



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**BÖLGEMİZDE RASTLANAN MEFV GEN MUTASYONLARI
ARASINDA R202Q VE M694V OLGULARININ GENOTİP
FENOTİP İLİŞKİSİ**

Dr. Gülseren ERKOCA GÖKTOLGA

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2014



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**BÖLGEMİZDE RASTLANAN MEFV GEN MUTASYONLARI
ARASINDA R202Q VE M694V OLGULARININ GENOTİP
FENOTİP İLİŞKİSİ**

Dr. Gülseren ERKOCA GÖKTOLGA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Hande KÜÇÜK KURTULGAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "Tez Yazım Kılavuzu" na göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza**Üye: Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN****Üye: Doç. Dr. Ali KAYA****Üye: Yrd. Doç. Dr. Hande KÜÇÜK KURTULGAN**

Bu tez, 20/03/2014 tarih ve 2014/2 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Okay BULUT
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Hande KÜÇÜK KURTULGAN’a, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve anabilim dalımız laboratuvar çalışanlarına, bölüm sekreterimize, tezimin tüm istatistik çalışmalarında yardım eden Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar hocama, hayatım boyunca büyük fedakarlık gösteren anneme, asistanlığım boyunca destek veren eşime ve dünyalar tatlısı kızlarım Zeynep ve Zehra’ya teşekkür ederim.

Dr. Gülseren ERKOCA GÖKTOLGA

ÖZET

BÖLGEMİZDE RASTLANAN MEFV GEN MUTASYONLARI ARASINDA R202Q VE M694V OLGULARININ GENOTİP FENOTİP İLİŞKİSİ

Dr. Gülseren Erkoca Göktolga, Tıbbi Genetik A.D. Sivas, 2014

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) periyodik ateş, peritonit, plörezi, artrit ve erizipel benzeri cilt döküntüsüyle karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Türkiye’de hastalığın insidansı 1/1000’dir. AAA’dan sorumlu gen *MEFV* genidir ve 16.kromozomda lokalizedir. *MEFV* geni 10 ekzondan oluşmaktadır ve mutasyonlar en çok 2. ve 10. ekzonda bulunmaktadır. En sık görülen mutasyonlar M694V, V726A, M680I, M694I’dır.

Bu tez çalışmasında *MEFV* R202Q ve M694V’li hastaların genotip fenotip ilişkisini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmamıza daha önce bölümümüzde DNA dizi analiziyle *MEFV* gen mutasyonu bakılan 126 *MEFV* (19’u M694V, 47’si M694V/R202Q, 20’si R202Q/R202Q, 40’ı R202Q) mutasyonlu hasta ve 47 mutasyonu olmayan hasta alındı. Mutasyonlu hasta grubunda 58 erkek, 68 kadın, mutasyonu olmayan grupta ise 22 erkek 25 kadın bulunmaktaydı. Hastalar hastalığın başlama yaşı, artrit, aylık atak sayısı, erizipel, kolşisin dozu ve amiloidozu içeren Pras’ın hastalık ağırlık skorlaması yönünden incelendi. Gruplar hastalığın şiddeti açısından karşılaştırıldı.

Mutasyonu olmayan grupla mutasyonu olan gruplar arasında klinik fark bulunurken, R202Q polimorfizmi ile M694V mutasyonu bulunan hasta grubu arasında hastalığın şiddeti açısından fark bulunmadı. Sonuç olarak bu çalışmada R202Q’nun klinik olarak etkisi olduğunu görülmüştür ve bu nedenle R202Q’nun rutin *MEFV* gen analizlerine eklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, *MEFV*, R202Q, Hastalık Ağırlık Skorlaması

ABSTRACT

THE GENOTYPE AND FENOTYPE RELATIONS IN MEFV GENE MUTATIONS R202Q AND M694V IN OUR REGION

Dr. Gülseren Erkoca Göktolga, Department of Medical Genetics, Sivas, 2014

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disease characterized with periodic fever, peritonitis, pleurisy, arthritis and erysipelas like skin rashes. Incidence of this disease in Turkey is 1/1000. The responsible gene for this disease is MEFV and it is localized on the 16. chromosome. MEFV gene is formed with 10 exons and mutations are frequently seen in 2. and 10. exons. The most seen mutations in this gene are M694V, V726A, M680I and M694I.

In this study, it is aimed to compare the genotype and phenotype relations in patients with MEFV R202Q and M694V. Patients that have MEFV gene mutation that is shown with DNA sequence analysis in our department (n=126) (19 with M694V, 47 with M694V/R202Q, 20 with R202Q/R202Q and 40 with R202Q) and 47 patients without any mutations were included in the study. The male/female numbers were 58/68 in mutation group and 22/25 in non-mutation group. All patients were evaluated according to initiation age of disease, arthritis, monthly number of attacks, erysipelas, and dose of colchicine and disease severity scores of amyloidosis containing Pras. Groups were also compared with the severity of the disease.

Although, there was clinical differences between groups with or without mutation, there was no significant difference in the severity of the disease between R202Q polymorphism and M694V mutation groups. In conclusion, in this study we have shown the clinical effect of R202Q and offer the addition of R202Q in the routine MEFV gene analysis.

Key words: Familial Mediterranean Fever, MEFV, R202Q, disease severity score

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji.....	3
2.4. Genetik	3
2.5. Pryn / Marenostin.....	6
2.6. Klinik Özellikler	8
2.6.1. Ateş.....	9
2.6.2. Karın ağrısı.....	9
2.6.3. Plevral Ataklar.....	10
2.6.4. Perikardit.....	11
2.6.5. Eklem Bulguları	11
2.6.6. Myalji.....	12
2.6.7. Cilt bulguları	13
2.6.8. Splenomegali.....	13
2.6.9. Vaskülit	13
2.6.10. Amiloidoz.....	13
2.6.11. Labaratuar Bulguları.....	15
2.6.12. Diğer Bulgular	15
2.6.13. İnfertilite	16
2.7. Genotip-Fenotip İlişkisi.....	17
2.8. Tanı.....	20

2.9. Hastalık Ağırlık Skorlaması.....	23
2.10. Tedavi.....	24
2.11. Ayırıcı Tanı.....	26
3. MATERYAL VE METOD	28
3.1. DNA Dizi Analizi İle MEFV Gen Mutasyonunun Saptanması.....	29
3.1.1. Periferik Kandan Genomik DNA İzolasyonu	29
3.1.2. PCR Reaksiyon Mixlerinin Hazırlanması.....	30
3.1.3. PCR Koşulları	31
3.1.4. PCR sonrası DNA'nın Miktar Tayini	31
3.1.5. PCR Ürünlerinin Temizlenmesi-Saflaştırılması	31
3.1.6. Sekans PCR Mixlerinin Hazırlanması.....	31
3.1.7. Sekans PCR'ı	32
3.1.8. PCR Ürünlerinin Pürifikasyonu	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR.....	50
ÖZGEÇMİŞ	69

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
Ark	: Arkadaşları
ASC	: Apoptosis associated Speck-like protein containing a CARD
CRP	: C-Reaktif Protein
C5a	: Compleman 5a
FMF	: Familial Mediterreanean Fever
HSP	: Henoch-Schönlein Purpura
HIDS	: Hyperimmunoglobulinemia D with periodic syndrome
IL	: İnterlökin
Kb	: Kilobaz
MEFV	: Mediterranean Fever
NF_κB	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PFAPA	: Periodic Fever Aphtous Stomatitis Pharyngitis Cervical Adenopathy Syndrome
SAA	: Serum amiloid A
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TRAPS	: TNF Releated Associated Periodic Syndrome

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: AAA karın ağrısı ataklarının ayırıcı tanısı.	10
Tablo 2.2: Tel Hashomer tanı kriterleri.....	20
Tablo 2.3: AAA ayırıcı tanısı.	27
Tablo 4.1: Yaşa göre gruplar arası farkın karşılaştırılması	33
Tablo 4.2: Cinsiyete göre gruplar arası farkın karşılaştırılması	34
Tablo 4.3: Gruplar Arası Toplam Skor Değerlerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 4.4: Hastalık Şiddet Skorlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması	36
Tablo 4.5: Amiloidoz açısından gruplar arası farkın değerlendirilmesi	37
Tablo 4.6: Erizipel açısından gruplar arası farkın değerlendirilmesi.....	37
Tablo 4.7: Kolşisin dozu açısından gruplar arası farkın değerlendirilmesi.....	38
Tablo 4.8: Atak sayısı açısından gruplar arası farkın değerlendirilmesi.....	39
Tablo 4.9: Artrit açısından gruplar arası farkın değerlendirilmesi	40
Tablo 4.10: Hastalığın başlangıç yaşı açısından gruplar arası farkın değerlendirilmesi.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1: <i>MEFV</i> geni 16. kromozomun kısa kolunda 16p13.3 bölgesinde lokalizasyonu.	4
Şekil 2.2: <i>MEFV</i> genindeki mutasyonlar.	5
Şekil 2.3: Pirin proteinin şematik görünümü.	6
Şekil 2.4: Pirinin inflammasom hipotezi.	7
Şekil 2.5: Pirinin kemotaktik-faktör inaktivator etkisi.	8
Şekil 4.1: Yabanıl tip R202Q’lu hastanın DNA dizi analizi görüntüsü.	42
Şekil 4.2: Heterozigot R202Q mutasyonlu hastanın DNA dizi analizi görüntüsü.	42
Şekil 4.3: Homozigot R202Q’lu hastanın DNA dizi analizi görüntüsü.	42

1. GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) kendini sınırlayan tekrarlayan ateş ve serözit ataklarıyla karakterize en sık herediter inflamatuvar hastalıktır. Otozomal resesif geçişlidir ve en sık etkelediği etnik gruplar Yahudiler, Türkler, Araplar ve Ermenilerdir (1). Atak süresi ortalama olarak 1-3 gün arası sürmekle birlikte, atakların sıklığı ve süresi hastadan hastaya değişiklik gösterir (2). Ataklar arası dönemde hastalar genellikle asemptomatiktir(3). AAA bulguları, hayatın ilk on yılında ortaya çıkmakla beraber, hastaların %80'inden fazlasında çocukluk veya ergenlik döneminde, %5'inde ise 30 yaşından sonra görülmektedir (4).

AAA'dan sorumlu gen, 16.kromozomun kısa kolunda lokalize olan *MEFV* (Mediterranean FeVer) genidir. Bu gen 781 aminoasit içeren pyrin (meranostirin) proteinini kodlar (5). Ülkemizde de en sık görülen mutasyonları oluşturan M694V, M680I, M694I, V726A mutasyonu ve E148Q varyantı AAA hastalarındaki mutasyonların %74'ünü oluşturmaktadır (6). M694V homozigot genotipini, düzenli kolşisin tedavisi görmeyen hastalarda, hastalığın erken yaşta ortaya çıkması, plörezinin daha yaygın olması, artrit daha sık görülmesi ve yüksek sıklıkta amiloidoz oluşumu şeklinde hastalığın daha şiddetli formuyla, diğer yandan, E148Q mutasyonu ise hastalığın daha hafif formuyla ilişkilendirilmiştir (7).

MEFV geni 2. ekzonda bulunan R202Q (c.605G>A) değişimi ilk kez 1998 yılında tanımlanmıştır (8). Ritis ve ark'ı AAA hastası ve sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada gruplar arasında R202Q polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu için R202Q polimorfizminin mutasyon olabileceğini düşünmüşlerdir (9). Öztürk ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada R202Q polimorfizminin heterozigot durumda etkisinin olmadığı fakat hastalıkla ilişkili bir mutasyonla birlikteliğinde klinik bulgulara yol açtığını bildirmişlerdir (10).

Bu çalışmada polikliniğimize AAA ön tanısı ile gelen hastalardan R202Q polimorfizmi ile etkisi bilinen M694V mutasyonuna sahip hastaların klinik özelliklerini Pras Ağırlık Skorlamasını kullanarak karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) veya Familial Mediterranean Fever (FMF), başlıca Askenazi olmayan Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Arapları etkileyen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (7). AAA klinik olarak intermittant ateş nöbetleri ile peritonit ve abdominal ağrı, plörit, artrit ve erizipel benzeri lezyonla karakterizedir (11).

Hastalık farklı klinik şiddette görülmektedir. (12). Vakaların %50'sinde yaşamın ilk dekadında semptomlar başlar ve %80-90'ında 20 yaşından önce tanı konulur. Atakların sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte azalır, her birkaç haftayla ayda bir düzensiz peryotlarla olur. Tipik bir atak 12 ila 72 saat sürer ve başlangıcın 12. saatinde pik yapar. Hastalar genellikle ataklar arasında asemptomatiktir, buna rağmen inflamasyonun serolojik markırları sıklıkla yüksekliğini sürdürür (11).

2.2. Tarihçe

Dünya literatüründe ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından tekrarlayan ateş, abdominal ağrı ve lökositozu olan 16 yaşında bir kız hastada '*Unusual Paroxysmal Syndrome*' tanımıyla bildirilmiştir (13). Daha sonra 1945 yılında Amerikalı araştırmacı Siegal (14), tekrarlayan ateş ve karın ağrısı ataklarıyla seyreden klinik sendrom olarak 'Benign Paroksizmal Peritonitis'adıyla yayımlamıştır. 1948 yılında Reimann (15) 'Periyodik Ateş' tanımlamasını kullanmıştır. 1951 yılında ilk kez Catton ve Mamou (16), hastalığın ailevi olduğuna dikkat çekmişler ve 1956 yılında hastalarda amiloidoz gelişebileceğini önermişlerdir. 1958 yılında Heller ve Sohar (17) ilk kez 'Familial Mediterranean Fever' (Ailesel Akdeniz Ateşi) tanımını kullanmıştır. Türkiye'de ise ilk AAA hastası Abrevaya Marmaralı tarafından 'Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu' adı ile 1946 yılında tanımlanmıştır (18). 1972 yılında Goldfinger ve ark'ı (19) tarafından kolşisinin hastalık ataklarını ve amiloidozu önlediği gösterilmiştir. 1997 yılında Uluslararası FMF Konsorsiyomu ve Fransız FMF Konsorsiyomu tarafından birbirinden bağımsız

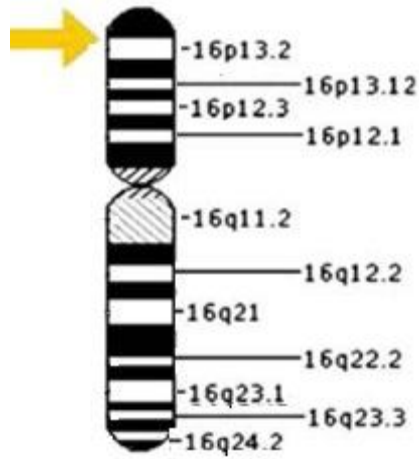
olarak *MEFV* (Mediterranean Fever) geninin 16. kromozomda lokalize olduğu bildirilmiştir (20).

2.3. Epidemiyoloji

AAA, Familial Hereditary Periodic Fever Syndrome olarak tanımlanan nadir hastalık grubunun en yaygın görülenidir (11). AAA Akdeniz kökenli (Araplar, Türkler, Ermeniler, Askenazi olmayan Yahudiler ve Sefardik Yahudiler) insanlar arasında sık görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ermeniler arasında gen prevalansı 1/7, Sefardik Yahudilerde 1/5-1/16, Askenazi Yahudilerinde 1/135'tir (11). Türkiye'de ise taşıyıcılık oranı yaklaşık olarak 1/5, prevalansı 1/1000'dir (21). AAA erkeklerde 1.1 ila 2.6 oranında daha sık görülmektedir (22). Akdeniz kökenli insanlar arasında sık görülmesine rağmen İranlılarda da AAA bildirilmiştir (23).

