalığı tanısı kondu ve kolşisin tedavisi yanı sıra anakinra

tedavi başlanan hastanın takibinde atak sayısı 11-20 atak/yıl olup atakları 3-5 gün sürmeye başladı. Görüldüğü gibi kısmi yanıt aldığımız 3 hastanın 2'sinde eşlik eden başka bir hastalık mevcuttu.

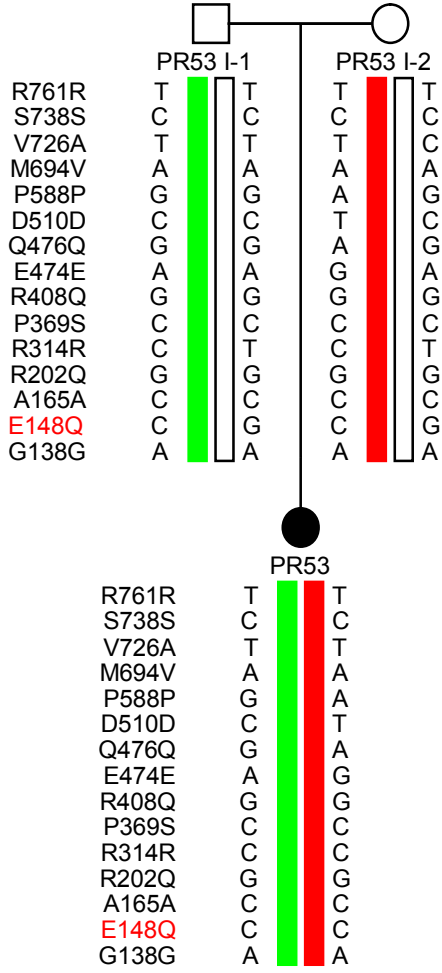
Tablo 4.10. Tedaviye kısmi yanıt veren hastaların özellikleri.

Cinsiyet	Şik. baş. yaşı	Tanı yaşı	Eşlik eden hastalık	Ted. öncesi atak/yıl	Ted. öncesi atak süresi	Ted. sonrası atak/yıl	Ted. sonrası atak süresi
Kız	6	6	-	>20/yıl	1-2 gün	1-10/yıl	<1 gün
Kız	11	11	IBH	>20/yıl	3-5 gün	11-20/yıl	1-2 gün
Erkek	5	6	Sistemik JIA	>20/yıl	>5 gün	11-20/yıl	3-5 gün

Laboratuvar değerlendirmesi olarak hastalarımıza kontrollerde bakılan hemogram, ESR ve CRP, idrar tetkiki, Serum Amiloid A (SAA) değerleri, idrar tetkiki normal bulundu.

100 sağlıklı kontrol grupta bakılan 200 allelin 13'ünde E148Q pozitifliği saptandı ve allel sıklığı %6,5 olarak belirlendi.

Anne-baba-çocuk trioları için MEFV gen bölgesinin genotiplemesi yapıldı (Şekil 4.6).

Hasta M.G.**Şekil 4.6.** Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; c.442G>C (E148Q) (H)*

Ekzon 5; 1422G>A (E474E) (h)**

1428A>G (Q476Q) (h)

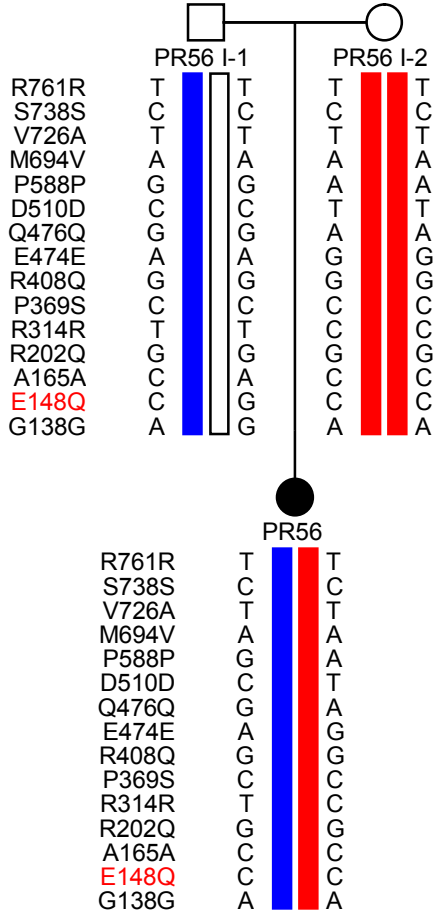
1530T>C (D510D) (h)

Ekzon 9; 1764A>G (P588P) (h)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta A.M.**Şekil 4.6.** (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Ekzon 3; 942C>T (R314R) (h)

Ekzon 5; 1422G>A (E474E) (h)

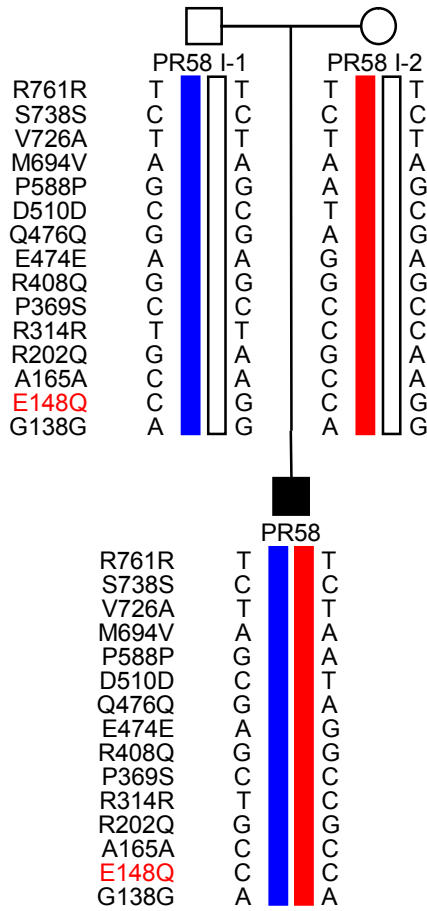
1428A>G (Q476Q) (h)

1530T>C (D510D) (h)

Anne E148Q homozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta O.Ç.**Şekil 4.6. (devam)** Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Ekzon 3; 942C>T (R314R) (h)

Ekzon 5; 1422G>A (E474E) (h)

1428A>G (Q476Q) (h)

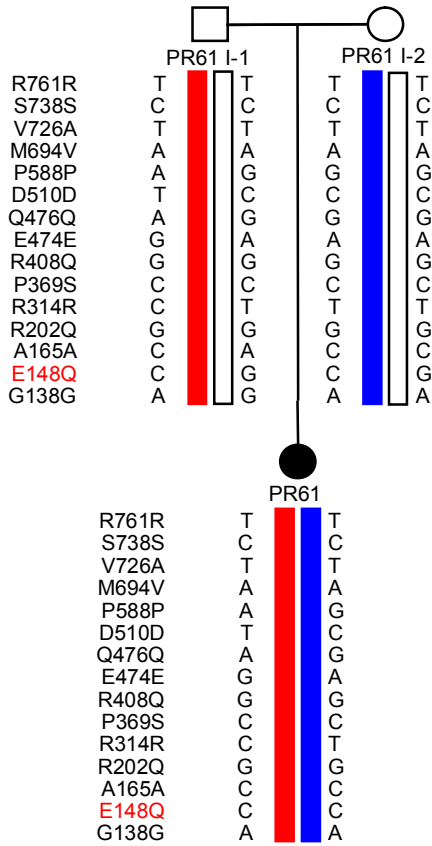
1530T>C (D510D) (h)

Ekzon 9; 1764A>G (P588P) (h)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta N.K.**Şekil 4.6. (devam)** Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Ekzon 3; 942C>T (R314R) (h)

Ekzon 5; 1422G>A (E474E) (h)

1428A>G (Q476Q) (h)

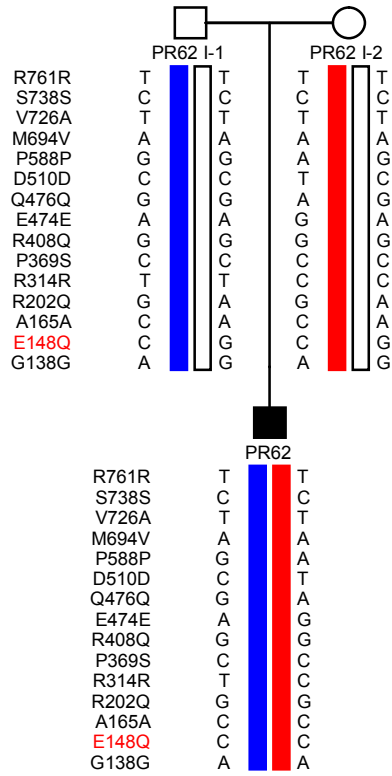
1530T>C (D510D) (h)

Ekzon 9; 1764A>G (P588P) (h)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta İ.K.**Şekil 4.6. (devam)** Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Ekzon 3; 942C>T (R314R) (h)

Ekzon 5; 1422G>A (E474E) (h)

1428A>G (Q476Q) (h)

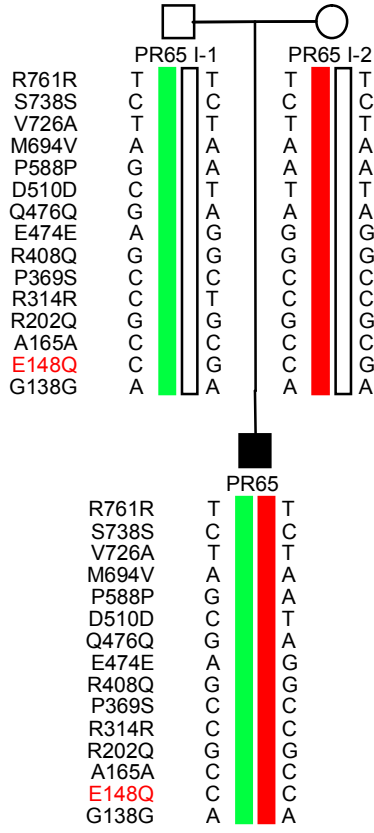
1530T>C (D510D) (h)

Ekzon 9; 1764A>G (P588P) (h)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta L.D.**Şekil 4.6.** (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Ekzon 5; 1422G>A (E474E) (h)

1428A>G (Q476Q) (h)

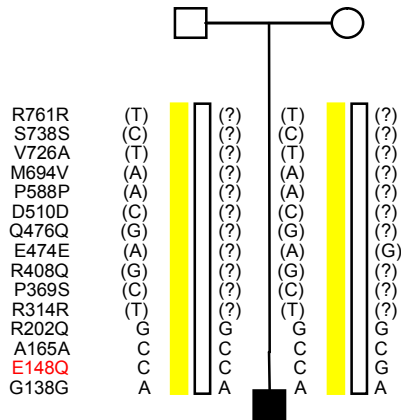
1530T>C (D510D) (h)

Ekzon 9; 1764A>G (P588P) (h)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta K.Y.

