

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
HOMOZİGOT VE HETEROZİGOT MUTASYONA SAHİP
HASTA ORANLARI VE İKİ GRUP ARASINDA KLİNİK
FARKLILIKLAR

Dr. Abdulvahhap AKTAŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
HOMOZİGOT VE HETEROZİGOT MUTASYONA SAHİP
HASTA ORANLARI VE İKİ GRUP ARASINDA KLİNİK
FARKLILIKLAR

Dr. Abdulvahhap AKTAŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ

ESKİŞEHİR

2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.****ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr. Abdulvahhap AKTAŞ'a ait "Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Homozigot ve Heterozigot Mutasyona Sahip Hasta Oranları ve İki Grup Arasında Klinik Farklılıklar" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Ediz DALKILIÇ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nunTarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ' a, ve Biyoistatistik Anabilim Dalı Arş. Gör. Ahmet MUSMUL' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Aktaş, A. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında homozigot ve heterozigot mutasyona sahip hasta oranları ve iki grup arasında klinik farklılıklar. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2015. Çalışmanın amacı, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında genotip-fenotip ilişkisini değerlendirmek, hastalık şiddeti üzerinde mutasyonların rolünü ortaya koymak, eşlik eden inflamatuvar hastalık olup olmadığını ortaya koymaktır. Mutasyon saptanan 239 hastanın 79'unda (%33,1) homozigot mutasyon, 160'ında (% 66,9) heterozigot veya birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Homozigot mutasyona sahip hastalarda hastalık daha erken yaşta ortaya çıkmış (8.4 yıla karşı 13.6 yıl; $p<0.001$) ve tanı daha erken konmuştu (23.3 yıla karşı 28.6 yıl). Hafif ve orta hastalık şiddetine sahip hasta sayısı heterozigot ve birleşik heterozigot mutasyona sahip olanlarda daha yüksek iken ($p<0.05$, $p<0.001$), homozigot mutasyona sahip olanlarda şiddetli hastalığa sahip hasta sayısı daha fazlaydı ($p<0.001$). Homozigot mutasyonlularda, heterozigot+ birleşik heterozigot olanlara göre EBE görülme oranı daha yüksek iken ($p<0.001$) diğer klinik bulgular açısından fark bulunamadı. M694V mutasyonu taşıyanlar, diğer mutasyonu olan hastalara göre EBE ve artrit geliştirmeye daha eğilimlilerdi ($p<0.001$, $p<0.05$). Heterozigot ve birleşik heterozigot hastaların verilerini ikiye ayırarak homozigot grupla ayrı ayrı karşılaştırdık. Homozigot grupta hastalık diğer iki gruba göre daha erken başlamıştı ve tanı diğer iki gruba göre daha erken konmuştu. Şiddetli hastalığa sahip hasta sayısı homozigot grupta diğer iki gruba göre daha fazlaydı. Homozigot grupta hem amiloidoz hem de EBE daha sık görülmüştü. AS hasta sayısı M694V mutasyonu olanlarda diğer mutasyonlulara göre daha fazlaydı (21'e karşı 2; $p<0.01$). Diğer hastalıklar açısından farklılık bulunamadı. Sonuç olarak, Homozigot mutasyona sahip olanlarda hastalık daha erken yaşta ortaya çıkmakta, şiddetli hastalığa sahip hasta sayısı daha çok olmakta ve amiloidoz daha sık görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: FMF, Gen analizi, M694V mutasyonu, genotip fenotip ilişkisi, homozigot-heterozigot ilişkisi

ABSTRACT

Aktaş,A. The rate of the patients with homozygous and heterozygous mutations in Familial Mediterranean Fever (FMF) disease and the clinical differences between the two groups. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Specialization Thesis, Eskişehir, 2015.The aim of this study is to evaluate the genotype-phenotype correlation, to reveal the role of mutations on the severity of the disease, and to determine the whether there is a concomitant inflammatory disease, in patients with (FMF). 79 of the 239 mutation detected patients(33.1%) were homozygous mutations, and 160 of the patients (66.9%) were heterozygous or compound heterozygous mutations. In patients with homozygous mutation the disease arose at an earlier age (8.4 years vs. 13.6 years; $p<0.001$), and were diagnosed earlier (23.3 years vs. 28.6 years). The number of patients with mild to moderate disease severity was higher in patients with heterozygous and compound heterozygous mutations ($p<0.05$, $p<0.001$), whereas the number of severe disease among suffering from FMF were higher in patients with homozygous mutations ($p<0.001$). The ELE incidence was higher in patients with homozygous mutation when compared with heterozygous and compound heterozygous patients ($p<0.001$); there was no difference in terms of other clinical findings though. M694V mutation carriers were more prone to develop ELE and arthritis than the patients with other mutations ($p<0.001$, $p<0.05$). We separated the data of heterozygous and compound heterozygous patients; and compared with the homozygous group individually. The disease in homozygous group had started and diagnosed earlier than the other two groups. The severe disease incidence was higher in homozygous group than the other two groups. Both amyloidosis and ELE were more likely to arise in homozygous group. There were more AS patients among M694V mutation carrying patients (21 vs. 2; $p<0.01$). There were no differences detected in terms of other diseases. In conclusion, among patients with homozygous mutation, the disease occurs earlier in age, the number of patients with severe disease gets higher, and amyloidosis is being seen more frequently.

Key Words: FMF, Gene Analysis, M694V mutation, correlation of genotype and phenotype, the relationship between homozygous-heterozygous mutation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hereditör Periyodik Ateş Sendromları	3
2.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi	4
2.1.2. Kolşisin ve Tarihçesi	4
2.2. Patogenez	5
2.3. Genetik	7
2.4. AAA'nın Klinik Özellikleri	8
2.5. Laboratuvar Bulguları ve Radyolojik Görüntüleme	14
2.6. AAA Tanı Kriterleri	16
2.6.1. Genotip-Fenotip İlişkisi	20
2.6.2. Ayırıcı Tanı	21
2.7. Tedavi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Gereç	28
3.1.1. Hasta Grubu	28
3.1.2. Gen Analiz Çalışması	29
3.2. Yöntemler	32
3.2.1. Genotip Belirlenmesi	32
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
Anti TNF	Anti-Tümör Nekroz Faktör
ARA	Akut Romatizmal Ateş
AS	Ankilozan Spondilit
ASC	Speck-Like Protein
ASO	Anti-Streptolisin O
Bh	Birleşik heterozigot
BH	Birleşik Heterozigot
CIAS1	Geni Soğuk ile İndüklenen Otoinflamatuvar Sendrom Geni
CINCA	Kronik İnfantil Nörolojik ve Artiküler
EBE	Erizipel Benzeri Eritem
EMG	Elektro Miyografi
FCAS	Famlyal Soğuk Ürtiker Sendromu
GN	Glomerulonefrit
HD	Hemodiyaliz
HIDS	Hiperimmünoglobulinemi D Sendromu
HPAS	Hereditery Periyodik Ateş Sendromları
HSP	Henoch-Schonlein Purpurası
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL-1	İnterlökin-1
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
ikBH	İnkomplet BH
Kb	Kilobaz

kBH	Komplet Behçet
KMD	Kemik Mineral Dansitesi
KRY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KS	Kortikosteroidler
MEFV	Mediterranean Fever
MVK	Mevalonat Kinaz
MWS	Muckle-Wells Sendromu
NF-KB	Nükleer Faktör Kappa B
NOMID	Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık
NSAII	Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
OD	Otozomal Dominant
OR	Otozomal Resesif
PAN	Poliarteritis Nodoza
PFAPA	Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati
PD	Periton Diyalizi
SAA	Serum Amiloid A
SpA	Spondilartropatiler
UFM	Uzamış Febril Miyalji

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Çeşitli Etnik Grup ve Ülkelere Göre En Sık Görülen Mutasyon Frekansları	7
2.2. En Az Bir Defa Tipik Ailevi Akdeniz Ateşi İle İlişkili Olan MEFV Mutasyonları	8
3.1. AAA Pyrosequencing Testi İle Çalışılan Mutasyonlar	30
3.2. Çalışmada Kullanılan Malzemeler	30
3.3. Gerekli Diğer Malzemeler	31
3.4. Kullanılan Gereçler	31
3.5. PCR Protokolü	33
3.6. PCR Ürünlerinin Streptavidin Sepharose Bead Lerine İmmobilizasyonu	34
3.7. Pyrosequencingde MEFV Geninin İncelenen Ekzon Bölgeleri ve Sekans Primerlerinin Dizilimi	36
4.1. Olguların Yaşı, Başlangıç Yaşı, Tanı Yaşı ve Tanıda Gecikme Süresinin Dağılımı	38
4.2. Hastalık Şiddet Skorlamasına Göre Dağılımı	38
4.3. Mutasyon Saptanan Hastaların Mutasyon Dağılımı	39
4.4. Mutasyon Saptanan Ve Mutasyon Saptanmayan Grupların Yaş, İlk Belirti Yaşı, Tanı Yaşı Ve Tanıda Gecikme Yaşının Dağılımı	40
4.5. Homozigot Mutasyon ve Diğer Mutasyon Saptanan Grupların Yaş, İlk Belirti Yaşı, Tanı Yaşı ve Tanıda Gecikme Yaşlarının Karşılaştırılması	41
4.6. Homozigot, Heterozigot Ve Birleşik Heterozigot Mutasyon Olan Hastaların, Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	42
4.7. Homozigot, Heterozigot ve Birleşik Heterozigot Olan Grupların Yaş, İlk Belirti Yaşı, Tanı Yaşı ve Tanıda Gecikme Yaşlarının Karşılaştırılması	43

Sayfa

4.8. M694V Homozigot-Heterozigot ve Diğer Mutasyonlu Olguların Yaşı, Tanıda Gecikme Yaşı, Başlangıç Yaşı ve Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması	44
4.9. 2. Ekzon Ve 10. Ekzon Bölge Mutasyonlu Olguların Yaşı, Tanıda Gecikme Yaşı, Başlangıç Yaşı ve Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması	45
4.10. Mutasyon Saptanan ve Saptanmayan Olguların Hastalık Şiddet Skorlamasına Göre Karşılaştırılması	46
4.11. Homozigot ve Heterozigot Olguların Hastalık Şiddet Skorlamasına Göre Karşılaştırılması	47
4.12. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Grupların Hastalık Şiddetine Göre Karşılaştırılması	47
4.13. M694V Homozigot-Heterozigot ve Diğer Mutasyonlu Olguların Hastalık Şiddet Skorlamasına Göre Karşılaştırılması	48
4.14. 2. ve 10. Ekzon Olguların Hastalık Şiddet Skorlamasına Göre Karşılaştırılması	49
4.15. Yaş Gruplarına Göre 259 Olgunun Ateş Dağılımı ve Karşılaştırılması	49
4.16. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların Ateş Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması	50
4.17. Homozigot ve Diğer Mutasyon Olan Grupların Ateş, Karın Ağrısı ve Göğüs Ağrısı Bakımından Dağılımı ve Karşılaştırılması	51
4.18. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların Karın Ağrısı Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması	51
4.19. M694V Homozigot-Heterozigot ve Diğer Mutasyon olan grupların Ateş, Karın Ağrısı ve Göğüs Ağrısı Bakımından Karşılaştırılması	52
4.20. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların Göğüs Ağrısı Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması	53

Sayfa

4.21. Homozigot Ve Diğer Mutasyon Saptanan Olgulara Eşlik Eden Akut Artrit Dağılımı ve Karşılaştırılması	54
4.22. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların Akut Artrit Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması	54
4.23. M694V Homozigot-Heterozigot Mutasyonlu ve Diğer Mutasyonlu Olgulara Eşlik Eden Akut Artrit Dağılımı ve Karşılaştırılması	55
4.24. Homozigot ve Diğer Mutasyon olan Olgulara Eşlik Eden Artraljinin Dağılımı ve Karşılaştırılması	55
4.25. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların Artralji Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması	56
4.26. M694V Homozigot-Heterozigot Mutasyonlu ve Diğer Mutasyonlu Olgulara Eşlik Eden Artraljinin Dağılımı ve Karşılaştırılması	56
4.27. Homozigot ve Diğer Mutasyon Olan Olgulara Eşlik Eden EBE Dağılımı ve Karşılaştırılması	57
4.28. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların EBE Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması	57
4.29. M694V Homozigot-Heterozigot Mutasyonlu ve Diğer Mutasyonlu Olgulara Eşlik Eden EBE Dağılımı ve Karşılaştırılması	58
4.30. Olgulara Eşlik Eden Hastalıklar	59
4.31. Mutasyon Saptanan ve Saptanmayan Olgulara Eşlik Eden Hastalıklar	60
4.32. M694V Homozigot-Heterozigot Mutasyonlu ve Diğer Mutasyonlu Olgulara Eşlik Eden Hastalıklar	61
4.33. Homozigot ve Heterozigot Mutasyonlu Olgularda Amiloidoz Dağılımı ve Karşılaştırılması	62

4.34. Homozigot ve Diğer Mutasyonlu Olgularda Böbrek Hastalığı Dağılımı ve Karşılaştırılması	62
4.35. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların Amiloidoz Birlikteliğine Göre Dağılım ve Karşılaştırılması	63
4.36. 1.Dereceden Yakınlarında AAA Olan Hastaların Homozigot ve Heterozigot Olarak Dağılımı ve Karşılaştırılması	64
4.37. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların 1.dereceden akrabasında AAA Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması	64
4.38. 1. Dereceden Yakınlarında AAA Olan Hastaların M694V Homozigot-Heterozigot Mutasyonlu ve Diğer Mutasyonlular Olarak Dağılımı ve Karşılaştırılması	65
4.39. AAA ve AS' de BH' nın Görülme Sıklığı ve Karşılaştırılması	65
4.40. AAA Ve AS' de İBH Görülme Sıklığı ve Karşılaştırılması	66
4.41. AAA ve AS' de Sedef Görülme Sıklığı ve Karşılaştırılması	66
4.42. AAA ve AS' de RA Sıklığı ve Karşılaştırılması	66
4.43. AAA ve AS' de 1.Dereceden Akrabada AS Görülme Sıklığı ve Karşılaştırılması	67
4.44. AAA ve AS de 1.Dereceden Akrabada BH Görülme Sıklığı ve Karşılaştırılması	67
4.45. AAA ve AS de 1.Dereceden Akrabada İBH Görülme Sıklığı ve Karşılaştırılması	68
4.46. AAA ve AS' de 1.Dereceden Akrabada Sedef Hastalığı Görülme Sıklığı ve Karşılaştırılması	68
4.47. AAA ve AS' de 1.Dereceden Akrabada RA Sıklığı ve Karşılaştırılması	68

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. AAA Etyopatogenezi

5

1. GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş, seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artritin eşlik ettiği otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). AAA birçok etnik grupta görülmekle beraber; Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudilerde sıktır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar taşıyıcılık sıklığının Ermenilerde 1:7, Sefarad Yahudilerde 1:8-1:16 olduğunu ortaya koymuştur. Aynı gruplarda AAA prevalansı 1:250-1:1000 arasında değişmektedir (2,3). Türk AAA çalışma grubunun sonuçlarına göre hastalığın görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 gibi yüksek değerlerdedir (4).

Son yıllarda AAA' nın de dahil olduğu, tekrarlayan inflamatuvar ataklarla seyreden ve kalıtsal özellik gösteren bir grup hastalık "Otoinflamatuvar hastalıklar" başlığı altında toplanmaktadır (5-9).

AAA hastalığı binlerce yıldır Anadolu, Kafkaslar ve Ortadoğu'da var olmasına karşın 1945 yılına kadar bağımsız bir klinik antite olarak tanımlanmamıştır. Ülkemizde de 1946 yılından başlayarak tıbbi literatüre girmiştir. 1950'lerde AA tipi amiloidoza yol açtığı anlaşılmıştır. 1972'de kolşisin ile tedavi edilebileceği keşfedilmiştir. 1997 yılında MEFV geni ve bu gen tarafından kodlanan proteinin (pyrin/marenostrin) bağımsız iki ayrı grup tarafından eşzamanlı olarak keşfiyle de önemli bir hastalık haline gelmiştir (10). 1992'de AAA geninin 16. kromozomda lokalize olduğu saptandı (11). Türkiye'de AAA hastalığının görülme sıklığı % 0,1 ve gen taşıyıcılık oranı % 20 dir (12,13).

Belirtiler hastaların % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında 20 yaşından önce başlar. Erkek: kadın oranı 1,5–2.0:1.0'dir (14). Ataklar sıklıkla 12–72 saat sürer. Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38,0 C'nin üzerine çıkması beklenir. Hastaların % 90'ında ateşli karın ağrısı görülür (14). Sıklıkla dışkılama sıklığı değişmez veya kabızlık olur, ancak atakların % 10-20'sinde ishal gözlenir. Splenomegali değişik serilerde % 10–60 sıklığında rapor edilmiştir (15).

Vakaların % 40'ında göğüs tutulumu olur (14). Genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür. Konstriktif perikardit, kardiyak tamponad nadirdir (15). Eklem tutulumu hastaların % 75'inde görülür (16). Sekelsiz düzelme

AAA artritinde kuraldır. Türk çocukların % 15'inde hastalık artrit ataklarıyla başlar (17-20). Bazı olgularda diğer bulgular gelişene kadar, yıllarca tek başına artrit atakları görülebilir (21). Uzamış febril miyalji (UFM); 6 haftayı bulan, diğer belirti ve bulguların aksine kolşisinle önlenemeyen ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)' a yanıt vermeyen miyaljidir. Hastalar prednisolon tedavisinden yarar görürler (14,22). Birçok deri bulgusu tanımlanmıştır. Ancak erizipel benzeri eritem (EBE) hastalığa özgüdür. Poliarteritis nodoza (PAN), Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve değişik formlardaki glomerülonefritler (GN) AAA'nde görülebilir (23-27) Behçet hastalığı ve AAA birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. AAA'nin en ciddi bulgusu amiloid A protein birikimiyle ortaya çıkan AA tipi amiloidozdur. En önemli klinik bulgusu nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğidir (25). Öte yandan ülkemizden yapılan başka bir bildiride AAA'nde amiloidoz riski % 7 olarak belirtilmiştir (28). Tanı proteinüri saptanan ve nefritik idrar sediment örneği olmayan AAA hastasında yapılan böbrek biyopsisi ile konulur. Duyarlılık renal biyopside % 88, rektal biyopside % 60–80, gingival biyopside % 19'dur (29).

AAA hastalığında tanı klinik bulgular, aile öyküsü, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisine yanıt ışığında konulabilir. Bu amaçla Tel-Hashomer ve Livneh ve arkadaşlarının önerdiği Sheba Medical Center AAA tanı kriterleri kullanılabilir (30,31).