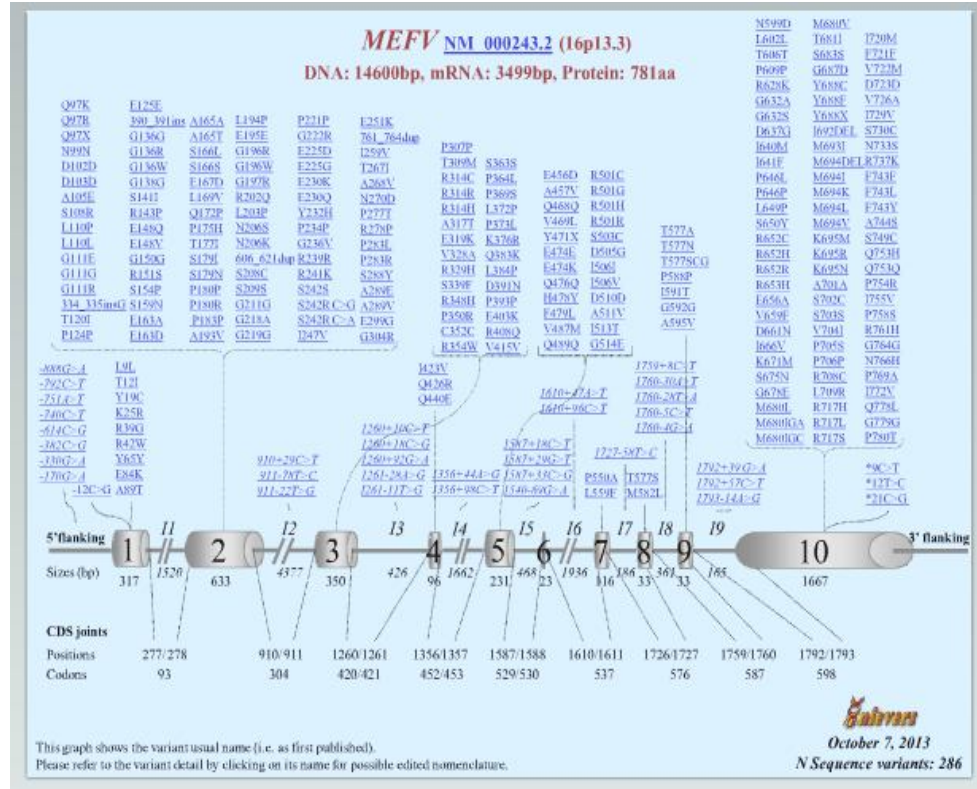
2.4. Genetik

1997 yılında Fransız FMF Konsorsiyumu ve Uluslararası FMF Konsorsiyumu AAA'dan sorumlu geni *MEFV* (MEditerrenan FeVer) geni olarak adlandırmışlardır. Bu genin 781 aminoasitlik kısmına Fransız grubu 'Marenostrin:Akdeniz', Uluslararası FMF Konsorsuyumu da 'Pirin:Ateş' adını vermiştir (20). Pirin/meranostrin proteini, granülositler, monositler, dentritik hücrelerde ve deri, peritonyum ve sinoviyumdan elde edilen fibroblastlarda predominant bir şekilde eksprese edilmektedir (24-26). *MEFV* geni 16.kromozomun kısa kolunda (16p) 13.3 bölgesinde 10 ekzonluk, 15 kblık, 3505 nükleotitten oluşan bir gendir (27,28).



Şekil 2.1: *MEFV* geni 16. kromozomun kısa kolunda 16p13.3 bölgesinde lokalizasyonu.

MEFV geni 10 ekzonluk bir gen olup, tespit edilen mutasyonlar ekzon 1, 2, 3, 4, 7, 8, 5, 9 ve 10'da bulunmaktadır. 10. ekzonda ki M694V, V726A, M680I, M694I ve 2. ekzonda ki E148Q mutasyonları tüm *MEFV* mutasyonlarının %74'ünü oluşturmaktadır. M694V mutasyonu *MEFV* geni c.2080A/G değişimi ile, M694I c.2082G/A değişimi ile, M680I c.2040G/C veya c.2040G/A değişimi ile, V726A c.2177T/C değişimi ile oluşmaktadır. Hangi etnik köken olursa olsun AAA hastalarının büyük çoğunluğundan M694V, V726A, M680I, V694I mutasyonları sorumludur. Bu dört yanlış anlamlı mutasyon pirin proteinin karboksil ucunda bulunmaktadır (29,30).



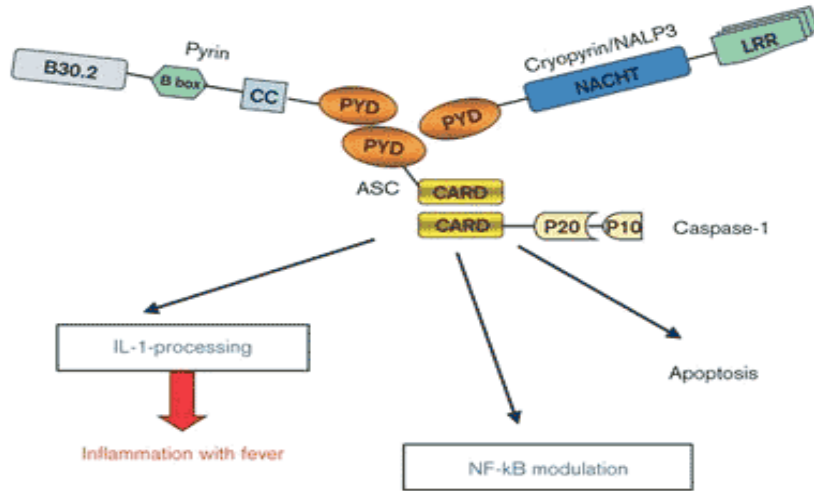
Şekil 2.2: *MEFV* genindeki mutasyonlar.

2014 yılı FMF veri tabanında 295 gen değişimi bildirilmiştir (30)(Şekil 2). Bu gen değişimi içerisinde özellikle 5 mutasyon tipi M694V, M680I, V726A, R761H, E148Q AAA hastalığında en sık rastlanılan mutasyonlardır. Bunlardan M694V, M680I, V726A, R761H ekzon 10'da E148Q ise ekzon 2'de yer almaktadır. Farklı sıklıklarla olmakla beraber M694V mutasyonu daha ağır klinik seyir izlemekte ve amiloidoz gelişimi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (31). AAA'lı hastalar genellikle homozigot veya iki farklı alelde farklı iki bileşik heterozigot olarak görülmektedir. Akdeniz mutasyonu olarak bilinen M694V mutasyonu Sefardik Yahudileri, Türkler, Ermeniler ve Araplar arasında saptanmıştır (32,33). Türklerde 3340 hastanın *MEFV* gen mutasyonlarının bildirildiği bir çalışmada M694V en sık (%43.12), E148Q (%20.18), M680I (%15) ve V726A (%11.32) oranlarında raporlanmıştır (34).

2.5. Pyrin / Marenosttrin

Pyrin/marenosttrin, AAA'dan sorumlu *MEFV* geni tarafından kodlanmaktadır. Pyrin 86 kD molekül ağırlığında olan ve 781 aminoasitten meydana gelen bir proteindir (Şekil 2. 3). Pyrin proteininin ilk 92 aminoasitlik kısmı pyrin bölgesi olarak adlandırılmaktadır, mutasyonlar bu kısmın görev yapamaması sonucu oluşan inflamasyonun devam etmesine sebep olurlar. Pyrin proteini, beş fonksiyonel bölge içermektedir (Şekil 2. 3):

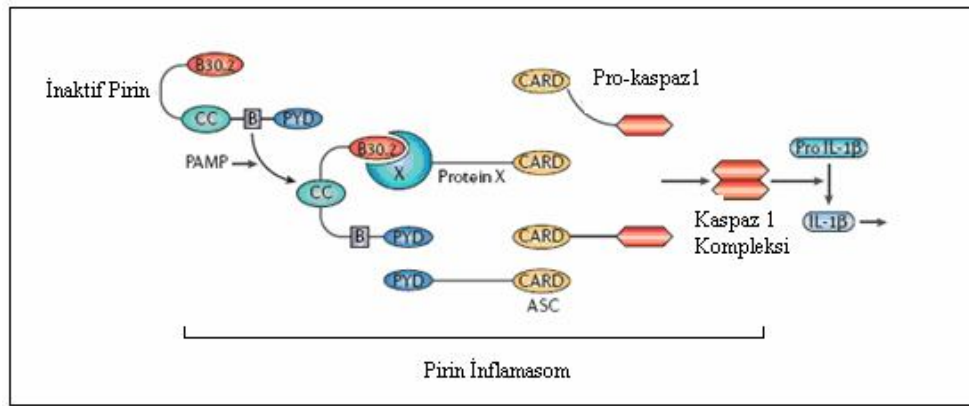
1. Amino (N) ucu PYRIN domaini (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir)
2. bZIP (transcription factor basic domain)
3. B-box zinc finger domain (BB-ZF)
4. α -helical (Coiled coil) domain
5. Karboksi (C) ucu B30.2 domain (PRYSPRY) (35).



Şekil 2.3: Pirin proteinin şematik görünümü.

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). PYD domaini, inflamatuvar ve sitokin ekspresyonu sırasında gen transkripsiyonunda anahtar

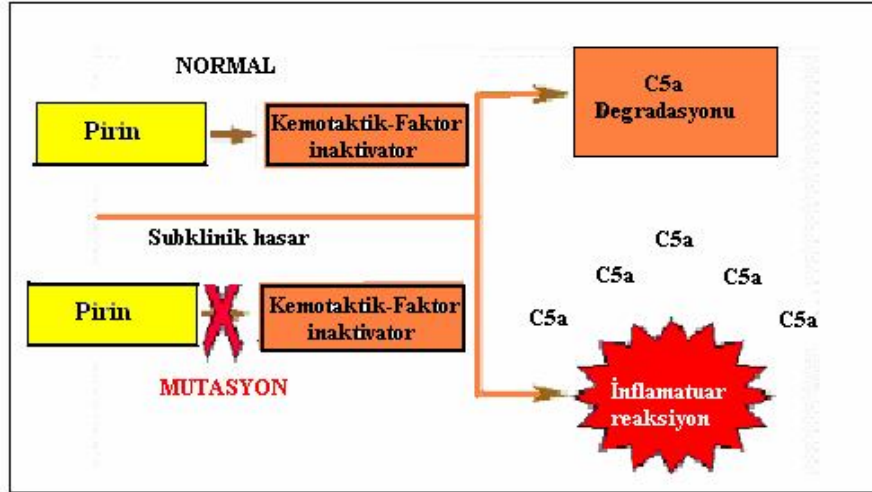
moleküle bağlanma yeteneğindedir (37). PYD domaini ASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)'ye bağlanarak pirinin prointerlökin-1 sitokin (IL-1 β) oluşum sürecini, NF- κ B aktivasyonunu ve apoptozisi regüle etmesini sağlayabilir. ASC, prokaspaz-1'e (IL-1 β converting enzim) bağlanarak onun agregasyonunu ve otoaktivasyonunu sağlamaktadır (Şekil 2. 4). Aktif kaspaz -1, pro-IL-1 β 'yı IL-1 β 'ya çevirmekte ve salgılanan IL-1 β , kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır. Pirin proteini fonksiyonel olduğu zaman, ASC'ye bağlanarak, ASC prokaspaz -1 ilişkisini engellediği ve bu sayede IL-1 β işlenmesini baskıladığı düşünülmektedir (38,39). Ayrıca yabancı tip pirin anti-inflamatuar olarak düşünülmektedir. Monosit ve nötrofillerin apoptozisine neden olarak inflamasyon yerinde toplanmayı azaltır (37,38).



Şekil 2.4: Pirinin inflammasom hipotezi.

Bir başka ve bugün için en kabul gören hipotez, AAA'nın peritoneal sıvı ve eklemlerde C5a inhibitör aktivitesinin yetersizliği sonucu oluştuğudur. Bu hipotezi ortaya atan araştırmacılar, granülositler için oldukça güçlü bir kemoatraktan olan C5a'yı inhibe eden inhibitör eksikliğinin akut inflammatuar atağa neden olabileceğini bildirmişlerdir (40). Sağlıklı kişilerin sinoviyal ve peritoneal sıvıları C5a'nın kemotaktik aktivitesini engelleyen bir inhibitör protein taşırlar. Bu protein normal koşullar altında çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı inhibe ederek inflamasyonu kontrol etmektedir. Eksikliği durumunda ise seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda hastaların eklem ve sıvı örneklerinde C5a inhibitör aktivitesi

saptanmamıştır. Kemotaktik-faktör inaktivatörünün biyosentezini aktive ettiği düşünülmektedir. Mutant pirin, inaktivatör üretememekte ve AAA ataklarına sebep olmaktadır (şekil 2. 5)(41).



Şekil 2.5: Pirinin kemotaktik-faktör inaktivator etkisi.

Genel olarak, AAA krizleri, inflamasyonun olduğu bölgelere çok sayıda polimorfonükleer lökositlerin akışı ile karakterizedir. AAA hastalarında periton sıvısında, C5a ve interlökin-8 (IL-8) inhibitörleri düşük seviyede bulunur. C5a'ya karşı oluşturulan inflamatuvar cevabın baskılanmasındaki eksiklik, tipik inflamatuvar AAA krizlerini açıklayabilir (42). Çeşitli ekspresyon çalışmalarında AAA hastalarının periferik kan lökositlerinden elde edilen *MEFV* mRNA'nın asemptomatik periyotlar süresince ekspresyonunun azaldığı ve IL-1'in yükseldiği gözlenmiştir (43-45).

2.6. Klinik Özellikler

AAA tekrarlayan ateş ve peritonit, plörit, artrit ataklarıyla karakterizedir. Vakaların yaklaşık %50'sinde yaşamın ilk dekadında başlar, % 90'ında 20 yaşından önce tanı konulur. Atakların sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte azalır. FMF klinik olarak iki fenotipe ayrılır;

Tip 1: Peritonit, sinovit, plörit ve nadiren perikardit ve menenjit ataklarıyla birlikte.

Tip 2: Hastalığın ilk bulgusu amiloidoz olarak ortaya çıkar (46).

2.6.1. Ateş

Ateş 38-40°C'ye yükselebilir ve tekrarlayan ateş çocukluk çağının tek bulgusu olabilir (11). Birkaç saatten 4 güne kadar yüksek kalabilir ancak genellikle 24 saatte ateş düşer. Kolşisin kullanan hastalarda ateşsiz ataklar olabilir (46). Ateşe genellikle diğer bulgular eşlik eder, fakat nadiren yalnız ateşte görülebilmektedir. 40 °C'ye varan, ağrı veya başka lokalize inflamasyon bulgularının eşlik etmediği kısa süreli izole ateş yükselmeleri özellikle çocuk hastalarda görülüp birkaç saat sürer (47).

2.6.2. Karın Ağrısı

AAA'da ateşden sonra en sık görülen klinik bulgu karın ağrısıdır ve hastaların yaklaşık %95'inde görülmektedir. Karın ağrısı, çoğunlukla kronik karın ağrısı tablosu ile karıştırılır. Bu nedenle hastaların ortalama %30-40'ında tanı atlanmakta ve bu nedenle apendektomi yapılmaktadır (31). Karın ağrısı genellikle ateşten önce başlar ve daha uzun sürer. Karın muayenesinde, karın kaslarının sertliği, rebound hassasiyet ve azalmış bağırsak sesleri vardır (48). Aniden ortaya çıkar ve bütün batına yayılan bir ağrı şeklindedir. Karın ağrısına aseptik serozit sebep olmaktadır. Ağrı, sıklıkla bir kadrandan başlar daha sonra tüm karına yayılır ve ağrının şiddeti, hafif bir ağrıdan, jeneralize peritonit tablosuna kadar değişebilmektedir (49). Peritoneal inflamasyon peristaltizmi yavaşlatır ve hastalar sıklıkla kabızlıktan yakınır, ancak çocuklarda konstipasyon değil de diyare sık görülür (50). Ayrıca AAA tedavisinde kullanılan kolşisin %10-20 sıklıkla ishal ve karın ağrısına neden olabilir. AAA'daki tekrarlayan karın ağrısı ataklarının diğer karın ağrısı nedenlerinden ayırıcı tanısının yapılması gerekir (Tablo 2. 1)(50). AAA'daki karın ağrısı 24-72 saatte düzelir, diğer hastalık durumlarında olan karın ağrıların çoğunda bu sürenin daha uzun olması önemlidir (48).