R761R	T	T
S738S	C	C
V726A	T	T
M694V	A	A
P588P	A	A
D510D	C	C
Q476Q	G	G
E474E	A	A
R408Q	G	G
P369S	C	C
R314R	T	T
R202Q	G	G
A165A	C	C
E148Q	C	C
G138G	A	A

Şekil 4.6. (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Ekzon 3; 942C>T (R314R) (H)

Ekzon 5; 1422G>A (E474E) (H)

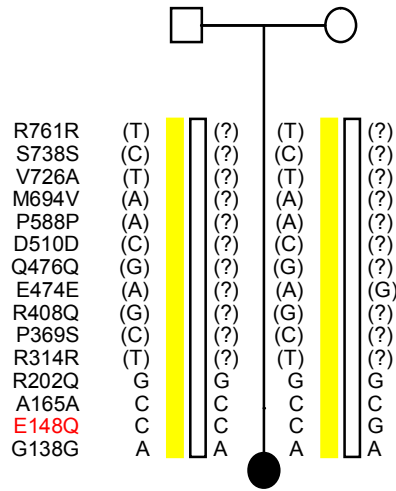
1428A>G (Q476Q) (H)

1530T>C (D510D) (H)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q homozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta E.M.

R761R	T	T
S738S	C	C
V726A	T	T
M694V	A	A
P588P	A	A
D510D	C	C
Q476Q	G	G
E474E	A	A
R408Q	G	G
P369S	C	C
R314R	T	T
R202Q	G	G
A165A	C	C
E148Q	C	C
G138G	A	A

Şekil 4.6. (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Ekzon 3; 942C>T (R314R) (H)

Ekzon 5; 1422G>A (E474E) (H)

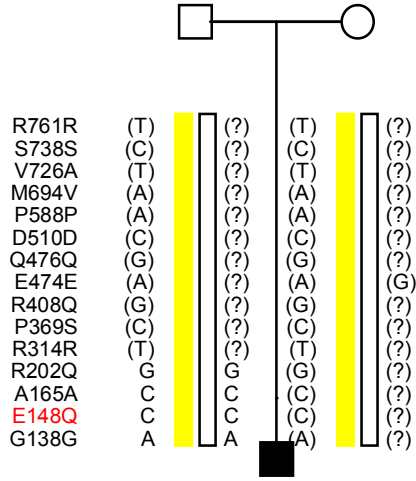
1428A>G (Q476Q) (H)

1530T>C (D510D) (H)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q homozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta M.A.Ö.

R761R	T	T
S738S	C	C
V726A	T	T
M694V	A	A
P588P	A	A
D510D	C	C
Q476Q	G	G
E474E	A	A
R408Q	G	G
P369S	C	C
R314R	T	T
R202Q	G	G
A165A	C	C
E148Q	C	C
G138G	A	A

Şekil 4.6. (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Ekzon 3; 942C>T (R314R) (H)

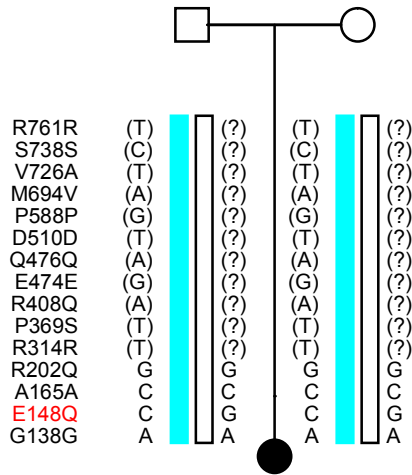
Ekzon 5; 1422G>A (E474E) (H)

1428A>G (Q476Q) (H)

1530T>C (D510D) (H)

Anne geni bilinmiyor, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta N.A.

R761R	T	T
S738S	C	C
V726A	T	T
M694V	A	A
P588P	G	G
D510D	T	T
Q476Q	A	A
E474E	G	G
R408Q	A	A
P369S	T	T
R314R	T	T
R202Q	G	G
A165A	C	C
E148Q	C	C
G138G	A	A

Şekil 4.6. (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Ekzon 3; 942C>T (R314R) (H)

1105C>T (P369S) (H)

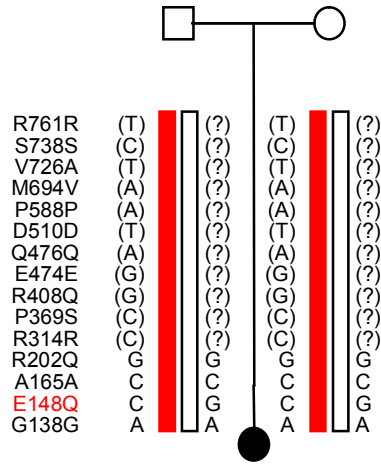
1223G>A (R408Q) (H)

Ekzon 9; 1764A>G (P588P) (H)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta T.A.

R761R	T	T
S738S	C	C
V726A	T	T
M694V	A	A
P588P	A	A
D510D	T	T
Q476Q	A	A
E474E	G	G
R408Q	G	G
P369S	C	C
R314R	C	C
R202Q	G	G
A165A	C	C
E148Q	C	C
G138G	A	A

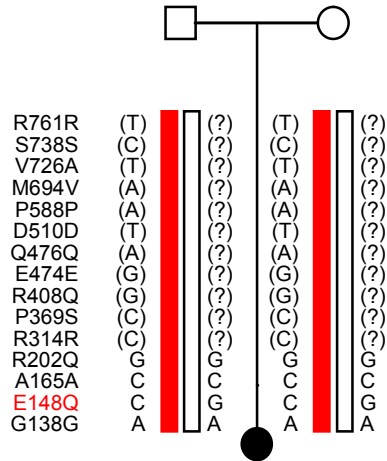
Şekil 4.6. (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta G.F.T.

R761R	T	T
S738S	C	C
V726A	T	T
M694V	A	A
P588P	A	A
D510D	T	T
Q476Q	A	A
E474E	G	G
R408Q	G	G
P369S	C	C
R314R	C	C
R202Q	G	G
A165A	C	C
E148Q	C	C
G138G	A	A

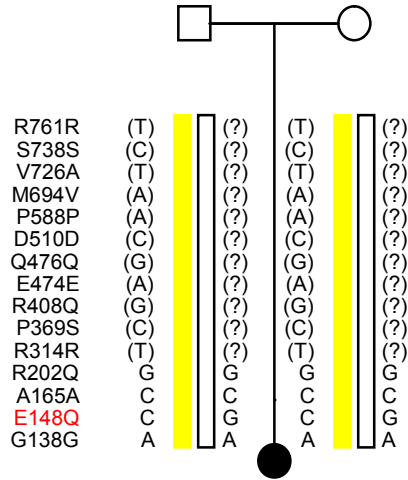
Şekil 4.6. (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta H.B.

R761R	T	T
S738S	C	C
V726A	T	T
M694V	A	A
P588P	A	A
D510D	C	C
Q476Q	G	G
E474E	A	A
R408Q	G	G
P369S	C	C
R314R	T	T
R202Q	G	G
A165A	C	C
E148Q	C	C
G138G	A	A

Şekil 4.6. (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Ekzon 3; 942C>T (R314R) (H)

Ekzon 5; 1422G>A (E474E) (H)

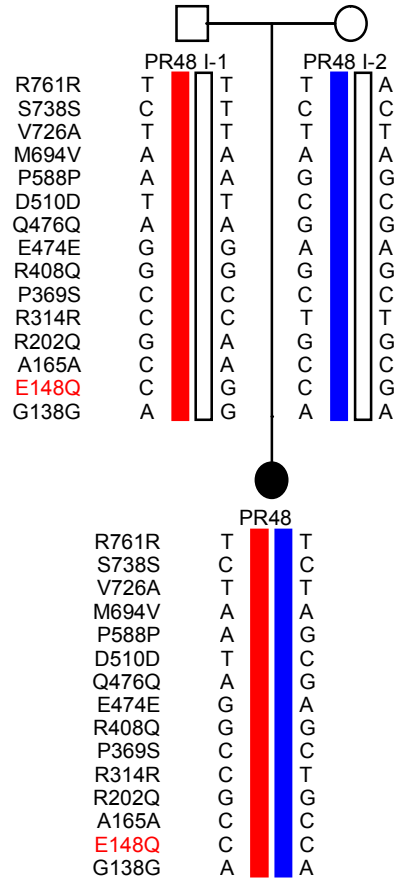
1428A>G (Q476Q) (H)

1530T>C (D510D) (H)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta B.S.A.**Şekil 4.6.** (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Ekzon 3; 942C>T (R314R) (h);

Ekzon 5; 1422G>A (E474E) (h).