Biz bu çalışmada; AAA hastalığı tanısı ile kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların retrospektif ve prospektif olarak yaş, cins dağılımı, epidemiyolojik özellikleri, AAA hastalarının sahip olduğu gen mutasyonları, bu mutasyonların heterozigotluğunun homozigotluğunun hastalığın fenotipi üzerindeki etkilerinin olup olmadığı 2, ekzon ve 10, ekzon bölge mutasyonlarının fenotip üzerine etkilerini, bu hastalığa sahip bireylerin diğer romatolojik hastalıklarla birlikteliğinin araştırılmasını planladık. Aynı zamanda hastaların 1. derece yakınlarında AS, RA, sedef, Behçet ve inflamatuvar bağırsak hastalığının görülme sıklığı araştırıldı.

Kliniğimizde 1998–2015 yılları arasında takip edilmiş genetik analizle gen mutasyonları saptanan erkek ve kadın AAA hastalarının hastalık şiddeti belirlenerek, Tel Hashomer kriterlerine göre hafif, orta ve şiddetli hastalık tayininin yapılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Herediter Peryodik Ateş Sendromları

Son yıllarda AAA'nin de dahil olduğu, tekrarlayan inflamatuvar ataklarla seyreden ve kalımsal özellik gösteren bir grup hastalık "Otoinflamatuvar hastalıklar" başlığı altında toplanmaktadır. Bu hastalıkların en önemli ortak özellikleri ailevi geçiş göstermeleri, spontan inflamatuvar ataklarla seyretmeleri ve otoimmün hastalıklarda gözlenen yüksek titreli otoantikörlerin ve antijene özgül T hücrelerinin bu hastalarda saptanamamasıdır. inflamatuvar ataklar çoğunlukla ateş yükselmesine yol açmaktadır. AAA, tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom gibi Herediter Peryodik Ateş Sendromları (HPAS) yanında familial ürtikeryal sendromlar, bir kompleman sistemi bozukluğu olan herediter anjiödem ve granulomatoz bir hastalık olan Blau Sendromu da herediter otoinflamatuvar hastalıklar grubuna dahil edilmiştir. HPAS içinde ilk tanımlanan AAA'dır. Son zamanlarda kompleks bir kalıtım özelliği gösteren Behçet Hastalığı, idiopatik Pulmoner Fibrozis ve kazanılmış bir hastalık olan PFAPA Sendromunu (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenopati)'da otoinflamatuvar hastalık sınıflamasına dahil etmek eğilimi oluşmuştur. Otoinflamatuvar hastalıklar kategorisinde yer alan HPAS aşağıda özetlenmiştir (5-9).

HPAS

1. Ailevi akdeniz ateşi (AAA)
2. Hiperimmünoglobulinemi D ve Periyodik Sendrom (HIDS)
3. Tümör Nekroz Faktör Reseptörü ile ilişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)
4. Familial Soğuk Otoinflamatuvar Sendromu (FCAS)
5. Muckle-Wells Sendromu (MWS)
6. Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom / neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (CINCA/NOMID)

2.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi

AAA ile ilgili ilk olgu sunumu 1908 yılında T. C. Janeway ve H.O. Mosenthal tarafından Yahudi bir genç kızda süt çocukluğu döneminden beri var olan, ayda bir yineleyen, karın ve göğüs ağrısı ile birlikte 40C'ye varan ateş ile seyreden bir hastadır. Bu olguda ataklar ile birlikte lökositoz varlığı da rapor edilmiştir (32). İlk olgudan sonra 1945 yılında Amerikalı araştırmacı Siegal, "Benign Paroksizmal Peritonitis" adı ile tekrarlayan ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden bir klinik antite tanımlamıştır (33). 1948 yılında Reiman "Periyodik hastalık" tanımlamasını kullanmıştır (34). 1951 yılında ilk kez Catton ve Mamou hastalığın ailevi olduğuna dikkat çekmişler ve 1956 yılında aynı yazarlar AAA'lı hastalarda amiloid gelişebileceğini bildirmişlerdir (35). Heller ve Sohar 1958 yılında ilk kez "Ailevi Akdeniz Ateşi" tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında aynı yazarlar hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir (36). Türkiye'de ise ilk AAA hastası "Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu" adı ile 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır (37). Hastalığın tanımlanmasından 1970'li yılların başına gelene dek çeşitli tedavi yöntemleri tanımlanmış olsa da bu tarihten itibaren hastalığın tek tedavi ajanı kolşisinidir. Kolşisinin, AAA tedavisinde ancak sürekli kullanılırsa etkili olabileceği 14 AAA hastasında yaptığı çalışma ile ilk kez Emir Özkan bildirmiştir (38). Bunu izleyerek SE Goldfinger tarafından bildirilmiştir (39). 1992 yılında AAA'dan sorumlu genin 16. kromozom kısa kolunda olduğunun anlaşılması ve 1997 de MEFV geninin klonlanması, hastalığın etyopatogenezini anlamamızda önemli bir adım olmuştur (40-42).

2.1.2. Kolşisin ve Tarihçesi

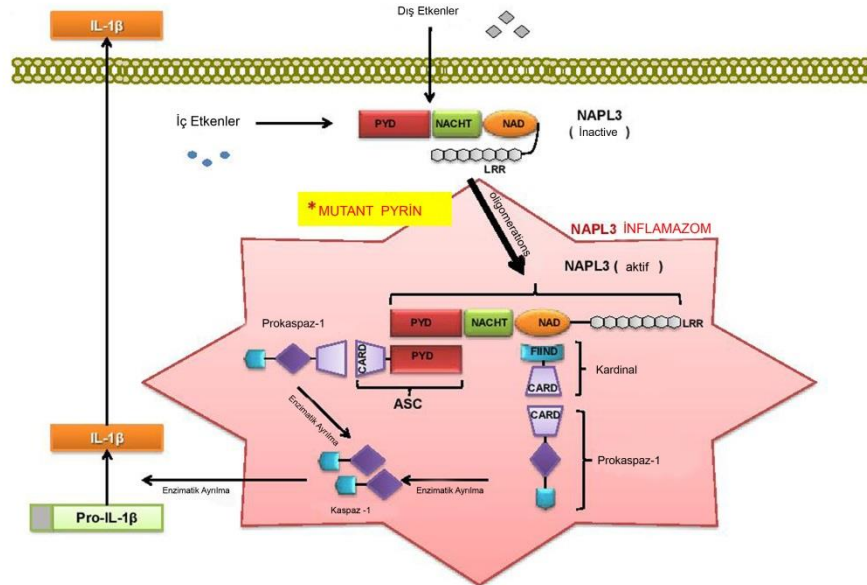
Emir Özkan ve S. E. Goldfinger'in gut hastalığında kolşisin kullanması ve hastaların bu ilaçtan hem eklem yakınmaları hem de yıllardır olan karın ağrısı atakları açısından yararlandığını bildirmesi o güne kadar tedavisi olmayan AAA hastalığında yeni bir ufuk açtı (38,39). Kolşisin daha önceleri denenmiş fakat etkinliği fark edilmeden tedavi sonlandırılmıştı, bundan dolayı 1972 öncesi dönemdeki kimi yazılarda etkisiz ilaçlar arasında sayılmaktaydı (14). Goldfinger'in dönüm noktası haline gelen gözlemini izleyen birkaç yıl içinde kolşisininin hem

atakların gelmesini hem de amiloidozun gelişmesini engellediğini ve amiloidozu duraklatıp gerilemesini sağladığını kanıtlayan çalışmalar yayınlandı (43,44).

Kolşisin safran bitkisinin (*colchicum autumnale*) köklerinden elde edilen doğal bir alkoloittir. AAA hastalığı gibi kolşisinde Kafkasya ve Anadolu kökenli bir ilaçtır. “Colchicum” ismi Gürcistan’daki Colchis vadisinden gelmektedir. Tarihte ilaç olarak kullanıldığına dair ilk kayıt Bizans hekimi Tralles’li (bugünkü Aydın ili) Aleksander’in (525–605) eklem kaynaklı ağrılarda yararlı etkisini bildirmesidir (45).

2.2. Patogenez

16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer alan MEFV geni pirin/marenostrin adı verilen ve 781 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar. Çoğunluğu olgun nötrofillerde sentezlenen bu proteininin inflamasyon mediatörlerini baskılayıcı rolü olduğu düşünülmektedir (46,47). Eklemlemlere olan minör travmalar ve çeşitli sitokinlere bağlı stresin neden olduğu inflamatuvar yanıt normal pirin varlığında inhibe edilebilirken AAA’ li hastalardaki mutant pirinin varlığında bu cevabın kontrol edilemediği sanılmaktadır (48).



Şekil 2.1. AAA Etyopatogenezi (49)

Pyrin proteininin sitoplazmada apoptoz ve inflamasyon kontrolünden sorumlu inflamazom kompleksinde görev aldığı gösterilmiştir (50). Bu görevin, amino ucundaki pyrin bölgesinin, diğer pyrin bölgesi içeren proteinlerle homotipik etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Pyrin proteini, amino ucundaki pyrin bölümü ile, bir adaptör protein olan ASC proteininin pyrin bölgesine bağlanır. Bu sayede, ASC proteininin kriyopyrin ve diğer proteinlerle etkileşerek kaspaz-1 (CASP1) enzimini aktive etmesini engeller (51). Kaspaz-1 hem interlekin-1 β (IL-1 β) sitokininin proteolitik aktivasyonundan, hem de apoptoz yolunun uyarılmasından sorumludur (52). Bozulmuş pyrin fonksiyonunun IL-1 β üzerinden yürüyen inflamasyon kaskadında ve kaspaz-1 üzerinden yürüyen apoptoz yolunda düzensizliklere yol açtığı ve bu durumun AAA patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (53,54).

Bir diğer hipotez de AAA ataklarının katekolamin metabolizmasında bir bozukluğa bağlı olarak stresle agreeve olduğu görüşüdür. Bu hipoteze bağlı olarak Barakat ve ark. (55) semptomimetik etkili bir ajan olan metaraminol infüzyonunu kullanmışlardır. Burada metaraminole bağlı endojen katekolamin deşarjı ile AAA benzeri semptomlar oluşturulmaya çalışılmıştır. İnfüzyon sonrası ortaya çıkan yakınmalar AAA ataklarına benzemekte ve kolşisin tedavisinden fayda görmektedir.

Günümüzde en çok kabul gören hipotez, atakların inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki bir bozukluktan kaynaklandığıdır. Normalde peritoneal ve sinovyal sıvılar komplemanın C5a fragmanının kemotaktik aktivitesini engelleyen inhibitör bir protein taşırlar. Bu proteinin işlevi, normal koşullarda çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı nötralize etmek ve inflamasyonu aşırıya kaçmadan kontrol altında tutmaktır; eksikliğinde seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkar.

Yapılan çalışmalarda da hastaların eklem ve peritoneal sıvı örneklerinde C5a inhibitör aktivitesi saptanmamıştır (56). Bir başka çalışmada ise aynı proteinin proinflamatuvar bir sitokin olan IL-8'i de inhibe ettiği gösterilmiştir (57). Bu gende oluşan mutasyonlar, pyrin/marenostrin molekülünde yapısal değişiklikler oluşturup bu proteinin inflamasyondaki baskılayıcı işlevini ortadan kaldırmaktadır. Hastalığın ataklar halinde olmasının sebebinin, mutasyona uğramış bu molekülün normal

koşullarda işlevini görmesi, ancak bazı durumlarda (örneğin stres) inflamasyonu engelleyememesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (58).

2.3. Genetik

AAA ile ilişkili birçok mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen 5 mutasyon M694V (Türk, Ermeni ve Yahudilerde en sık), M680I (Ermenilerde en sık), M694I (Araplarda en sık), E148Q (Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda en sık görülen mutasyon; ılımlı fenotip ile ilişkili), V726A (ılımlı fenotip ile ilişkili) olup bu mutasyonların çoğu ekzon 2 ve10 üzerinde yer almaktadır (59). Ermenilerde en sık görülen mutasyon M694V ve M680I, Araplarda en sık görülen mutasyon M694I olarak bildirilmiştir(59). Yahudiler ve Türklerde görülen en sık mutasyon M694V'dir (60-63).

Türkiye'de verilerinin toplanması 2001 yılında tamamlanan çok merkezli bir çalışmada en sık görülen mutasyonlar M694V olup bunu M680I ve V726A izlemektedir. M694V, M680I ve V726A mutasyonlarının alel frekansları sırasıyla %51, %14 ve %9' dur (64).

Farklı toplumlardaki mutasyon dağılımı tablo 2.1' de (65) ve AAA ile ilişkili mutasyonlar tablo 2.2'de gösterilmiştir (65).

Tablo 2.1. Çeşitli Etnik Grup ve Ülkelere Göre En Sık Görülen Mutasyon Frekansları

İsrail
Kuzey Afrika Yahudileri: p.M694V, p.E148Q
Irak Yahudileri: p.V726A, p.M694V, p.E148Q, p.M680I
Aşkenazi Yahudileri: p.E148Q, p.V726A
Orta Doğu
Araplar: p.V726A, p.M680I, p.M694V, p.M694I, p.E148Q
Türkiye
Türkler: p.M694V, p.M680I, p.V726A, p.E148Q
Ermenistan
Ermeniler: p.M694V, p.M680I, p.V726A, p.E148Q
Japonya
Japonlar: p.M694I, p.[L110P; E148Q], p.R761H, p.E84

Tablo 2.2. En Az Bir Defa Tipik Ailevi Akdeniz Ateşi İle İlişkili Olan MEFV

Mutasyonları (65)

Ekzon 1	Ekzon 2	Ekzon3	Ekzon 5	Ekzon 9	Ekzon 10
A89T	G111G E125E R143P E148Q R151S E167D T177I S179I G219G E225D S242R T267I A268V P283L A289V	T309M R354W	V469L H478Y F479L I506V	I591T	D661N M680L M680IGA T681I Y688X I692DEL M694V M694L M694DEL M694I K695R V726A F743L A744S R761H

2.4. AAA'nın Klinik Özellikleri

Başlangıç Yaşı, Cinsiyet

Belirtiler hastaların % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında 20 yaşından önce başlar (14). Monozigotik ikizlerde hastalığın başlama yaşındaki yüksek konkordans, başlangıç yaşının çevresel değil genetik faktörler tarafından belirlendiğini düşündürmektedir (66). Belirtiler nadir olarak yaşamın ilk aylarından itibaren başlayabilir. Belirtilerin başlangıcı 40 yaşından sonra ise AAA tanısı oldukça şüphelidir. Erkek: kız oranı 1,5–2.0:1.0'dir. Atakları hafif şiddette olan hastalar daha geç yaşlarda tanı alırlar.

Ataklar sıklıkla 12–72 saat sürer. Bu süre artrit ve miyaljide daha uzundur. Atak sırasında ortaya çıkan belirti ve bulgular kişiler arası farklılık gösterir, aynı kişilerin farklı ataklarında ve aynı ailenin üyeleri arasında da farklılıklar vardır. Bazı klinik bulgular ataklar ile ilişkiliyken, egzersize bağlı miyalji gibi bulgular atak ile ilişkisiz olabilir.

Ateş

Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38,0 C'nin üzerine çıkması beklenir. Seyrek olarak hafif ateş veya ateşsiz ataklar gözlenir. Ateş tipik olarak aniden yükselir, bir süre plato çizer, ardından keskin bir düşme gözlenir. Tek başına tekrarlayan ateş AAA'nin veya diğer tekrarlayan ateşle seyreden hastalıklardan birinin belirtisi olabilir.

Karın Belirtileri

Hastaların %90'ında ateşli karın ağrısı görülür (14). Ağrı lokalize başlayabilir; ancak çabucak yaygınlaşır, seyrek olarak lokalize kalır. Hasta bu dönemde yatakta, hareketsiz kalmayı tercih eder, fleksiyon pozisyonunda kalır. Muayenede karın hassastır, irritasyon bulguları vardır. Sıklıkla dışkılama sıklığı değişmez veya kabızlık olur, ancak atakların %10-20'sinde ishal gözlenir. Tanı güçlüğü durumunda hasta yatırılıp, izlenir. Bazen apendektomi yapılması gerekli olabilir (15).

Nadiren kronik abdominal hastalık görülür. Bu vakalarda asit, sklerozan peritonit saptanır. Splenomegali değişik serilerde %10–60 sıklığında rapor edilmiştir. Splenomegali sıklıkla enflamasyona ikincildir, nadiren amilo idozza bağlıdır. Kolşisin kendisi (%10–20) kronik diare ve karın ağrısına neden olabilir Ayrıca terminal dönemde, gastrointestinal sistem amiloidozuna bağlı malabsorbsiyon nedeniyle düzeltilemeyen diyare gözlenebilir.

Göğüs Ağrısı

Vakaların %40'ında genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür. Hasta sık ve derin olmayan, plevral zar irritasyonu yaratmayacak şekilde nefes alır. Vakaların %2.4'ünde perikardit görülür(4). Tekrarlayan perikardit çok nadiren rapor edilmiştir. Konstrüktif perikardit, kardiak tamponad nadirdir. Diğer serozal yüzeylerin sık tutulmasına rağmen perikardın nadir tutulumunun nedeni henüz aydınlatılamamıştır.

Eklem Tutulumu

Eklem tutulumu hastaların %75'inde görülür (14,19). Genellikle kendiliğinden ortaya çıkar, bazen travma ve uzun süreli egzersiz bunu tetikleyebilir. Alt ekstremitenin büyük eklemlerini tutan monoartrit kısa sürelidir; kırmızı, ağrılı, sıcak eklemle karakterizedir. Vakaların % 5'inden azında diğer eklemler tutulur. Sakroileit, temporomandibular eklem tutulumu, boyun, bel ağrısı görülebilir (67). Tek başına artrit vakaların % 1'inde görülebilir. Sekelsiz düzelme AAA artritinde kuraldır, ancak kronik bir artritte kalça ve nadiren diğer eklemlerde kalıcı hasarlar nedeniyle eklem replasmanı gerekli olabileceği yazılmıştır. Bazı vakalarda sadece artralji gözlenebilir.

Kas Tutulumu

UFM son yıllarda tanımlanmıştır (15,22). Altı haftayı bulan, diğer belirti ve bulguların aksine kolşisinle önlenemeyen ve NSAii'lara yanıt vermeyen miyalji görülür. Hastalar prednisolon tedavisinden yarar görürler. Patogenezinde otoimmünitenin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Ig düzeyinde yükseklik, vaskülitik döküntü, nefrit eşlik ettiği bildirilmiştir. Hastalarda ayrıca egzersizle ortaya çıkan ve ateşin eşlik etmediği, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı; genel kas ağrısı; fibromiyaljiye eşdeğer diğer belirtiler (%30) görülebilir. Kas enzimleri, elektromiyografi, kas biyopsileri normaldir (15,22).