Tablo 2.1: AAA karın ağrısı ataklarının ayırıcı tanısı.

Tanı	Ateş	Karın ağrısı	Eşlik eden bulgular
AAA	(+)	Difüz, nadiren lokal	Serözit, artrit, döküntü
Hiper IgD	(+)	Difüz	Lenfadenopati, artrit, döküntü
TRAPS	(+)	Difüz	Konjuktivit, myalji, döküntü
İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	(+)	Difüz	Eritema nodozum, püstül, üveit
Apandisit	(+)	Lokal	
Kolesistit	(+)	Lokal	
Pyelonefrit	(+)	Lokal	
Pelvik inflamatuvar hastalık	(+)	Lokal	
Akut intermittant porfiriya	(+)	Difüz/Lokal	
Pankreatiit	(+)/(-)	Lokal	
Behçet	Nadiren	Difüz/Lokal	Aftöz stomatit, artrit, üveit
Kolelitiazis	(-)	Lokal	

2.6.3. Plevral Ataklar

Plörezi genellikle tek taraflı olup soluk alıp verme ağrılıdır. Normal karın ağrısı ataklarından farklı olarak plevrit atakları 7 güne kadar uzayabilir, nadiren de olsa ataklar sırasında akciğer grafisinde plevral efüzyon tespit edilebilir (51). Ataklar sırasında Yahudi ve Araplarda %40, Ermenilerde %50, Türklerde ise %4,9 -31,2 plevra tutulumu görüldüğü bildirilmiştir (52,53).

Bazı çalışmalarda plöritin daha ağır seyirli hastalıkla ilişkili olabileceği ve amiloidoz gelişimi için risk oluşturabileceği gösterilmiştir (54). Yapılan *MEFV* gen incelemelerinde M694V homozigot olan hastalarda, diğer mutasyonlara göre daha sık plevra tutulumu bildirilmiştir (46). Plevrit tek başına ya da abdominal ataklarla birlikte görülebilmektedir (55).

2.6.4. Perikardit

Perikard tutulumu, diğer seröz membran tutulumlarının aksine oldukça nadirdir. Türkiye’de 2468 hasta ile yapılan bir çalışmada 64 hastada (%2.4) perikardit görülmüştür (52). Perikardit AAA’lı hastaların %0,5’inde raporlanmıştır (56). Perikardit ataklarında retrosternal ağrı olur, elektrokardiyografi (EKG)’de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardial efüzyon bulguları, akciğer grafisinde kalp gölgesinde geçici genişleme görülebilir. Genellikle ataklar 1-3 gün içerisinde kendiliğinden kaybolur (52). Bazen uzamış perikardit atakları perikardiyal tamponad ve konstriktif perikardit gelişimine sebep olabilir (51).

2.6.5. Eklem Bulguları

Hastaların yaklaşık %16’sında ilk semptom olduğu bildirilmiştir. Eklem tutulumu, Kuzey Afrikalı Yahudi hastalarda %75, Araplarda %40, Ermenilerde %20, Türklerde %47,4 -65 olarak bildirilmiştir (17). Artrit hastaların %50’sinden fazlasında 10 yaşın altında başlar (6). 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 bildirilmiştir (52).

AAA’da 3 tip artrit görülmektedir:

1) Asimetrik, non-destruktif artrit (%75): En sık karşılaşılan formudur. 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 olmadan şiddetli eklem ağrısının görülmesi şeklinde artritsiz artralji olarak da görülebilir. Atak sıklığı değişken olup, genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur (57).

2) Sakroileiti de içeren kronik destrüktif artrit (%2-5): En sık kalça ve diz eklemi tutulur. Tekrarlayan ataklar sonucu kalıcı hasar meydana gelebilir. Sakroileit %0.4 oranında görülür (11). Diğer tüm sistemik bulgular ortadan kalktığı halde eklem bulgularının gerilemediği aylarca hatta yıllarca gibi uzun bir süre devam ettiği bildirilmiştir (57,58). AAA ile birlikte olan sakroileit vakalarında genellikle HLA B27 negatiftir (59).

3) Akut romatizmal ateşe benzer migratuar (gezici) artrit: AAA tanılı hastalarının %5,5'inde akut romatizmal ateşe benzer gezici artrit, klinik ve laboratuvar bulguları görüldüğü bildirilmiştir (11). *MEFV* gen incelemelerinde de M694V homozigot olan hastalarda, diğer mutasyonlara göre daha sık artrit görüldüğü belirtilmiştir (46). Artrit atakları sıklıkla akut romatizmal ateş ile karışabilmektedir (27).

2.6.6. Myalji

AAA'de miyalji; spontan miyalji (%8), egzersiz ile tetiklenen miyalji (%81) ve uzamış febril miyalji (%11) olmak üzere 3 şekilde gözlenebilir (5,60). Miyalji atakları genellikle kol ve bacaklarda artrit ile birlikte olmaktadır. Miyalji 3 haftadan fazla sürebilir (11). Türklerde AAA hastalarında miyalji sıklığı %11,5-39,6 olarak bildirilmiştir (52,53). İlk kez 1994 yılında febril miyalji sendromu tanımlanmıştır (61). Bu sendrom periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı, ateş, miyalji, yüksek sedimentasyon (ESR) oranı, lökositoz ve hiperglobulünemi ile kendini göstermektedir. Febril myaljide kreatin fosfokinaz, elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi normaldir (50). Sıklıkla M694V homozigot hastalarda görülmektedir. Yaklaşık altı haftayı bulan, kolşisine ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlara (NSAID) yanıt vermeyen, steroide yanıtı iyi olan miyaljidir. Miyaljiye ateş eşlik etmez, egzersizle tetiklenen, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı ön plandadır (51). Hastalarda genellikle atak geçirmediikleri dönemde özellikle baldır kaslarında belirgin ağrı ile ortaya çıkar. Kolşisin ve NSAİİ'a cevapsızdır, prednizolon tedavisine yanıt hızlıdır (61).

2.6.7. Cilt bulguları

En tipik cilt bulgusu “erizipel benzeri eritem”dir (62). Hastaların %7-40’ında, erizipel benzeri eritem görülmektedir. Lezyonlar ayak dorsalinde, ayak bileğinin üstünde ve bacağın ekstansör yüzeylerinde görülür, keskin kenarlı, sıcak, hassas, şiş, kırmızı plaklar ile kendini gösterir (11). Semptomlar sıklıkla 24-48 saat sürer. AAA hastalığı için oldukça tipiktir. Genellikle ateş ve artrit eşlik eder (1). Türklerde erizipel benzeri eritem %20,9 olarak bildirilmiştir (52). Hastalarda ayrıca livedo retikularis, eritema nodozum ve diğer vaskülitik döküntüler görülebilir (62).

2.6.8. Splenomegali

Hastaların %30’unda splenomegali tanımlanmıştır (11). Amiloidoz splenomegaliye yol açabilse de bu durum genellikle amiloidoz ile ilişkili bulunmamıştır (51).

2.6.9. Vaskülit

Ailesel Akdeniz Ateşinin seyri sırasında vaskülitler görülmektedir. AAA’da en sık görülen vaskülit, Henoch-Schönlein Purpurasıdır (HSP). Hastaların çoğunda önce HSP daha sonra AAA tanısı konulması ilginçtir. Poliarteritis nodoza, normal popülasyona göre AAA’lı hastalarda artmış sıklıkla görülen diğer bir vaskülit tablosudur. Çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkar ve AAA’ya özgü olan en önemli bulgusu, perirenal hematomdur. Çocukluk ve gençlik dönemlerinde ortaya çıkan polyarteritis nodosa (PAN)’da AAA sorgulanmalıdır (31).

2.6.10. Amiloidoz

Amiloidoz sıklığı etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Askenazi olmayan Yahudilerde %80 ve Anadolu Türklerinde %60 olarak bildirilmiştir (6). Amiloidoz, Iraklılar, Askenazi Yahudileri ve Araplarda daha az görülmektedir (63). Amiloidoz AAA’nın en önemli komplikasyonudur ve progresiv böbrek yetmezliğine neden olabilir (11). AAA’da oluşan amiloidoz AA (Amiloid A) tipindedir. Aktif

dönemde serumda uzun süreli yüksek olarak kalan akut faz reaktanlarından serum amiloid A, AA tipinde amiloidoz nedenidir. AAA'da oluşan amiloidozun nöbet sayısı, tipi ve şiddeti ile ilişkisi bulunmamaktadır (52). Proteinüri, nefrotik sendrom, üremi ve sonrasında gelişen son dönem böbrek yetmezliği renal amiloidozun sırasıyla gelişen klinik bulgularıdır (64,65). Albüminüri, renal amiloidoz oluşumunun erken evrelerinde görülmektedir. Bu nedenle rutin idrar analizleri AAA hastaları için zorunludur. Tanının doğrulanması ise renal veya rektal biyopsiyi gerektirmektedir (48).

En sık görülen klinik belirtisi olan nefrotik sendrom gelişimi dışında amiloidoz ayrıca, böbrek üstü bezi, gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak ve ileri evrelerde kalp, akciğer ve tiroid bezini etkileyebilmektedir (66).

AAA hastaları arasında amiloidoz prevalansının, hastalığın alevlenme sıklığı, devam süresi ve şiddetinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Bu düşünce, ilk ateş ve inflamasyon atağından önce amiloid nefropatisi bulunan Fenotip II hastalarının gözlenmesi ile oluşmuştur (47). Ailesinde amiloidoz öyküsü bulunan hastalar bulunmayanlarla karşılaştırıldığında ise, amiloidoz gelişimi açısından 6 katlık bir riske sahip oldukları bulunmuştur (64). Ayrıca amiloidoz patofizyolojisi üzerinde çevresel bir etki de vardır. Kolşisin kullanımından önce, amiloidoz oluş sıklığının Ermenistan'da yaşayan Ermenilerde Amerika'da yaşayan Ermenilere oranla daha yüksek olduğu gözlemi ile desteklenmektedir (67). Amiloidoz hastaların %90'ında 40 yaş altında gelişmektedir (51). Türklerde kolşisin kullanımından önce %60 olan amiloidoz insidansı kolşisin sonrası %2'ye düşmüştür (64). Hastalığın ileri döneminde kardiyak amiloidoz aritmi ve kalp yetmezliğine, gastrointestinal tutulum malabsorbsiyon tablosu gelişimine neden olabilir (68,69). Renal amiloidoz olmaksızın gastrointestinal sistem tutulumu olabileceği bildirilmiştir. Tüm AAA hastalarına amiloidoz açısından rutin olarak biyopsi yapılmaz. Özellikle 24 saatlik idrarda belirgin proteinürisi olan hastalara biyopsi yapılmaktadır ve amiloidoz varlığını saptamak için genellikle renal, cilt altı yağ dokusu, gingival ve rektal biyopsiler yapılır. Tanı, böbrek ve karaciğer biyopsisi ile %80–100, submukozayı içeren rektal biyopsi ile %70–80, kemik iliği biyopsisi ile %60, abdominal yağ biyopsisi ile %40, gingiva biyopsisi ile %19 oranında konulabilir. AAA'de amiloidoz iki farklı klinik tablo ile ortaya çıkar: Fenotip I' de amiloidoz AAA belirtilerinden

sonra ortaya çıkar. Fenotip II ise AAA belirtilerinden önce başlayan sıra dışı bir amiloidozdur. Bu nedenle Fenotip II amiloidozlu hastalar ve birinci derece akrabalarının, AAA mutasyonları açısından taranmaları önerilmektedir (70).

AAA amiloidozunda böbrek dışında adrenal (adrenal yetmezlik), mide-barsak (emilim bozukluğu, ishal), dalak (splenomegali), karaciğer (hepatomegali, KCFT'de bozulma), tiroit (guatr, hipotiroidi), nadiren kalp (restriktif kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği), akciğer ve testislerde amiloid birikimi meydana gelebilmektedir (71).

2.6.11. Labaratuar Bulguları

Ataklar sırasında sık rastlanılan bulgular sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimantasyon hızı artışı ve akut faz yanıtındaki (CRP, Serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobin, C3, C4) artıştır. Akut ataklar arasındaki dönemde bu bulguların normal olduğu bildirilmesine rağmen son zamanlarda SAA'nın subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (2,71). Ataklar sırasında geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir. IL-1, IL-6 ve TNF (Tümör nekroz faktör) atak sırasında hastalarda yüksek bulunurken, IL-6'nın ataklar arasındaki subklinik dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüş ve bu yüksekliğin devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (72). Atak sırasında geçici albuminüri ve hematüri olabilmekte, devam eden proteinüri varlığında ise amiloidoz akla gelmelidir. Bu nedenle hastanın mutlaka atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekmektedir. Serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesinde azalma saptanmıştır (40). AAA sebebiyle gelişen sinovitte sinovyal sıvı oldukça bulanık görünümündedir ve inflamatuvar sıvı özelliğindedir ama sterildir. Ayrıca, atak sonrası dönemlerde gaitada gizli kan görülebilmektedir (73,74).

2.6.12. Diğer Bulgular

Tekrarlayan, sekel bırakmayan menenjit ataklarının AAA'da görülebileceği bilinmektedir (75). Nörolojik tutulumda en sık görülen bulgu, baş ağrısıdır (76).

Çoğunlukla kendini 24 saat içerisinde sınırlayan, tek taraflı skrotal ağrı, şişlik, etkilenen bölgede ateş, hassasiyet ve kızarıklığın görüldüğü skrotal ataklar şeklindedir (77). Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha siktir (%5'ten daha az). AAA'da ateş ve ağrının kademeli (≥ 12 saat) gelişmesi ve sintigrafide hiperperfüzyon saptanması ile testis torsiyonundan ayrılabilir. Rekürren akut skrotal ataklar ile hidrosel, adezyon ve kan damarlarında strangülasyon ile nekroz gelişip orşiektomiye giden vakalar bildirilmiştir. Tiroid tutulumu nadiren görülebilir, bazı hastalarda hipertiroidi bazılarında hipotiroidi gelişebilir (52,78). Karın içerisinde küçük miktarda asit AAA hastalarının laparoskopisinde sıklıkla görülür. AAA'lı hastalarda ayrıca IgM nefropatisi, IgA nefropatisi, fokal ve difüz glomerulonefrit, mezengiokapiller glomerulonefrit de bildirilmiştir. Ancak bu hastalıkların AAA ile birlikte mi görüldüğü, yoksa hastalığa sekonder olarak mı ortaya çıktıkları henüz kesinleşmemiştir (76). Askenazi olmayan Yahudilerdeki İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) ile AAA birlikteliği %0,5, Türklerde ise %0,1 olduğu bulunmuş ve bu durumun popülasyondaki İBH görülme sıklığına göre ($<0,1$) yüksek olduğu bildirilmiştir (52, 78)

2.6.13. İnfertilite

Kadın AAA hastalarında fertilite olumsuz olarak etkilenebilmektedir. Bunun sebebinin inflamasyona sekonder olarak gelişen pelvik yapışıklıkları veya abdominal ataklar sonucunda gelişen düşükler olduğu düşünülmektedir (79). Bir çalışmada tedavi edilmeyen 45 kadın AAA hastasından 15'inde ovülasyon disfonksiyonuyla beraber primer infertilite gözlenmiştir (80). Ehrenfeld ve arkadaşları tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada uzun süre kolşisin tedavisi görmüş 36 kadında yapılan çalışmada benzer sonuçlar görülmüştür. Bu çalışmada hastaların %36'sında infertilite ve bunların da %46'sında ovülasyon disfonksiyonu saptanmıştır (79). Erkek infertilitesinde ise daha çok hastalığın patofizyolojisi sorumlu tutulmuştur. Nadiren görülen akut orşitis ve skrotal ödem spermatogenez üzerine olumsuz etki yapabilmektedir. Kolşisin kullanımının da erkek infertilitesinde etki ettiği ileri sürülmüştür. Ancak uzun dönem ve yüksek doz (1-2mg/günde) kolşisin alan 150 erkek hastada yapılan çalışmada oligospermi veya azospermi normal popülasyona

göre sadece 2 hastada saptanmış, bu sonuç diğer testiküler patolojilere bağlanmıştır (81).