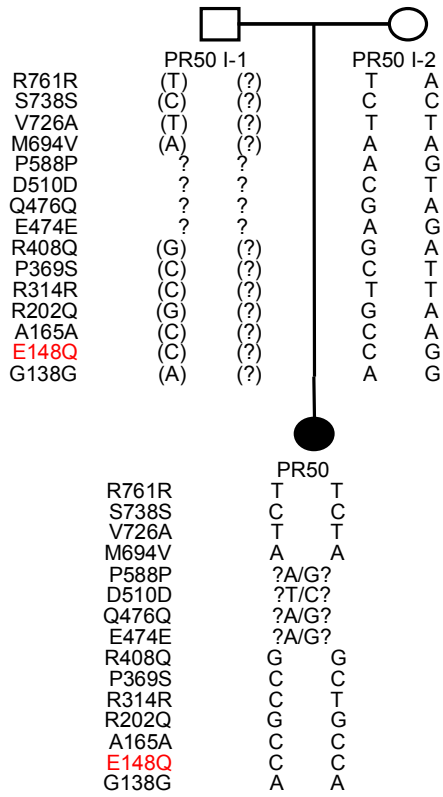
1428A>G (Q476Q) (h)

1530T>C (D510D) (h)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta M.Y.**Şekil 4.6.** (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (p.E148Q) (H)

Ekzon 5; 1422G>A (p.E474E) (h)

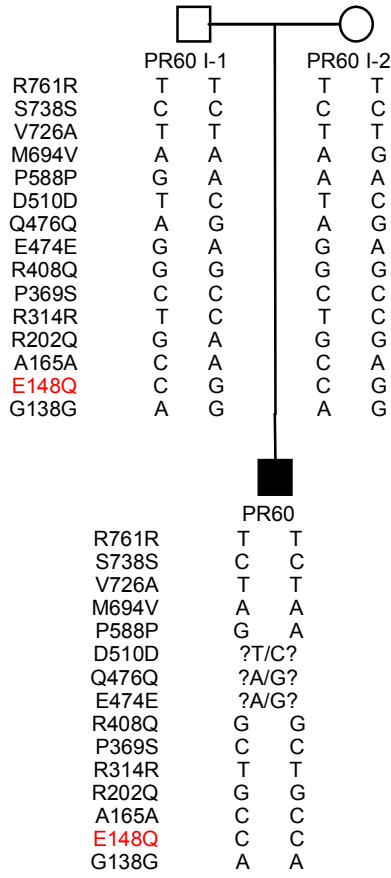
1428A>G (p.Q476Q) (h)

1530T>C (p.D510D) (h)

Ekzon 9; 1764A>G (p.588P) (h)

Anne E148Q heterozigot, baba geni bilinmiyor, çocuk E148Q homozigot.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta M.D.**Şekil 4.6. (devam)** Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (E148Q) (H)

Ekzon 3; 942C>T (R314R) (H)

Ekzon 5; 1422G>A (E474E) (h)

1428A>G (Q476Q) (h)

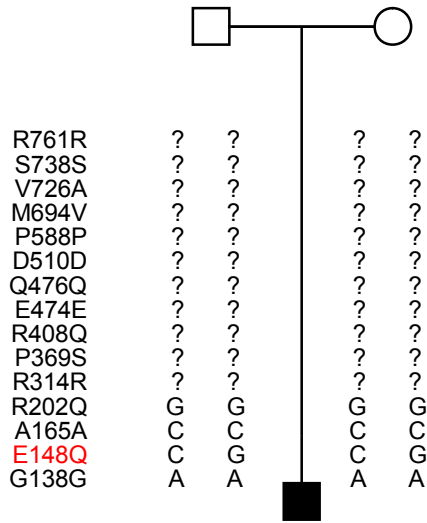
1530T>C (D510D) (h)

Ekzon 9; 1764A>G (588P) (h)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta R.Y.

R761R	T	T
S738S	C	C
V726A	T	T
M694V	A	A
P588P	?A/G?	
D510D	?T/C?	
Q476Q	?A/G?	
E474E	?G/A?	
R408Q	G	G
P369S	C	C
R314R	?C/T?	
R202Q	G	G
A165A	C	C
E148Q	C	C
G138G	A	A

Şekil 4.6. (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (p.E148Q) (H)

Ekzon 3; 942C>T (p.R314R) (h)

Ekzon 5; 1422G>A (p.E474E) (h)

1428A>G (p.Q476Q) (h)

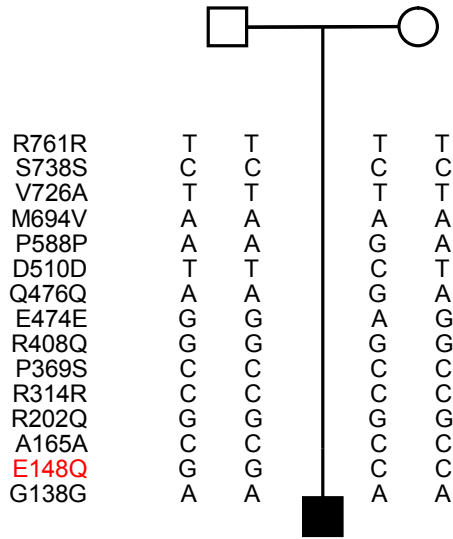
1530T>C (p.D510D) (h)

Ekzon 9; 1764A>G (p.588P) (h)

Anne E148Q heterozigot, baba E148Q heterozigot, çocuk E148Q homozigot.

Otozomal resesif geçiş paternine uygun.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Hasta M.Ö.

R761R	T	T
S738S	C	C
V726A	T	T
M694V	A	A
P588P	A	G
D510D	T	C
Q476Q	A	G
E474E	G	A
R408Q	G	G
P369S	C	C
R314R	C	C
R202Q	G	G
A165A	C	C
E148Q	!!C	C!!
G138G	A	A

Şekil 4.6. (devam) Çalışmada incelenen 18 ailenin genotip şemaları.Hastada bulunan varyantlar:

Ekzon 2; 442G>C (p.E148Q) (H)

Ekzon 5; 1422G>A (p.E474E) (h)

1428A>G (p.Q476Q) (h)

1530T>C (p.D510D) (h)

Ekzon 9; 1764A>G (p.588P) (h)

Anne E148Q homozigot (semptom yok), baba E148Q alleli taşıyor, çocuk E148Q homozigot (semptomatik).

Otozomal resesif geçiş paternine uygun değil.

*H: Homozigot, **h: heterozigot

Tablo 4.11. Haplotip blokları ve hangi renk ile sembolize edildiğinin gösterilmesi. Bu blokları taşımayanlar için herhangi bir renk tayin edilmemiştir.

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	SARI	TURKUAZ
T	T	T	T	T
C	C	C	C	C
T	T	T	T	T
A	A	A	A	A
A	G	G	A	G
T	C	C	C	T
A	G	G	G	A
G	A	A	A	G
G	G	G	G	A
C	C	C	C	T
C	C	T	T	T
G	G	G	G	G
C	C	C	C	C
C	C	C	C	C
A	A	A	A	A

Çalışmadaki kişilerde bulunan E148Q varyantının yanı sıra olası mutasyonlar açısından MEFV geninin bütün ekzonlarına yapılan sekans analizi sonucu mutasyon saptanamayıp bazı dizi varyantları tespit edildi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kişi sayısı ve E148Q dışında saptanan varyant dağılımı.

Saptanan varyantlar	n	%
R314R (c.942C>T)	12	17,4
E474E (c.1428A>G)	15	21,7
Q476Q (c.1428A>G)	15	21,7
D510D (c.1530T>C)	15	21,7
P588P (c.1764G>A)	10	14,5
P369S (c.1105C>T)	1	1,4
R408Q (c.1223G>A)	1	1,4

Hastaların atak sayıları E148Q varyantı dışında saptanan bu varyantlar açısından incelendiğinde hiç AAA atağı tariflemeyen 4 hastamızın 4'ünde R314R, E474E, Q476Q, D510D, 2'sinde P588P varyantı saptanırken >20 atak/yıl olan 6 hastamızın 6'sında E474E, Q476Q, D510D, 3'ünde P588P ve R314R varyantları saptandı.

Remisyona giren hastalar E148Q varyantı dışında bu varyantlar açısından incelendiğinde; kısmi remisyona giren 3 hastamızın 3'ünde de E474E, Q476Q, D510D bulunurken, 2'sinde P588P varyantı 1'inde R314R varyantı mevcuttu. Tam remisyona giren 11 hastamızın 2'sinde hiç varyant gözlenmezken 8'inde E474E, Q476Q, D510D, 7'sinde R314R, 6'sında P588P, 1'inde P369S ve R408Q saptandı. Kısmi remisyona giren 3 hastamızın 2'sinde sadece E474E, Q476Q, D510D, P588P olmakla birlikte tam remisyona giren bir hastamızda da aynı varyantlar mevcuttu. Kısmi remisyona giren bir hastamızdaki mevcut R314R, E474E, Q476Q, D510D varyantları, tam remisyona giren 5 hastamızla aynıydı.

HAS açısından E148Q varyantı dışındaki varyantlar açısından incelendiğinde ise kolşisin tedavi öncesi HAS düşük skora sahip olan 4 hastamızın 4'ünde E474E, Q476Q, D510D, 3'ünde P588P, 2'sinde R314R varyantları saptanırken, HAS orta skoru olan 4 hastamızın 4'ünde E474E, Q476Q, D510D, 3'ünde R314R, 1'inde P588P varyantları saptandı.

5.TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), özellikle Akdeniz kökenli bazı etnik grupları (Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler) etkileyen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (3,12-14). Otozomal resesif kalıtımı olduğu için akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. Akraba evlilikleri tüm kalıtsal hastalıklarda olduğu gibi AAA'da da mutant allellerin bir araya gelme olasılığını arttırmaktadır. Ülkemizde akraba evliliği sıklığı %24-33 olarak bildirilmiştir (14,61,78). Yine çeşitli etnik gruplarda yapılmış çalışmalarda AAA hastalarının anne babaları arasındaki akrabalık ve aile hikayesi incelendiğinde %20-60 arasında pozitiflik saptanmıştır (7,124,125). Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak E148Q homozigot olan 18 hastamızın 5'inde (%27,7) anne-baba arasında akrabalık mevcuttu.