Kolşisine bağlı miyopati özellikle azotemisi olan veya siklosporin kullanan hastalarda görülür. Kas enzimleri yükselir, elektromiyografide anormallikler (anormal spontan aktivite) vardır. Biyopside otofajik vaküoller ve lizozomların agregasyonu görülür.

Deri Tutulumu

Birçok deri bulgusu tanımlanmıştır. Ancak EBE hastalığa özgüdür. Diz altında ön yüzde veya ayak sırtında 10–15 cm çaplı ödemli, kızarık, ağrılı ve sıcak lezyonla karakterizedir.

Vaskülit

AAA'lı hastalarda Henoch Schonlein Purpurası (HSP) ve poliarteritis nodosa (PAN) gibi vaskülitik patolojilerin eşlik ettiği görülebilir. Karın ağrısı, ateş, döküntü, hematüri üç hastalık için de ortak bulgulardır. HSP ve PAN gibi klasik vaskülitler AAA hastalarında sırası ile %7.2 ve %0.9 gibi, genel topluma göre yüksek oranlarda bildirilmiştir (68).

HSP ile birlikteliği gözlenen AAA vakalarında HSP kliniği çoğu zaman AAA kliniğinden önce başlar. Özellikle riskli gruplarda AAA araştırılmalıdır. İzole HSP'ye göre, AAA ile birlikte olan HSP daha erken yaşlarda başlama özelliğindedir, fakat vaskülit seyri açısından anlamlı bir farklılık yoktur (68).

PAN ateş ve karın ağrısı kliniği ile AAA'ya benzer, AAA olan hastaların %1'inde görülür ve bu genel popülasyondan daha yüksek bir orandır(69). AAA ile birlikte görülen PAN vakaları genç hasta grubunda sıktır ki klasik PAN orta yaş (50-60 yaş) hastalığıdır (70). AAA ile birlikte olan PAN'da başlangıç yaşı (20.8yaş) daha düşüktür (71). Yayınlanan çeşitli olgu bildirimlerinde AAA ile ilişkili PAN olgularının klasik PAN hastalarına göre daha genç yaşta ortaya çıktığı, perirenal hematomların, deri altı nodüllerinin ve miyaljinin daha fazla olduğu ve genel olarak seyirlerinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (72). PAN tanısı cilt, semptomatik sinirden veya kastan alınan biyopside nekrotizan vaskülit gösterilmesi ile doğrulanmalıdır. Anjiogram böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistemdeki anevrizmaların belirlenmesi açısından yararlıdır. İmmünesupresif tedaviye rağmen ciddi seyredebilir. Kanama varlığında immünesupresif tedaviye ek olarak arteriyel embolizasyon düşünülebilir (73).

Behçet hastalığı (BH), en çok Japonlar, Türkler ve bazı Akdeniz ülkelerinde görülen, genetik bir hastalıktır. Temeldeki patoloji vaskülitir. AAA'da BH sıklığı normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (74). BH ve AAA biribiri ile ilişkili iki hastalıktır. Öncelikle ikisi de anormal nötrofil aktivasyonunun olduğu kronik, tekrar eden inflamatuvar hastalıklardır (75). AAA da tespit edilen MEFV geni ürünleri özellikle miyeloid seri hücrelerinin sitoplazmasındadır ve proinflamatuvar sitokinler gibi inflamasyonla ilişkili peptidlerin intranükleer regülasyonunda rol oynar. Bu proteinin defektif fonksiyonu nötrofil hiperaktivitesi, proinflamatuvar

sitokinlerin aşırı üretilmesi ve artmış inflamatuvar cevaba yol açar. BH gelişiminde de nötrofiller önemli rol oynar. Nötrofiller infeksiyon kanıtı olmadığı halde BH bağlı lezyonlarda bulunur. BH'deki dolaşan nötrofillerde artmış kemotaksis ve süperoksitlerin aşırı üretimi gösterilmiştir. Bu iki hastalıkta tedavi hedeflerinde anormal nötrofiller hedef alınmıştır. Kolşisin, mikrotubul fonksiyonlarını inhibe ederek nötrofil kemotaksis ve motilitesini baskılar ve her iki hastalığın da ilk basamak tedavisidir (76).

Amiloidoz

Amiloidoz dokularda protein yapıda bir madde olan amiloid'in birikimi ile karakterizedir. Amiloidoz biriken proteinin özelliğine göre iki sınıfa ayrılır. Primer amiloidoz AL (Amiloid Light Chain-hafif zincir amiloid) immunglobulin hafif zincirlerinden oluşur. Sekonder amiloidoz ise AA (Amiloid Associated) nonimmunglobulin proteinden oluşur (77). Bu protein inflamasyona yanıt olarak karaciğerde sentez edilen Serum Amiloid A'nın terminal parçasıdır. AAA'nde AA tipi amiloidoz görülür (78). Benzer şekilde, serum amiloid A'nın genetik kodlamasındaki polimorfizm gibi genetik faktörler sekonder amiloidozda da etkindir (79).

AAA'in en ciddi ve ölümcül komplikasyonu nefropatik AA tip amiloidozistir ve tedavi edilmeyen hastaların çoğunda (%90) 40 yaşına kadar amiloidoz gelişir (80). Hasara uğramış dokularda SAA düzeyi çok fazla arttığı için (100-1000 kat) SAA'nın görevinin tamir mekanizması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Birbirine bağlı üç SAA geni (SAA1, SAA2, SAA4) kromozom 11 üzerinde yerleşmiştir (81). Dokularda depolanan AA fibrilleri daha çok SAA1'den köken almaktadır (82).

AAA'in nefropatik amiloidozunun son dönem böbrek yetmezliğinden önce prelinik, proteinürik, nefrotik ve üremik olmak üzere 4 evresi mevcuttur (83). Amiloidoz gelişirken erken dönemde idrarda proteinüri görülmektedir. Bu nedenle AAA'li hastalarda tam idrar tetkikinin mutlaka düzenli aralıklarla izlenmesi gerekir. Proteinüri tesbit edilen hastalarda biyopsi ile mutlaka amiloidoz gösterilmelidir. Bu amaçla renal, rektal ya da gingival örnekleme yapılabilir. Bir çalışmada amiloidoz

böbrek biyopsisinde %88, rektal biyopside %75 ve gingival örneklemede de %19 oranında gösterilebilmiştir (84).

Amiloidozun ileri evrede görüldüğü olgular fenotip 1, ilk bulgu olarak görüldüğü olgular fenotip 2 olarak adlandırılır (78). 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 (85).

Amiloidoz gelişme riski tedavi edilmeyen Kuzey Afrika Yahudileri'nde %90, Türkler'de %60 olarak bildirilmiştir. Ayrıca Ermenistan'da yaşayan Ermeniler'de amiloid gelişme riski Amerika'da yaşayan Ermeniler'den daha fazla saptanmıştır (85). Bu durum AAA hastalarında amiloidoz gelişimine genetik faktörler, çevresel faktörler ve etnik kökenin birlikte katkı yaptığını ortaya koymaktadır. Çoğu genotip-fenotip ilişkisi çalışması homozigot M694V mutasyonunun amiloidoz gelişim riskini artırdığını ortaya koymuştur (83,86,87). Halen Türkiye'de bu nedenle ölüm oranı %12.9 dur (88). Reaktif AA amiloidoz AAA'nin en yıkıcı komplikasyonudur ve amiloidoz tedavi almayan veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda kolşisin alanında oluşmaya devam eder. Son zamanlarda, Türkiye'deki büyük bir çalışma dizisinde prevalansı %12.9 (89) ve meta AAA veritabanında %11.4 olarak rapor edilmiştir (90). Yoğun enflamasyonun olduğu hastalarda sekonder amiloidoz gelişir. AAA teşhisinde geç kalınması, pozitif aile amiloidoz öyküsü, M694V homozigotluğu ve serum amiloid A'nın polimorfizminin amiloidoz gelişiminde risk faktörleri olduğu ileri sürülmüştür (89,91,92). M694V den başka mutasyonlarda da bu komplikasyona eğilim görülmüştür (93). Ancak metaAAA veritabanına göre, MEFV geni tipindense; bulunulan ülke renal amiloidoz için başlıca risk faktörüdür. Yeni doğan mortalite oranlarına paralel bu risk amiloidoz için çevresel kaynağa dikkat çeker(90) Ancak Türkiye'den bildirilen çalışmada Yalçınkaya ve ark. (93) M694V mutasyonu dışında genotipik özelliği olan hastalarda da amiloidoz gelişebileceğini göstermişlerdir. Kolşisin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra AAA'li hastalarda komplikasyon olarak görülen amiloidozun sıklığında azalma görülmüştür. Yapılan bir çalışmada kolşisinle tedavi gören 704 çocuktan sadece 1 tanesinde sekonder tip amiloidoz saptandığı bildirilmiştir (94). Sonuç olarak kolşisin tedavisinin atakları

tamamen önleyemese bile AAA'li hastaların çoğunda amiloidoz gelişimini engellediği kesin olarak kanıtlanmıştır (84).

Tanı proteinüri saptanan ve nefritik idrar sediment örneği olmayan AAA hastasında yapılan böbrek biyopsi ile konulur. Kongo-kırmızısı ile boyanan ve polarize ışık altında incelenen örneklerde karakteristik elma-yeşili refle görülür, bu özellik tanıda altın standarttır. Duyarlılık renal biyopside % 88 rektal biyopside % 60–80, gingival biyopside % 19'dur (29). Rektal veya kemik iliği biyopsisi ile de tanı alan vakalar vardır. Kemik iliği biyopsisinin duyarlılığı rektal biyopsiye yakındır; abdominal yağ dokusunun aspirasyonunun duyarlılığı daha azdır (95,96).

Amiloidozu olan, hatta nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda da kolşisin kullanımının terapötik etkisi bildirilmiştir (97-99).

2.5. Laboratuvar Bulguları ve Radyolojik Görüntüleme

Kan

Atak dönemlerinde fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), lökosit sayısı, ESH yükselir. Atak sonrası dönemde normal seviyelerine inerler. Tanı açısından önemlidir (100). AAA li hastalarda yükselmiş SAA lı periyodik örnek ve derecesi birkeç nedenden dolayı önemlidir. Öncelikle, tekrarlayan yüksek SAA değerlerinin (1000mg/l den fazla) eşlik ettiği hastalık sayısı çok az olduğundan doğrudan teşhise işaret eder(101). Bazı hastalarda bu akut faz reaktanları sadece ataklar sırasında değil, atak aralarında, asemptomatik dönemde de yüksek seyretmeye devam edebilir. Çünkü asemptomatik dönemde de devam eden subklinik bir inflamasyon mevcuttur (102).

Korkmaz ve ark. tüm akut faz proteinlerinin AAA atakları sırasında aynı şekilde yanıt vermediklerini, atak sonrasında ise bazı akut faz reaktanlarının seviyelerinin azalmasına karşın sağlıklı bireylere göre hastalarda yüksek olduğunu böylece atak aralarında subklinik ifflamasyon olduğunu ilk kez bildirmişlerdir. Çalışmalarında hastaların hepsinde CRP'nin (ortalama;139±110mg/L), %88'inde ESR'nin(ortalama;52±27 mm/1saat), %63'ünde fibrinojenin, %50'sinde beyaz kürenin (ortalama;10,6±3,9x10³/mm³) yükseldiği tespit edilmiştir. AAA atakları

sonrasında ise hastaların %34'ünde CRP 6mg/L üzerinde(22,1±38mg/L), %52'sinde ESR 20mm/1saat üzerinde (20±12mm/1saat) tesbit edilmiş ve sağlıklı kontrollere göre (CRP;5±0,03 mg/dl, ESR;5 ±0,03mm/1saat) yüksek bulunmuştur. Fibrinojen, beyaz küre, ve negatif akut faz proteini olan albumin seviyelerinde atak sonrası dönemle sağlıklı kontroller arasında bir farklılık olmadığı rapor edilmiştir. Ferritin düzeylerinde ise hafif bir yükselme olmasına rağmen atak sonrası ve sağlıklı kontrol gruplarına göre farklılık bulunamamıştır (103). Lahman ve ark. MEFV heterozigotlarda uzamış bir süreçte sağlık ve hastalık dönemleri esnasında SAA ve hs-CRP üretiminin yukarı doğru düzenlenmesini (up-regülasyon) daha önceki çalışmalara paralel olarak saptamışlardır (104). TNF- α , IL-1, interferon atak döneminde yükselir (105).

İdrar

Genellikle idrar analizi amiloidozu olmayan hastalarda normaldir. Atak döneminde proteinüri ortaya çıkabilir. Amiloidoz durumunda proteinüri aşikar olur, nefrotik düzeye ulaşabilir. Vakaların çok az bir kısmı izole hematüri ile başvurabilir (15).

Eklem Sıvısı

Sinovyal sıvı bulanıktır, 100 000/mm³ düzeyine ulaşan lökosit görülebilir, çoğunluğu polimorfonükleer hücrelerdir(106). Eklem sıvısı sterilidir.

Görüntüleme

Hastalığa özgül görüntüleme bulgusu yoktur. Peritonit, plörit, artrit bulguları AAA dışındaki hastalıklarla benzerlik gösterir (14,107). Uzun süreli artrit vakalarında osteoporoz, skleroz, eklem aralığında daralma, erozyon; kronik artrit vakalarında aseptik nekroza benzer görüntüler elde edilebilir (16). Amiloidozlu böbrekler normalden büyüktür; bilgisayarlı tomografi ile nefrotik dönemde hipodens, üremik dönemde hiperdens olarak görüntülenir (15). I-123 serum amiloid P (SAP) sintigrafisi ile amiloidoz geliştirmiş AAA hastaları belirlenebilir (108,109).

Genetik Analiz

MEFV geninin kullanıma girmesi ile bazı vakalarda kesin tanı mümkündür. Ancak kesin tanı halen klinik olarak konulur. Ayrıca tanımlanan mutasyon sayısının fazla olması nedeniyle, tanının mutasyon analizlerine dayandırılması için, tüm mutasyonların hastada olup olmadığına bakılması gerekir ki, bu yaklaşım maliyeti belirgin olarak arttırır. Otozomal resesif kalıtım nedeniyle, tanı için her iki alelde de mutasyon olmalıdır. Ebeveynden aldığı alellerin ikisi de aynı ise homozigot, farklı ise bileşik heterozigot, tek alelinde mutasyon olan hastalar ise heterozigot veya taşıyıcı olarak adlandırılır.

2.6. AAA Tanı Kriterleri

AAA tanısı klinik verilere dayanılarak konulur. Bu amaçla Tel-Hashomer ve Sheba Medical Center AAA kriterleri kullanılabilir (110,111).

Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

Majör kriterler

1. Peritonit, sinovit veya plöritin, eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. AA tipi amiloidoz
3. Kolşisin tedavisine yanıt

Minör kriterler

1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Tel-Hashomer tanı kriterlerinde öykü, soy geçmişi, klinik bulgular ve hastanın kolşisin tedavisine verdiği yanıtlar esas alınarak; major ve minör kriterler belirlenmiştir. ≥ 2 major kriter veya 1 major+ 2 minör kriter ile kesin tanı konulur; 1 major+ 1 minör kriter varlığında ise AAA tanısı muhtemeldir.

Majör kriterler (Tipik ataklar)

1. Peritonit (jeneralize)
2. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
3. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
4. Yanlızca ateş

Minör kriterler

Atipik ataklar(1–3)

1. Abdomen
2. Göğüs
3. Eklem
4. Egzersiz sonrası bacak ağrısı
5. Kolşisin tedavisine iyi yanıt

Destekleyici kriterler

1. Uygun etnik köken
2. Aile hikayesi
3. Başlangıç yaşı <20

Atak özellikleri (4–7)

4. Ciddi yatak istirahati gerektiriyor olması
5. Kendiliğinden remisyona girmesi
6. Ataklar arasında belirti olmaması
7. Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasında anormallikle olan enflamatuvar yanıt (beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen)
8. Epizodik hematüri/proteinüri
9. Karın ağrısı nedeni ile yapılan ancak sonuçsuz laparotomi ve apendektomi öyküsü
10. Anne-baba akrabalığı

Daha sonra geliştirilen Sheba Medical Center kriterleri'nde ise Tel-Hashomer Kriterleri'nden farklı olarak hastanın atakları tipik ve atipik olarak sınıflandırılmış; ayrıca başlangıç yaşı, etnik köken, atak özellikleri ve bazı laboratuvar verileri de destekleyici kriterler olarak sınıflandırılmış (36,111).

- Tipik ataklar: (belirtilen üç parametrenin de olması gereklidir.)
 - a) ≥ 3 kez,
 - b) ateşli,
 - c) 12–72 saat arasında süren ataklar
- Atipik ataklar (belirtilen özelliklerden (a-e) en az birinin olması ve karın ağrısı veya göğüs ağrısı veya eklem tutulumu olması)
 - a) vücut sıcaklığı < 38.0 C,
 - b) olağandan kısa veya uzun (ancak 6 saatten kısa, 7 günden fazla değil),
 - c) peritorit bulgusu yok,
 - d) lokalize abdominal atak,
 - e) kalça, diz, ayak bileği dışında artrit

Genetik analizin arada kalınan hastalarda yapılmasında yarar vardır. Tekrarlayan ateş öyküsü olan hastaların önemli bir kısmı aile öyküsü ve klinik özellikleri ile tam bir tanıya oturmadıkları gibi, bazen genetik test de doktoru yönlendirmeyebilir. Tekrarlayan ateş ile başvuran hastalarda enfeksiyon ve neoplastik hastalıklar dışlandıktan sonra siklik nötropeni de akla getirilmelidir. Diğer otoenflamatuvar hastalıklardan ayırıcı tanı için klinik bulguların dikkatli sorgulanması, akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi aile ağacının çıkarılması önemlidir.

Diğer bir tanı yöntemi ise kolşisin tedavisine verilen yanıttır (112). Bu yöntemde AAA tanısı düşünülen hastaya 1mg/gün dozunda kolşisin başlanır, 6 ay süreyle hasta izlenir.

- Bu süre içinde hastanın atakları devam ederse sırasıyla 1,5 mg/gün, 2,0 mg/gün dozlarına çıkılır.
- Altı ay süreyle atak olmadığı görüldüğünde tedavi kesilir.
- Tedavi kesildikten sonra 1 yıl içinde atak tekrarlırsa AAA tanısı konulur; tekrarlamazsa test yardımcı değildir.
- 2.0 mg/gün dozunda kolşisin kullanılmasına rağmen ataklar sürerse test yardımcı değildir.