2.7. Genotip-Fenotip İlişkisi

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığının nedeni olan *MEFV* geninin bulunmasından sonra moleküler analiz yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte bu hastalığa ait fenotip-genotip korelasyonun değerlendirmesi hız kazanmıştır. DNA dizi analizleri yapılmasıyla birlikte genetiksel değişimlerin kesin olarak belirlenmesi mümkün olmaya başlanmıştır. Hastalığa sebep olan mutasyonların büyük çoğunluğu pirin proteininin B30.2 bölgesini kodlayan bölgede bulunmaktadır (44). Bu bölgenin, proteinin işlevinde önemli bir bölge olduğu düşünülmektedir. Otoinflamatuvar hastalık genlerine ait değişikliklerin bulunduğu veritabanı olan “infevers” veritabanına göre 2014 tarihi itibarıyla *MEFV* geninde 295 değişiklik tanımlanmıştır. Bu 295 değişiklikten 79 tanesi ekzon 2’de, 73 tanesi ekzon 10 üzerinde bulunmaktadır (30). AAA hastalarındaki mutasyonların %74’ünü bu iki ekzonda bulunan M680I, M694V, M694I, V726A mutasyonları ve E148Q varyantı oluşturmaktadır (82). AAA ile ilişkili mutasyonların çoğu missense mutasyonlar (yanlış anlamlı aminoasit değişimi) olup az bir kısmında tek aminoasit delesyon/duplikasyon mutasyonları bildirilmiştir (35). Türkiye’de yapılan bir çalışmada yaygın olarak görülen dört *MEFV* mutasyonunun, Fenotip I (M694V %38, M680I %8, V726A %4, E148Q %4) ve Fenotip II (M694V %51.5, M680I %9, V726A %2.9, E148Q %3.5) hastalarındaki dağılımları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (6). M694V mutasyonu, 10. ekzondaki 2080. nükleotidde adeninin yerine guaninin geçmesi sonucu metiyonin aminoasidinin yerine valinin gelmesiyle oluşan missense bir mutasyondur. Mutasyonlar, toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir (83). M694V mutasyonu Sefardik Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplarda sık görülen mutasyondur (84,85). M694V mutasyonunun homozigotluğu ile hastalığın ağır seyretmesi, semptomların erken yaşta başlaması, atakların sık tekrarlaması ve bu mutasyona sahip bireylerde amiloidoz gelişimi arasında ilişki kurulmuştur (86,87). Mutasyonun homozigot olması, Yahudi ve Ermenilerde hastalığın şiddetli gidişi ile ilişkili bulunmuştur (46,88). Buna rağmen

Yalçinkaya ve arkadaşlarının 167 AAA hastasını içeren fenotip-genotip araştırmasında, Türklerde herhangi bir mutasyonu homozigot veya birlesik(compound) heterozigot taşıma hastalığın şiddeti ve amiloidozis gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır (89). Benzer sonuçlar Booth ve arkadaşları tarafından da yayınlanmıştır (90). E148Q mutasyonu ise hastalığın daha hafif formuyla ilişkilendirilmiştir (7,62). E148Q varyantı *MEFV* geninin 2.ekzonunda lokalizedir ve glutamik asit yerine glutaminin geçmesiyle oluşmaktadır. E148Q varyantı Askenazi Yahudilerinde %13-14, Askenazi olmayan Yahudilerde %24-25, Ermenilerde %18, Araplarda %7-8, İtalyanlarda %25-50, Türklerde ise %12 olarak bildirilmiştir (6,46,48). Bazı yayınlarda E148Q varyantının AAA hastalarında %3,5-14, sağlıklı popülasyonda %3,6-5 oranında bulunması bu varyantın gerçekte bir polimorfizm olabileceğini düşündürmüştür (6,91,92). Bununla beraber polimorfizm olmayıp E148Q homozigot olan hastaların klinik olarak semptomatik olduğu ve bu varyasyonun hastalıktan sorumlu olduğunu, %50'sinde semptomatik olmasının diğer bazı genetik ve çevresel faktörlerin bu durumu etkilediği görüşü de vardır. *MEFV* genindeki bazı mutasyonlarla (M694V, V726A gibi) birlikte olduğunda daha ağır fenotipe ve amilodoza neden olduğu da bildirilmiştir (92).

M694I ya da M680I homozigot olan ya da M694I ve M680I mutasyonlarını bileşik(compound) taşıyan hastalarda, homozigot M694V mutasyonu olanların şiddeti gibi klinik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (88,93). Tüzün ve arkadaşları, karın ve göğüs ağrısı, ateş ve eklem ağrısı gibi şikayetleri olan 110 hasta üzerinde yaptıkları genotip-fenotip korelasyon araştırmalarında, periyodik göğüs ağrısı yakınması olan 16 hastanın mutasyon analizinde 8 (%50'si) hastada M680I mutasyonunu saptamıştır. Bu mutasyon Türk toplumunda göreceli olarak daha az görülmektedir. Buna ek olarak artrit bulunan 24 hastanın 22'sinde (%91) M694V mutasyonu saptanmıştır (94). AAA, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalık olmasına rağmen nadir olarak otozomal dominant geçiş göstermiş ailelerde bildirilmiştir. Bu dominant geçiş durumunun moleküler temeli;

- ❖ AAA tarafından etkilenmiş akraba evliliği (özellikle popülasyonlarda kan bağının yüksek oranı),
- ❖ Taşıyıcı oranının yüksek olması,

- ❖ Daha şiddetli etkiye neden olan bazı mutasyonların varlığı ile açıklanmaktadır (29).

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 (62). Askenazi Yahudileri ve Dürzilerde düşük penetransa sahip olan V726A ile E148Q'nun aynı kromozom üzerinde bulunduğu nadir allelik durumlarda ciddi fenotip ve yüksek penetrans gösterdiği bildirilmiştir (92). Ayrıca amiloidoz birikimi ile diğer genetiksel ve çevresel faktörlerin olabileceği tartışılmıştır (95). Bu faktörlerden SAA1, SAA2 ve Apo E üzerine yapılan bir çalışmada SAA1 allelik varyasyonları ile amiloidoz arasında ilişki bulunmuştur (95,96). AAA'lı hastalarda yapılan genetik çalışmalar sonucunda, hastalığın fenotipik varyasyonlarının belirli mutasyonların varlığını gösterebileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır.

Hastalık iki klinik tabloda görülür. Fenotip 1; olguların çoğunu oluşturur ve tipik atak öyküsü vardır. Fenotip 2; daha nadir görülür ve tipik atak öyküsü olmaksızın AA tipi amiloidoz (sekonder amiloidoz) vardır. Farklı etnik gruplardaki AAA hastalarında yapılan ilk çalışmalarda M694V homozigot mutasyonunun olması tam penetrans ve yüksek amiloid riski taşıdığı belirtilmiştir. Sonuç olarak amiloidoz bazı mutasyonlarda sık görülmekle birlikte tüm mutasyonlarda da görülme ihtimali vardır (73).

R202Q gen değişimi ilk olarak 1998'de yaygın polimorfizm olarak bildirilmiştir (8). *MEFV* geni 2.ekzonda bulunan R202Q (c.605G>A) değişimi, bir veri tabanı olan infeversta da polimorfizm olarak belirtilmektedir. Ritis ve ark.'nın 26 AAA hastası ve 60 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada AAA hastalarının 4'ünde homozigot R202Q gen değişimi, kontrol grubunda 15 tanesinde heterozigot R202Q gen değişimi bulunmuştur. Kontrol grubunda homozigot R202Q gen değişimi bulunmamıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu için R202Q gen değişiminin mutasyon olabileceği düşünülmüştür (9).

Giaglis ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 152 FMF hastası ile 140 sağlıklı kontrol grubundan, AAA hastalarının 304 allelinin 76 tanesinde (%25) R202Q değişimi, sağlıklı grubun 280 allelinin 49'unda (%17.5) R202Q değişimi

saptanmıştır. Homozigot R202Q değişimi 152 AAA'lı hastanın 14'ünde, 140 sağlıklı gruptan 1 kişide saptanmıştır (97).

Öztürk ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise AAA hastaları ile sağlıklı grup arasında R202Q değişimi bakılmış ve R202Q değişimi açısından fark bulunmamıştır. (10).

2.8. Tanı

AAA hastalığının tanısı klinik bulgular, aile öyküsü, diğer hereditör periyodik ateş sendromlarının ekarte edilmesi ve kolşisin kullanımına oluşan yanıtla göre konulabilir. Bunun için Tel-Hashomer ve Livneh ve arkadaşlarının önerdiği AAA tanı kriterleri kullanılmaktadır (98,99).

Tablo 2.2: Tel Hashomer tanı kriterleri.

Majör 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

Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler (98):

1) 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

2) Minör kriterler

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

İnkomplet ataklar:

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

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

Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması

Lokale abdominal ataklar

Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu

3) 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.

Tipik klinik tablo ile başvuran hastalarda genetik analiz yapılması tanı için gerekli değildir. Atipik bulgularla gelen hastalarda daha çok tanı problemi olmaktadır ve bu durumda genetik analiz tanıya yardımcı olabilmektedir (100). Sebebi bilinmeyen ateşli olgularda ya da etiyolojisi bilinmeyen nefrotik sendromlu olgularda AAA genetik analizi önerilmektedir (69,101).

2.9. Hastalık Ağırlık Skorlaması

AAA hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla Pras skorlaması olarak da bilinen aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir (12). Hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, kolşisin dozu, eklem tutulumu, erizipel benzeri eritem ve amiloidozu içermektedir ve bu her değişkenin farklılığı derecelendirilerek puanlanır (3).

1. Başlangıç Yaşı:

6 yaş altı: 4 puan

6–10 yaş arası: 3 puan

11–20 yaş arası: 2 puan

21–31 yaş arası: 1 puan

31 yaş üstü: 0 puan

2. Atak Sıklığı:

Ayda ikiden fazla: 3 puan

Ayda 1–2 atak: 2 puan

Ayda bir ataktan az: 1 puan

3. Atakları kontrol altına alan kolşisin dozu:

2mg/güne yanıtız: 4 puan

2mg/gün: 3 puan

1.5mg/gün: 2 puan

1mg/gün: 1 puan

4. Eklem Tutulumu:

Uzamış artrit: 3 puan

Akut eklem tutulumu: 2 puan

5. Erizipel benzeri eritem:

Varsa: 2 puan

6. Amiloidoz:

Varsa: 3 puan

Skorlama;

Hafif hastalık: 2–5 puan

Orta Hastalık: 6–9 puan

Ağır-Şiddetli hastalık: 10 puan ve üzeri (12).

2.10. Tedavi

AAA tedavisinde kullanılan en etkili ilaç kolşisinidir. İlk kez 1972 yılında kolşisinin AAA ataklarının önlenmesinde etkili bir ilaç olduğu Goldfinger tarafından bildirilmiştir (19). AAA hastalığında sürekli ve düzenli kolşisin kullanımı hastalığın seyrini iki yönden etkiler; birincisi günlük 1 ila 2 mg doz kullanımı hastaların çoğunda semptomları gidermekte, diğer hastalarda da atak sıklığını ve süresini azaltmaktadır. İkincisi de, AAA'nın en korkulan komplikasyonu olan amiloidoz gelişimini önler (102). Bu sebeple hastaların tedaviye uymaları önemlidir (65). Kolşisin nötrofil mikrotübüllerini tespit ederek yeni mikrotübüllere polimerize olmasını, hücre içi taşınımı, mitozu, sitokin salınımını ve kemotaksisi önler (103). Ayrıca membran üzerindeki adezyon moleküllerinden E-selektin ve L-selektinin ifadesini azaltarak nötrofillerin hedef serozal dokulara bağlanmasını engeller (104). Normal renal fonksiyonları olan ve proteinürisi olmayan hastalarda kolşisin için başlangıç dozu günlük 1mg'dır. Atak hızı azalmazsa doz günlük 0,5 mg artırılarak 2 mg/gün'e çıkarılır. Ancak hastanın uyumu düşünülerek bir defada alınacak dozun 1,5 mg ile sınırlandırılması önerilmektedir (102). Uzun dönem oral kolşisin tedavisi güvenli bir tedavidir. Kolşisinin yan etkileri sıklıkla daire 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 (1).

AAA'da kolşisin tedavisine %5-10 oranında cevap alınmadığı bildirilmiş olup atakların kontrol altına alınamadığı bu vakalarda, IL-1 reseptör blokörü (anakinra) ve IL-1 β monoklonal antikoru (canakinumab) gibi biyolojik ajanlar da

kullanılabilmektedir. Her iki ilaç da subkutan uygulanmakla birlikte anakinra'nın hergün, canakinumab'ın ise 8 haftada bir uygulanması gerekmektedir (105). Anakinra her gün kullanıldığında AAA ataklarının hem ciddiyetini, hem de sıklığını etkilemede başarılı olduğu belirtilmiştir. AAA hastalığında, kolşisine yanıt vermeyen AAA atakları için, tedaviye anakinra eklemek etkili alternatif tedavi yaklaşımıdır. Anakinra kullanımı atakta ilk semptom ortaya çıktığında ve gerekliyse 24 saat sonra ikinci bir doz tekrarı şeklinde önerilir (106). Alternatif olarak birçok vakada Tümör nekroz faktör inhibitörlerinin etkin olduğu da (etanercept ve infliximab gibi) bildirilmiştir (107,108). İnfliximab ve metotrexat kombinasyonu verilen bir vakada atakların belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (109).

Kalıcı proteinüri saptanması durumunda kolşisin dozu günlük 2 mg'a çıkarılmalıdır. Kolşisin dozunun artırılmasına rağmen proteinürinin ilerlediği durumlarda eprosodat veya bir anti-Tümör nekroz faktör preparatı düşünülmelidir (110). AAA amiloidozunda Tümör nekroz faktör antagonistlerinin kullanımı, vaka raporlarına ve AAA ile bağlantılı olmayan reaktif amiloidoz vakalarında proteinüriyi azalttığını bildiren çalışmalara dayanmaktadır (111). Talidomid ve etanercept ile yapılan bir çalışmada kolşisine ilave olarak kullanılan bu iki ilacın atakların sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Fakat teratojenite ve nöropati gibi yan etkileri vardır (112). Interferon- α 'nın 21 AAA hastasının18'inde atağı durdurduğu saptanmıştır (113). Ancak daha geniş bir plasebo kontrollü grupta plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (114).

Bir çalışmada kolşisin tedavisi kullanılmaya başlamadan önce 40 yaş üzeri AAA hastalarının %70'inde amiloidozis geliştiği bildirilmiştir (47). Etnik köken de amiloidoz gelişiminde önemlidir. Tedavi edilmeyen Kuzey Afrikalı Yahudilerde, Ermenilerde ve Türklerde prevalansı yüksektir. Bu durum, Türkler dışındaki etnik kökenlerde amiloidoz gelişimi için yüksek risk faktörü olarak kabul edilen M694V mutasyonunun sık görülmesiyle açıklanabilir (7). Amiloidoz gelişimi için diğer risk faktörleri arasında SAA1 α/α genotipi, erkek cinsiyet, amiloidoz için aile öyküsü ve eklemleri tutan ataklar bulunmaktadır (115,116). Son dönem böbrek hastalığı olan ve renal transplantasyon gereken hastalar da atakların ve sekonder amiloidozun engellenmesi açısından 2 mg/gün dozunda kolşisin tedavisine devam etmelidir (117).

Ayrıca bu hasta popülasyonundaki faydası tam olarak değerlendirilmemiş olmasına rağmen Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve statinler de rutin olarak tedavi rejimine eklenmektedir (117).