İsmindeki Akdeniz tanımlamasının aksine AAA hastalarının %70'den fazlasının Orta Anadolu ve Doğu Anadolu ile Karadeniz iç kesimlerinden geldiği bildirilmiştir (14). Bunun da nedeni olarak yoğun doğudan batıya göç ve doğu ve güneydoğudaki merkezlerin sıklığının az olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Bizim de hastalarımızın anne ve babaları sorgulandığında sıklık sırasına göre İç Anadolu, Karadeniz, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden geldiği saptanmıştır. Hastalarımızın en sık bu bölgelerden olmasının nedeni olarak merkezimizin İç Anadolu'da bulunup bu bölgelere yakın olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

AAA hastalarının yaklaşık %60'ında klinik bulguların 10 yaşından önce, %90'ında ise 20 yaşından önce ortaya çıktığı bildirilmiştir (14,15). Bizim de bu sonuçla uyumlu olarak AAA kliniği tarifleyen 14 hastamızın 9'unda (%64) şikayetler ilk 10 yaşta orta çıkmıştır. Görüldüğü üzere AAA çocukluk çağı hastalığıdır.

AAA'da klinik tablo kendini sınırlayan tekrarlayıcı karakterde ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterizedir (1,14). Türk toplumunda ve genel olarak tüm toplumlarda karın ağrısı ve ateş en sık görülen bulgu olarak bildirilmiştir (14,61,77). Bizim

çalışmamızda da karın ağrısı (%78,5) ve ateş (%71,4) en sık görülen bulgu olarak tespit edildi ve sıklık oranları Türkiye'den gelen veriler ile uyumlu bulunmuştur (61,77). Bunu sıklık sırasına göre ateş, artralji, göğüs ağrısı ve miyalji takip etti.

Hastalarımızda eklem tutulumu artralji şeklinde olup %57,1'inde saptandı. Mevcut çalışmalarda da belirtildiği gibi bizim hastalarımızda da en sık tutulan eklemler sıklıkla diz, ayakbileği ve elbileği eklemleriydi (83). Türk AAA hastalarında eklem tutulumu %33-55 olarak bildirilmiştir ve de bu oran bizim çalışmamızdaki sonuçla benzerdir (14,61,77,78,81,82). Klinik bulgulara sıklık sırasına göre dördüncü sırada saptanan göğüs ağrısı, hastalarımızın %28,5'unda mevcuttu. Yapılan çalışmalarda Türk toplumundaki AAA hastalarındaki plörezi sıklığı %4,9-31,2 olarak bildirilmiştir ve de bu oran da bizim hastalarımızdaki sıklıkla benzerdir (1,14,61,77, 78).

Yapılan çalışmalarda AAA hastalarında vaskülit görülebildiği belirtilmekte birlikte HSP ile birliktelik %2,7-7 oranında bildirilmektedir (14,54,93). Bizim çalışmamızda da 18 hastamızın 1 tanesinde (%5,5) 3 yaşında HSP geçirdiği öğrenildi.

Yalçinkaya ve arkadaşlarının (126) 2000 yılında yaptıkları çalışmada tanı yaşı $11,9 \pm 9,61$ yıl, tanıda gecikme süresi $5,67 \pm 2,7$ yıl, 2005 yılında Topaloğlu R. ve arkadaşlarının (61) çalışmasında tanı yaşı 8,5 (3,5-16) yıl, tanıda gecikme süresi 2,5 yıl, 2008 yılında Düşünsel ve arkadaşlarının (78) çalışmasında ise tanı yaşı $9,7 \pm 3,7$ yıl tanı gecikme süresi 2 yıl bulundu. Bizim çalışmamızda tanı yaşı ortalaması $8,1 \pm 3,4$ yıl (ortanca değer 7), tanıda gecikme süresi ortanca değeri 1,5 (0-9) yıl saptandı. Görüldüğü üzere tanıda gecikme süresinin kısalması son yıllarda farkındalığın artarak hastalık bulgularının daha iyi tanınmasına ve moleküler genetik alanında olan gelişmelere bağlanmıştır.

Hastalarımızın HAS ortanca değeri 6,5 (4-8) olarak saptandı. M694V homozigot hastalarda hastalığın daha ağır seyrettiği ve hastalık aktivasyon skorunun da yüksek ($8 \pm 1,9$) olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (78). Ülkemizde yapılmış iki çalışmada tüm MEFV mutasyonları açısından bakılan HAS ortalaması $6,1 \pm 1,9$ ve $7,3 \pm 2$ olarak saptanmıştır (77,78). Yine

Ülkemizde yaplm başka bir çalışmada da belli mutasyonlar açısından ayrı ayrı incelenmiş ve M694V homozigot mutasyonlu olguların ortalama ağırlık skorunun 8,25 (4-14), M694V/N heterozigot mutasyonlu olguların ortalama ağırlık skorunu 6,6 (4-7), E148Q/N heterozigot mutasyonlu olguların ağırlık skorunun 5,1 (4-7), E148Q homozigot mutasyonlu tek olgunun ağırlık skoru da 5 olarak saptanmıştır. V726A/N heterozigot mutasyonlu olguların ortalama ağırlık skorunun 4,5 (4-5) olarak saptanıp en düşük değere sahip olduğu bildirilmiştir (117). Yine Gershoni-Baruch ve arkadaşlarının (64) yaptığı çalışmada ise E148Q/M694V vakalarında hastalık skoru $4,8 \pm 1,8$, kompleks/E148Q vakalarında $5,1 \pm 6,5$, M694I/E148Q vakalarında $7,2 \pm 1,8$, homozigot V726A-E148Q vakalarında ise $8,8 \pm 2,5$ olup M694V homozigot olanlarla benzer ($9,3 \pm 2,9$) olduğu bildirilmiştir. Bu değerler E148Q varyantının benign bir polimorfizmden ziyade hastalıkla ilişkili olduğunu dndrmtir. HAS açısından E148Q homozigot hastaları içeren tek geniş çalışma bizim alımamızdır.

Düzenli kolsin kullanımının AAA hastalarının büyük çoğunluğunda atakları azaltmasının yanında atak şiddetini ve süresini azalttığı ve hastalarda büyük çoğunlukla amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir (13). Bizim alımamızda da benzer olarak hastaların AAA atak sayısı, atak şiddeti ve atak süresi açısından kolsin tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı olarak azalma mevcuttu ($p < 0,05$). Hastalarımızda amilodozu düşündürecek tablo yoktu, idrarda protein atılımları negatifti, serum amiloid A düzeyi düşüktü.

AAA; daha çok Yahudi, Ermeni, Arap ve Türk toplumlarını etkileyen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır ve de bu toplumlarda taşıyıcı sıklığı da oldukça yüksektir. AAA taşıyıcılık oranları Kuzey Afrikalı Yahudilerde 1/6-1/7, Iraklı Yahudilerde 1/13, Askenazi Yahudilerinde 1/11, Askenazi olmayan Yahudilerde 1/5-1/7, Ermenilerde 1/6, Türklerde ise 1/5 olarak bildirilmektedir (30). Etnik grup ve ülkelere göre AAA mutasyonları farklılık göstermektedir (Tablo 5.1) (6).

Tablo 5.1. Etnik grup ve ülkelere göre sık görülen AAA mutasyonları (6).

İsrail
Kuzey Afrikalı Yahudiler; M694V, E148Q
İraklı Yahudiler; V726A, p.M694V, p.E148Q, p.M680I
Askenazi Yahudileri; E148Q, p.V726A
Orta Doğu
Araplar; V726A, p.M680I, p.M694V, p.M694I, p.E148Q
Türkiye
Türkler; M694V, p.M680I, p.V726A, p.E148Q
Ermenistan
Ermeniler; M694V, p.M680I, p.V726A, p.E148Q
Japonya
Japonlar; M694I, L110P, E148Q, R761H, E84

Görüldüğü üzere E148Q varyasyonu, Türk toplumunda en sık görülen 4 mutasyondan biridir. E148Q varyasyonu, MEFV geni ekzon 2’de glutamik asit yerine glutamin geçmesiyle oluşmaktadır. AAA hastalığından sorumlu mutasyon olduğu, hastalık yapmakla birlikte penetransının diğer MEFV mutasyonlarına göre daha düşük olduğu, inflamasyonu arttırıcı etkisi olup ancak diğer MEFV genleri mevcudiyetinde AAA kliniği ve amiloidoza yol açtığı ve de hastalık nedeni olmayıp popülasyonda görülen polimorfizmden sorumlu olduğuna dair farklı görüşler mevcuttur. Bu konuda yapılmış oldukça farklı çalışmalar olup henüz tam bir netliğe ulaşamamıştır. Yeni 2012 yılında Shinar ve arkadaşlarının (127) yazısında “infervers” veri tabanındaki MEFV gen mutasyonlarında bu durum açıkça belirtilmektedir (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. AAA genetik tanısında dizi varyantlarının taranması ve yorumlanmasındaki öneriler (127).

Hastalık	Gen	Dizi varyantları	Ekzon									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AAA	MEFV	Tarama*		X	X		X					X
		Kategori†		E148Q	P369S		F479L				I591T	M680I
				E167D	R408Q							M694V
				T267I								M694I
				R202Q								V726A
												A744S
												R761H
												I692del
												K695R

*Asgari şartlarda taranması gereken ekzonlar

†Kırmızı renkli yazı; Patojenik dizi varyantları olup taranması önerilir.

Mavi renkli yazı; Nadir patojenik dizi varyantları, taranması tavsiye edilir.