Tel-Hashomer Kriterlerine Göre AAA Şiddet Skorlaması

AAA hastalarında hastalığın şiddetini belirleyebilmek amacıyla aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir

1. Başlangıç yaşı

5 yaş altı: 3 puan

5–10 yaş arası: 2 puan

10–20 yaş arası: 1 puan

20 yaş üstü: 0 puan

2. Atak sıklığı

Ayda ikiden fazla atak: 3 puan

Ayda 1–2 atak: 2 puan

Ayda bir ataktan az: 1 puan

3. Atakları kontrol eden kolşisin dozu

Yanıt yok: 4 puan

2 mg/gün: 3 puan

1,5 mg/gün: 2 puan

1mg/gün: 1 puan

4. Eklem tutulumu

Uzamış artrit: 3 puan

Akut eklem tutulumu: 2 puan

5. Erizipel benzeri eritem

Varsa: 2 puan

6. Amiloidoz

Varsa: 3 puan

Fenotip II şeklinde ortaya çıkarsa: 4 puan

Skorlama

Hafif hastalık: 2–5 puan

Orta şiddetli hastalık: 6–10 puan

Şiddetli hastalık: 10 puan üstü

2.6.1. Genotip-Fenotip İlişkisi

1965–1990 yılları arasındaki veriler AAA hastalarında amiloidoz insidansının Türklerde % 60, Yahudilerde % 27, Araplar ve Ermenilerde daha düşük olduğunu göstermiştir (14,113,114,115,). 1997’de MEFV geninin tanımlanmasından sonra; M694V mutasyonunun taşıyıcı kromozomlarında görülme sıklığının Kuzey Afrika’da % 97, Irak Yahudilerinde % 37, Ermenilerde % 25 olduğu bildirilmiştir (116,117). Dağılım amiloidoz sıklığı ile uyumlu görülmektedir. Dewalve ve ark. 109 Irak ve Kuzey Afrikalı AAA hastasını M694V mutasyonu ve amiloidoz ilişkisi yönünden değerlendirip; M694V homozigotlarda hastalığın daha erken başladığını, artrit ve plöritin iki kat daha sık görüldüğünü ve amiloidozu olan 3 hastasında M694V homozigot olduğunu göstermişlerdir (118). V726A mutasyonu ise non-Askenazi Yahudiler, Dürziler, Ermeniler ve Irak Yahudilerinde daha sıktır, bu etnik gruplarda amiloidoz daha az görülmektedir. Bu veriler M694V mutasyonunun amiloidoz riskini artırdığını, V726A mutasyonunun ise azalttığını düşündürmüştür.

Ancak V726A mutasyonu olan hastalarda da amiloidoz olduğu bilinmektedir (93). M680I mutasyonunun da Ermenilerde daha sık görülüp, amiloidoz riskini azalttığı savunulmuştur. Türkiye’den Yalçınkaya ve ark. nın bildirdiği 167 hastada, M694V mutasyonunun hastalığın daha ağır seyretmesiyle ve amiloidoz ile ilişkisi gösterilememiştir (119). Ermenistan’da yaşayan Ermenilerde amiloidoz riskinin % 25 iken, Amerika’da yaşayan Ermenilerde amiloidoz görülmemesi çevresel faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (14,114). Türk Ailevi Akdeniz Ateşi Çalışma Grubu verilerinde M694V mutasyonunu ve amiloidoz arasında ilişki saptanmamıştır (120).

Tek başına MEFV geninin fenotipi belirlemediği; henüz tanımlayamadığımız genetik ve çevresel faktörlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir.

2.6.2. Ayırıcı Tanı

Birçok sistemle ilgili belirti ve bulguları olması ve bunların farklı kombinasyonları ile kendini göstermesi nedeniyle AAA'nın ayırıcı tanısında birçok hastalık akla gelir.

Kalıtsal tekrarlayan ateşler başlığı altında AAA, HIDS, TRAPS, NOMID/CINCA, MWS, FCAS sayılır (9). Kalıtsal tekrarlayan ateşler ve PFAPA sendromu otoenflamatuvar hastalıklardır.

HIDS

OR bir hastalıktır. Avrupalılarda görülür. Ataklar 3–7 gün sürer. MVK (12q24) genindeki bozukluğa bağlı ortaya çıkar, IL- β sekresyonu etkilenmiştir. Döküntü sıktır, lenfadenopati, atak anında Ig D düzeyinin yüksek (> 100 U/L) olması ve idrar mevalonik asit düzeyinin artması tanıya yardımcıdır, amiloidoz çok nadirdir (121).

TRAPS

OD bir hastalıktır. Birçok etnik grupta görülür. Ataklar sıklıkla 1 haftadan uzundur. TNFRSF1A (12p21) genindeki bozukluğa bağlı ortaya çıkar. Periorbital ödem, gezici miyalji ve döküntü tanıda yardımcıdır, amiloidoz vakaların % 10'unda görülür (122).

Kriyoprotein İlişkili Peryodik Sendromlar (CAPS: Cryoprotein Associated Periodic Syndromes)

NOMID/CINCA, MWS ve FCAS bu başlık altında sınıflandırılır (9). CIAS1'deki mutasyonlar (1q44) bu hastalıklara yol açar. OD geçiş paterni gösterirler.

NOMID/CINCA

Bu hastalıkta yaşamın ilk haftalarından itibaren artrit ve kronik ürtiker görülür (123). Artrit distal eklemleri, simetrik olarak tutar, progresyon ve deformite ile sonlanır. Geniş kafatası kısa ekstremiteler ve çomak parmak gibi iskelet anomalileri görülür. Büyüme geriliği, boy kısalığı, hafif hepatosplenomegali, mental retardasyon, konvulsiyon, spastisite, papil stazı, optik atrofi, konjunktivit, üveit, diğer bulgulardır. Bunlara ek olarak birkaç gün süren ateş atakları olur.

MWS

Hastalarda ateş, artrit, miyalji, karın ağrısı, konjunktivit, ürtiker görülür (124). Sonraki yıllarda bilateral sensorinöral tipte sağırlık görülür. Hastaların % 26'sında AA tipi amiloidoz gelişmiştir. Hastalık OD kalıtım gösterir (1q44). Bilinen bir tedavisi yoktur.

FCAS

Sıklıkla Avrupalılarda görülür. Ataklar soğukla tetiklenen ateş ve ürtiker şeklinde ortaya çıkar. İşitme kaybı yoktur (125).

PFAPA Sendromu

Bu hastalıkta tekrarlayan ateş, boğaz ağrısı, faringeal hiperemi hipertrofik tonsiller, oral ülserler ve lenfadenopatiler görülür (126). Hastalar 20 yaşın altındadır. Ateş dönemi 24–48 saat kadar sürer. Steroide yanıt dramatiktir. 20–40 mg steroid sonrası 2–4 saatte remisyon sağlanır.

Özetle; tekrarlayan ateş veya karın ağrısı veya göğüs ağrısı veya eklem ağrısı olan tüm hastalarda, AAA olasılığı ve bu hastalığın komplikasyonları ve eşlik eden vaskülitler akla getirilmelidir. MEFV mutasyon analizinin katkısı olsa da, tanı öncelikle klinik özelliklere dayanılarak konulmalıdır.

AAA ve Spondilartropati

Sakroiliak eklem grafilerinin değerlendirildiği 3 farklı AAA serisinde, sırasıyla 40 olgunun birinde (%2.5) (127), 34 olgunun ikisinde (%6) (128), ve 43 olgunun altısında (%14) sakroiliit saptanmıştır (129).

Sakroiliak eklem değişiklikliğinin erken çocukluk döneminde bile gelişebileceği Majeed ve Rawashdeh'in çalışmasında belirtilmiştir. AAA'li 133 çocuk arasında 1 çocukta ankilozan spondilite (AS) benzer sakroiliit tablosu görülmüştür (130). Ülkemizde AAA olgularında sakroiliit sıklığının oldukça yüksek olduğu (%19) Dilşen ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (131).

AAA ile seronegatif spondilartropati arasındaki ilişki, ilk olarak Langevitz ve arkadaşları tarafından 3000 Yahudi AAA hastasında araştırılmış, %0.4 oranında SpA bulunmuştur. Langevitz ve arkadaşları 3000 AAA hastasının arasında sadece kronik artriti olan 160 hasta bulmuşlar, bunların da 11'inde SpA saptamışlardır. SpA tanısı için AAA olgularında;

1. Üç aydan daha uzun süren, istirahatla kötüleşip, hareketle düzelen inflamatuvar tipte bel veya boyun ağrısını,
2. Schöber testinde bel hareketinin kısıtlılığını,
3. Entesit varlığını,
4. Pelvise lateral pozisyondayken bastırmakla hassasiyet, Patrick-Faber testi, ve Gaenslen manevrasından biri veya birkaçıyla ortaya çıkarılan klinik sakroiliit bulgularını,
5. Göğüs ekspansiyonunda kısıtlılığı,
6. Gözde inflamasyon, psoriasis, infalamatuvar barsak hastalığı (İBH), üretrit, servisit, ailede psöriazis hikayesi ve AS yada İBH varlığı gibi SpA'nın diğer bulgularını ve birlikte olduğu hastalıkların araştırılması'nın gerekli olduğunu söylemişlerdir. HLA B27 negatif olan, SpA kriterleri karşılayan 11 hasta, AAA'nın kas iskelet tutuluşu olarak değerlendirilmiştir. Bu gruba girmeyen, SpA'li diğer 7 hastanın 3'ünde saptanan AS'nın AAA ile koinsidental olarak birlikte bulunduğu kabul edilmiştir (132) AS'de bel tutulumundan önce periferik eklem tutulumunun olguların sadece %20'sinde görüldüğü bildirilmiştir (133).

Timuçin Kaşifoğlu ve ark. 256 AAA hastasında yaptıkları çalışmada kas iskelet tutulumu olan hasta sayısını 70, kas iskelet tutulumu olanlarında sakroilitis olan hasta sayısını 18 (%32,7) olarak belirttiler. Tüm AAA hastalarındaki sakroileitis oranı %7 bulundu. HLA-B27 AAA + sakroileitli hastaların % 47 sinde, AAA +sakroileitis olmayan hastaların %6,3 ünde görüldü. AAA+ sakroileitis olan hastaların %93,7 sinde M694V mutasyonu olduğu, HLA-B27 pozitifliği ve M694V mutasyonunun sakroileitisin gelişiminde ve şiddetli görülmesinde rol alabileceği belirtildi(134). Kronik artriti olmayan hastalar arasından da spondiloartropati olgularının çıkabileceği düşünülürse sıklık daha yüksek değerlere ulaşabilir (135,136).

AAA'li hastalarda sakroiliit sıklığının artmış olduğu bir süredir bilinmektedir (137). Hastalarda HLA B27 pozitifliği her zaman bulunmaz (138). Sakroilitin ana belirti olduğu spondilartropatiler (SpA) de AAA'li hastalarda saptanabilir. 160 AAA hastasında SpA sıklığı araştırılmıştır. HLA B27 negatif olan, Spa kriterlerini karşılayan 11 hasta, AAA'in kas iskeleti tutuluğu olarak değerlendirilmiştir. Bu gruba girmeyen, SpA'i diğer 7 hastanın 3'ünde saptanan AS'in, AAA ile koincidental olarak birlikte bulunduğu kabul edilmiştir (139).

Bir başka çalışmada, AS ile birlikte AAA olan 14 hasta incelenmiş, hiçbir hastada HLA B27 pozitifliği bulunmamıştır. Sadece bir olgu HLA B27 pozitif AS+AAA bildirilmiştir (140). Ayrıca 2 AS+AAA hastası daha HLA B27 pozitif bulunmuştur (139,140,141). AS, AAA'in izole sakroiliitinden ayırt edilmelidir (141).

AAA-AS birlikteliği çoğunlukla erkeklerde görülür. Öncelikle AAA, AS'ten erken başlar. Radyolojik olarak, ağırlıklı olarak kalça ve sakroiliak eklemlerde bulgular olur. Oysa vertebral değişiklikler minimaldir. AAA'deki kalça tutulumu, AS'in kalça tutulumuna benzerlikler gösterir (141).

AAA ile AS arasındaki patogenetik ilişki henüz net olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar tarafından AAA, AS gelişimi için predispozan bir faktör olarak kabul edilirken, bir kısım yazar tarafından AAA ve SSA birlikteliği ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmektedir. Bu birliktelik daha çok erkek hastalarda görülürken, literatürde genellikle HLAB27 negatif olarak bildirilmiştir (135,133,142,134). Radyolojik olarak, kalça ve sakroiliak eklemlerde inflammatuar değişikliklere

rastlandığı ve vertebral tutulumun minimal olduğu bildirilmiştir. AS ile birlikte olduğunda, AAA'da kalça tutulumunun cerrahi gerektirecek düzeyde ciddi destrüksiyonla gittiği bildirilmiştir (134). Türkiye'de genel popülasyonda bildirilen AS sıklığının (%0,49) çok üzerindedir (136). Akçam N. Y.,(2008), yaptığı çalışmada ,551 AAA hastasının 37' sinde (% 6,7) AS buldu (143).

2.7. Tedavi

Kolşisin

Hastalığın tedavisinde kullanılan etkin bir ilaçtır. Kolşisin, oral alımından sonra jejunum ve ileumdan emilir. Lipofilik özelliğinden dolayı multiple hücre tipleri tarafından absorbe edilir ve ilk hedefi olan tubuline bağlanır (144). Biyoyararlanımı %50'nin altındadır (145). Kolşisin öncelikli olarak bilier ekskresyonla gaita ile atılır. Kolşisin metabolizmasında normalde az, fakat anlamlı bir rolü olan (%5-20) enterik ve hepatik sitokrom P450 3A4 sistemi ile kolşisin demetilize edilerek inaktif metabolitlerine dönüşür. Normal bireylerde renal eliminasyonla ise %10-20 ilaç atılımı olur (144). Kolşisinin hangi mekanizma ile AAA ve amiloidozda etki gösterdiği kesin olmamakla beraber, antiinflamatuvar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkileri olduğu bilinmektedir. Polimorf nüveli lökositler tarafından sitokin yapımını düzenlediği ve nötrofillerde alfa selektin ve damar endotelinde e-selektin salınımını değiştirdiği sanılmaktadır (146). Kolşisinin bilinen en temel etkisi mikrotubul polimerizasyonu ile ilişkilidir. Uygulanan doz miktarına göre hücrede mikrotubul dinamiğinde farklı etkilere sahiptir. Düşük dozda uygulandığında tubulin monomerlerine (alpha ve beta tubulin) bağlanarak polimerizasyonun gerçekleşmesini engelleyen kolşisin, yüksek dozda uygulandığında doğrudan mikrotubullere bağlanarak depolimerizasyonu sağlamaktadır (147). Kolşisin 1-2 mg / gün dozda, hastanın verdiği yanıtı göre kullanılır. Erişkin dozu 1mg/gündür. Yanıt alınamayan vakalarda 2 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Amiloidoz gelişen vakalarda 2mg/gün dozunda verilmelidir (148). Amiloidoz ile ilgili böbrek yetersizliği olan olgularda önerilen doz 2 mg /gün'dür. Üremik hastalarda, yan etkilerdeki artış oranı nedeniyle düşük doz kullanılabilir. Kolşisin tedavisi ile %65 hastada tam remisyon, %30 hastada atak sıklığında ve şiddetinde azalma sağlanır. %5 hasta tedaviye cevapsızdır

(149). Yapılan bir çalışmada, yanıtız olan olguların büyük çoğunluğunda tedavi uyumsuzluğu gösterilmiştir (1). Lidar ve arkadaşları kolşisin tedavisinin başarısız olduğu AAA'li hastalarda mononükleer hücrelerdeki bir genetik kusur ile ilgili olarak ilacın azalmış konsantrasyonunun olduğunu öne sürdüler. Tedavi cevabı olan hastalarda mononükleer kolşisin konsantrasyonunun, cevapsızlara oranla iki kez daha yüksek olduğunu gösterdiler (150). Uzun dönem oral kolşisin tedavisi nispeten güvenli bir tedavidir. Kolşisinin yan etkileri ishal ve karın ağrısıdır. Özellikle yüksek dozlarda kullanımda gözlenir. Diğer görülen yan etkiler kaşıntı, saç dökülmesi, lökopeni, trombositopeni, nöropati, myopati, karaciğer toksisitesi ve testis fonksiyon bozukluklarıdır ve nadirdir (151).

Diğer Tedaviler

Kolşisin yanıtız hastalarda günlük oral kolşisine ilave olarak haftalık intravenöz kolşisin kullanımı ile atak sıklığı ve şiddetinde %50 azalma olduğu bildirilmiştir, fakat intravenöz yolla verilen kolşisinin yan etkileri daha fazladır (150).

2 mg kolşisin kullanımına yanıtız vakalarda talidomid kullanımı bildirilmiştir. Talidomid kemotaksis inhibitörüdür ve monosit fagositozunu azaltır. Ayrıca selektif olarak TNF- α üretimini engeller. Fakat teratojenik etkileri ve periferik nöropati gibi toksik etkileri klinik kullanımını sınırlar (152,153). Tipik AAA atakları olan, kolşisin yanıtı olmayan hastalarda semptomları azaltmak için İNF- α kullanılmış. Bazı hastalarda yararlı sonuçlar elde edilmiştir. Fakat aynı grup tarafından yapılan başka çift kör, kontrollü bir çalışmada İNF- α 'nın ataklar üzerindeki yararlı etkisi gösterilememiştir (154,155). Başka bir merkezde yapılan çalışmada kolşisin yanıtı olmayan hastalarda kolşisine ek olarak İNF- α 'nın etkili olabileceği gösterildi (156).

TNF- α tedavisinin AAA ataklarını ve amiloidozu azalttığı rapor edilmiştir. Spondiloartropatili AAA hastaları anti-TNF- α tedavisine dramatik cevap verirler. Böbrek nakli amiloidoza bağlı son dönem böbrek yetersizliği gelişmiş hastalarda etkin tedavi yöntemidir. Uzun dönem sonuçları normal transplantasyon yapılmış popülasyon ile benzerdir. Kolşisin tedavisine yanıt vermeyen hastalarda amiloidoz

tekrarlayabilir (157). Periton diyalizi ile AAA'ya bağlı son dönem böbrek yetersizlikli bazı hastalarda AAA ataklarının arttığı gösterilmesine rağmen bu hastalarda son dönemde yapılan çalışmalarda periton diyalizinin güvenilir ve etkili renal replasman tedavisi sağladığı görülmüştür (158).