2.11. Ayırıcı Tanı

Tipik bölgeleri tutan tekrarlayan ataklar fark edildiğinde AAA tanısını koymak zor değildir. Bununla beraber hastalığın epizodik seyrinin ve klinik özelliklerinin diğer birçok hastalığa benzemesi sebebiyle AAA tanısı bazen zor konulabilmekte, hatta bu süre 10 yıla kadar uzayabilmektedir (118). Bu nedenle tabloda görülen lokal ve sistemik hastalıklarla ve hiperimmünglobülinemi D, periyodik ateş sendromu (HIDS) ve TNF ilişkili periyodik sendromuyla da (TRAPS) ayırıcı tanısı yapılmalıdır. TRAPS, TNF reseptöründeki mutasyonlardan kaynaklanır ve eritematöz gezici rash, miyalji, konjonktivit ve periorbital ödemle birlikte tekrarlayan abdominal ağrı ataklarıyla karakterizedir (119,120). TRAPS, başlangıç yaşı, abdominal tutulumu, raş, miyalji ve amiloidoz açısından AAA'ya benzemektedir. TRAPS'ta sık görülen miyalji ve lokalize ağrılı eritem AAA'da nadir görülmektedir ve TRAPS'ın aksine gezici değildir ve AAA'da göz tutulumu olmaz Ancak TRAPS atakları AAA ataklarına göre daha uzun sürer, AAA'da ortalama 3 gün süren ataklar TRAPS'ta haftalar sürebilir. HIDS ise mevalonat kinaz enzim sentezindeki mutasyona bağlı otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır (121). HIDS genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkar ve abdominal ağrıyla birlikte servikal lenfadenopati, hepatosplenomegali, artralji, rash ve ateşli ataklarla karakterizedir. Ataklar genellikle 4 ila 6 hafta arasında kendini sınırlamakta ve ataklar arası dönem haftalarca uzun sürebilir (122). AAA'da hepatosplenomegali görülür ancak periferik lenfadenopati, diffüz raş ve oligo-poliartrit AAA'nın bulgularından değildir. HIDS'te serum IgD'sinde bir artış olur ve amiloidoz gelişimi %1'den daha azdır, bu yönleriyle AAA'dan ayrılmaktadır (Tablo 2.. 3)(123).

Tablo 2.3: AAA ayırıcı tanısı.

Ateş + karın ağrılı ataklar	Ateşsiz karın ağrılı ataklar
Pyelonefrit İdrar yolu enfeksiyonları Kolesistit Pelvik inflamatuvar hastalık Pankreatit Behçet Hastalığı İnflamatuvar barsak hastalıkları Hiperimmünglobülin D Kronik Divertikülit / Apandisit	Nefrolitiazis Kolelitiazis Peptik ülser Ovulasyon / Menstrüasyon Orak Hücreli Anemi Abdominal Epilepsi Hereditör anjioödem Porfiri Abdominal Anjina
Sadece Ateşli Ataklar	Göğüs Ağrısı Atakları
PFAPA HDS Crohn Alerjik reaksiyon Siklik Nötropeni Lenfoma Malarya	Enfeksiyöz Plöroperikardit Otoimmün Plöroperikardit Rekürren Benign Perikardit Rekürren Pulmoner Emboli Plöropnömoni
	Eklem Atakları
	Reiter Hastalığı Spondiloartropati Sarkoidoz Gut Septik Artrit Romatizmal Ateş Juvenil İdiyopatik Artrit
Skrotal Ataklar	
Testis Torsiyonu Epididimit Orşit Behçet Hastalığı	

3. MATERYAL VE METOD

Araştırmada Nisan 2012- Mayıs 2013 tarihleri arasında karın ağrısı, ateş ve eklem ağrısı şikayetleri ile Cumhuriyet Üniversitesi Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran ve kanlarından DNA dizi analizi yöntemiyle *MEFV* gen mutasyonu çalışılan hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastalar *MEFV* geninde R202Q/-, R202Q/R202Q, M694V/R202Q, M694V mutasyonu olanlar ve mutasyonu olmayanlar olarak gruplandırıldı. 126 *MEFV* (19'u M694V, 47'si M694V/R202Q, 20'si R202Q/R202Q, 40'ı R202Q/-) mutasyonlu hasta ve 47 mutasyonu olmayan hasta alındı. Mutasyonlu hasta grubunda 58 erkek, 68 kadın, mutasyonu olmayan grupta ise 22 erkek 25 kadın bulunmaktaydı Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Her hasta grubu için Tel Hashomer ve Pras'ın Ağırlık Skorlama formu dolduruldu. Pras hastalık ağırlık skorlaması aşağıdaki puanlamayla uygulandı:

1. Başlangıç Yaşı:

6 yaş altı: 4 puan

6–10 yaş arası: 3 puan

11–20 yaş arası: 2 puan

21–31 yaş arası: 1 puan

31 yaş üstü: 0 puan

2. Atak Sıklığı:

Ayda ikiden fazla: 3 puan

Ayda 1–2 atak: 2 puan

Ayda bir ataktan az: 1 puan

3. Atakları kontrol altına alan kolşisin dozu:

2mg/güne yanıtsız: 4 puan

2mg/gün: 3 puan

1.5mg/gün: 2 puan

1mg/gün: 1 puan

4. Eklem Tutulumu:

Uzamış artrit: 3 puan

Akut eklem tutulumu: 2 puan

5. Erizipel benzeri eritem:

Varsa: 2 puan

6. Amiloidoz:

Varsa: 3 puan

Skorlama;

Hafif dereceli hastalık: 2–5 puan

Orta dereceli hastalık: 6–9 puan

Ağır-Şiddetli hastalık: 10 puan ve üzeri

3.1. DNA Dizi Analizi İle MEFV Gen Mutasyonunun Saptanması

3.1.1. Periferik Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Genomik DNA, periferik kandan RTA Genomic DNA Isolation Kit kullanarak izole edildi. İzolasyon için gerekli kimyasal malzemeler: Proteinaz K, solüsyon B, solüsyon W1, solüsyon W2, solüsyon E, spin kolonlar, toplama tüpleri (2ml), toplama tüpleri (1.5ml).

DNA İzolasyon Protokolü

- 1) 1.5 ml'lik bir santrifüj tüpünün dibine 20 µl proteinaz K eklendi. Üzerine 200 µl kan konuldu. 20sn vortekslendi.
- 2) 250 µl Solüsyon B eklendi, 20 sn vortekslendi.
- 3) Kısa santrifüjden sonra her 3 dakikada bir karıştırılarak 65°C ısı bloğunda 15 dakika inkübe edildi.

- 4) 200 µl etanol (%96-100) eklenip, 20 sn vorteks yapılarak karıştırıldı.
- 5) Karışım, toplama tüpünün içine yerleştirilmiş spin kolona aktarıldı.
- 6) 6.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Sıvı içeren alttaki tüp atılıp kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- 7) 700 µl Solüsyon W1 ekledikten sonra 6.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpündeki sıvı atıldı ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- 8) 700 µl Solüsyon W2 ekledikten sonra 10.000 rpm'de 30 sn santrifüj edildi. Toplama tüpündeki sıvı atıldı ve kolon aynı toplama tüpüne geri yerleştirildi.
- 9) 14.000 rpm'de 30 sn santrifüj edildi. Spin kolon, steril 1.5 ml'lik bir mikrosantrifüj tüpüne transfer edildi.
- 10) 200 µl 70°C'ye ısıtılmış Solüsyon E eklenip oda sıcaklığında 3 dakika inkübe edildi.
- 11) 14.000 rpm'de 1 dakika santrifüj yapıldıktan sonra spin kolon atıldı ve mikrosantrifüj tüpünde ki elüsyon tamponu içerisinde DNA elde edildi. DNA -20°C'de muhafaza edildi.

3.1.2. PCR Reaksiyon Mixlerinin Hazırlanması

MEVF geni 2 ve 10 ekzonları için her hasta için aşağıda belirtilen miktarlarda PCR mixi hazırlandı:

GML PCR Mix	: 7.5 µL
GML Taq Polimerase	: 0.2 µL
FMF Exon 2,3,5 or 10 Primer Mix	: 1.0 µL
G/C Enhancer	: 3.0 µL
Distilled water	: 2.0 µL
Genomic DNA (20-60 ng/µl)	: 1.5 µL
Total	: 15 µL

3.1.3. PCR Koşulları

Polimeraz aktivasyonu	95°C’de 10 dakika
Amplifikasyon (30 döngü)	95°C’de 40sn
	62°C’de 1 dakika
	72°C’de 50 sn
Son uzama	72°C’de 7 dakika

4°C’de ∞ olacak şekilde ayarlandı.

3.1.4. PCR sonrası DNA’nın Miktar Tayini

PCR ürünleri %2’lik agoroz jel elektroforezde görüntülendi. DNA miktarı 1.5-5ng/μl olacak şekilde dilüe edildi.

3.1.5. PCR Ürünlerinin Temizlenmesi-Saflaştırılması

Tüpler ağzı açılmadan önce 1000rpm’de 30 sn santrifüj edildi. Her 5 μl PCR ürünü için 2 μl ExoSAP-IT eklendi. Plateler MicroAmp adhesive film ile yapıştırıldı ve plate veya tüpler vortexlendi. 1000rpm’de 30sn santrifüj edildi. 7μl’lik PCR ürünü termal cycler’a konuldu. PCR koşulları; 37°C de 30 dakika (enzim aktivasyonu), 80°C de 15 dakika (enzim inaktivasyonu), 4°C de ∞ olacak şekilde ayarlandı.

3.1.6. Sekans PCR Mixlerinin Hazırlanması

Her tüp için belirtilen miktarlarla forward ve reverse primerleri değiştirilerek reaksiyon miski hazırlandı: BigDye Terminator Mix: 2μL, Sequencing Buffer: 2μL, Sequence F or R Primer: 2 μL, Distilled Water:2 μL, Total: 8 μL. Reaksiyon mixlerinden reaksiyon plate’ine 8μl eklendi. Forward ve reverse reaksiyon için 2 μl PCR ürünü eklendi. Plate kısa süre vortexlendikten sonra 1000 rpm’de 30 sn vortexlendi.

3.1.7. Sekans PCR'ı

Aktivasyon	96°C'de 1 dakika
Sekans (25 döngü)	96°C'de 10 sn
	50°C'de 5 sn
	60°C'de 4 dakika

4°C'de ∞ olacak şekilde ayarlandı.

3.1.8. PCR Ürünlerinin Pürifikasyonu

700µl sephadex 2ml'lik tüpe pipetlendi. 2 dakika 5000 rpm'de santrifüj edildi. Toplama tüpü atılıp kolon 2ml'lik yeni toplama tüpüne yerleştirildi. PCR ürünleri kolona pipetlendi. 2 dakika 5000 rpm'de santrifüj edildi. PCR ürünü tüpün dibinde cihaza yüklemek için hazır hale geldi. PCR ve sekans hazırlığı için GML A.G (GML A.G, Switzerland) ürünleri kullanıldı.

Pürifiye edilen PCR ürünleri Applied Biosystems 3130 DNA Analyzers'a (Roche, U.S.A) yüklendi. 1saat süren elektroforez sonrasında SeqScape Software programıyla sonuçlar analiz edildi.

İstatistiksel Yöntem:

Çalışmamızda elde edilen veriler, SPSS 14.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinden Kolmogorof-Simirnov (Kruskal-Wallis Testi), Man Whitney U testi ve Khi-kare testi kullanılmıştır. Yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. Tablolarda sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ($X \pm S$) olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 47'si M694V/R202Q, 19'u M694V, 20'si R202Q/R202Q, 40'ı R202Q/- ve 47'si mutasyonu olmayan toplam 173 birey dahil edildi. Mutasyonu olanlardan 58'i (%72.5) erkek, 68'i (%73.1) kadın, mutasyonu olmayan gruptaki bireylerin 22'si (%27.5) erkek, 25'i (26.9) kadındı.

Çalışmaya dahil edilen bireyler 2-79 yaş arasındaydı. Yaşa göre gruplar karşılaştırıldığında gruplararası fark önemsiz ($p>0.05$) bulunmuştur (Tablo 4. 1).

Tablo 4.1: Yaşa göre gruplar arası farkın karşılaştırılması

Gruplar		Yaş X±S
Mutasyon yok	n=47	21.23 ± 19.34
M694V / R202Q	n=47	25.80 ± 18.97
M694V	n=19	30.63 ± 18.45
R202Q/R202Q	n=20	18.55 ± 15.88
R202Q /-	n=40	25.02 ± 21.81
Sonuç		KW=5.00 P=0.287 P>0.05 önemsiz

Cinsiyete göre gruplar arasında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). M694V, R202Q/R202Q ve R202Q/- yönünden cinsiyet arası farklılık önemli bulunurken, diğer gruplararası fark önemsiz bulunmuştur. M694V mutasyonu ve R202Q/R202Q gen değişimi erkeklerde fazla görülürken, R202Q/- kadınlarda fazla görülmüştür (Tablo 4. 2).

Tablo 4.2: Cinsiyete göre gruplar arası farkın karşılaştırılması

Cinsiyet		Gruplar					Toplam
		Mutasyon yok	M694V/R202Q	M694V	R202Q/R202Q	R202Q/-	
E	S	22	20	13	13	12	80
	%	27,5	25,0	16,3	16,3	15,0	100,0
K	S	25	27	6	7	28	93
	%	26,9	29,0	6,5	7,5	30,1	100,0
Toplam	S	47	47	19	20	40	173
	%	27,2	27,2	11,0	11,6	23,1	100,0

$X^2=11.09$

$p=0.025$

$p<0.05$ önemli

Gruplara ait toplam hastalık şiddet skor değerleri karşılaştırıldığında gruplararası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında mutasyonu olmayanlarla ile mutasyonu olan gruplar arasında fark önemli bulunurken, mutasyonu olan grupların arasında fark önemsiz bulunmuştur (Tablo 4. 3).

Tablo 4.3: Gruplar Arası Toplam Skor Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar	Toplam Skor X±S
Mutasyon yok	2.21±2.61
M694V / R202Q	5.29±2.89
M694V	4.68±2.88
R202Q/R202Q	5.25±2.89
R202Q/-	5.05±2.26
Sonuç	KW=34.54 P=0.001 P<0.05 önemli

Gruplara ait şiddet skoru yönünden mutasyonu olmayan grup mutasyonu olan gruplara göre hastalık şiddet skoru yönünden farklılık göstermektedir. Şiddet skoru yönünden mutasyonu olan gruplar arasında farklılık önemsiz bulundu. (Tablo 4. 4).

Tablo 4.4: Hastalık Şiddet Skorlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması

Gruplar		Hastalık Şiddet Skoru			Toplam
		2-5 hafif	6-9 orta	10+ şiddetli	
Mutasyon yok	S	42	5	0	47
	%	89,4	10,6	0,0	100,0
M694V/R202Q	S	22	21	4	47
	%	46,8	44,7	8,5	100,0
M694V	S	12	6	1	19
	%	63,2	31,6	5,3	100,0
R202Q/R202Q	S	8	11	1	20
	%	40,0	55,0	5,0	100,0
R202Q/-	S	24	15	1	40
	%	60,0	37,5	2,5	100,0
Toplam	S	108	58	7	173
	%	62,4	33,5	4,0	100,0

 $X^2=25.56$ $p=0.001$ $p<0.05$ önemli

Gruplar hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, kolşisin dozu, artrit- eklem tutulumu, erizipel ve amiloidoz açısından karşılaştırıldığında amiloidoz, erizipel ve kolşisin dozu yönünden gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur (Tablo 4. 5, 4. 6, 4. 7).