Mor renkli yazı; Önemi belirsiz dizi varyantı

Yeşil renkli yazı: Rapor gerektirmeyen yaygın tek nükleotid polimorfizmi (SNP)

Askenazi Yahudilerinde genel popülasyonda E148Q gen sıklığının yüksek (1:11) saptanıp, AAA hasta grubunda ise 1 kişide E148Q homozigotluğu saptanması bu genin düşük penetransa sahip olduğu ya da tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile birlikte olup hastalıktan sorumlu olmadığını düşündürmüştür (58). E148Q geninin düşük penetransa sahip olduğunu konusunda yapılan çalışmalardan en geniş olanı İsrail’de yapılmıştır (30). Burada yaşayan Yahudiler ve Müslüman grup arasında 146 AAA tanılı hasta ve 1173 kontrol sağlıklı grup çalışmaya alınmış, en sık görülen mutasyonlar olan M694V, V726A, E148Q, M680I sıklığı araştırılmıştır. Sonuç olarak AAA grubu Yahudilerde E148Q allel sıklığı %7,3, Müslümanlarda %14 genel popülasyonda %10,6, M694V allel sıklığı ise Yahudilerde %80,6, Müslümanlarda %14,7 genel popülasyonda %48,6 saptanmıştır. Kontrol sağlıklı grupta ise E148Q allel sıklığı Yahudilerde %6,8, Müslümanlarda %6,5, genel popülasyonda %6,7 olarak, M694V allel sıklığı ise Yahudilerde %1,92, Müslümanlarda %0,3 genel olarak %1,49 olarak bulunmuş ve sonuç olarak E148Q varyantının düşük penetransa sahip olduğu bildirilmiştir. Yine Stofman ve arkadaşlarının (59) Yahudi AAA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grupta MEFV gen sıklığı açısından yaptığı

çalışmada AAA grubunda M694V allel sıklığı %84,4, E148Q allel sıklığı %6,6, sağlıklı kontrol grupta ise M694V allel sıklığı %29, E148Q allel sıklığı %53 olarak saptayarak E148Q varyantının polimorfizm olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada kontrol sağlıklı grupta olup şikayeti olmayan 6 kişinin MEFV gen incelemesinde 2 kişide E148Q varyantı homozigot, 4 kişide de E148Q varyantında kompozit heterozigotluk saptanmış, AAA grubunda ise E148Q homozigotluğu saptanmamıştır. Yine Dimitri ve arkadaşlarının (60) Fransa'daki Sefardik Yahudi AAA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grupta yapılan çalışmada E148Q allel sıklığı incelenmiş AAA grubunda %3,6 sağlıklı kontrol grupta ise %3,7 olarak bulunarak E148Q varyantının polimorfizm olduğunu bildirmişlerdir. Eldad ve arkadaşlarının (58) İsrail'deki Yahudilerde yaptığı çalışmada E148Q allel sıklığı kontrol grupta %6,4, AAA grubunda %7,8 bulunarak her iki grup arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunamamış ve E148Q varyantının polimorfizm olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada yapılan aile taramalarında 4 kişide E148Q homozigotluğu saptanmakla birlikte bu kişilerin asemptomatik olduğu görülmüştür. Türkiye'de ise Yılmaz ve arkadaşlarının (3) yaptığı çalışmada da AAA grubunda M694V allel sıklığı %51,5, E148Q allel sıklığı %3,5 sağlıklı kontrol grupta ise M694V allel sıklığı %3, E148Q allel sıklığı %12 olarak saptanmıştır.

E148Q geni için kendisinin direkt olarak AAA neden olmayıp nonspesifik olarak inflamatuvar yanıtı arttırdığı, diğer MEFV mutasyonları ile birlikte olursa (M694V,V726A) ancak AAA kliniği ortaya çıkarabileceği ve amiloidoza yol açacağı yönünde bildirilen çalışmalar da mevcuttur (57,64). Buna örnek olarak E148Q allel sıklığı sağlıklı popülasyonda Hindistan'da %21, Çinlilerde %15, İngilizlerde %0 olarak bildirilmekle birlikte Booth ve arkadaşlarının (128) yaptığı çalışmada İnflamatuvar artrit ve amiloidozu olan 25 İngiliz hastada 3 E148Q alleli (heterozigot), 5 Hindistanlı hastada da 7 E148Q alleli (3 homozigot) saptanmış. Yine artralji, miyalji, döküntü, göğüs ağrısı, plörezi ile birlikte olan karakterize edilemeyen tekrarlayan ateş sendromu olan 7 Beyaz İngiliz'in 1'inde E148Q homozigotluğu, 4 tanesinde de heterozigotluğu saptanmış, 152 kontrol sağlıklı grupta ise E148Q alleleline

rastlanmamış ve böylece E148Q varyantının nonspesifik olarak inflamatuvar yanıtı arttırdığı bildirilmiştir. Amiloidoz gelişimi açısından ise genel olarak bilinen E148Q allelinin diğer MEFV mutasyonları olmadan amiloidoza yol açamayacağı görüşüyle çelişen bir çalışma da 2012 yılında Japonya'dan bildirilmiştir (129). Bu çalışmada AAA'ya sekonder gelişen 5 amiloidoz vakasının MEFV geni incelemesinde 3 tanesinde E148Q kompleks heterozigot, 1 tanesinde ise E148Q homozigotluğu saptanmıştır (129). Öte yandan yapılan çalışmalarda AAA'ya sekonder amiloidoz gelişimi ve mevcut AAA kliniğinin belirlenmesinde sadece mevcut MEFV genotiplerinin rolü olmayıp bazı çevresel faktörler ve modifiye edici genlerin de etkin olduğu belirtilmiştir (102-106). Bu MEFV dışı modifiye edici genler olarak; Serum amyloid-associated (SAA)1, SAA2, Toll Like Receptor 2 (TLR2) ve Major Histocompatibility complex class 1 chain related gen A (MICA) bildirilmiştir. Fransa'da yapılmış bir çalışmada hem M694V homozigot mutasyonu hem de SAA1 α/α genini taşıyan 11 hastanın hepsinde amiloidoz görülürken, M694V geni ile birlikte diğer SSA1 genotiplerini taşıyan 27 hastanın ancak 11'inde (%40,7) amiloidoz görülmüştür (130). M694V dışındaki MEFV genleri için incelendiğinde de yine SAA1 α/α geni ile birlikte olan 25 hastanın 11'inde (%44) amiloidoz görülürken, SAA1'in diğer genotiplerini taşıyan 69 hastanın 12'sinde (%17,4) amiloidoz görülmüş. Böylece MEFV dışı genlerden SAA1 α/α geni birlikte olmanın amiloidoz gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir. Yine M694V homozigot olup MICA A9 alleleline sahip olanlarda hastalığın daha erken yaşta başladığı ve klinik olarak da ağır olmaya eğilimli olduğu, A4 alleleline sahip olanlarda ise atak sıklığının daha az olduğu yani koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (131).

Benzer şekilde E148Q allelini taşıyan hastaların yaklaşık olarak yarısının (%50) semptomatik, diğer yarısının asemptomatik olmasının nedeni olarak da bazı genetik faktörler ve çevresel etkenlerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (63). Dimitri ve arkadaşlarının E148Q allelini taşıyan aileler üzerinde yaptığı inceleme sonucunda 2 ailenin birisinde M694V/E148Q alleleline sahip baba ve çocuktan, babanın asemptomatik olduğu, çocuğun ise AAA kliniği gösterdiği görülmüş (132). Diğer ailede de yine M694V/E148Q

allelina sahip 2 kardeşten birinin asemptomatik olup diğerinde ise AAA kliniği olduğu görülmüş ve de intrafamilial segragasyon farklılığından bahsedilmiştir.

E148Q varyantının polimorfizm olduğunu ve non spesifik olarak inflamatuvar cevabı arttırıcı etkisi olduğunu öne sürenlerin yanı sıra hastalıktan sorumlu olabileceğini düşündüren gruplar da vardır. İlk kez 1998 yılında Bernard ve arkadaşları (62) AAA tanılı hastaların %24'ünde, kontrol sağlıklı popülasyonun da %2,3'ünde E148Q varyasyonu saptayarak bu iki değer arasındaki farkın istatistik olarak anlamlı ($p<0,0001$) bulunması sonucu E148Q varyantını hastalık nedeni mutasyon olarak yorumlamışlardır. Kastner ve arkadaşları (55) etnik kökenleri farklı (Askenazi ve non Askenazi Yahudileri, Ermeni, İtalyan, Arap) AAA tanısı konmuş hastalarda V726A'dan (%31) sonra en sık görülen mutasyon E148Q (%24) olduğu ve bu E148Q allelini tek taraflı taşıyanlarda da AAA kliniği saptandığı ve kolşisin tedavisine dramatik yanıt verdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada AAA hastalarının 4 tanesinde E148Q ve V726A allelleri aynı kromozomda tespit edilmiş (kompleks) ve de bunların kliniğinin E148Q allelini tek tarafta taşıyanlarla benzer olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada saptanan 2 amiloidozlu hastanın 1'inde gen saptanamayıp diğerinde M694V/E148Q saptandığı belirtilmiştir. Konstantopoulos ve arkadaşları (133) tarafından Yunanistan'da yapılan bir çalışmada ise 60 AAA tanısı almış (30'u kesin, 30'u muhtemel AAA) hasta incelendiğinde 21'inde E148Q alleline rastlanmış, 1'inde E148Q homozigot, diğerlerinde compound heterozigot şeklinde olduğu görülmüş. Yine aynı çalışmada bakılan 165 sağlıklı kontrolde ise E148Q homozigotluğu saptanmayıp 3 kişide heterozigotluk saptanmış, yapılan istatistik incelemede de bu 2 grup arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,0001$). Türkiye'den Topaloğlu R. ve arkadaşlarının (61) çalışmasında 26 E148Q homozigot, 10 E148Q compound heterozigot, 8 E148Q kompleks allele sahip AAA tanılı hastada yaptıkları çalışmada E148Q homozigot hastalarla diğer hastaları karşılaştırdıklarında ateş, karın ağrısı, plörezi, artralji/artrit ve miyalji gibi klinik tablonun compound ve kompleks heterozigot hastalarda daha sık görülmekle birlikte aralarında anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiş. 26 homozigot hastanın 4 tanesi hariç hepsinde tipik AAA ataklarının olduğu, bu

ataklarda akut faz reaktanlarının yükselip atak sonrası normal sınırlara düştüğünü ve kolşisin tedavisine çok iyi yanıt verdikleri bildirilmiş. E148Q homozigot varyanta sahip hastaların heterojen bir klinik tablo sergilediklerini, çoğunun semptomatik olup kolşisin tedavisi gerektirdiğini belirtmişlerdir. Bu atağı olmayan 4 hasta için de fenotip 3 olabileceği bildirilmiştir. Bizim de 18 hastanın 4 tanesinde tanı anında ve takipler sırasında hiç atak görülmedi ve de bunlar da fenotip 3 olabilir diye düşünüldü. Geri kalan AAA kliniği olan 14 hastamız kolşisin tedavisine iyi yanıt verdiler ve 11'inde (%78,5) takipte hiç atak görülmedi (tam remisyon), 3'ünde (%21,4) ise atak sayısında %50'den fazla azalma (kısmi remisyon) mevcuttu. Bu sonuç yine Topaloğlu R. ve arkadaşlarının (61) tam remisyon (%72,7) oranıyla benzerlik göstermekle birlikte AAA hastalarında kolşisin tedavisiyle %65 tam remisyon, %30 parsiyel remisyon sağlandığı da bildirilmiştir (67).