Prognoz

AAA'da prognozu belirleyen amiloidozdur. Amiloidozdan len hastaların % 90'ı 40 yaş, % 6'sı ise 6 yaş altındaydı (159). Düzenli kolşisin kullananlarda ise amiloidoz gelişmediği ancak düzenli almayanlarda % 30 oranında ortaya çıkma riski olduğu gösterildi (160). Kolřisinden sonra AAA'lı hastaların prognozu değişmiştir. Eskiden lmcl olan bu hastalık, günümüzde zamanında tanı ve düzenli tedavi ile kontrol altına alınabilmiş ve hastalar normal bir yaşam sürdürme şansını yakalamışlardır (161).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hasta Grubu

Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümünde prospektif ve retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yaşı 18' den küçük olan hastaların ebeveynlerinden imza alındı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun 26 Haziran 2014 tarih ve 03 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışma kapsamına Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümünde 1998-2015 yılları arasında takip edilen 259 AAA hastası alındı. Hastaların 143' ü kadın, 116' sı erkek olup çalışma anındaki yaş ortalamaları $33,58 \pm 12,36$ yıldır. Çalışmamızda tanının tüm hastalarda Tel- Hashomer kriterlerine göre konulduğu doğrulandı. 259 hastanın 12' sinde mutasyon bakılmadı, 8' inde mutasyon negatif gelirken 239' unda mutasyon pozitif saptandı. Mutasyonlar ile klinik bulgular ve hastalık şiddet skoru arasındaki ilişkiler değerlendirilirken mutasyon açısından taranan 247 kişilik hasta grubu dikkate alındı. Klinik ve demografik özellikler belirlenirken ise 259 kişilik tüm çalışma grubu göz önünde bulunduruldu. Hastalar aynı klinisyen tarafından muayene edildi ve sorgulandı. Her hastaya bilgileri standardize etmek amacıyla bu çalışma için hazırlanan bir form dolduruldu. Bu formlara hastaların yaş, cinsiyet, ek tanı, AAA genotip tayini, hastalığın başlangıç yaşı, tanı yaşı, ailede AAA, AAA nedeniyle diyalize girme ve böbrek yetmezliği, atak sıklığı, atak süresi, ateşle birlikte olan karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, artrit, EBE varlığı, 1. dereceden akrabalarda AAA, AS, BH, sedef hastalığı, RA inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) öyküsü, eşlik eden hastalık öyküsü, AAA ile ilişkili hastalıkların varlığı, tedavi yanıtının olup olmadığı, varsa tam mı yoksa kısmi mi olduğu kaydedildi. Her hasta için tanımlanan kriterler ışığında Tel Hashomer şiddet skoru hesaplandı. Ailede eşlik eden hastalıklar incelenirken bir merkezde tanı konulması ve ilaç kullanması şartı arandı.

Hastalıklı kontrol grubu olarak benzer mekanizmaları olan birlikte de görülebilen AS tanılı hastalar alındı. Kasım 2013-Kasım 2014 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı Romatoloji Bilim Dalınca Modifiye Newyork ölçütlerine göre AS tanısı konulmuş, en az 1 yıldır takip edilmekte olan ve kendisinde ya da 1. dereceden akrabalarında AAA kliniği olmayan toplam 129 hasta alındı. Hastalarda ve 1. dereceden akrabalarında BH, İBH, sedef hastalığı ve RA sorgulandı. Hastaların 85' i (%65,9) erkek, 44' ü (%34,1) kadın idi. Hastaların ortalama yaşı $40,4 \pm 10,9$ (min:21,max:78) olarak hesaplandı. Hastaların ilk semptom yaşı ortalama $25,30 \pm 7,13$ olup, ilk tanı yaşı 16 ila 63 arasında değişmekteydi. Ortalama tanı yaşı ise $30,93 \pm 9,09$ (min:16, max:63) yıl idi. Tanıda gecikme süresi ise $5,64 \pm 6,42$ (min:0,max:32) yıl olarak hesaplandı. Hastaların ortalama hastalık süreleri ise $15,14 \pm 9,85$ yıl olarak hesaplandı.

3.1.2. Gen Analiz Çalışması

PCR ile MEFV geninin 2., 3., 5. ve 10. ekzonları taranarak tam gen analizi yapıldı.

Mutasyon analizleri pyro sequences yöntemiyle çalışıldı.

Hastanın periferik kan örneğinden total genomik DNA'sı izole edilerek MEFV geninin 2., 3., 5. ve 10. Ekzon bölgeleri pyro sequences yöntemi kullanılarak 22 mutasyon açısından araştırıldı (Tablo 3.1). Çalışmada kullanılan diğer kitler, malzemeler,sarflar ve gereçler Tablo 3.2, 3.3 ve Tablo 3.4'de gösterildi.

Tablo 3.1. AAA Pyrosequencing Testi İle Çalışılan Mutasyonlar

No	Mutasyon	Ekzon
1	E148Q	2
2	P369S	3
3	H478Y	5
4	F479L	5
5	S675N	10
6	G678E	10
7	M680I (G>C)	10
8	M680I (G>A)	10
9	M680L	10
10	T681I	10
11	I692del	10
12	M694V	10
13	M694I	10
14	M964L	10
15	K695R	10
16	K695M	10
17	R717S	10
18	I720M	10
19	V722M	10
20	V726A	10
21	A744S	10
22	R761H	10

Tablo 3.2. Çalışmada Kullanılan Malzemeler**KİT İÇERİĞİ**

AAA Pyrosequencing kiti reaksiyon sayısı	48
PCR Strip	48
Sekans primeri AAA -1	120
Sekans primeri AAA -2	120
Sekans primeri AAA -3	120
Sekans primeri AAA -4	120
Sekans primeri AAA -5	120
Sekans primeri AAA -6	120
Sekans primeri AAA -7	120
Sekans primeri AAA- 8	120

Tablo 3.3. Gerekli Diğer Malzemeler

Enstrüman	Marka	Kat.No
PyroMark Q24 MDx	Qiagen	9001513
PyroMark Q24 MDx Vacuum Workstation	Qiagen	9001515
PyroMark Q24 Software 2.0	Qiagen	9019062
PyroMark Q24 Plate holder	Qiagen	979205
Isı bloğu		
Distile su cihazı (18,2M? ² *cm		
Çalkalayıcı (0,2ml tüplere uygun	Biosan	

Sarflar	Marka	Kat.No
PyroMark Q24 Plate (100)	Qiagen	979301
PyroMark Q24 Cartridge (3)	Qiagen	979202
PyroMark Q24 Vacuum Prep Troughs(12)	Qiagen	979206
PyroMark Gold Q24 Reagents(5*24	Qiagen	971802
PyroMark Binding Buffer (200)	Qiagen	979306
PyroMark Denaturation Solution (500ml)	Qiagen	979307
PyroMark Wash Buffer ,concentrate (200)	Qiagen	979308
PyroMark Annealing Buffer (250ml)	Qiagen	979309
PyroMark Vacuum Prep Filter Probe(100)	Qiagen	979310
Streptavidin Sepharose High Performance	GE Healthcare	17-5113-01
96lik PCR Plate /0,2 ml 8 li strip	Costar	6509
Etanol (%70)		
Santrifüj tüpü(2 ml)	Ependorf	
Pudrasız eldiven		

Tablo 3.4. Kullanılan Gereçler

Kullanılan Gereç	Model
Mikrosantrifüj	ependorf
Shaker	ependorf
Santrifüj	biosan
Gen Amplifikasyon Pcr System 9700	applied biosystem
Otomatik Pipetler(200 μ +1000 μ)	pipetmen
Steril Pipet Uçları	axygen
Buzdolabı	arçelik
Enzim Karışımı	pyromark
Substrat Karışımı	pyromark

3.2. Yöntemler

3.2.1. Genotip Belirlenmesi

Kan Örneklerinden DNA Elde Edilmesi

Çalışmamızda olgu ve kontrol grubu periferik kan örneklerinden DNA elde edilmesinde robotik DNA ekstraksiyon sistemi "MagNAPure Compact" ekstraksiyon robotu ve "MagNAPure Compact NucleicAcidIsolation Kit" kitleri kullanılmıştır. Kan ve kemik iliği örnekleri için robotik sistemdeki üretici firmanın protokolü aynen uygulanmıştır. Kan ve kemik iliği örnekleri doğrudan robotik sisteme yüklenmiştir. "Samplevolume" 400 µl, "Elutionvolume" 200 µl ve "DNA isolationblood" protokolü seçilmiştir. Örnek tüplerine kan ve kemik iliği örnekleri doldurularak robot sistemine yüklenmiştir. Robotik sistem deproteinaz K, yıkama solüsyonları ve DNA'yı tutmak için manyetik boncukların ve pipetaj için boş kuyucukların bulunduğu bir kartuş sistemi, pipet uçlarının yerleştirilmesi için tip trayler, örnek ve elüsyon tüpleri için bir rak bulunmaktadır. Robotik sisteme kartuş ve pipet uçları yerleştirilip örnek ve elüsyon tüpleri koyulduktan sonra bütün işlemler otomatik gerçekleştirilir. İşlem yaklaşık 25 dakika sürer. Cihazın işlemi bittikten sonra elde edilen DNA örnekleri kullanılıncaya kadar -20⁰C' de saklanır.

Prensip

AAA pyrosequencing testi ile örnek başına bir 8' li pcr stripi kullanılarak, pcr yapılır. Pcr reaksiyonundan sonra, örnek başına sekiz pyrosequencing reaksiyonu uygulanır. Okunan dizilimler Tablo 3.7' de verilmiş olan şablona göre saptanır.

Protokoller

Pcr ile MEFV geni ekzon 2,3,5 ve 10 bölgelerinin amplifikasyonu sağlanır. Pcr reaksiyonun örnek DNA' sı hariç tüm bileşinleri 8' li pcr striplerine koyularak kullanıma hazır getirilmiştir. Her bir tüpe örnek DNA' sı eklenerek reaksiyon hemen başlatılabilir.

Başlamadan önce yapılacaklar:

Reaksiyonu hazırlamaya başlamadan öncesinde DNA örnekleri hafifçe vortekslenmeli ve santrifüjlenmelidir.

Prosedür

- 1) Bir striptin 8 tüpüne konsantrasyonu yaklaşık 2 ng / μ l' ye ayarlanmış DNA örneğinden 5' er μ l koyulur. Bu şekilde ilgili DNA örneğinden 25' lik reaksiyon başına yaklaşık 10ng konulmuş olmaktadır.
- 2) Reaksiyon Tablo 3.5' deki protokollere göre uygulanır.(Her pcr yapılışında bir striptin DNA sız negatif kontrol olarak ayrılması tavsiye edilir.

Tablo 3.5. Pcr Protokolü

Aktivasyon Basamağı	95 °	15 dakika
3 Aşamalı Döngü:		
Denaturasyon	94 °	30saniye
Anneling	60 °	30saniye
Ektenşin	72 °	30saniye
Döngü Sayısı :45		
Final Ekstenşin	72 °	10 dakika

Pyrosequencing Öncesi Yapılacaklar

Kartuşu ultra saf su ile yıkanarak kurumaya bırakılır. Filter prob el ünitesi ile ultra saf su içeren kaba daldırılarak, vakum pompası ve ünite vakum anahtarı açılır. Bu şekilde kaptaki 70 ml su çekilerek ünite yıkanır. Isı bloğunu 80°C'ye ayarlanır ve üzerine plate holder yerleştirilir. Solusyonaları, nükleotitleri, enzim ve substratı sekans primerlerini ve pcr reaksiyonlarını oda sıcaklığına çıkarılır.

Prosedür

1. Streptavidin sepharose bilyelerini içeren şişe nazik bir şekilde çalkalayarak homojen bir sölüsyon hazırlanır.

2. Tablo3.6’da gösterildiği şekilde bir mastermiks hazırlanır. Mastermiks miktarı toplam reaksiyon sayısı için gereken miktardan yaklaşık %10 daha fazla olmalıdır.

Tablo 3.6. PCR Ürünlerinin Streptavidin Sepharose Bead Lerine İmmobilizasyonu

Bileşen	Miktar/Örnek	24 Örnek İçin
Streptavidin Sepharose Bilyeler	2 μ	2*26=52
Binding Buffer	40 μ l	40*26=1040
Ultrapure H2O	28 μ l	28*26=728
Toplam	70 μ l	

24 kuyucuklu pcr platei veya strip kullanılarak, her kuyucuğa 10 μ l ilgili pcr mastermix eklenir. Bu düzende her bir 8’ li sıra bir hastaya ayrılmıştır ve bu sıra pcr stripti ile aynı sıradadır. Pcr plateinin veya striplerin kapağı sızdırma olmayacak şekilde kapatılır. Plate ve stripleri birkaç kere ters yüz ettikten sonra çalkalayarak ve oda sıcaklığında 1400 rpm de 5-10 dakika çalkalanır.

Pyrosequencing İçin Örnek Hazırlama

Prosedür

Q24 plate in her bir kuyucuğuna run dosyasında hazırlandığı gibi 2,5 μ l sekans primeri ve 22,5 μ l annealing buffer konulur. Pcr plate veya striplerini ve q24 platei aynı oryantasyonda olmasına dikkat edilerek, vakum çalışma alanında ilgili yerlere yerleştirilir. Vakum pompasının düğmesi ve el ünitesinin üstündeki vakum anahtarı açılır. Filtre proplarını pcr platein veya striplerin dikkatlice üstüne getirilerek, tüplerin içine daldırılarak ve 15 saniye tutularak bilyeler yakalanır. Sepharose bilyeler çok çabuk çöktüğünden pcr plate veya striplerin çalkalanması bittikten sonraki 1 dakika içerisinde bu işlemi yapmaya dikkat edilir. Eğer 1 dakikadan daha fazla geçmişse, bilyeleri yakalamadan önce plate veya stripleri 1 dakika kadar çalkalayıcı da tutulur. El ünitesi %70 etanol kabına daldırılarak 5 saniye bekletilir. El ünitesini denaturasyon solüsyonu içeren kaba daldırılarak 5 saniye bekletilir. El ünitesini washing buffer içeren kaba daldırılarak 10 saniye beklenir. El

ünitesini dikey biçimde 90°'yi geçkin bir açıyla 5 saniye tutarak filtre proplarından sıvının uzaklaşması sağlanır. El ünitesinin proplarını Q24 plate kuyucuklarına daldırıp, hafifçe sallayarak bilyeleri sekans primerlerini içeren buffer e bırakılır. El ünitesini su içeren kaba daldırılıp, 10 saniye çalkalanır. El ünitesini su içeren diğer kaba daldırarak vakum pompasını ve ünitenin vakum anahtarı açılır. Bu şekilde kaptaki 70 ml su çekilir. El ünitesini dikey biçimde 90°'yi geçkin bir açıyla 5 saniye tutarak filtre proplarından sıvının uzaklaşması sağlanır. El ünitesinin vakum anahtarını ve vakum pompasının düğmesi kapatılır. Q24 platei önceden 80°C' ye getirilmiş plate holder üzerine koyarak 80°C' de 2 dakika tutulur. Q24 platei plate holder üzerinden kaldırılarak oda sıcaklığında en az 5 dakika bekletilir. Daha sonra analiz işlemine geçilir. AAA pyrosequencing testi ile örnek başına bir 8' li pcr stripi kullanılarak pcr yapılır. Pcr reaksiyonundan sonra örnek başına sekiz pyrosequencing reaksiyonu uygulanır. Okunan dizilimler Tablo 3.7' de verilmiş olan şablona göre saptanır.

Tablo 3.7. Pyrosequencingde MEFV Geninin İncelenen Ekzon Bölgeleri ve Sekans Primerlerinin Dizilimi

Assay	Ekzon		Dizilim
AAA -1	2	WT	C GGG CTG GCT G
		E148Q	<u>G</u> GGG CTG GCT G
AAA -2	3	WT	G GCT TAG GCT
		P369S	<u>A</u> GCT TAG GCT
AAA -3	5	WT	A/G GAG CAT TTC TTT GTG
		H478Y	A/G GAG <u>T</u> AT TTC TTT GTG
		F479L	A/G GAG CAT <u>TTG</u> TTT GTG
AAA- 4	10	WT	A AGC AGG AAA GGG AAC ATG ACT CTG T
		S675N	A <u>A</u> AC AGG AAA GGG AAC ATG ACT CTG T
		G678E	A AGC AGG AAA <u>G</u> AG AAC ATG ACT CTG T
		M680L	A AGC AGG AAA GGG AAC <u>C</u> TG ACT CTG T
		M680I(G>A)	A AGC AGG AAA GGG AAC <u>A</u> T ACT CTG T
		M680I(G>C)	A AGC AGG AAA GGG AAC <u>A</u> T <u>C</u> ACT CTG T
		T681I	A AGC AGG AAA GGG AAC ATG <u>A</u> T <u>T</u> CTG T
AAA- 5	10	WT	G ATA ATG ATG AAG GAA AAT GA
		I692del	G --- ATG ATG AAG GAA AAT GA
		M694V	G ATA ATG <u>C</u> TG AAG GAA AAT GA
		M694L	G ATA ATG <u>T</u> TG AAG GAA AAT GA
		M694I	G ATA ATG <u>A</u> T AAG GAA AAT GA
		K695R	G ATA ATG ATG <u>A</u> GG GAA AAT GA
		K695M	G ATA ATG ATG <u>A</u> TG GAA AAT GA
AAA-6	10	WT	CGT GTG GGC ATC TTC/T GTG GAC/T TAC AGA GTT GGA AGC
		R717S	<u>A</u> GT GTG GGC ATC TTC/T GTG GAC/T TAC AGA GTT GGA AGC
		I720M	CGT GTG GGC <u>A</u> TG TTC/T GTG GAC/T TAC AGA GTT GGA AGC
		V722M	CGT GTG GGC ATC TTC/T <u>A</u> TG GAC/T TAC AGA GTT GGA AGC
		V726A	CGT GTG GGC ATC TTC/T GTG GAC/T TAC AGA <u>G</u> CT GGA AGC
AAA-7	10	WT	A TTC GCC AGC
		A744S	A TTC <u>T</u> CC AGC
AAA-8	10	WT	A CGT GAT
		R761H	A <u>C</u> AT GAT

İstatiksel Analiz

Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdeler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım göstermeyen iki kategorili değişkenlere Mann-Whitney U testi uygulanmış olup üç kategorili değişkenlere ise Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks test uygulanmıştır. Kategorik yapıdaki değişkenlere Ki Kare testleri uygulanmıştır. Ki kare tablolarındaki gözlemler arasındaki karşılaştırmalarda Two Proportions Z Testi kullanıldı. $p < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir. Tüm veri analizleri SPSS 21.0 ve Minitab 16 paket programları ile yapılmıştır.