Tablo 4.5: Amiloidoz açısından gruplar arası farkın değerlendirilmesi

Gruplar		Amiloidoz		Toplam
		yok	var	
Mutasyon yok	S	47	0	47
	%	100,0	0,0	100,0
M694V/R202Q	S	47	0	47
	%	100,0	0,0	100,0
M694V	S	18	1	19
	%	94,7	5,3	100,0
R202Q/ R202Q	S	20	0	20
	%	100,0	0,0	100,0
R202Q/-	S	38	2	40
	%	95,0	5,0	100,0
Toplam	S	170	3	173
	%	98,3	1,7	100,0

 $X^2=5.90$ $p=0.206$ $p>0.05$ önemsiz**Tablo 4.6:** Erizipel açısından gruplar arası farkın değerlendirilmesi

Gruplar		Erizipel		Toplam
		Yok	Var	
Mutasyon yok	S	47	0	47
	%	100,0	0,0	100,0
M694V/R202Q	S	43	4	47
	%	91,5	8,5	100,0
M694V	S	19	0	19
	%	100,0	0,0	100,0
R202Q/ R202Q	S	20	0	20
	%	100,0	0,0	100,0
R202Q/-	S	38	2	40
	%	95,0	5,0	100,0
Toplam	S	167	6	173
	%	96,5	3,5	100,0

 $X^2=6.94$ $p=0.139$ $p>0.05$ önemsiz

Tablo 4.7: Kolşisin dozu açısından gruplar arası farkın değerlendirilmesi

Gruplar		Kolşisin dozu				Toplam
		0mg/gün	1mg/gün	1.5mg/gün	2mg/gün	
Mutasyon yok	S	43	2	2	0	47
	%	91,5	4,3	4,3	0,0	100,0
M694V/R202Q	S	31	10	5	1	47
	%	66,0	21,3	10,6	2,1	100,0
M694V	S	14	3	1	1	19
	%	73,7	15,8	5,3	5,3	100,0
R202Q/R202Q	S	14	4	2	0	20
	%	70,0	20,0	10,0	0,0	100,0
R202Q/-	S	31	7	2	0	40
	%	77,5	17,5	5,0	0,0	100,0
Toplam	S	133	26	12	2	173
	%	76,9	15,0	6,9	1,2	100,0

$$X^2=13.90$$

$$p=0.307$$

$$p>0.05 \text{ önemsiz}$$

Atak sayısı yönünden mutasyonu olmayanlarda daha az oranda atak görülürken, mutasyonu olan gruplar arasında atak yönünden fark ($p>0.005$) önemsiz bulunmuştur (Tablo 4. 8).

Tablo 4.8: Atak sayısı açısından gruplar arası farkın değerlendirilmesi

Gruplar		Atak Sayısı				Toplam
		yok	<1	1-2	2+	
Mutasyon yok	S	29	13	5	0	47
	%	61,7	27,7	10,6	0,0	100,0
M694V/R202Q	S	9	18	18	2	47
	%	19,1	38,3	38,3	4,3	100,0
M694V	S	3	7	8	1	19
	%	15,8	36,8	42,1	5,3	100,0
R202Q/ R202Q	S	5	6	5	4	20
	%	25,0	30,0	25,0	20,0	100,0
R202Q/-	S	4	24	8	4	40
	%	10,0	60,0	20,0	10,0	100,0
Toplam	S	50	68	44	11	173
	%	28,9	39,3	25,4	6,4	100,0

 $X^2=51.36$ $p=0.001$ $p<0.05$ önemli

Artrit yönünden gruplar arası fark önemli bulunmuştur. Akut ve kronik artrit mutasyonu olmayanlarda mutasyonu olan gruplardan daha az oranda görülmekteyken, mutasyonu olan grupların arasında fark önemsizdir (Tablo 4. 9).

Tablo 4.9: Artrit açısından gruplar arası farkın değerlendirilmesi

Gruplar		Artrit			Toplam
		yok	akut	kronik	
Mutasyon Yok	S	40	3	4	47
	%	85,1	6,4	8,5	100,0
M694V/R202Q	S	23	7	17	47
	%	48,9	14,9	36,2	100,0
M694V	S	10	2	7	19
	%	52,6	10,5	36,8	100,0
R202Q/R202Q	S	8	8	4	20
	%	40,0	40,0	20,0	100,0
R202Q/-	S	20	7	13	40
	%	50,0	17,5	32,5	100,0
Toplam	S	101	27	45	173
	%	58,4	15,6	26,0	100,0

 $\chi^2=20.00$ $p=0.001$ $p<0.05$ önemli

Hastalığın başlangıç yaşı açısından mutasyonu olmayan grupta 31 yaş üzerinde daha fazla birey varken, mutasyonu olan gruplarda 31 yaş üzeri başlangıç daha az oranda görülmüştür. 21-31 yaş aralığında mutasyonu olmayan grupta mutasyonu olan gruplara göre daha az birey varken, 11-20, 6-10, <6yaş aralıklarında gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bütün yaş aralıkları için mutasyonu olan gruplar arasında fark önemsiz bulunmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Hastalığın başlangıç yaşı açısından gruplar arası farkın değerlendirilmesi

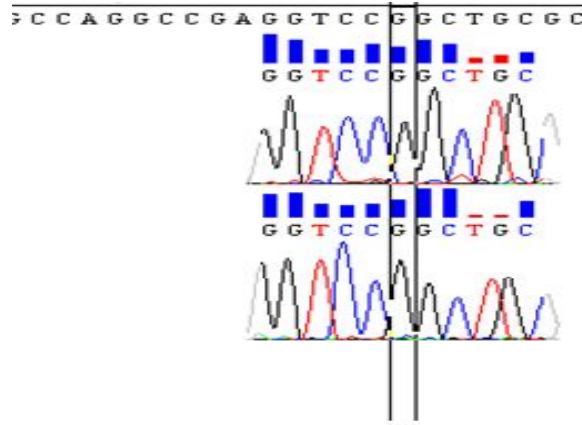
Gruplar		Hastalığın Başlama Yaşı					Toplam
		31+	21-31	11-20	6-10	<6	
Mutasyon yok	S	26	1	7	10	3	47
	%	55,3	2,1	14,9	21,3	6,4	100,0
M694V/R202Q	S	10	10	10	5	12	47
	%	21,3	21,3	21,3	10,6	25,5	100,0
M694V	S	5	7	3	2	2	19
	%	26,3	36,8	15,8	10,5	10,5	100,0
R202Q/R202Q	S	3	2	8	5	2	20
	%	15,0	10,0	40,0	25,0	10,0	100,0
R202Q/-	S	11	5	8	9	7	40
	%	27,5	12,5	20,0	22,5	17,5	100,0
Toplam	S	55	25	36	31	26	173
	%	31,8	14,5	20,8	17,9	15,0	100,0

$X^2=39.84$

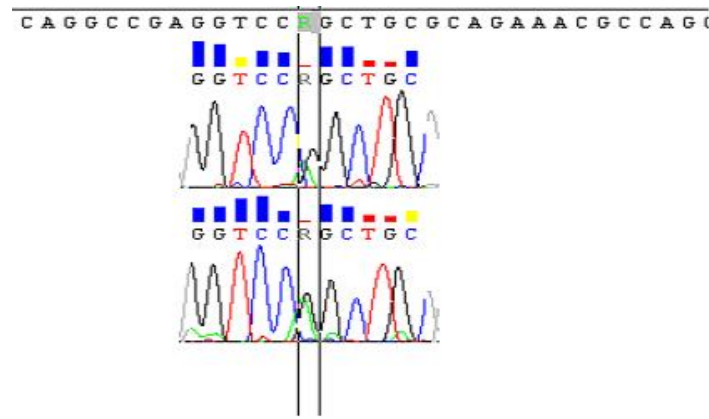
$p=0.001$

$p<0.05$ önemli

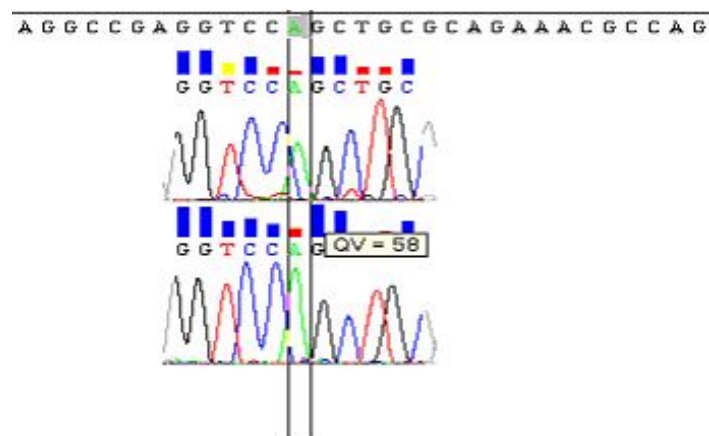
Şekil 4. 1, 4. 2, 4. 3’de sırasıyla yabancı tip (normal) R202Q, 605.nükleotitte G/G, heterozigot R202Q gen değişimi 605.nükleotitte G/A değişimi, homozigot R202Q gen değişimi 605. nükleotitte A/A değişimi görülmektedir.



Şekil 4.1: Yabamı tip R202Q'lu hastanın DNA dizi analizi görüntüsü



Şekil 4.2: Heterozigot R202Q mutasyonlu hastanın DNA dizi analizi görüntüsü



Şekil 4.3: Homozigot R202Q'lu hastanın DNA dizi analizi görüntüsü

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), özellikle Akdeniz kökenli bazı etnik grupları (Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler) etkileyen, ateş ve seröz zarların inflamasyonuyla karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (6,47). Otozomal resesif kalıtımı nedeniyle akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. Ülkemizde akraba evliliği sıklığı % 24-33 olarak bildirilmiştir (52,53).

Ailevi Akdeniz Ateşi gelişiminden sorumlu olan *MEFV* geni 1997 yılında birbirinden bağımsız olarak Fransız FMF Konsorsiyumu ve Uluslararası FMF Konsorsiyumunun eş zamanlı yaptıkları çalışmalar sonucu 16. kromozomun kısa kolunda haritalanmıştır (20). *MEFV* geni 781 aminoasitten oluşan pyrin (meranostrin) olarak adlandırılan proteini kodlar ve 10 ekzondan oluşur (3). Pirin proteini polimorfonükleer hücreler, aktive monositler, dentritik hücreler ve sinovial fibroblastlarda eksprese edilmektedir (34). Ekzon 10'da M694V, V726A, M680I, M694I ve ekzon 2'de E148Q *MEFV* mutasyonlarının %85'ini oluşturmaktadır. Klinik olarak AAA tanısı almış hastaların sadece %41-76'sında *MEFV* mutasyonu saptanabilmektedir (48). AAA taşıyıcılığı Türk, Ermeni ve Yahudi popülasyonlarında 1/3-1/5 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır. Türkiye'de hastalığın prevalansı ise yaklaşık 1/1075'tir (124). Türkiye'de daha çok Karadeniz'in iç kısımları (Kastamonu, Sinop, Ordu, Samsun, Gümüşhane), İç Anadolu (Sivas, Tokat, Ankara), Doğu Anadolu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu kökenli bireylerde görülmektedir (20).

Tunca ve ark.'nın 1090 hastadan oluşan çalışmalarında % 51.40 M694V, % 14.40 M680I ve % 8.60 V726A mutasyonu görülmüştür (125). Dünder ve arkadaşlarının, Kayseri civarında 2067 hastadan oluşan çalışmalarında sırasıyla M694V %50.50, M680I %21.26, E148Q %19.86, V726A %15.34, R761H %4.4 oranında bulunmuştur (126).

Özdemir ve ark.'nın Sivas bölgesinde 3340 hastayla yaptığı çalışmada mutasyon oranları sırasıyla M694V % 43.12, E148Q % 20.18, M680I % 15, V726A

% 11.32 olarak görülmüştür. Aynı çalışmada diğer bölgelerde yapılan çalışmalardan farklı olarak ikinci en sık mutasyon E148Q olarak bulunmuştur (34).

AAA'da klinik heterojenite sık görülmektedir. Klinik panel semptomların yokluğundan amiloidoz gibi şiddetli komplikasyonlara kadar *MEFV* mutasyon çeşidiyle ilişkilidir (29). M694V homozigotluğu yüksek penetrans (%99) göstermektedir. Bu genotip Askenazi olmayan Yahudiler, Araplar ve Ermenilerde şiddetli hastalık seyriyle birliktedir. Amiloidoz, hastalığın erken başlangıç yaşı ve artrit gibi bazı klinik özellikler homozigot M694V mutasyonlu hastalarda en sıklıkla görülmektedir. Yüksek ateş, splenomegali, uzun süren myalji de daha sıklıkla bu hastalarda görülmektedir (127,128).

M694I ve M680I mutasyonları diğer şiddetli klinik oluşturan mutasyonlardandır. Hastalar homozigot M694I, M680I mutasyonuna sahipse veya bu iki mutasyonu birlikte taşıyorsa homozigot M694V mutasyonu gibi şiddetli hastalık oluşmaktadır (129-131).

Faklı toplumlarda yapılmış çalışmalar sonucunda M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyan hastalarda, bu mutasyonu taşımayan hastalara göre hastalığın daha ağır (semptomların erken yaşta başlaması, atakların sık tekrarlanması, tedavi amacıyla yüksek doz kolşisin kullanma zorunluluğu gibi) seyrettiğini bildiren yayınlar mevcuttur (46,84). Ülkemizde yapılmış çoğu çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir (132,133).

E148Q mutasyonu en sık görülen 5 *MEFV* mutasyonundan biridir ve az penetransa sahiptir. Bütün raporlarda E148Q mutasyonu olan hastalarda orta şiddette klinik bildirilmektedir. Homozigot E148Q durumunda bile vakaların %55'inde bireyler asemptomatiktir ve amiloidoz görülmez. Buna rağmen E148Q kompleks bir alelin parçası olduğunda şiddeti arttırıcı bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (98,134). Örneğin E148Q ikinci bir normal alelle birlikte M694I ile aynı alelde olduğunda dominat geçişte arttırıcı bir etki yaparken V726A ile birlikte ikinci bir mutant alelle amiloidoziste arttırıcı etki yapar.

V726A populasyonlarda yaygındır ve orta şiddette hastalıkla ilişkilidir (135). Ancak V726A mutasyonu amiloidozisli hastalarda bildirilmiştir (88). Ürdün'de yapılan çalışmada V726A M680I'dan daha şiddetli hastalıkla birlikte görülmüştür

(136). Ayrıca K695R ve P369S mutasyonuna sahip hastalarda orta şiddetli klinik görülmüştür (62).

MEFV geni 2. ekzonda c.DNA'da 605.nükleotitte guanin yerine adenin gelmesiyle protein dizisinde 202.kodonda arjinin aminoasiti yerine glutamin aminoasitinin kodlanmasıyla oluşan R202Q gen değişimi ilk defa Bernot ve ark.'ı tarafından bildirilmiştir. Aynı çalışmada klinik AAA tanısı alıp başka mutasyon taşımayanların %15'inde, ekzon 10 dışındaki ekzonlarda mutasyonları olanların %16'sında ve kontrol grubunun %20'sinde R202Q gen değişimi bulunmuştur. Gruplar arasında R202Q yönünden fark bulunmadığı için R202Q gen değişiminin polimorfizm olabileceği ileri sürülmüştür (8).

Ritis ve ark.'ı tarafından 26 AAA hastası ve 60 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan çalışmada AAA hastalarının 4'ünde homozigot R202Q, 2'sinde heterozigot R202Q değişimi, kontrol grubunda ise 15 kişide heterozigot R202Q değişimi bulunmuştur. Kontrol grubunda homozigot R202Q değişimi görülmemiştir. Aynı zamanda homozigot mutasyonu olan bu hastalarda kolşisin tedavisine yanıt olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda yaygın heterozigot R202Q olması ve homozigot R202Q değişiminin olmaması AAA hastalarındaki homozigotluğun dozaj bağımlı etkiye sebep olabileceği düşünülmüştür. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu için R202Q'nun mutasyon olabileceği ileri sürülmüştür (9).

Giaglis ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 152 AAA hastası ile 140 sağlıklı kontrol grubundan, AAA hastalarının 304 alelinin 76 tanesinde (%25) R202Q değişimi, sağlıklı grubun 280 alelinin 49'unda (%17.5) R202Q değişimi saptanmıştır. Homozigot R202Q değişimi 152 AAA'lı hastanın 14'ünde, 140 sağlıklı gruptan 1 kişide saptanmıştır. AAA'lı hastaların 48'inde (48/152), kontrol grubunun 47'sinde (47/140) heterozigot R202Q gen değişimi saptanmıştır. 14 AAA hastasının 12'si başka *MEFV* gen mutasyonu taşımamaktadır. Bu 12 hastanın 8'i kolşisin kullanımıyla klinik iyileşme göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca homozigot R202Q olan hastalarda karın ağrısının aksine ateş, serozit ve monoartrit daha sıklıkla görülmüştür. Bu nedenlerle homozigot R202Q'nun varlığı AAA kliniği ile ilişkili bulunmuştur (97).