Hastalarımızın MEFV geninin tüm ekzonları E148Q varyantına eşlik eden olası mutasyonlar açısından tarandı. Sonuçta haplotip analizinde de belirtildiği üzere R314R, P369S, R408Q, E474E, Q476Q, D510D, P588P varyantları saptandı. R314R, E474E, Q476Q, D510D, P588P varyantları için yayılan çalışmalarda ve "1000 genomes" projesi olarak bilinen 5 farklı kıtadaki 1000 kişi üzerinden yapılan çalışmada bu varyantların minor allel frekansı (MAF) >0,01 olduğu için bunların polimorfizm olduğu bildirilmiştir (134,135). Yine en son güncellenen "infevers" veri tabanında AAA hastalığı ile ilgili semptomlar açısından asemptomatik, ilişkili fenotipin ise bilinmediği belirtilmektedir (49). Bizim AAA kliniği olmayan 4 hastamız ve AAA kliniği olan 14 hastamızda da bu varyantlar değişik oranlarda mevcuttu. Atak sıklığı, HAS ve hastalık remisyonu açısından da bu varyantlar arasında bir farklılık saptanmadı.

P369S ve R408Q varyantlarının AAA kliniği açısından belirsizliği olduğu, birkaç literatürde AAA'da ve AAA benzeri klinik durumlarda rol oynadığı bildirilmiştir (136,137). Ryan ve arkadaşlarının (138) çalışmasında da P369S ve R408Q varyantlarının atipik prezantasyon gösterdiklerini ve de kolşisine de yanıt vermediklerini bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalardaki kontrol sağlıklı toplum taramalarında da allel sıklıkları Amerika ve Kafkas

toplumunda %1,3, Japon halkında ise %5 olarak bildirilerek bu varyantların polimorfizm olduğu belirtilmiştir (136,139). “1000 genomes” projesinde de bu iki varyant için polimorfizm olduğu bildirilmiştir (134). En son güncellenen “infevers” veri tabanına bakıldığında ise R408Q varyantı için AAA ile ilişkili semptomların ve fenotipin bilinmediği, P369S için ise hastalık ile ilişkili bulgular açısından semptomatik, ilişkili fenotipin ise bilinmediği belirtilmektedir (49). R408Q-P369S, R408Q-P369S-E148Q durumlarında ise hastalık ile ilişkili bulgular açısından semptomatik olduğu, AAA kriterleri ile birlikte fenotipten sorumlu olduğu bildirilmiştir (49). Bizim de tipik AAA kliniği olan 1 hastamızda bu kompleks yapı (R408Q-P369S-E148Q/R408Q-P369S-E148Q) mevcuttu. Kolşisin tedavisi sonrası bu hastamızda tam remisyona ulaşıldı.

Türkiye’de daha önce sağlıklı toplumda E148Q allel sıklığı %12 olarak bildirilmekle birlikte bizim çalışmamızdaki sekans dizi analizi sonucu bu oran %6,5 saptandı. E148Q varyantının sağlıklı populasyonda yüksek oranda olup ayrıca E148Q homozigot ebeveynlerin ve E148Q homozigot 4 çocuk asemptomatik bulunmuştur. Bir hastamız dışında tüm hastalarımızda otozomal resesif kalıtım modeline uygun geçiş görüldü. Bu kalıtıma uymayan hastamızda uniparental disomi (UPD) düşünüldü ve bu nedenle anne baba ve çocuğa çip analizi yapıldı. Uygulanan çip analizinin sonucu UPD ile uyumlu bulunmadı. Ancak başka etkenler, örneğin allelik delesyon, promoter bölge mutasyonları veya epigenetik faktörler hastanın fenotipini açıklamak adına aydınlatılması gereken noktalardır. Söz konusu mekanizmaların etkisini araştırmak amacı ile ileri genetik analizler yapılmalıdır.

Ancak bu varyantı taşıyan hastalarımızın %78’inin (n:14) semptomatik olması, kolşisin tedavisine yanıt vermesi ve sekans dizi analizinde bu klinikten sorumlu olabilecek yeni bir varyant bulunamaması, bir hastamız dışında tüm hastalarımızın otozomal resesif kalıtıma uygunluk göstermesi ile E148Q varyantının hastalıkla ilişkili olabileceği hipotezi dışlanamamıştır.

6. SONUÇLAR

1. E148Q homozigot olan 18 hasta incelendi.
2. Hastalarımızın 8'i erkek (%44), 10'u kız (%56) idi. Erkek/kız oranı: 0,8 saptandı.
3. Hastalarımızın 5'inde (%27,7) eşlik eden başka bir hastalık hikayesi (2'sinde JİA, diğerlerinde iBH, Gluten Enteropatisi ve HSP) mevcuttu.
4. Hastalarımızın 5'inin (%27,7) anne baba arasında akrabalık mevcuttu.
5. Hastalarımızın 7'sinde (%38,8) AAA tanısı almış kişi veya kişiler mevcuttu.
6. Hastaların anne ve babalarının memleketleri incelendiğinde 14 kişinin (%39) İç Anadolu, 12 kişinin (%33,3) Karadeniz, 8 kişinin (%22,2) Doğu Anadolu Bölgesi, 2 kişinin de (%5,5) Güneydoğu Anadolu Bölgesi olduğu saptandı.
7. Hastalarımızın ilk şikayet başlangıç yaşı ortalaması $5 \pm 3,7$ yıl (ortanca değeri 5), tanı alma yaşı ortalaması $8,1 \pm 3,4$ yıl (ortanca değeri 7), şikayet başlangıcı-tanı alma yaşı arasındaki sürenin ortalaması $2,7 \pm 2,7$ yıl (ortanca değeri 1,5) saptandı.
8. Klinik başlangıç yaşı, tanı yaşı, klinik başlangıcı-tanı yaşı arasında geçen süre bakımından her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).
9. Hastalarımızın 9'unda (%64,2) klinik başlama yaşı ≤ 5 yaş arasındaydı.
10. Hastalarımızın 11'ine (%61) AAA tanısı >6 yaşında konulduğu saptandı. 0-6 yaşta AAA klinik şikayeti olan 11 hasta olmasına rağmen ancak 6'sına (%55) bu yaş grubunda tanı konulmuştur.
11. Hastalarımızın klinik bulguları incelendiğinde en sık karın ağrısı (%78,5), ateş (%71,4) olup takibinde artralji (%57,1), göğüs ağrısı (%28,5) ve miyalji (%7,1) görüldü.
12. Şikayet başlama yaş gruplarına göre klinik bulgular incelendiğinde en sık ≤ 5 yaş grubunda ateş, karın ağrısı (%78), >5 yaş üzerinde karın ağrısı, artralji (%80) gözlemlendi.

13. Şikayet başlama yaş grupları arasında ve tanı konma yaşları arasında klinik semptomlar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
14. Kolşisin tedavisi öncesi, şikayet başlama yaş grupları arasında ve tanı konma yaş grupları arasında yıllık atak sayısı ve atak süresi bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
15. Kolşisin tedavisi sonrası, tedavi öncesine göre yıllık atak sayısı, atak anındaki gün sayısı ve HAS'da anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$).
16. Kolşisin tedavisi öncesi atak tarifleyen 14 hastamızın 11'inde (%78,5) tam remisyon, 3 hastamızda (%21,5) kısmi remisyon elde edildi, tedaviye yanıtız hasta yoktu.
17. Tedaviye kısmi yanıt veren 3 hastamızın 2'sinde (%66,7) eşlik eden hastalık (İBH, Sistemik JİA) hikayesi mevcuttu.
18. 100 sağlıklı kontrol grupta E148Q allel sıklığı %6,5 olarak saptandı.
19. MEFV genine bakılamayan 2 ebeveyn dışında; hastalarımız, anne ve babasıyla birlikte incelenen kalıtım modelinde E148Q alleli otozomal resesif geçiş gösterdi (bir hastamız hariç). Bu kalıtıma uymayan hastamızın annesinin de tıpkı çocuk gibi E148Q homozigot iken, babada E148Q varyantı olmadığı saptandı. Bu durumda çocuktaki iki alelin de anneden geçtiğini düşünölmekle birlikte (Uniparental Dizomi=UPD), anne ve babaya Affymetrix geneChip 250K SNIP Array ile yapılan genotipleme sonucu UPD ekarte edildi.
20. Çalışmamızda tespit edilen varyantlar (R314R, P369S, R408Q, E474E, Q476Q, D510D, P588P) açısından tam remisyon/ kısmi remisyona girenler, HAS orta/ düşük olanlar, AAA atak geçirmeyen/ >20 atak/yıl geçirenler arasında fark saptanmadı
21. E148Q dışında çalışmamızda saptanan varyantlar (R314R, P369S, R408Q, E474E, Q476Q, D510D, P588P) "1000 genomes" projesine göre polimorfizm olarak bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Chetrit BE, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998; 351: 659-664.
2. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep* 2010; 37: 93-98.
3. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, ve ark. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 553-555.
4. French FMF consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *Nat Genet* 1997; 17(1): 25-31.
5. International FMF consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90(4): 797-807.
6. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 61(10): 1447-1453.
7. Jarjour RA. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep* 2010; 37(1): 1-5.
8. Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clin Chem* 2003; 49(11): 1781-1782.
9. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian A, Krasnov M, ve ark. Familial Mediterranean Fever: Effect of Genotype and Ethnicity on Inflammatory Attacks and Amyloidosis. *Pediatrics* 2000; 105 (5): e 70.
10. Mansour I, Delague V, Cazeneuve C, Dode C, Chouery E, Pecheux C, ve ark. Familial Mediterranean fever in Lebanon: mutation spectrum, evidence for cases in Maronites, Greek orthodoxes, Greek catholics,