4.BULGULAR

Demografik Özellikler

Çalışma kapsamında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji bilim Dalında 1998-2015 yılları arasında takip edilen 259 AAA hastası alındı. Bu olguların 143'ü (%55,2) kadın, 116'sı (%44,8) erkek olup, hastaların ortalama yaşı $33,6 \pm 12,4$ (3-77 yıl) yıldı. Hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş $11,7 \pm 9,9$ yıl (1-50 yıl), ortalama tanı alma yaşı $26,6 \pm 12,1$ yıl (3-66 yıl) hastaların tanı almasında gecikme ortalama $14,9 \pm 11,8$ yıldı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Olguların Yaşı, Başlangıç Yaşı, Tanı Yaşı ve Tanıda Gecikme Yaşlarının Karşılaştırılması

	Minimum	Maksimum	Ortalama± SD
Hasta Yaşı	3	77	$33,6 \pm 12,4$
İlk Belirti Yaşı	1	50	$11,7 \pm 9,9$
Tanı Yaşı	3	66	$26,6 \pm 12,1$
Tanıda Gecikme	0	52	$14,9 \pm 11,8$

Hastalık şiddet skoru Tel Hashomer kriterlerine göre AAA Şiddet Skorlaması ile hesaplandı. 259 olgunun 43'ü (%16,6) hafif, 150'si (%57,9) orta şiddetli ve 66'sı (%25,5) şiddetli hastalık kapsamında olduğu saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastalık Şiddet Skorlamasına Göre Karşılaştırılması

Hastalık Şiddet Skorlaması	Sayı (Yüzde)
Hafif Hastalık	43 (%16,6)
Orta Şiddetli Hastalık	150 (%57,9)
Şiddetli Hastalık	66 (%25,5)
Total	259 (%100)

Mutasyon Dağılımı ve Alt Grup Çözümlenmeleri

Tablo 4.3. Mutasyon Saptanan Hastaların Mutasyon Dağılımı

Genotip	Olgu sayısı (Yüzde)
M694V/ M694V	72 (%30,1)
M694V/ N	49 (%20,5)
M694V/ V726A	20 (%8,4)
M694V/ E148Q	13 (%5,4)
E148Q/ N	14 (%5,9)
M694V/ M680I	11 (%4,6)
M680I/ N	10 (%4,2)
M680I/ V726A	9 (%3,8)
V726A/ N	6 (%2,5)
M680I/ M680I	4 (%1,7)
M694V/ R761H	4 (%1,7)
K695R/ N	3 (%1,3)
M694V/ R202Q	2 (%0,8)
M694V/ E148Q/ R202Q	2 (%0,8)
M694I/ V726A	2 (%0,8)
A744S/ N	2 (%0,8)
E148Q/ V726A	2 (%0,8)
R202Q/ N	2 (%0,8)
E148Q/ E148Q	1 (%0,4)
M694V/ E148Q / V726A	1 (%0,4)
V726A/ V726A	1 (%0,4)
M680I/ E148Q	1 (%0,4)
V726A/ R761H	1 (%0,4)
M680I/ R761H	1 (%0,4)
M680I/ K695M / G678E	1 (%0,4)
E148Q/ P369S	1 (%0,4)
M694V/ K695R	1 (%0,4)
P369S/ N	1 (%0,4)
M694V/ A744S	1 (%0,4)
R761H/ R761H	1 (%0,4)
Toplam	239 (%0,4)

Çalışmamızda 259 hastadan 12' sinde mutasyon bakılmadı. 247 hastanın mutasyon analizi yapılmış olup bunların 239' unda bir mutasyon saptanırken, 8' inde mutasyon saptanamamıştır. Çalışılan gen mutasyonlarının dağılımı tablo 4.3' de gösterilmiştir.

Buna göre sadece M694V homozigot veya heterozigot alelleri taşıyanlar 121 kişi (%50,6) olarak tespit edildi. M694V mutasyonu aleli taşıyan 175 (%73,2)

hasta ile M694V mutasyonun çalışmamızdaki en sık AAA gen mutasyonu olduğu saptandı.

Genotip tayini yapılan 247 hastadan mutasyon saptanan 239 hastanın 109'u (%45,6) erkek, 130'u (%54,4) kadındı. Hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaşı $11,9 \pm 10$ yıl ve ortalama tanı alma yaşı $26,8 \pm 11,9$ yıl, hastaların ortalama yaşı $33,5 \pm 12,2$ ve tanıda gecikme $14,9 \pm 11,7$ yıldır. Genotip tayini yapılan 247 hastadan mutasyonu negatif gelen 8 hastanın 2'si (%0,8) erkek, 6'sı (%2,43) kadındı. Hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaşı $9,5 \pm 9,8$ yıl ve ortalama tanı alma yaşı ise $26,1 \pm 14$ yıl, hastaların ortalama yaşı $32,3 \pm 11,4$ ve tanıda gecikme $16,6 \pm 11,5$ yıldır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Mutasyon Saptanan Ve Mutasyon Saptanmayan Grupların Yaş, İlk

Belirti Yaşı, Tanı Yaşı ve Tanıda Gecikme Yaşlarının Karşılaştırılması

	Mutasyon	n	ortalama± SD	Median(Q1-Q3)	p
Yaş(Yıl)	Mutasyon Saptanmayan	8	$32,3 \pm 11,4$	31,5(23-43,8)	0,726
	Mutasyon Saptanan	239	$33,5 \pm 12,2$	32(24-41)	
İlk Belirti Yaş(Yıl)	Mutasyon Saptanmayan	8	$9,5 \pm 9,8$	6,5(1,3-18)	0,423
	Mutasyon Saptanan	239	$11,9 \pm 10$	10(3-17)	
Tanı Yaş(Yıl)	Mutasyon Saptanmayan	8	$26,1 \pm 14$	28(14,25-39,3)	0,958
	Mutasyon Saptanan	239	$26,8 \pm 11,9$	26(19-33)	
Tanıda Gecikme(Yıl)	Mutasyon Saptanmayan	8	$16,6 \pm 11,5$	17(4,5-27,3)	0,587
	Mutasyon Saptanan	239	$14,9 \pm 11,7$	13(5-22)	

Çalışmamızda mutasyon saptanan ve mutasyon saptanmayan hastaların, yaşı ve tanı yaşları arasında farklılık saptanmadı ($p=0,726$, $p=0,958$). Mutasyon saptanan ve saptanmayan hastaların; hastalığın klinik bulgularının başladığı yaş ve tanıda gecikme yaşında farklılık saptanmadı ($p=0,423$, $p=0,587$).

Çalışmamızda mutasyon saptanan 239 hastanın 79'unda (%33,1) homozigot mutasyon, 160'ında (%66,9) diğer mutasyonlar saptandı. Homozigot mutasyon saptanan hastaların 38'i (%48,1) erkek, 41'i (%51,9) kadındı. Diğer mutasyon saptanan hastaların 71'i (%44,4) erkek, 89'u (%55,6) kadındı. Çalışmamızda yer alan homozigot hastaların yaşı ortalama $32,3 \pm 10,7$, ilk belirti yaşı ortalama $8,4 \pm 8$, tanı yaşı ortalama $23,3 \pm 11,5$ ve tanıda gecikme ortalama $14,9 \pm 11,4$ yıldır. Çalışmamızda yer alan diğer mutasyon olan hastaların yaşı ortalama $34,1 \pm 12,9$, ilk belirti yaşı ortalama $13,6 \pm 10,4$, tanı yaşı ortalama $28,6 \pm 11,7$ ve tanıda gecikme ortalama $14,9 \pm 11,9$ yıldır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Homozigot Mutasyon ve Diğer Mutasyon Saptanan Grupların Yaş, İlk Belirti Yaşı, Tanı Yaşı ve Tanıda Gecikme Yaşlarının Karşılaştırılması

	Mutasyon	n	Ortalama± SD	Median (Q1-Q3)	p
Yaş(Yıl)	Homozigot	79	$32,3 \pm 10,7$	31 (24-38)	0,383
	Diğer Mutasyonlar	160	$34,1 \pm 12,9$	32,5 (24-42)	
İlk Belirti Yaş(Yıl)	Homozigot	79	$8,4 \pm 8$	7 (2-12)	0,000
	Diğer Mutasyonlar	160	$13,6 \pm 10,4$	12 (5,3-20)	
Tanı Yaş(Yıl)	Homozigot	79	$23,3 \pm 11,5$	20 (15-30)	0,001
	Diğer Mutasyonlar	160	$28,6 \pm 11,7$	27 (20-33,8)	
Tanıda Gecikme(Yıl)	Homozigot	79	$14,9 \pm 11,4$	13 (5-23)	0,922
	Diğer Mutasyonlar	160	$14,9 \pm 11,9$	12 (5,3-22)	

Çalışmamızdaki homozigot ve diğer mutasyon olan hastalar karşılaştırıldığında yaş bakımından ve tanıda gecikme bakımından farklılık saptanmadı ($p=0,383$, $p=0,922$). İlk belirti yaşı ve tanı yaşı bakımından farklılık saptandı ($p=0,000$, $p=0,001$).

Homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot (Bh) mutasyon saptanan 235 hastada homozigot grupta 79 hasta [(37 (%46,8) erkek ve 42 (%53,2) kadın], heterozigot grupta 88 hasta [36 (%40,9) erkek ve 52 (%59,1) kadın], birleşik

heterozigot grupta 68 hasta [34 (% 50)] erkek ve [34 (%50) kadın] hasta vardı. Cins dağılımı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p=0,507$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Homozigot, Heterozigot Ve Birleşik Heterozigot Mutasyon Olan Hastaların, Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

	Homozigot n=79	Heterozigot n=88	Birleşik Heterozigot(Bh) n=68	p
Erkek	37 (%46,8)	36 (%40,9)	34 (%50)	0,507
Kadın	42 (%53,2)	52 (%59,1)	34 (%50)	

Çalışmamızda homozigot ,heterozigot ve Bh mutasyon saptanan 235 hastada homozigot hastaların yaşı ortalama $32,3\pm 10,7$, ilk belirti yaşı ortalama $8,4\pm 8$, tanı yaşı ortalama $23,3\pm 11,5$ ve tanıda gecikme ortalama $14,9\pm 11,3$ yıldır. Çalışmamızda yer alan heterozigot hastaların yaşı ortalama $33,7\pm 12,8$, ilk belirti yaşı ortalama $14,2\pm 11,5$, tanı yaşı ortalama $27,9\pm 11,8$ ve tanıda gecikme ortalama $13,6\pm 11,6$ yıldır. Bh olanların yaşı ortalama $34,3\pm 13,1$, ilk belirti yaşı ortalama $12,7\pm 9,1$, tanı yaşı ortalama $29\pm 11,3$ ve tanıda gecikme ortalama $16,3\pm 12,1$ yıldır. (Tablo 4.7)

Üç grup aralarında karşılaştırıldığında hastaların ortalama yaşı ve tanıda gecikme açısından farklılık saptanmadı. İlk belirti yaşı açısından homozigot ile heterozigot ($p_1=0,001$) ve homozigot ile Bh grup ($p_2=0,004$) arasında anlamlı farklılık saptandı fakat heterozigot ile Bh grup arasında farklılık saptanmadı ($p_3=1$). Ortalama tanı alma yaşı açısından karşılaştırıldığında homozigot ile heterozigot grup ($p_4=0,046$) ve homozigot ile Bh ($p_5=0,004$) arasında farklılık saptandı fakat bu farklılık heterozigot ile BH grup ($p_6=0,993$) arasında saptanmadı.

Tablo 4.7. Homozigot, Heterozigot ve Birleşik Heterozigot Olan Grupların Yaş, İlk Belirti Yaşı, Tanı Yaşı ve Tanıda Gecikme Yaşlarının Karşılaştırılması

		n	ortalama± SD	Median(Q1-Q3)	p
Yaş (Yıl)	homozigot	79	32,3±10,7	31 (24-38)	0,712
	heterozigot	88	33,7±12,8	31,5 (24-41,8)	
	BH	68	34,3±13,1	33,5 (23,3-42)	
İlk Belirti Yaşı (Yıl)	homozigot	79	8,4±8	7 (2-12)	p1=0,001
	heterozigot	88	14,2±11,5	12 (4,3-20,8)	p2=0,004
	BH	68	12,7±9,1	11,5 (6-18,8)	p3=1
Tanı Yaşı (Yıl)	homozigot	79	23,3±11,5	20 (15-30)	p4=0,046
	heterozigot	88	27,9±11,8	25 (19,3-33)	p5=0,004
	BH	68	29±11,3	29 (20,3-35)	p6=0,993
Tanıda Gecikme (Yıl)	homozigot	79	14,9±11,3	13 (6-23)	0,298
	heterozigot	88	13,6±11,6	11 (3-21)	
	BH	68	16,3±12,1	14 (7-22)	

p1; ilk belirti yaşı açısından homozigotla heterozigot grup arasındaki p değeri

p2; ilk belirti yaşı açısından homozigotla Bh grup arasındaki p değeri

p3; ilk belirti yaşı açısından heterozigotla Bh grup arasındaki p değeri

p4; tanı yaşı açısından homozigotla heterozigot grup arasındaki p değeri

p5; tanı yaşı açısından homozigotla Bh grup arasındaki p değeri

p6; tanı yaşı açısından heterozigotla Bh grup arasındaki p değeri

M694V homozigot-heterozigot mutasyonu olan 121 olgunun 53'ü (%43,8) erkek 68' i (%56,2) kadındı. Bu grubun ortalama yaşı 33,2±11,7, hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaşı 10,1±9,5 yıl ve ortalama tanı alma yaşı ise 25±12 yıl, tanıda gecikme 14,8±11,7 yıldır. M694V homozigot-heterozigot dışı mutasyonu olan (diğer mutasyon olan) 118 hastanın 56' sı (%47,5) erkek, 62' sı (%54,5) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 33,2± 12,7 hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaşı 13,7±10,1 yıl ve ortalama tanı alma yaşı 28,6±11,5 tanıda gecikme yaşı ise 15±11,7 yıldır (Tablo 4.8).

Buna göre çalışmamızda M694V homozigot-heterozigot ve diğer mutasyonlu olguların ilk belirti yaşı ve tanı yaşı açısından anlamlı farklılık saptandı ($p= 0,001$, $p= 0,004$). Hasta yaşı ve tanıda gecikme açısından farklılık saptanmadı ($p= 0,63$, $p= 0,913$).

Tablo 4.8. M694V Homozigot-Heterozigot ve Diğer Mutasyonlu Olguların Yaşı, Tanıda Gecikme Yaşı, Başlangıç Yaşı ve Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

	Mutasyon	n	Ortalama± SD	Median (Q1-Q3)	p
Yaş(Yıl)	M694V Homozigot-Heterozigot Olanlar	121	33,2±11,8	31 (24-40)	0,63
	Diğer Mutasyonlar	118	33,2±12,7	33 (24-42)	
İlk Belirti Yaş(Yıl)	M694V Homozigot-Heterozigot Olanlar	121	10,1±9,5	8 (2-12,5)	0,001
	Diğer Mutasyonlar	118	13,7±10,2	12,5 (6-20)	
Tanı Yaş(Yıl)	M694V Homozigot-Heterozigot Olanlar	121	25 ±12	23 (17-30,5)	0,004
	Diğer Mutasyonlar	118	28,6±11,5	27,5 (21-33,5)	
Tanıda Gecikme(Yıl)	M694V Homozigot-Heterozigot Olanlar	121	14,8±11,7	13 (5,5-22)	0,913
	Diğer Mutasyonlar	118	15±11,7	12,5 (5-22)	

2.Ekzon ve 10. Ekzon Mutasyonlarına Göre Demografik Karşılaştırma

2.Ekzon bölge mutasyonu olan 15 olgunun 5' i (%33,3) erkek, 10'u (%66,7) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 35,5±12,5, hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaşı 15,9±12,1 yıl, ortalama tanı alma yaşı 29,7±11,5 yıl, tanıda gecikme 13,9±12,3 yıldır.

10.Ekzon bölge mutasyonu olan 222 hastanın 103' ü (%46,4) erkek, 119'u (53,6) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 33,4±12,3, hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaşı 11,5±9,8 yıl, ortalama tanı alma yaşı 26,6±11,9, tanıda gecikme yaşı ise 15 ±11,7 yıldır (Tablo 4.9).

Buna göre çalışmamızda 2.Ekzon bölge mutasyonu olan ve 10.Ekzon bölge mutasyonu olan olguların ilk belirti yaşı, tanı yaşı, hasta yaşı ve tanıda gecikme açısından aralarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p= 0,136$, $p= 0,336$, $p= 0,591$, $p= 0,657$).

Tablo 4.9. 2. Ekzon Ve 10. Ekzon Bölge Mutasyonlu Olguların Yaşı, Tanıda

Gecikme Yaşı, Başlangıç Yaşı ve Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

	Mutasyon	n	Ortalama± SD	Median(Q1-Q3)	p
Yaş(Yıl)	2.Ekzon	15	35,5±12,5	33 (25-48)	0,591
	10.Ekzon	222	33,4±12,3	32 (23-41)	
İlk Belirti Yaş(Yıl)	2.Ekzon	15	15,9±12	15 (9-24)	0,136
	10.Ekzon	222	11,5±9,8	10 (3-16)	
Tanı Yaş(Yıl)	2.Ekzon	15	29,7±11,5	27 (21-33)	0,336
	10.Ekzon	222	26,6±11,9	25 (19-33)	
Tanıda Gecikme(Yıl)	2.Ekzon	15	13,9±12,3	13 (3-23)	0,657
	10.Ekzon	222	15±11,7	13 (5,75-22)	

Mutasyonu Olan ve Mutasyon Olmayan Hastaların Hastalık Şiddetine Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda, mutasyon saptanan ve saptanmayan olgular arasında, hafif orta ve şiddetli hastalık açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, $p=0,247$, $p=0,249$)(Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Mutasyon Saptanan ve Saptanmayan Olguların Hastalık Şiddet Skorlamasına Göre Karşılaştırılması

Genetik	Hastalık Şiddet Skorlaması	Sayı(Yüzde)	P
Mutasyon saptanan n:239	Hafif Hastalık	40 (%16,7)	p1>0,05 p2=0,247 p3=0,249
	Orta şiddetli Hastalık	136 (%56,9)	
	Şiddetli hastalık	63 (%26,4)	
Mutasyon saptanmayan n:8	Hafif hastalık	1 (%12,5)	
	Orta şiddetli hastalık	6 (%75)	
	Şiddetli hastalık	1 (%12,5)	
Total		247	

p1; hafif hastalık şiddeti açısından mutasyon saptanan ile mutasyon saptanmayan grup arasındaki p değeri

p2; orta hastalık şiddeti açısından mutasyon saptanan ile mutasyon saptanmayan grup arasındaki p değeri

p3; şiddetli hastalık açısından mutasyon saptanan ile mutasyon saptanmayan grup arasındaki p değeri

Homozigot ve Diğer Mutasyon Olanların Hastalık Şiddetine Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızdaki homozigot ve diğer mutasyon olanlar arasında hafif hastalık şiddeti açısından istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık ($p < 0,05$), orta ve şiddetli hastalık açısından ileri düzeyde farklılık saptandı ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Hafif ve orta şiddetli hasta sayısı heterozigotlarda fazlayken şiddetli hastalık aktivitesi ise homozigotlarda daha fazlaydı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Homozigot ve Heterozigot Olguların Hastalık Şiddet Skorlamasına Göre Karşılaştırılması

Mutasyon	Hastalık Şiddet Skorlaması	Sayı(Yüzde)	P
Homozigot n:79	Hafif hastalık	8 (% 10,1)	P1<0,05 P2<0,001 P3<0,001
	Orta şiddetli hastalık	31 (% 39,2)	
	Şiddetli hastalık	40 (% 50,6)	
Diğer Mutasyonlar n:160	Hafif hastalık	32 (% 20)	
	Orta şiddetli Hastalık	105 (% 65,6)	
	Şiddetli hastalık	23 (% 14,4)	
Total		239	

p1; hafif hastalık şiddeti açısından homozigot grup ile diğer mutasyon olan grup arasındaki p değeri

p2; orta hastalık şiddeti açısından homozigot grup ile diğer mutasyon olan grup arasındaki p değeri

p3; şiddetli hastalık açısından homozigot grup ile diğer mutasyon olan grup arasındaki p değeri

Homozigot ,heterozigot ve birleşik heterozigot mutasyon saptanan 235 hastada ağır hastalık şiddeti, 40 hasta ile en çok homozigot grupta görüldü (Tablo 4.12) ve homozigot grubun hasta sayısı heterozigot ile BH grup hastaların toplamından daha fazlaydı. Üç grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$).