Türkiye’de Yiğit ve ark.’nın 191 AAA hastası ve 150 sağlıklı kontrolle yaptığı çalışmada, hastaların 82’sinde, kontrol grubunun 63’ünde heterozigot R202Q değişimi görülmüş ve istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Ancak hasta grubunun 28’inde, kontrol grubunun da 4’ünde homozigot R202Q değişimi görülmüş ve iki grup arasında istatistiksel fark anlamlı bulunması sebebiyle AAA’nın rutin moleküler analizinin R202Q gen değişimini içermesi gerektiği önerilmiştir (137).

Öztürk ve ark.’nın 160 AAA hastası, 41 AAA/amiloidoz hastası ve 121 kontrolle yaptıkları çalışmada, amiloidozlu 2 olguda R202Q homozigot olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda R202Q’nun heterozigotluğunun sıklığı yüksek bulunmuş fakat homozigotluğu saptanmamıştır. Bu nedenle heterozigotluk durumunda etkisinin olmadığını, hastalıkla ilişkili bir mutasyonla beraberliği durumunda hastalıkla ilgili klinik belirtiler ortaya çıktığını ve tanı için R202Q gen değişiminin önemli olduğunu öne sürmüşlerdir (10).

MEFV gen mutasyonlarının genotip-fenotip korelasyonu ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur. Ayrıca hastalığın şiddetini değerlendirmek için 1998’de Pras tarafından önerilen ağırlık şiddet skoru vardır. Burada hastalığın başlangıç yaşı, bir ayda görülen atak sayısı, eklem tutulumunun kronik veya akut oluşu, amiloidoz, erizipel varlığı ve hastalığın remisyonunda ki kolşisin dozunu içeren parametrelerin puanlamasıyla hastalık hafif, orta ve ağır (şiddetli) şeklinde gruplandırılmaktadır (3).

Biz çalışmamızda, bilinen R202Q ve M694V mutasyonlarına sahip hastaları hastalık şiddet skoru açısından kıyaslayarak R202Q gen değişiminin kliniğe ve hastalık şiddeti üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

47 kişiden oluşan mutasyon olmayan grupla mutasyonu olan diğer gruplar arasında hastalık şiddet skor toplamı ve hastalık şiddet skorları(hafif, orta, şiddetli) açısından fark anlamlı ($p < 0.05$) bulundu. Ancak mutasyonu olan gruplar ikişerli olarak aralarında kıyaslandığında şiddet skor toplamı ve hastalık şiddet skorları açısından fark anlamsızdı ($p > 0.05$).

Atak sayısı, eklem tutulumu ve hastalığın başlangıç yaşı karşılaştırıldığında mutasyonu olmayan grupla mutasyonu olan gruplar arasında fark önemli ($p < 0.05$) bulunurken mutasyonu olan gruplar aralarında kıyaslandığında fark anlamsızdı ($p > 0.05$).

Amiloidoz, kolşisin dozu ve erizipel yönünden bütün gruplar arası fark önemsizdi ($p>0.05$).

AA tipi amiloidoz AAA dışında romatizmal ve intestinal hastalıklar gibi kronik inflamatuvar hastalıklar ve tüberküloz gibi enfeksiyöz hastalıklara sekonder gelişebilmektedir. (138,139). Çalışmamızda R202Q/- genotipine sahip 2 hastada amiloidoz vardı. Hastalardan biri erkek hastaydı, AAA kliniği açısından asemptomatikti ve amiloidoz yapacak herhangi bir hastalığı yoktu. Bu hastada R202Q'ya sekonder amiloidoz geliştiğini düşündürdü. Diğer Crohn hastalığı da bulunan bir kadın hastaydı. Tekrarlayan karın ağrıları, ayak bileğinde şişlik ve ağrı şeklinde klinik öyküsü vardı. İnflamatuvar barsak hastalıklarından Crohn hastalığında amiloidozis komplikasyonu ilk olarak 1949'da bildirilmiştir. 1992'de yapılan çalışmada 1709 Crohn hastasının 22'sinde (%0.9) AA tipi amiloidoz saptanmış (140). Wester ve arkadaşlarının yaptığı 500 Crohn hastasının %3'ünde amiloidozis bulunmuştur (141). Serra ve ark.'nın 494 Crohn hastasıyla yapılan çalışmasında amiloidoz insidansı %1 olarak bulunmuş (142). Karın ağrısı ataklarının her iki hastalıkta da görülmesi ve mevcut çalışmalarda Crohn hastalığında %0.09-%3 oranlarında amiloidoz görülmesi hastamızda amiloidozun R202Q gen değişimine mi Crohn hastalığına mı bağlı geliştiğini ekarte ettiremedi.

R202Q/- gen değişimi olan 4 hastada böbrek yetmezliği vardı. Bu hastaların 2'sinde diabetes mellitus ve hipertansiyon, 1'inde hipertansiyon öyküsü vardı. Diabetin ve hipertansiyonun böbrek yetmezliğine sebep olan faktörler arasında olması bu 3 hastada böbrek yetmezliğinin R202Q gen değişimine sekonder olup olmadığını ekarte ettiremedi. 1 hastamız ise böbrek yetmezliği ve polikistik over sendromu olan kadın hastaydı. Polikistik over sendromuyla böbrek yetmezliği birlikteliği ile ilgili literatürde bilgi olmaması bu hastamıza R202Q'ya sekonder böbrek yetmezliği olabileceğini düşündürdü.

R202Q/- gen değişimi olan farklı 4 hastada ise proteinüri vardı. Bunlardan birinde diabetes melitus, hipertansiyon vardı ve bu hastalıklar proteinüriye sebep olan nedenler arasındaydı. Proteinüri, nefrotik sendromu olan bir kadın hasta ise AAA kliniği yönünden asemptomatikti. Amiloidoz nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğinin iyi bilinen bir nedenidir (143-145). Amiloidozlu hastaların %90'ından

fazlasında proteinüri, nefrotik sendrom, renal disfonksiyon görülen ilk tablodur (146). Bu bilgilerle bu nefrotik sendromun bu hastada amiloidoz başlangıcı olup olmadığı ve R202Q'nun etkisi ekarte edilemedi. Diğer 2 proteinürlü hastamızdan biri asemptomatikti, diğerinde ise bel ağrısı ve sırt ağrısı şikayetleri vardı. Bu hastalarda proteinüri yapabilecek başka herhangi bir hastalık olmaması R202Q'ya sekonder olabileceğini düşündürdü.

Amiloidozu, proteinürisi ve böbrek yetmezliği olan bu heterozigot R202Q gen değişimine sahip hastalar bize Öztürk ve ark.'larının çalışmasından farklı olarak heterozigot R202Q'nin de hastalık yapıcı etkisi olabileceğini düşündürdü. Homozigot R202Q gen değişimi olan 68 yaşındaki bir hastamızda da böbrek yetmezliği vardı. Ancak hastada diabetes mellitus ve hipertansiyon olması sebebiyle R202Q'ya mı mevcut diğer hastalıklara sekonder mi böbrek yetmezliği geliştiği ayrımını yapamadık.

Sonuç olarak R202Q gen değişimi ile M694V mutasyonunu taşıyan hastalar arasında klinik farkın önemsiz olması bize R202Q'nun hastalık yapıcı klinik etkisi olabileceğini düşündürdü. Litaratürde R202Q'nun direk klinik etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır ve çalışmalar toplumda R202Q polimorfizm sıklığının değerlendirilmesi şeklindedir. Bu nedenle R202Q gen değişimi olan hastalarda *MEFV* gen ve pirin protein ekspresyon analizi, AAA'da görülen inflamasyonun serolojik markırları ve hastalardaki mevcut klinik şikayet ve bulguları değerlendiren daha fazla hasta sayısı ile kapsamlı çalışmalara gerek vardır. AAA'nın görülen en ağır komplikasyonun amiloidoz ve buna bağlı böbrek yetmezliği olması ve bunun kolşisinle önlenabilir olması nedeniyle hastaların tedavi planı açısından rutin moleküler testlere R202Q gen değişiminin eklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya MEFV M694V, R202Q mutasyonuna sahip hastalarla mutasyonu olmayan hastalar dahil edildi. Gruplar Pras'ın hastalık ağırlık şiddet skorlamasına göre karşılaştırıldı.

2. Gruplara ait toplam hastalık skor değerleri ikişerli karşılaştırıldığında mutasyonu olmayanlar ile mutasyonu olan tüm gruplar arası farklılık önemli bulunurken, mutasyonu olan gruplar arasında fark önemsiz bulunmuştur.

3. Gruplara ait şiddet skoru yönünden mutasyonu olmayan grupla tüm mutasyonu olan gruplar arasında hafif, orta, şiddetli yönünden farklılık görülmektedir. Şiddet skoru yönünden mutasyonu olan gruplar arasında fark önemsizdir.

4. Gruplar hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, kolşisin dozu, artrit- eklem tutulumu, erizipel ve amiloidoz açısından karşılaştırıldığında amiloidoz, erizipel ve kolşisin dozu yönünden tüm gruplar arasında fark önemsiz bulunmuştur.

5. Atak sayısı yönünden mutasyonu olmayanlarda daha az oranda atak görülürken, mutasyonu olan gruplarda daha fazla atak görülmüştür. Mutasyonu olan gruplar arasında atak yönünden fark ($p>0.005$) önemsizdir.

6. Artrit yönünden mutasyonu olmayanlarla mutasyonu olan gruplar arasında fark önemli bulunmuştur. Mutasyonu olan gruplar arasında artrit yönünden fark önemsiz bulunmuştur.

7. R202Q gen değişimi ile M694V mutasyonunu taşıyan grup arasında hastalık şiddet skoru yönünden çalışmamızda fark olmaması R202Q'nun klinik etkiye sebep olan bir gen değişimi olduğunu düşündürdü. Bu nedenle R202Q'nun rutin moleküler çalışmalara dahil edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Önen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int.* Apr; 26(6):489-96, 2006.
2. Bakkaloglu, A. Familial Mediterranean Fever, *Pediatr Nephrol*, 18, 853-859, 2003.
3. Pras, M."Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene." *Scand J Rheumatol*, 27(2); 92-7,1998.
4. Kastner, D. L. "Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation." *Hosp Pract (Minneap)*, 33(4); 131-4, 139-40, 143-6, 1998.
5. Orbach H, Chetrit E. Familial mediterranean fever- a review and update. *Minerva Med*; 92 (6): 421–430, 2001.
6. Yılmaz E., Ozen S., Balcı 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, *European Journal of Human Genetics*; 9: 553-555, 2001.
7. Livneh A, P Langevitz, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M and Pras E."MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever." *Amyloid*, 6(1); 1-6, 1999.
8. Bernot A, Silva C, et al. "Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF)." *Hum Mol Genet* 7(8): 1317- 25, 1998.

9. Ritis K, Giaglis S, Spathari N, et al. Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in MEFV, the gene responsible for Familial Mediterranean Fever, in a cohort of Greek patients. *Ann Rheum Dis* 63:438-43, 2004.
10. Öztürk A, Özçakar B, Ekim M, Akar N. Is MEFV Gene Arg202Gln (605G>A) A Disease-Causing Mutation? *Turk J Med Sci* 38, 2008.
11. Bhat A, Naguva SM, Gershwin ME. Genetics and New Treatment Modalities for Familial Mediterranean Fever. *Annals of the New York Academy of Sciences* Vol 1110,pages 201-208,September 2007.
12. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, Rabinovitz E, Livneh A. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. Aug;35(1):57–64, 2005.
13. Janeway TC, Mosenthal HC. An unusual paroxysmal syndrome. Probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys* 1908;23:504-18.
14. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* ;23:1-21,1945.
15. Reimann HA, Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA*;136:239, 1948.
16. Mamou H. La Maladie Periodique. L'Expansion Scientifique Française. Paris, 1956.
17. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med*;102:50, 1958.

18. Abrevaya Marmaralı. Garip bir karın ağrısı sendromu. Türk TıpCemMecNo:12, 1946.
19. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med; 287:1302, 1972.
20. The French FMF Consortium,1997; The International FMF Consortium, 1997.
21. Akın H, Onay H, TürkerE, Çoğulu Ö, Özkınay F. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever From the Aegean region of Turkey. Mol Biol Rep;37:93-98,2010.
22. Sohar E, Pras M, Heller J. 1961. Genetics of familial Mediterranean fever (FMF). Arch Int Med;107; 109-118, 1961.
23. Bidari A, Ghavidel-Parsa B, Najmabadi H,Talachian E, Haghighat-Shoar M, Broumand B,Ghalehbaghi B. Common MEFV mutation analysis in 36 Iranian patients with familial Mediterranean fever: clinical and demographic significance. Mod Rheumatol; 20:566–572, 2010.
24. El-Shanti H, Abdel Majeed H, El-Khateeb M. ‘Familial Mediterranean fever in Arabs’, Lancet 367; 1016–24,2006.
25. Centola M, Wood G, Frucht DM et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. Blood; 95: 3223–31, 2000.
26. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E et al. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. Blood; 96: 727–3, 2000.

27. Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, Cakar N, Koçak H. FMF and Acute Rheumatic Fever: A Pathogenetic Relationship? *Clin Rheumatol*;18(6): 446-449.1999.
28. Haddad J.J. The role of inflammatory cytokines and NF- κ B/MAPK signaling pathways in the evolution of Familial Mediterranean Fever: Current clinical perspectives and potential therapeutic approaches. *Cellular Immunology*, 260, 6-13, 2009.
29. Touitou, I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations, *European Journal of Human Genetics*, 9, 473-483,2001.
30. [Http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers](http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers).05.04.2014.
31. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Dirim* 2006;81(2):197, 2005.
32. Al-Alami JR, Tayeh MK, Najib DA, et al. Familial Mediterranean fever mutation frequencies and carrier rates among a mixed Arabic population. *Saudi Med J*; 24: 1055–59, 2003.
33. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 9: 1298–1303, 1997.
34. Ozdemir O, Sezgin I, Kurtulgan H.K, Candan F, Koksall B, Summer H ve ark. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Mol Biol Rep*;38:3195-3200, 2011.

35. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*; 146:467-78, 2009.
36. P 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*; 276(429, 39320-39329), 2001.
37. Grimaldi M, Candore G, Vasto S, Caruso M, Caimi G, Hoffmann E, Colonna-Romano G, Lio D, Shinar Y, Franceschi C, Caruso C. 'Role of the pyrin M694V (A2080G) allele in acute myocardial infarction and longevity: a study in the Sicilian population' *Journal of Leukocyte Biology*, 2006.
38. Chae J. J, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP and Kastner DL. "Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis." *Mol Cell*; 11(3); 591-604, 2003.
39. McDermott M F. Genetic clues to understanding periodic fevers and possible therapies. *Trends Mol. Med*; 8, 550–553, 2002.
40. Özel A, Demirtürk L, Yazgan Y, Familial Mediterranean Fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis*, 32:504-9, 2000.
41. Babior B.M and Matzner Y. *New Engl. J. Med*; 377, 1548-1549, 1997.
42. Ayesh SK, Azar Y, Barghouti I, Ruedi JM, B. Babior BM and Matzner Y. "Purification and characterization of a C5a-inactivating enzyme from human peritoneal fluid." *Blood*, 85(12); 3503-9, 1995.

43. Üstek D, Ekmekci CG. et al. Association Between Reduced Levels of MEFV Messenger RNA in Peripheral Blood Leukocytes and Acute Inflammation. *Arthritis&Rheumatism* 56;1;345–350, 2007.
44. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 production. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103:9982–7, 2006.
45. Notarnicola C, Didelot MN, Kone-Paut I, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Reduced MEFV messenger RNA expression in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*; 46:2785–93, 2002.
46. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Cattán D, Bernot A ve ark. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet*; 6(1): 95-97, 1998.
47. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the litterature. *Am J Med*; 43(2):227-253, 1967.
48. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y,Centola M, Deng Z, Sood R and Kastner DL."Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, Ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health." *Medicine (Baltimore)*, 77(4); 268-97, 1998.
49. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes, *Rheumatology*; 43, 410-415, 2004.
50. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of Familial Mediterranean Fever. *Am J Gastroenterol*; 98(12):2594-2604,2003.