- Syriacs and Chiites and for an association between amyloidosis and M694V and M694I mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(1): 51-5.
11. Grateau G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Curr Opin in Rheum* 2000; 12(1): 61-64.
 12. Kastner DL, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow J, Dean M, Hampsch K, ve ark. Familial Mediterranean fever: a 90 markers exclusion map and evidence for linkage to chromosome 17. *Cytogenet Cell Genet* 1991; 58: 2115.
 13. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972; 287(25): 1302.
 14. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, ve ark. Turkish FMF study group. Familial Mediterranean Fever in Turkey: results of a nationwide study. *Medicine* 2005; 84(1): 1-11.
 15. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the litterature. *Am J Med* 1967; 43(2): 227-253.
 16. Arisoy 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; 168-172.
 17. Janeway TC, Mosenthal HO. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomitting, with a study of nitrogen methabolism. *Trans Assoc Am Phys* 1908; 23: 504-518.
 18. Siegal S. Bening paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 23: 1-21.
 19. Reimann HA. Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc* 1948; 136(4): 239-244.
 20. Mamou H. La Maladie Periodique. L'Expansion Scientifique Française. Paris, 1956.

21. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med* 1958; 102(1): 50-71
22. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tip Cem Mec* 1946; No:12.
23. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ, ve ark. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1999; 64(4): 949-962.
24. Aldea A, Calafell F, Arostegui JI, Lao O, Rius J, Plaza S, ve ark. The west side story: MEFV haplotype in Spanish FMF patients and controls, and evidence of high LD and a recombination“hot-spot” at the MEFV locus. *Hum Mutat* 2004; 23(4): 399.
25. Domingo C, Touitou I, Bayou A, Ozen S, Notarnicola C, Dewalle M, et al. Familial Mediterranean fever in the ‘Chuetas’ of Mallorca: a question of Jewish origin or genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 2000; 8(4): 242-246.
26. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 2003; 11(1): 50-56.
27. Livneh A, Aksentijevich I, Langevitz P, Torosyan Y, G-Shoham N, Shinar Y, ve ark. A single mutated MEFV allele in Israeli patients suffering from familial Mediterranean fever and Behcet’s disease (FMF-BD). *Eur J Hum Genet* 2001; 9(3): 191-196.
28. Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quéllec AL, Picco P, ve ark. MEFV mutations in Behcet’s disease. *Hum Mutat* 2000; 16(3): 271-272.
29. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, ve ark. The Infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat* 2008; 29(6): 803-808.

30. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(8); 634-637.
31. Özen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, ve ark. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25(12): 2445-2449.
32. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, ve ark. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95: 3223-3231.
33. Diaz A, Hu C, Kastner DL, Schaner P, Reginato AM, Richards N, Gumucio DL. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50: 3679-3689.
34. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, Eisenberg S, Bar-Gil-Shitrit A, Stepensky P, ve ark. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood* 2000; 96: 727-731.
35. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematology* 2009; 146(5), 467-478.
36. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, ve ark. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276(429, 39320-39329.

37. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 β . *Molecular Cell* 2002; 10(2): 417-426.
38. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004; 20(3): 319-325.
39. Burckstummer T, Baumann C, Bluml S, Dixit E, Durnberger G, Jahn H, et al. An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome. *Nat Immunol* 2009; 10(3): 266-272.
40. Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature* 2009; 458(7237): 514-518.
41. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, Kastner DL. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(26): 9982-9987.
42. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 β processing. *Cell Death Differ* 2007; 14(8): 1457-1466.
43. Seshadri S, Duncan MD, Hart JM, Gavrilin MA, Wewers MD. Pyrin levels in human monocytes and monocyte-derived macrophages regulate IL-1 β processing and release. *J Immunology* 2007; 179(2): 1274-1281.
44. Yu JW, Fernandes-Alnemri T, Datta P, Wu J, Juliana C, Solorzano L, McCormick, et al. Pyrin activates the ASC pyroptosome in response to

- engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Molecular Cell* 2007; 28(2): 214-227.
45. Shohat M, Livneh A, Zemer D, Pras M, Sohar E. Twin studies in familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1992; 44(2): 179-182.
 46. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, ve ark. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989; 34(2): 168-172.
 47. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1995; 57(3): 455-457.
 48. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(3): 183-195.
 49. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/>
 50. Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The Population Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Meta-Analysis Study. *Ann Human Genet* 2008; 72(6): 752-761.
 51. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean Fever: Clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999; 103(5): e70.
 52. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: Molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet* 1998; 7(10): 1581-1588.
 53. Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, ve ark. The infervers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Human Mutat* 2008; 29(6): 803-808.

54. Tekin M, Yalcinkaya F, Tumer N, Akar N, Misirlioglu M, Cakar N. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr* 2000; 89(2): 177-182.
55. Samuels J, Aksentijevich I, Torlsyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial Mediterrenean 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(4): 268-297.
56. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Cattan D, Bernot A, ve ark. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 1998; 6(1): 95-97.
57. Zaks N, Shinar Y, Padeh S, Lidar M, Mor A, Tokov I, ve ark. Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2003; 5(8): 585-588.
58. Eldad B-C, Israela L, Esther M, Cecile D, Dvorah A. The E148Q Mutation in the MEFV Gene: Is It a Disease-Causing Mutation or a Sequence Variant? *Hum Mutat* 2000; 15(4): 385-386.
59. Stoffman N, Magal N, Shohat T, Lotan R, Koman S, Oron A, et al. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8(4): 307-310.
60. Tchernitchko D, Legendre M, Cazeneuve C, Delahaye A, Niel F, Amselem S. The E148Q MEFV allele is not implicated in the development of familial Mediterranean fever. *Hum Mutat* 2003; 22(4): 339-340.
61. Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Besbas N, Bakkaloglu A. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(5): 750-752.

62. Bernot A, da Silva C, Petit JL, Cruaud C, Caloustian C, Castet V, ve ark. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF) *Hum Molec Genet* 1998; 7(8): 1317-1325.
63. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9 (7): 473-483.
64. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(2): 145-149.
65. Tamir N, Langevitz P, Zemer D, Pras E, Shinar Y, Padeh S, ve ark. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet* 1999; 87(1): 30-35.
66. Onen F. Familial mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2006; 26 (6): 489-496.
67. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (9): 853-859.
68. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean Fever (FMF) and renal AA amyloidosis phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003; 16(3): 431-434.
69. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53(6): 453-462.
70. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996; 155(7): 540-544.
71. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 2003; 11(1): 50-56.

72. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Yamazaki K, Agematsu K, Matsuda M, ve ark. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol* 2009; 36(8): 1671-1676.
73. Fragouli E, Eliopoulos E, Petraki E, Sidiropoulos P, Aksentijevich I, Galanakis E, ve ark. Familial Mediterranean fever in Crete: a genetic and structural biological approach in a population of 'intermediate risk'. *Clin Genet* 2008; 73(2): 152-159.
74. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, ve ark. The changing face of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26(3): 612-627.
75. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of Familial Mediterranean Fever. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(12): 2594-2604.
76. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, ve ark. Familial Mediterranean fever: A review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009; 76(3): 227-233
77. Yilmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Sahin S. Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children. *J Paediatrics Child Health* 2009; 45(11): 641-645.
78. Ruhan Dusunsel R, Dursun I, Gunduz Z, Poyrazoglu MH, Gurgoze MK, Dundar M. Genotype – phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int* 2008; 50(2): 208-212.
79. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, ve ark. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int* 2005; 25(6): 442-446.
80. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of FMF. *Q J Med* 1997; 90(10): 643-647.

81. Ozer FL, Kaplaman A, Zileli S. Familial mediterranean fever in Turkey report of twenty cases. *Am J Med* 1971; 50(3): 336-339.
82. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, Fenech F. FMF in Araps. A study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986; 60(233): 837-847.
83. Bhat A, Naguwa SM, Gershwin E. Genetics and New Treatment Modalities for Mediterranean Fever. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110: 201-208.
84. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of FMF. *Semin Arth Rheum* 1992; 22(3): 139-150.
85. Uthman I, Hajj-Ali RA, Arayssi T, Masri AF, Nasr F. Arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2001; 20(4): 145-148.
86. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The Musculoskeletal Manifestations of Familial Mediterranean Fever in Children Genetically Diagnosed With the Disease. *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44(6): 1416-1419.
87. Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, Cakar N, Koçak H. FMF and Acute Rheumatic Fever: A Pathogenetic Relationship? *Clin Rheumatol* 1999; 18(6): 446-449.
88. Orbach H, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever a review and update. *Minerva Med* 2001; 92(6): 421-430.
89. Majeed HA, Al-Koudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30(2): 138-143.
90. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21(9): 1708-1709.

91. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int* 2000; 16(1-2): 72-74.
92. Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet* 2000; 355(9201): 378-379.
93. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, ve ark. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24(2): 323-327.
94. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, ve ark. Polyarteritis nodosa in patients with familial Mediterranean fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(4): 281-287.
95. Ben-Chetrit E, Yazici H. Thoughts on the proposed links between Behcet's disease and familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(4): 1-2.
96. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(5): 286-295.
97. Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Akar N, Tumer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *QJM* 2000; 93(10): 681-684.
98. Saatci Ü, Özen S, Özdemir S, Bakaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, ve ark. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156(8): 619-623.
99. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, ve ark. Identification of MEFV independent modifying genetic factors for FMF. *Am J Hum Genet* 2000; 67(5): 1136-1143.

100. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, ve ark. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with FMF. *J Rheumatol* 2000; 27(7): 1703-1707.
101. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, ve ark. Phenotype-genotype correlation in FMF: Evidence for an association between M694V and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7(3): 287-292.
102. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SSA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4): 1149-1155.
103. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, ve ark. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial Mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol* 2004; 31(6): 1139-1142.
104. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, ve ark. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000; 67(5): 1136-1143.
105. Ozen S, Berdeli A, Turel B, Kutlay S, Yalçincaya F, Arici M, ve ark. Arg753Gln TLR-2 polymorphism in familial Mediterranean fever: linking the environment to the phenotype in a monogenic inflammatory disease. *J Rheumatol* 2006; 33(12): 2498-2500.
106. Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, ve ark. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1): 163-169.
107. Yalçinkaya F, Akar N, Mısırlıoğlu M. Familial Mediterranean fever-amiloidosis and the Val726 Ala mutation. *N Engl J Med* 1998; 338(14): 993-994.

108. Örün E, Yalçinkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı Ve Amiloidoz Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi | Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003; 12(1): 1-7.
109. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases. Türk Pediatri Arşivi 2006; 41: 9-17.
110. Pras M, Kastner DL. Familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA eds. Rheumatology, 2nd ed, London: Mosby, 2000; 5: 23.1-4.
111. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, ve ark. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997; 40 (10): 1879-1885.
112. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology 2009; 48(4): 395-398.
113. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, ve ark. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. QJM 2000; 93(4): 223-229.
114. Konstantopoulos K, Michael S, Kanta A, Pecheux C, Grateau J, Helioti H, ve ark. Renal amyloidosis as a first manifestation of familial Mediterranean fever. Scand J Rheumatol 2000; 29(2):129-130.
115. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hasin Y, Chajek- Shaul T. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. Ann Rheum Dis 2000; 59(10): 836-838.
116. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. Ann Rheum Dis 2009; 68: 246-248.

117. Erdağ GC, Akın Y, Ağzıkuru T, Yaver R, Sadıkoğlu S, Vitrinel A. Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Olgularımız. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2008; 19 (3): 131-137.
118. Ozdemir O, Sezgin I, Kucuk Kurtulgan H, Candan F, Koksal B, Sumer H, ve ark. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. Mol Biol Rep 2011; 38(5): 3195-3200.
119. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000; 14(3): 477-498.
120. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Eng J Med 1986; 314(16): 1001-1005.
121. Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechanism of the antiinflammatory effect of colchicine in rheumatic diseases: a possible new Outlook through microarray analysis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(3): 274-282.
122. Rigante D, La Torraca I, Avallone L, Pualiese AL, Gaspari S, Stabile A. The pharmacologic basis of treatment with colchicine children with familial Mediterranean fever. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2006; 10(4): 173-178.
123. Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and Safety of Biologic Treatments in Familial Mediterranean Fever. Am J Med Sci 2012; 0(0): 1-5.
124. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. Eur J Pediatr 1996; 155: 540-541.
125. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, ve ark. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. QJM 2000; 93(4): 223-229.

126. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, Tumer N, Akar N, Tekin M, ve ark. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(1): 67-72.
127. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, ve ark. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1599-1605.
128. Booth DR, Lanchmann HJ, Gilmore DJ, Booth SE, Hawkins PN. Prevalence and significance of the familial Mediterranean fever gene mutation encoding pyrin Q148. *QJM* 2001; 94(10): 527-531.
129. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, ve ark. Familial Mediterranean Fever in Japan. *Medicine* 2012; 91(6): 337-343.
130. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000; 67(5): 1136-1143.
131. Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattani D, Demaille J, ve ark. The MICA Region Determines the First Modifier Locus in Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheumatism* 2001; 44(1); 163-169.
132. Tchernitchko DO, Gérard-Blanluet M, Legendre M, Cazeneuve C, Grateau G, Amselem S. Intrafamilial segregation analysis of the p.E148Q MEFV allele in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(9): 1154-1157.
133. Konstantopoulos K, Kanta A, Lilakos K, Papanikolaou G, Meletis I. Familial Mediterranean Fever and E148Q Pyrin Gene Mutation in Greece. *Int J Hematol* 2005; 81(1); 26-28.
134. <http://www.1000genomes.org/>

135. Bernot A, Silva C, Petit JL, Cruaud C, Caloustian C, Castet V, ve ark. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet* 1998; 7(8): 1317-1325.
136. Sugiura T, Kawaguchi Y, Fujikawa S, Hirano Y, Igarashi T, Kawamoto M, ve ark. Familial Mediterranean fever in three Japanese patients, and a comparison of the frequency of MEFV gene mutations in Japanese and Mediterranean populations. *Mod Rheumatol* 2008; 18(1): 57-59.
137. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P, ve ark. 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(1): 88-97.
138. Ryan JG, Masters SL, Booty MG, Habal N, Alexander JD, Barham BK, ve ark. Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7): 1383-1388.
139. Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP) National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine, Bethesda, MD. 15 July 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/> (accessed 10 August 2009).

EKLER

Ek 1. FMF Tanı Formu

FMF TANI FORMU

Kod No: Adı: Baba adı: Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Soyadı: Anne adı: Doğum yeri: ☐ Erkek
☐ Kadın

Ailesi

Annesi nerelidir? Babası nerelidir? Anne-Baba akrabalığı: ☐ Var
☐ YokAnne-Baba akrabalık derecesi Anne-Baba aynı köyden mi?: ☐ Var
☐ YokKaç kardeşler? (ölenler ve üvey kardeşler dahil): Kız Erkek

Ailede başka FMF'li kişiler ve akrabalıkları

	Kod no	Akrabalık derecesi	Tanısı
1			
2			
3			
4			

Mutasyon

Mutasyon analizi: ☐ Var
☐ YokMutasyonu Fenotip II: ☐ Evet
☐ Hayır

Notlar

Ailede

Amiloidoz ☐ Var
☐ YokDializ tedavisi gören birey ☐ Var
☐ YokFMF'le bağıntılı olabilecek hastalık ☐ Var
☐ YokVarsa tanısı

KOLŞİSİN

Düzenli kolşisin başlama yaşı: Yılı: Kolşisin dozu: Kolşisin kullanımı ☐ Düzenli
☐ Düzensiz
☐ Atak sırasında
☐ Kullanmıyor

ATAK SIKLIĞI

Kolşisinden önce:

☐ 0
☐ 1-10
☐ 11-20
☐ 20+
 /yıl

Kolşisinden sonra:

☐ 0
☐ 1-10
☐ 11-20
☐ 20+
 /yıl
Atak süresi: ☐ <1
☐ 1-2
☐ 3-5
☐ 5+
 gün
Atak süresi: ☐ <1
☐ 1-2
☐ 3-5
☐ 5+
 gün

Kolşisine yanıtı:

☐ Tam
☐ Kısmi
☐ Yanıtsız
Dökümanite edilmiş ☐ Var
Kolşisin yan etkisi: ☐ Yok
 İshal ☐ Diğer
 Alopesi ☐
 Lökopeni ☐
 Miyopati ☐

FMF Başlama yaşı: Yılı: Tanı yaşı: Yılı:	Atağa eşlik eden bulgular Myalji ☐ E ☐ H ☐ ? Artralji ☐ E ☐ H ☐ ? İshal ☐ E ☐ H ☐ ? Kabızlık ☐ E ☐ H ☐ ?	FMF yanı sıra geçirdiği (ya da bulunan) hastalıklar ☐ E ☐ H ☐ ? ☐ Henoch Schönlein Purpura ☐ Periarteritis Nodosa ☐ Behçet Hastalığı ☐ E ☐ H ☐ ? ☐ İnflamatuvar Barsak Hastalığı ☐ E ☐ H ☐ ? ☐ Romatoid Artrit ☐ Crohn hastalığı ☐ H ☐ ? ☐ SLE ☐ Ülseratif kolit ☐ ? ☐ Akut Eklem Romatizması ☐ Seronegatif Spondilartropati ☐ Akut Poststreptokoksik glomerulonefrit ☐ Üveitis
Atak Tipi Ateş ☐ E ☐ H ☐ ? Karın ağrısı ☐ E ☐ H ☐ ? Artrit ☐ E ☐ H ☐ ? Erizipel ☐ E ☐ H ☐ ? Plörezi ☐ E ☐ H ☐ ? Arciğer grafisi var mı? ☐ Evet ☐ Hayır Perikardit ☐ E ☐ H ☐ ? EKO var mı? ☐ Evet ☐ Hayır Orşit ☐ E ☐ H ☐ ?	Geçirdiği ABDOMİNAL ameliyatlar Apendektomi ☐ E ☐ H ☐ ? Kolesistektomi ☐ E ☐ H ☐ ? Diğer Sayısı	Komplikasyonlar Uzamış (>4 hf) Artrit ☐ E ☐ H ☐ ? Uzamış (>2 hf) Febril Myalji ☐ E ☐ H ☐ ? Nonamyloid glomeruler hastalıklar ☐ E ☐ H ☐ ? - Biyopsi ile konfirme ☐ H ☐ ? Biyopsi tanısı

LABORATUVAR**Atak Anında**

Hemogram:	
Sedimentasyon:	
CRP:	
Fibrinojen:	

Atak Sonrası

Hemogram:	
Sedimentasyon:	
CRP:	
Fibrinojen:	

Takip

Hemogram:			
Sedimentasyon:			
CRP:			
Fibrinojen:			
SAA*:			

*Subklinik inflamasyonu devam eden veya tedaviye yanıtı tam olmayan vakalarda