Tablo 4.12. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Grupların Hastalık Şiddetine Göre Karşılaştırılması

Hastalık Şiddeti	Homozigot n=79	Heterozigot n=88	Bh n=68	p
Hafif Şiddetli Hastalık	8 (% 10,1)	17 (% 19,3)	13 (% 19,1)	0,000
Orta Şiddetli Hastalık	31 (% 39,2)	59 (% 67)	45 (% 66,2)	
Ağır Şiddetli Hastalık	40 (% 50,6)	12 (% 13,6)	10 (% 14,7)	

M694V Homozigot-Heterozigot ve Diğer Mutasyonlu Olguların Hastalık Şiddetine Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda, M694V homozigot-heterozigot 121 hasta ve diğer mutasyonlu 118 olgunun arasında hafif hastalık açısından farklılık saptanmadı ($p=0,068$). Orta şiddetli ve şiddetli hastalık açısından farklılık saptandı. ($p=0,019$, $p<0,001$). Diğer

mutasyon olanlarda orta şiddetli hasta sayısı fazlayken, M694V homozigot-heterozigot grupta şiddetli hasta sayısı daha fazlaydı(Tablo 4.13).

Tablo 4.13. M694V Homozigot-Heterozigot ve Diğer Mutasyonlu Olguların Hastalık Şiddet Skorlamasına Göre Karşılaştırılması

Mutasyon	Hastalık Şiddet Skorlaması	Sayı(Yüzde)	P
M694V homozigot-heterozigot olanlar n: 121	Hafif hastalık	15 (%12,4)	P1=0,068 P2=0,019 P3<0,001
	Orta şiddetli hastalık	60 (%49,6)	
	Şiddetli hastalık	46 (%38)	
Diğer mutasyonlar n:118	Hafif hastalık	25 (%21,2)	
	Orta şiddetli hastalık	76 (%64,4)	
	Şiddetli hastalık	17 (%14,4)	

p1; hafif hastalık şiddeti açısından M694V homozigot-heterozigot olanlar ile diğer mutasyon olanlar arasındaki p değeri

p2; orta hastalık şiddeti açısından M694V homozigot-heterozigot olanlar ile diğer mutasyon olanlar arasındaki p değeri

p3; orta hastalık şiddeti açısından M694V homozigot-heterozigot olanlar ile diğer mutasyon olanlar arasındaki p değeri

Çalışmamızda 2.ekzon ve 10. ekzon bölgelerindeki mutasyon açısından 237 hasta incelendiğinde hafif, orta ve şiddetli hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,679, p=0,392, p=0,513)(Tablo 4.14).

Tablo 4.14. 2. ve 10. Ekzon Olguların Hastalık Şiddet Skorlamasına Göre Karşılaştırılması

Mutasyon	Hastalık Şiddet Skorlaması	Sayı(Yüzde)	P
2.Ekzon n:15	Hafif hastalık	2 (%13,3)	P1=0,679 P2=0,392 P3=0,513
	Orta şiddetli hastalık	10 (%66,7)	
	Şiddetli hastalık	3 (%20)	
10.Ekzon n: 222	Hafif hastalık	38 (%17,1)	
	Orta şiddetli hastalık	124 (%55,9)	
	Şiddetli hastalık	60 (%25)	

p1; hafif hastalık şiddeti açısından 2. Ekzon mutasyon olanlar ile 10. Ekzon mutasyon olanlar arasındaki p değeri

p2; orta hastalık şiddeti açısından 2. Ekzon mutasyon olanlar ile 10. Ekzon mutasyon olanlar arasındaki p değeri

p3; orta hastalık şiddeti açısından 2. Ekzon mutasyon olanlar ile 10. Ekzon mutasyon olanlar arasındaki p değeri

Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Ateş

Çalışmaya alınan 259 hastanın 243'ünde (%93,8) ateş saptandı, 16'ında (%6,2) ateş saptanmadı. Yaş dağılımları incelendiğinde ateşi olan hastaların, 21-40 yaş aralığında daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Yaş Gruplarına Göre 259 Olgunun Ateş Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Hasta(Yüzde)
0-10 yaş ateşi başlayanlar	4(%1,5)
11-20 yaş ateşi başlayanlar	27(%10,4)
21-30 yaş ateşi başlayanlar	82(%31,7)
31-40 yaş ateşi başlayanlar	75(%29)
41-51 yaş ateşi başlayanlar	30(%11,6)
51-60 yaş ateşi başlayanlar	19(%7,3)
61 ve üstü yaş ateşi başlayanlar	6(%2,3)
Ateşi olmayanlar	16(%6,2)
Total	259(%100)

Mutasyonu çalışılan 247 olgudan mutasyonu saptananlardan 223' inde (%93,3) ateş saptanmış, mutasyon saptanmayan hastalardan 8' inde (%100) ateş saptanmıştır. İstatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ($p=1$).

Çalışmamızda hastalar homozigot ve diğer mutasyon olan hastalar ateş açısından değerlendirildiğinde homozigot hastaların 76'sında (%96,2), diğer mutasyon olan hastaların 147'sinde (%91,9) ateş saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0,325$)(Tablo 4.17).

Homozigot ,heterozigot ve Bh mutasyon saptanan 235 hastada homozigot grupta 76 (% 96,2) hastaya, heterozigot grupta 82 (% 93,2) hastaya Bh grupta 62 (% 91,2) hastaya ateşin eşlik ettiği görüldü. İstatiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p=0,452$)(Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların Ateş

Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Homozigot n=79	Heterozigot n=88	Bh n=68	p
Ateş	76 (96,2%)	82 (93,2%)	62 (91,2%)	0,452

Mutasyonu olan 239 hastadan M694V homozigot-heterozigot mutasyonu olan 115' inde (%95) ateş ve M694V homozigot-heterozigot mutasyonu dışında mutasyonu olan hastaların 108'inde (%91,5) ateş saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,407$)(Tablo 4.19).

Çalışmamızda 2.Ekzon bölge mutasyonu olan ve 10.Ekzon bölge mutasyonu olan olgular ateş açısından değerlendirildiğinde 2. ekzon mutasyonu olan hastaların 14'ünde (%93,3) 10.ekzon mutasyonu olan hastaların 207' sinde (%93,2) ateş saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=1$).

Tablo 4.17. Homozigot ve Diğer Mutasyon Olan Grupların Ateş, Karın Ağrısı ve Göğüs Ağrısı Bakımından Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Ateş	p	Karın Ağrısı	p	Göğüs Ağrısı	p
Homozigot n: 79	76 (%96,2)		75 (% 94,9)		46 (%58,2)	
Diğer Mutasyonlar n: 160	147 (%91,9)	0,325	150 (%93,8)	1	92 (%57,5)	0,915

Karın Ağrısı

Çalışmaya alınan 259 hastanın 244' ünde (%94,2) karın ağrısı saptandı, 15' inde (%5,8) karın ağrısı saptanmadı. Mutasyonu çalışılan 247 olgudan mutasyon saptananlardan 225' inde (%94,1) karın ağrısı saptanmıştır, mutasyon saptanmayan hastalardan 7' sinde (%87,5) karın ağrısı saptanmıştır. İstatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır (p=0,399).

Çalışmamızda homozigot ve diğer mutasyon olan hastalar karın ağrısı açısından değerlendirildiğinde, homozigot hastaların 75' inde (%94,9), diğer mutasyon olan hastaların 150' sinde (%93,8) karın ağrısı saptandı. İstatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=1)(Tablo 4.17).

Homozigot ,heterozigot ve Bh mutasyon saptanan 235 hastada homozigot grupta 75 (% 94,9) hastaya, heterozigot grupta 82 (% 93,2) hastaya Bh grupta 64 (% 94,1) hastaya karın ağrısının eşlik ettiği görüldü. İstatistiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı (p=0,941) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların Karın Ağrısı Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Homozigot n=79	Heterozigot n=88	Bh n=68	p
Karın Ağrısı	75 (%94,9)	82 (%93,2)	64 (%94,1)	0,941

Mutasyonu olan 239 hastadan M694V homozigot-heterozigot mutasyonu olanların 112' sinde (%92,6) ve diğer mutasyon olanların 113' ünde (%95,8) karın ağrısı saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,437$)(Tablo 4.19).

Tablo 4.19. M694V Homozigot-Heterozigot ve Diğer Mutasyon olan grupların Ateş, Karın Ağrısı ve Göğüs Ağrısı Bakımından Karşılaştırılması

	Ateş	p	Karın Ağrısı	p	Göğüs Ağrısı	p
M694V Homozigot-Heterozigot Olanlar n:121	115 (%95)		112 (%92,6)		71 (%58,7)	
Diğer Mutasyonlar n :118	108 (%91,5)	0,407	113 (%95,8)	0,437	67 (%56,8)	0,766

Çalışmamızda 2.Ekzon bölge mutasyonu olan ve 10.ekzon bölge mutasyonu olan olgular karın ağrısı açısından değerlendirildiğinde 2.ekzon mutasyonu olan hastaların 14'ünde (%93,3) 10.ekzon mutasyonu olan hastaların 210'ünde (%94,6) karın ağrısı saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,582$).

Göğüs Ağrısı (Yan Ağrısı)

Çalışmaya alınan 259 hastanın 149' unde (%57,53) göğüs ağrısı saptandı , 110' unda (%42,47) göğüs ağrısı saptanmadı. Mutasyonu çalışılan 247 olgudan mutasyonu saptananlardan 138' inde (%57,7) göğüs ağrısı saptanmıştır, mutasyon saptanmayan hastalardan 5'inde (%62,5) göğüs ağrısı saptanmıştır. İstatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ($p=1$).

Çalışmamızdaki hastalar homozigot ve diğer mutasyon olan hastalar, göğüs ağrısı açısından değerlendirildiğinde; homozigot hastaların 46' sında (%58,2), diğer mutasyon olan hastaların 92' sinde (%57,5) göğüs ağrısı saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,915$)(Tablo 4.17).

Homozigot, heterozigot ve Bh mutasyon saptanan 235 hastada homozigot grupta 47 (% 59,5) hastaya, heterozigot grupta 46 (% 52,3) hastaya BH grupta 45 (%

66,2) hastaya göğüs ağrısının eşlik ettiği görüldü. İstatiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı. ($p=0,213$)(Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların Göğüs Ağrısı Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Homozigot n=79	Heterozigot n=88	Bh n=68	p
Göğüs Ağrısı	47 (%59,5)	46 (%52,3)	45 (%66,2)	0,213

Mutasyonu olan 239 hastadan M694V homozigot-heterozigot mutasyonu olan 71' inde (%58,7) göğüs ağrısı ve M694V homozigot-heterozigot mutasyonu dışında mutasyonu olan hastaların 67' sinde (%56,8) göğüs ağrısı saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,766$)(Tablo 4.19).

Çalışmamızda 2.ekzon bölge mutasyonu olan ve 10.ekzon bölge mutasyonu olan olgular göğüs ağrısı açısından değerlendirildiğinde; 2. ekzon mutasyonu olan hastaların 9'unda (%60), 10. ekzon mutasyonu olan hastaların 128' inde (%57,7) göğüs ağrısı saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=1$).

Artrit ve Artralji

Çalışmaya alınan 259 hastanın 168' inde (%64,9) akut artrit saptandı. Mutasyonu çalışılan 247 olgudan mutasyon saptananlardan 155' inde (%64,9) akut artrit saptanmıştır, mutasyon saptanmayan hastalardan 4' ünde (%50) akut artrit saptanmıştır. İstatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ($p=0,461$).

Çalışmamızda hastalar homozigot ve diğer mutasyon olan hastalar akut artrit açısından değerlendirildiğinde homozigot hastaların 56' sında (%70,9), diğer mutasyon olan hastaların 99' unde (%61,9) akut artrit saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0,17$)(Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Homozigot Ve Diğer Mutasyon Saptanan Olgulara Eşlik Eden Akut Artrit Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Akut artrit	p
Homozigot n:79	56 (%70,9)	0,17
Diğer mutasyonlar n:160	99 (%61,9)	

Homozigot ,heterozigot ve Bh mutasyon saptanan 235 hastada homozigot grupta 56 (% 70,9) hastaya, heterozigot grupta 56 (% 63,6) hastaya Bh grupta 42 (% 61,8) hastaya akut artrit eşlik ettiği görüldü. İstatiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı (p=0,456)(Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların Akut Artrit Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Homozigot n=79	Heterozigot n=88	Bh n=68	p
Akut Artrit	56 (%70,9)	56 (%63,6)	42 (%61,8)	0,456

M694V homozigot-heterozigot mutasyonu olan hastaların 87' sinde (%71,9) akut artrit ve M694V homozigot-heterozigot mutasyonu dışında mutasyonu olan hastaların 68' inde (%57,6) akut artrit saptandı. İstatiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (p=0,021)(Tablo 4.23)

Tablo 4.23. M694V Homozigot-Heterozigot Mutasyonlu ve Diğer Mutasyonlu Olgulara Eşlik Eden Akut Artrit Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Akut artrit	p
M694V homozigot-heterozigot olanlar n: 121	87 (%71,9)	0,021
Diğer mutasyonlar n:118	68 (%57,6)	

Çalışmamızda 2.ekzon bölge mutasyonu olan ve 10.ekzon bölge mutasyonu olan olgular akut artrit açısından değerlendirildiğinde 2. ekzon mutasyonu olan hastaların 11' inde (%73,3) 10. ekzon mutasyonu olan hastaların 143' ünde (%64,4) akut artrit saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmamıştır (p=0,674).

Çalışmaya alınan 259 hastanın 207' sinde (%79,9) artralji saptandı .Mutasyon çalışılan 247 olgudan mutasyon saptananlardan 187' sinde (%78,2) artralji, mutasyon saptanmayan hastaların 8' inde (%100) artralji saptanmıştır. İstatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır (p=0,210).

Çalışmamızda hastalar homozigot ve diğer mutasyon olan hastalar artralji açısından değerlendirildiğinde homozigot hastaların 64' ünde (%81), diğer mutasyon olan hastaların 123' ünde (%76,9) artralji saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmadı(p :0,574)(Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Homozigot ve Diğer Mutasyon olan Olgulara Eşlik Eden Artraljinin Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Artralji	p
Homozigot n:79	64 (%81)	0,574
Diğer mutasyonlar n:160	123 (%76,9)	

Homozigot ,heterozigot ve Bh mutasyon saptanan 235 hastada homozigot grupta 64 (% 81) hastaya, heterozigot grupta 73 (% 83) hastaya Bh grupta 48 (% 70,6) hastaya artraljinin eşlik ettiği görüldü. İstatiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p=0,144$)(Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Homozigot, Heterozigot ve BH Mutasyon Olan Hastaların Artralji

Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Homozigot n=79	Heterozigot n=88	Bh n=68	p
Artralji	64 (%81)	73 (%83)	48 (%70,6)	0,144

Mutasyonu olan 239 hastadan M694V homozigot-heterozigot mutasyonu olan 97' sinde (%80,2) artralji ve M694V homozigot-heterozigot mutasyonu dışında mutasyonu olan hastaların 90' unda (%76,3) artralji saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,466$)(Tablo 4.26).

Tablo 4.26. M694V Homozigot-Heterozigot Mutasyonlu ve Diğer Mutasyonlu

Olgulara Eşlik Eden Artraljinin Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Artralji	p
M694V homozigot-heterozigot olanlar n:121	97 (%80,2)	0,466
Diğer mutasyonlar n:118	90 (%76,3)	

Çalışmamızda 2.ekzon bölge mutasyonu olan ve 10.ekzon bölge mutasyonu olan olgular artralji ağrısı açısından değerlendirildiğinde 2. ekzon mutasyonu olan hastaların 15' inde (%100) 10. ekzon mutasyonu olan hastaların 170' inde (%76,6) artralji saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmıştır ($p=0,46$).

Çalışmaya alınan 259 hastanın 122' sinde (%47,1) EBE saptandı. Mutasyonu çalışılan 247 olgudan mutasyonu saptananlardan 111'inde (%46,4) EBE saptanmıştır, mutasyon saptanmayan hastalardan 4'ünde (%50) EBE saptanmıştır. İstatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır (p=1).

Çalışmamızda hastalar homozigot ve diğer mutasyon olan hastalar EBE açısından değerlendirildiğinde homozigot hastaların 55' inde (%69,6), diğer mutasyon olan hastaların 57' sinde (%35,6) EBE saptandı. İstatiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı (p=0,000)(Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Homozigot ve Diğer Mutasyon Olan Olgulara Eşlik Eden EBE Dağılımı ve Karşılaştırılması

	EBE	p
Homozigot n:79	55 (%69,6)	0,000
Diğer Mutasyonlar n :160	57 (%35,6)	

Homozigot, heterozigot ve Bh mutasyon saptanan 235 hastada homozigot grupta 55 (% 69,6) hastaya, heterozigot grupta 33 (% 37,5) hastaya Bh grupta 23 (%33,8) hastada EBE görüldü. İstatiksel olarak gruplar arasında farklılık saptandı. (p=0,000) (Tablo 4.28)

Tablo 4.28. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların EBE Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Homozigot n=79	Heterozigot n=88	Bh n=68	P
EBE	55 (%69,6)	33 (%37,5)	23 (%33,8)	0,000

Mutasyonu olan 239 hastadan M694V homozigot-heterozigot mutasyonu olan 74' ünde (%61,2) ve M694V homozigot-heterozigot mutasyonu dışında mutasyonu olan hastaların 37' sinde (%31,4) EBE saptandı. İstatiksel olarak çok yüksek farklılık saptanmıştır ($p=0,000$)(Tablo 4.29).