51. Chetrit BE, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet*; 351:659-664, 1998.
52. 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*; 84(1): 1- 11, 2005.
53. 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*; 64(5): 750- 752, 2005.
54. 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*; 25(6): 442- 446, 2005.
55. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey, *Medicine*; 84,1, 2005.
56. 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.
57. Uthman I, Hajj-Ali RA, Arayssi T, Masri AF, Nasr F. Arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*; 20(4): 145- 148,2001.
58. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of FMF. *Semin Arth Rheum*; 22(3): 139-150, 1992.
59. 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*; 44(6): 1416-1419, 2001.

60. Majeed HA, Al-Koudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*; 30(2): 138-143, 2000.
61. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*;21(9):1708-1709, 1994.
62. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, et al. Mutation and haplotype studies of FMF reveal new ancestral relationships and evidence for high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*;64: 949–962, 1999.
63. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, et al. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs--a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med*;60:837- 47, 1986.
64. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr*. Aug;156(8):619-623, 1997.
65. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. Apr 17;314(16):1001–1005, 1986.
66. Ozdemir BH, Akman B, Ozdemir FN. Amyloid goiter in Familial Mediterranean Fever (FMF): a clinicopathologic study of 10 cases. *Ren Fail*;23:659- 67, 2001.

67. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet*;34:168-72, 1989.
68. Kavukcu S, Turkmen M, Eroglu Y, Canda T, Yorukoglu K, Igci E, et al. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol. Apr*;11(2):210–212, 1997.
69. 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. Oct*;59(10):836–838, 2000.
70. Livneh, A. Amiloidosis of familial Mediterranean fever (FMF): insights to FMF phenotype II: *Harefuah* 145 (10):743–748, 2006.
71. Shiora M, Taniguchi S, Masumoto J, Yasui K, Koike K, Komiyama A, et al. ASC, which composed of a PYD and CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun*;293:1314-1318, 2002.
72. Celkan T, Çelik M, Kasapçopur Ö, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Ped Hematol Oncol*;22: 657–665, 2005.
73. Örün E, Yalçinkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı Ve Amiloidoz *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology; 12(1): 1- 7, 2003.
74. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar Hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi*; 41: 9- 17, 2006.

75. Barakat M.H, Mustafa H.T, Shakir R.A. Mollaret's meningitis: A variant of recurrent hereditary polyserositis, both provoked by metaraminol. *Arch Neurol* 45: 926–927, 1988.
76. Buskila D, Zacks N, Neuman L et al. Quality of life of patients with Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Rheumatol*; 15: 355–360, 1997.
77. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int*;16(1–2):72–74, 2000.
78. Cattani D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet*; 355(9201): 378- 379, 2000.
79. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eloakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol*; 94: 1186-91, 1987.
80. Ismachovich B, Zemer D, Revach M, Serr DM, Sonar E. The causes of sterility in females with familial Mediterranean fever. *Sterility and Fertility*; 24:844-7, 1973.
81. Mijatovic V, Hompes PGA, Wouters GAJ. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol*; 108; 171-6, 2003.
82. Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clin Chem*; 49(11): 1781- 1782, 2003.

83. Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The Population Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Meta-Analysis Study. *Ann Human Genet*; 72(6): 752-761, 2008.
84. 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*;103(5), 1999.
85. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: Molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet*; 7(10): 1581- 1588,1998.
86. Milhabet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I ve ark. The infivers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Human Mutat*; 29(6): 803- 808, 2008.
87. 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*;89(2): 177- 182, 2000.
88. Yalçinkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, et al. Phenotype genotype correlation in a large group of Turkish patients with Familial Mediterranean fever: Evidence for mutation independent amyloidosis. *Rheumatology*;39: 67- 72, 2000.
89. Tekin M, Yalçmkaya F, Çakar N, et al. MEFV mutations in multiplex families with Familial Mediterranean fever: Is a particular genotype necessary for amiloidosis? *Clin Genet*;57:430- 437, 2000.
90. Booth DR, Gillmore JD, Booth SE, et al. Pyrin/Marenostrin Mutations in Familial Mediterranean fever. *Q J Med*;91:630- 636, 1998.

91. 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*; 22(4):339-340, 2003.
92. 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*; 5(8): 585-588, 2003.
93. Goto K, Ota M, Ando H, Muziki N, Nakamura S, Inoue K et al MICA gene polymorphisms and HLA-B27 subtypes in Japanese patients with HLA-B27 associated acute anterior uveitis. *Invest Ophtalmol Vis Sci*;39: 634–637, 1998.
94. Tüzün A, Dursun A, Ates Y, Katas B, Güran S, Uygun A, Soysal Y, Mirzalıoğlu N, Dagalp K. Ailesel Akdeniz Atesi Düşünülen 110 Vakada Sık Görülen MEFV gen Mutasyonları Analiz Sonuçları ve Klinik Bulgularla Korelasyonu. *Gülhane Tıp Dergisi* 46 (3) : 238 – 241, 2004.
95. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet*; 67:1136-43, 2000.
96. Klug WS, Spencer CA, Cummings MR, Palladino MA. *Concepts of Genetic*. Prentice Hall Pearson Education Inc 2006.
97. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doumas M, Tsironidou V, Rafail S ve ark. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial mediterranean fever. *Clin Genet*; 71: 458–467, 2007.
98. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T ve ark. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*; 40 (10): 1879-1885, 1997.

99. Pras M, Kastner DL. Familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA eds. *Rheumatology*, 2nd ed, London: Mosby; 5: 23.1-4, 2000.
100. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M ve ark. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *QJM*; 93(4): 223-229, 2000.
101. 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*; 29(2):129- 130, 2000.
102. Levinger U, Monselise A. Reporting a desensitization protocol for colchicine treatment. *Clin Exp Rheumatol*; 19(5):S–79, 2001.
103. 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)*;45(3): 274-282, 2006.
104. 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*; 10(4):173-178, 2006.
105. Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and Safety of Biologic Treatments in Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Sci*; 0(0):1-5, 2012.
106. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E,Prinseau J, Baglin A, Hanslik T Treatment of familial Mediterrinean fever with anakinra. *Ann Intern Med*;146:825–826, 2007.

107. Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, Abeles AM, Livneh A. Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol*;13(1):38–40, 2007.
108. Sakallioğlu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*;24(4):435–437, 2006.
109. Nakamura A, Matsuda M, Tazawa K, Shimojima Y, Ikeda S. Successful treatment with infliximab and low-dose methotrexate in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. *Intern Med*;46(15):1247–1249, 2007.
110. Gorevic PD HP, Livneh A et al. 3 year follow-up on a treatment for amyloid A (AA) amyloidosis: efficacy and safety of eprosinate (NC-503;1,3-propanedisulfonate), the first of a new class of anti-amyloid compounds. *Arthritis Rheum*; 54(9):S-538, 2006.
111. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum*; 48(7):2019–2024, 2003.
112. Seyahi E, Özdoğan H, Çelik S, Ugurlu S, Yazıcı H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5 Suppl 42):S99–103. Erratum in: *Clin Exp Rheumatol*. May-Jun;25(3):507–508, 2007.
113. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hızlı N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol*; 36(9):1005–1008, 1997.

114. Tunca M, Akar S, Soytürk M, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*; 22(4 Suppl 34):S37–40, 2004.
115. Gershoni-Baruch R, Brik R, Lidar M, Shinawi M, Livneh A. Male sex coupled with articular manifestations cause a 4-fold increase in susceptibility to amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V-MEFV mutation. *J Rheumatol*; 30(2):308–312, 2003.
116. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*; 48(4):1149–1155, 2003.
117. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron*; 60(4):418–422, 1992.
118. Lidar M, Tokov I, Chetrit A, Zaks N, Langevitz P, Livneh A. Diagnosis delay in familial Mediterranean fever (FMF): social and gender gaps disclosed. *Clin Exp Rheumatol*; 23(3):357–363, 2005.
119. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc*; 72(9):806–817, 1997.
120. Toro JR, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol*; 136(12):1487–1494, 2000.

121. Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet*; 22(2):175–177, 1999.
122. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)*;73(3):133–144, 1994.
123. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*;14(3): 477-498, 2000.
124. Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Proceeding of the I. International Conference on FMF*, Tel Aviv: Freund; 66- 71.(125), 1997.
125. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol*;22: 31-3, 2004.
126. Dunder M, Emirogullari EF, Kiraz A, et al. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep* 2010.
127. Sidi G, Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Pras M, Pras R: Protracted myalgia of Familial Mediterranean fever. Mutation analysis and clinical correlations. *Scand J Rheumatol*; 29: 174 ± 176, 2000.
128. KoneÂ-Paut I, Dubuch M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I: Phenotype/genotype correlation in 91 patients with Familial Mediterranean Fever [FMF] reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology*; 39: 1275 ± 1279, 2000.

129. Mansour I, Delague V, Cazeneuve C et al: Familial Mediterranean fever in Lebanon: mutation, 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*; 9: 51 ± 55, 2000.
130. Cattani D, Dervichian M, Dode C et al: MEFV mutations and phenotype-genotype correlations in North African Jews (NAJ) and Armenians suffering from familial Mediterranean fever (FMF). Abstracts of the familial Mediterranean fever II international conference, 3 -7 May 2000, Antalya, Turkey. *Clin Exp Rheumatol*; 18: C-9, 2000.
131. Shinawi M, Brik R, Berrant M, Kasinetz L, Gershoni Baruch R: Familial Mediterranean fever: high gene frequency and heterogeneous disease among an Israeli Arab population. *J Rheumatol*; 27: 1492 ± 1495, 2000.
132. Dusunsel R, Dursun I, Gunduz Z, Poyrazoglu MH, Gurgoze MK, Dunder M. Genotype- phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int*; 50(2);208- 212, 2008.
133. Erdağ GC, Akın Y, Ağzikuru T, Yaver R, Sadıkoğlu S, Vitrinel A. Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Olgularımız. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*; 19 (3): 131-137. 2008.
134. Booth DR, Gilmore JD, Lachmann HJ, Pepys MB, Hawkins PN: The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *Q J Med*; 93: 217 ± 221, 2000.
135. Tamir N, Langevitz P, Zemer D et al: Late-onset Familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet*; 87: 30±35, 1999.

136. Majeed HA, El-Shanti H, El-Khateeb M: Genotype/Phenotype correlations in Arab patients with Familial Mediterranean fever: a preliminary study. Abstracts of the familial Mediterranean fever II international conference, 3 ± 7 May 2000, Antalya, Turkey. Clin Exp Rheumatol; 18: C-5, 2000.
137. Yiğit S, Karakus N, Taslıyurt T, Kaya SU, Bozkurt N, Kısacık B. Significance of MEFV gene R202Q polymorphism in Turkish familial Mediterranean fever patients. Gene 506:43-45, 2012.
138. Tena X, Olivé A. Amiloidosis: tesaurismosis proteica. Med Clin (Barc);103:348–56, 1994.
139. Westermark P, Westermark GT. Reflections on amyloidosis in Papua New Guinea. Phil Trans R Soc B;363:3701-5, 2008.
140. Cohen H, Fishman AP. Regional enteritis and amyloidosis. Gastroenterology; 12:502-8, 1949.
141. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. Inflamm Bowel Dis;7:295-300, 2001.
142. Serra I, Oller B, Monasa M, Naves JE. Systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: Retrospective study on its prevalence, clinical presentation, and outcome. Journal of Crohn's and Colitis;4, 269-274, 2010.
143. Schieppati A, Perico N, Remuzzi G. Preventing end-stage renal disease: the potential impact of screening and intervention in developing countries. Nephrol Dial Transplant; 18:858-859, 2003.

144. Drueke T, Klahr S. Comment on the editorial by Schieppati et al. *Nephrol Dial Transplant*; 18: 857, 2003.
145. SantaCruz PL. Chronic renal failure and the necessary social projection of nephrology. *Nefrologia*; 8: 81, 1998.
146. Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly*. May 31;142:w13580, 2012.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı	: Gülseren ERKOCA GÖKTOLGA
Doğum yeri ve Tarihi	: Sivas/1980
Adresi	: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.
Telefon ve e-posta	GSM: 05059441428 gulseren.goktolga@gmail.com
Akademik Ünvanı ve Bölümü	Araştırma görevlisi Tıbbi Genetik
Akademik dereceleri	Lisans: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik, 2009-
İlgi Alanları ve laboratuvar deneyimi:	A-Klinik Genetik - A1- Genetik Polimorfizm - A2- Mendelian Kalıtım - A3- Non-Mendelian Kalıtım - A4- Kalıtsal Metabolik Hastalıklar - A5- Prenatal Tanı ve Genetik Danışmanlık - A6- Popülasyon Genetiği - A7-Konjenital Anomaliler - A8- Seksüel Gelişme Anomalileri - A9- Habitual Abortusların Genetik Nedenleri - A10-Muskuler Distrofiler - A11- Kondrodistrofiler - A12- Dismorfoloji - A13- Santral Sinir Sistemi Anomalileri - A14- Kalıtsal Metabolik Hastalıklar - A15- İnsan Davranış Genetiği - A16- Onkogenler - A17- Kalıtsal Kalp Hastalıkları - A18- X'e Bağlı Mental Retardasyon ve Frajil-X - A19- İmmünogenetik B-Sitogenetik - A1- Lenfosit hücre kültürü ve kromozom analizi - A3- Seks kromatin analizi - A4- Manuel ve otomatik karyotip, karyogram ve ideogram analizler - A5- G11, GT, GTG, C, Cd, BrdU, NOR, HRB ve T bantlama teknikleri - A6- Solid doku, CVS, Tahliye materyali, Amniyon hücre kültürleri C- Moleküler Genetik - C1- Jel elektroforez teknikleri - C2- PCR, Multiplex PCR, QF PCR - C3- RFLP mutasyon analizi ve polimorfizm - C4- Genomik DNA izolasyonu - C5- RNA izolasyonu - C6- DNA dizi analizi - C7- Revers hybridization strip assay - C8- MLPA (Multiple ligation dependent probe amplification)

A) MAKALELER

- 1 **Gülseren Erkoca Göktolga***, Hande Küçük Kurtulgan, Fatih Bolat, Gökay Göktolga, Şenol Çitli, Nejmiye Akkuş, İlhan Sezgin. Pena-Shokeir fenotipi: Bir olgu sunumu. *Pena-shokeir phenotype: A case report* CMJ:34(4): 495-499, 2012.
- 2 Kurtulgan HK, Bolat F, **Göktolga GE**, **Akkuş N**, Çitli Ş, Sezgin İ. Adams Oliver sendromlu bir yenidoğan: Bir olgu sunumu ve literatür değerlendirmesi. Cumhuriyet Med. Journal: 35(4): 575-579, 2013.
- 3 **GE Göktolga**, HK Kurtulgan, Ş Çitli, İ Sezgin. VATER asosiasyonu: Bir olgu sunumu Cumhuriyet Medical Journal (CMJ): 35(2): 255-258, 2013.

B) BİLDİRİLER

- 1 **Gülseren Erkoca Göktolga**, Gökay Göktolga, Hande Küçük Kurtulgan. Joubert Sendromu Vaka Sunumu.10.Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi.19-23 Aralık 2012, Bursa.
- 2 HK Kurtulgan, B Koksall, A Bora, Ş Çitli, **GE Göktolga**, İ Sezgin, S Müderris, Ö Özdemir. Analysing CX 26, CX 30, CX 31 and WFS1 genes in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Clinical Genetics 2010;78 :95-103.
- 3 HK Kurtulgan, G Bağcı, **GE Goktolga**. A rare R151S missense mutation in MEFV gene in a Turkish FMF patient. European Human Genetics Conference, June 8-11 2013 Paris.

C) KURSLAR VE KONGRELER

- 1 Ulusal Fetal Prenatal ve Postmortem Tanı Kursu 8-10 nisan 2010, Ankara.
- 2 10. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, 19-23 Aralık 2012,Bursa, Türkiye.
- 3 2. Nörometabolik Dismorfoloji Sempozyumu, 8-9 Mart 2013, İstanbul.