Tablo 4.29. M694V Homozigot-Heterozigot Mutasyonlu ve Diğer Mutasyonlu

Olgulara Eşlik Eden EBE Dağılımı ve Karşılaştırılması

	EBE	p
M694V homozigot-heterozigot olanlar n :121	74 (%61,2)	0,000
Diğer mutasyonlar n:118	37 (%31,4)	

Çalışmamızda 2. ekzon mutasyonu olan hastaların 7' sinde (%87,5) 10. ekzon mutasyonu olan hastaların 103' ünde (%46,4) EBE saptandı. İstatiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=1$).

AAA Hastalarına Eşlik Eden Hastalıklar

259 AAA hastanın 194' ü (%75) ek bir hastalığa sahip değilken, 65' inde (%25) ek hastalık saptandı. AAA ve amiloidoz birlikteliğinin saptandığı 13 hastadan 2' sinde renal yetmezlik nedeniyle hemodiyaliz ihtiyacı gelişirken diğer 11 hastada renal yetmezlik saptanmadı. AAA' e en sık olarak 27 (%10,4) hastada AS' nin, 13 (%5) hastada amiloidozun, 5 (%1,9) hastada sedef hastalığının, 8 (%3,1) hastada BH' in, 5 (%1,9) hastada fibromyaljinin, 3 (%1,2) hastada HSP' nin, 5 (%1,9) hastada fenotip2' nin, 2 (%0,8) hastada MPGN' nin ve 2 (%0,8) hastada ise SLE' nin eşlik ettiği görüldü (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Olgulara Eşlik Eden Hastalıklar

Tanımlar	Hasta sayısı (Yüzde)
AAA+ AS	24 (%9,27)
AAA+ Amiloidoz	6 (%2,31)
AAA+ BH	6 (%2,31)
AAA+ Fibromyalji	5 (%1,93)
AAA+ Sedef Hastalığı	4 (%1,54)
AAA+ Amiloidoz+ Fenotip2	4 (%1,54)
AAA+ HSP	3 (%1,16)
AAA+ MPGN+ Sedef Hastalığı	1 (%0,38)
AAA+ İktiyozis	1 (%0,38)
AAA+ MPGN	1 (%0,38)
AAA+ Behçet+ AS	1 (%0,38)
AAA+ Crohn Hastalığı	1 (%0,38)
AAA+ AS+KRY	1 (%0,38)
AAA+ Amiloidoz+ KRY+ HD+ Fenotip2	1 (%0,38)
AAA+ IgA Nefropatisi	1 (%0,38)
AAA+ Ü.Kolit	1 (%0,38)
AAA+ SLE	1 (%0,38)
AAA+ BH+ Fibromyalji	1 (%0,38)
AAA+ Amiloidoz+ AS	1 (%0,38)
AAA+ Amiloidoz+ KRY+ PD+ SLE	1 (%0,38)
AAA	194 (%75)
Total	259 (%100)

AAA gen mutasyonu saptanan 239 hastanın 13' ünde (%5,4) amiloidoz saptanırken, AAA gen mutasyonu saptanmayan 8 hastada amiloidoz saptanmadı. AAA gen mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar amiloidozun eşlik etmesi açısından incelendiğinde istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=1). İki grup AS, sedef, BH, böbrek ve İnflamatuvar bağırsak hastalığı(İBH) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı. (p= 1 ,p=1, p=1 p=0,531,p= 1). Eşlik eden RA olmadığı için RA değerlendirilemedi (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Mutasyon Saptanan ve Saptanmayan Olgulara Eşlik Eden Hastalıklar

	Mutasyon Saptanan	Mutasyon Saptanmayan
	Hasta sayısı(yüzdesi)	Hasta sayısı(yüzdesi)
Tanımlar		
AS	23 (%9,3)	1 (%0,4)
Amiloidoz	6 (%2,4)	0 (% 0)
BH	6 (%2,4)	0 (% 0)
Fibromyalji	4 (%1,6)	1 (%0,4)
Sedef Hastalığı	4 (%1,6)	0 (% 0)
Amiloidoz+ Fenotip2	4 (%1,6)	0 (% 0)
HSP	3 (%1,2)	0 (% 0)
MPGN+ Sedef Hastalığı	1 (%0,4)	0 (% 0)
İktiyozis	1 (%0,4)	0 (% 0)
MPGN	1 (%0,4)	0 (% 0)
BH+ AS	1 (%0,4)	0 (% 0)
Crohn Hastalığı	1 (%0,4)	0 (% 0)
AS+ KRY	1 (%0,4)	0 (% 0)
Amiloidoz+ KRY+ HD+ Fenotip2	1 (%0,4)	0 (% 0)
IgA Nefropatisi	1 (%0,4)	0 (% 0)
Ü.Kolit	1 (%0,4)	0 (% 0)
SLE	1 (%0,4)	0 (% 0)
BH+ Fibromyalji	1 (%0,4)	0 (% 0)
Amiloidoz+ AS	1 (%0,4)	0 (% 0)
Amiloidoz+ KRY+ PD + SLE	1 (%0,4)	0 (% 0)
n	239 (%96,8)	8 (%3,2)

M694V homozigot-heterozigot mutasyonunu taşıyan 121 hastanın 10' unda (%8,3) amiloidoz saptanırken, M694V homozigot-heterozigot dışı diğer mutasyonları taşıyan 118 AAA hastasının 3' ünde (%2,5) amiloidoz tespit edildi (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. M694V Homozigot-Heterozigot Mutasyonlu ve Diğer Mutasyonlu Olgulara Eşlik Eden Hastalıklar

	M694V Homozigot-Heterozigot Olanlar	Diğer Mutasyonlar
	Hasta Sayısı	Hasta Sayısı
Tanımlar		
AS	21 (%8,8)	2 (%0,8)
Amiloidoz	5 (%2,1)	1 (%0,4)
Amiloidoz+ Fenotip2	2 (%0,8)	2 (%0,8)
Fibromyalji	3 (%1,3)	1 (%0,4)
Sedef Hastalığı	3 (%1,3)	1 (%0,4)
BH	3 (%1,3)	3 (%1,3)
HSP	2 (%0,8)	1 (%1,3)
Crohn Hastalığı	1 (%0,4)	0 (%0)
AS+ KRY	0 (%0)	1 (%0,4)
Amiloidoz+ KRY+ HD+ Fenotip2	1 (%0,4)	0 (%0)
IgA Nefropatisi	1 (%0,4)	0 (%0)
Ü.Kolit	0 (%0)	1 (%0,4)
SLE	1 (%0,4)	0 (%0)
BH+ Fibromyalji	1 (%0,4)	0 (%0)
Amiloidoz+ AS	1 (%0,4)	0 (%0)
Amiloidoz+ KRY+ PD+ SLE	1 (%0,4)	0 (%0)
İktiyozis	0 (%0)	1 (%0,4)
MPGN+ Sedef Hastalığı	1 (%0,4)	0 (%0)
MPGN	1 (%0,4)	0 (%0)
BH+ AS	0 (%0)	1 (%0,4)
Total	121 (%50,6)	118 (%49,4)

M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu ve diğer mutasyonlu olgulara amiloidozun ve böbrek hastalığının eşlik etmesi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0,096$ ve $p=0,077$). İki grup AS açısından değerlendirildiğinde yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık saptandı ($p=0,008$). Behçet, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve sedef hastalığı açısından istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı ($p=1, p=1, p=1$). Eşlik eden RA olmadığı için RA değerlendirilemedi (Tablo 4.32).

Çalışmamızda hastalar homozigot ve diğer mutasyon olan hastalar amiloidoz açısından değerlendirildiğinde homozigot hastaların 9' unda (%11,4),

diğer mutasyon olan hastaların 4' ünde (%2,5) amiloidoz saptandı(Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Homozigot ve Heterozigot Mutasyonlu Olgularda Amiloidoz Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Amiloidoz	p
Homozigot n:79	9 (%11,4)	0,011
Diğer mutasyonlar n:160	4 (%2,5)	

Çalışmamızda homozigot ve diğer mutasyon olan hastalar amiloidoz açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak farklılık saptandı ($p=0,011$).

Çalışmamızda homozigot ve diğer mutasyon olan hastalar böbrek hastalığı açısından değerlendirildiğinde homozigot hastaların 14' ünde (%17,7), diğer mutasyon olan hastaların 7' sinde (%4,4) böbrek hastalığı saptandı(Tablo 4.34).

Tablo 4.34. Homozigot ve Diğer Mutasyonlu Olgularda Böbrek Hastalığı Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Böbrek Hastalığı	p
Homozigot n:79	14 (%17,7)	0,001
Diğer mutasyonlar n:160	7 (%4,4)	

Çalışmamızda homozigot ve diğer mutasyonlu grup arasında böbrek hastalığı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak farklılık saptandı ($p=0,001$), fakat bu farklılık 2.Ekzon ile 10. ekzon grup arasında böbrek hastalığı ve amiloidoz açısından saptanamadı ($p=1,p=0,367$).

Çalışmamızda homozigot ile diğer mutasyon olan gruplar ve 2. ekzon mutasyon olan ile 10.ekzon mutasyon olan grup arasında AS, BH, RA, İBH ve sedef hastalığı açısından istatikselsel olarak farklılık saptanmadı.

Homozigot ,heterozigot ve Bh mutasyon saptanan 235 hastada homozigot grupta 12 (%15,2) hastaya, heterozigot grupta 10 (%11,4) hastaya, Bh grupta 3 (%4,4) hastaya AS' nin eşlik ettiği görüldü. İstatikselsel olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı (p=0,103). Homozigot grupta 1 (%1,3) hastaya, heterozigot grupta 5 (%5,7) hastaya Bh grupta 2 (%2,9) hastaya BH' nin eşlik ettiği görüldü. İstatikselsel olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı (p=0,288). Yine homozigot grupta 9 (%11,4) hastaya, heterozigot grupta 1 (%1,1) hastaya Bh grupta 2 (%2,9) hastaya amiloidozun eşlik ettiği görüldü. İstatikselsel olarak gruplar arasında farklılık saptandı (p=0,006)(Tablo 4.35).

Tablo 4.35. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların Amiloidoz

Birlikteliğine Göre Dağılım ve Karşılaştırılması

	Homozigot n=79	Heterozigot n=88	Bh n=68	P
Hastada Amiloidoz	9 (11,4%)	1 (1,1%)	2 (2,9%)	0,006
Hastada BH	1 (1,3%)	5 (5,7%)	2 (2,9%)	0,288
Hastada AS	12 (15,2%)	10 (11,4%)	3 (4,4%)	0,103

Homozigot ,heterozigot ve Bh mutasyon saptanan 235 hastada sadece heterozigot grupta 2 (%2,3) hastaya İBH' nin eşlik ettiği görüldü. Heterozigot ve Bh grup hastalarda İBH görülmedi. İstatikselsel olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı(p=0,331). Homozigot ,heterozigot ve Bh mutasyon saptanan 235 hastada homozigot grupta 1 (%1,3) hastaya, heterozigot grupta 3 (%3,4) hastaya Bh grupta 1 (%1,5) hastaya sedef hastalığının eşlik ettiği görüldü. İstatikselsel olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı(p=0,628). Hastalarda RA görülmediği için RA için değerlendirme yapılamadı

AAA Hastalarının 1. Dereceden Akrabalarında AAA Sıklığı

Çalışmaya alınan 259 AAA olgunun mutasyon saptanan 78' inin (%32,6) 1.derece akrabalarında, mutasyon olmayanların 2' sinin (%25) 1.derece akrabalarında AAA görüldü. İstatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=1$).

Çalışmaya alınan 259 AAA olgunun homozigot mutasyon olan 19 (%24) hastanın 1.derece akrabalarında, diğer mutasyon olan 59 (%36,9) hastanın 1.derece akrabalarında AAA görüldü. İstatistiksel olarak farklılık saptandı ($p=0,047$)(Tablo4.36).

Tablo 4.36. 1.Dereceden Yakınlarında AAA Olan Hastaların Homozigot ve Heterozigot Olarak Dağılımı ve Karşılaştırılması

	1.Dereceden Yakınında AAA	p
Homozigot n:79	19 (%24)	0,047
Diğer mutasyonlar n:160	59 (%36,9)	

Homozigot ,heterozigot ve Bh mutasyon saptanan 235 hastada homozigot grupta 20 (% 25,3), heterozigot grupta 29 (% 33), Bh grupta 27 (% 39,7) hastanın 1.dereceden akrabasında AAA görüldü (Tablo 4.37). İstatiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p=0,175$).

Tablo 4.37. Homozigot, Heterozigot ve Bh Mutasyon Olan Hastaların 1.dereceden akrabasında AAA Görülmesine Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Homozigot n=79	Heterozigot n=88	Bh n=68	p
1.Dereceden Akrabada AAA	20 (25,3%)	29 (33%)	27 (39,7%)	0,175

Çalışmaya alınan 259 AAA olgunun M694V homozigot-heterozigot mutasyon saptanan 39 (%32,2) hastanın 1.dereceden akrabalarında ,diğer mutasyon olan 39 (%33) hastanın 1.dereceden akrabalarında AAA görüldü (Tablo4.38). İstatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=0,893).

Tablo 4.38. 1. Dereceden Yakınlarında AAA Olan Hastaların M694V Homozigot-Heterozigot Mutasyonlu ve Diğer Mutasyonlular Olarak Dağılımı ve Karşılaştırılması

	1.Dereceden Yakınında AAA	p
M694V Homozigot-Heterozigot Olanlar n:121	39 (%32,2)	0,893
Diğer Mutasyonlar n:118	39 (%33)	

Çalışmaya alınan 259 AAA olgunun 2.ekzon bölge mutasyon saptanan 3 (%20) hastanın 1.dereceden akrabalarında, 10. ekzon bölge mutasyon saptanan 75(%33,8) hastanın 1.dereceden akrabalarında AAA görüldü. İstatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=0,397).

AAA Grubunun AS Kontrol Grubuna Göre, İnflamatuvar Hastalıkların Görülmesi Bakımından Değerlendirilmesi

Çalışılan 259 AAA olgusundan 8' inde (%3,1), 129 AS hastasının 2'sinde (% 1,6) BH görüldü (Tablo 4.39). İstatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=0,507).

Tablo 4.39. AAA ve AS' de BH' nın Görülme Sıklığı ve Karşılaştırılması

	AAA n=259	AS n=129	p
BH	8 (3,1%)	2 (1,6%)	0,507

Çalışılan 259 AAA olgusunun 2' sinde (%0,8) İBH görüldü.129 AS hastasının ise hiç birinde İBH görülmedi (Tablo 4.40). İstatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=1$).

Tablo 4.40. AAA Ve AS' de İBH Görülme Sıklığı ve Karşılaştırılması

	AAA n=259	AS n=129	p
İBH	2 (0,8%)	0 (0%)	1

Çalışılan 259 AAA olgusundan 5'inde (%1,9), 129 AS hastasının 1'inde (%0,8) sedef hastalığı görüldü (Tablo4.41). İstatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0,668$).

Tablo 4.41. AAA ve AS' de Sedef Görülme Sıklığı ve Karşılaştırılması

	AAA n=259	AS n=129	P
Sedef Hastalığı	5 (1,9%)	1 (0,8%)	0,668

Çalışılan 259 AAA olgusunda RA saptanmadı 129 AS hastasının 1'isinde (%0,8) RA görüldü (Tablo 4.42). İstatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0,332$).

Tablo 4.42. AAA ve AS' de RA Sıklığı ve Karşılaştırılması

	AAA n=259	AS n=129	p
RA	0 (0%)	1 (0,8%)	0,332

AAA ve AS Hastalarının 1.Derece Akrabalarında Görülen İBH Sıklığı

Çalışmaya alınan 259 AAA olgusunun 4' ünün (%1,5) 1.dereceden akrabalarında, 129 AS hastasının 13' ünün (%10,1) 1.dereceden akrabalarında AS görüldü (Tablo 4.43). İstatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı (p=0,000).

Tablo 4.43. AAA ve AS' de 1.Dereceden Akrabada As Görülme Sıklığı ve Karşılaştırılması

	AAA n=259	AS n=129	p
1.Dereceden Akrabada AS	4 (1,5%)	13 (10,1%)	0,000

Çalışmaya alınan 259 AAA olgusunun 6' sının (%2,3) 1.dereceden akrabalarında, 129 AS hastasının 1' isinin (%0,8) 1.dereceden akrabalarında BH görüldü(Tablo 4.44).İstatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=0,433).

Tablo 4.44. AAA ve AS de 1.Dereceden Akrabada BH Görülme Sıklığı ve Karşılaştırılması

	AAA n=259	AS n=129	p
1.Dereceden Akrabada BH	6 (2,3%)	1 (0,8%)	0,433

Çalışmaya alınan 259 AAA olgusunun 2' sinin (%0,8) 1.dereceden akrabalarında İBH görüldü. 129 AS hastasının hiçbirinin 1.dereceden akrabalarında İBH görülmedi (Tablo 4.45). İstatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=1).

Tablo 4.45. AAA ve AS de 1.Dereceden Akrobada İBH Görülme

Sıklığı ve Karşılaştırılması

	AAA n=259	AS n=129	p
1.Dereceden Akrobada İBH	2 (0,8%)	0 (0%)	1

Çalışmaya alınan 259 AAA olgusunun 7'sinin (%2,7) 1.derece akrabalarında, 129 AS hastasının 2'sinin (%1,6) 1.derece akrabalarında sedef görüldü. (Tablo 4.46) İstatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=0,724).

Tablo 4.46. AAA ve AS' de 1.Dereceden Akrobada Sedef Hastalığı Görülme

Sıklığı ve Karşılaştırılması

	AAA n=259	AS n=129	p
1.Dereceden Akrobada Sedef Hastalığı	7 (2,7%)	2 (1,6%)	0,724

Çalışmaya alınan 259 AAA olgusunun 3' ünün (%1,2) 1.dereceden akrabalarında, 129 AS hastasının 7' sinin (%5,4) 1.dereceden akrabalarında RA görüldü (Tablo 4.47). İstatistiksel olarak farklılık saptandı (p=0,018).

Tablo 4.47. AAA ve AS' de 1.Dereceden Akrobada RA Sıklığı ve Karşılaştırılması

	AAA n=259	AS n=129	p
1.Dereceden Akrobada RA	3 (1,2%)	7 (5,4%)	0,018

5.TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş, seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artritinesslik ettiği otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). AAA birçok etnik grupta görülmekle beraber, Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudilerde siktir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda taşıyıcılık sıklığının Ermenilerde 1:7, Sefardik Yahudilerde 1:8-1:16 olduğu saptanmıştır. Aynı gruplarda AAA prevalansı 1:250 ile 1:1000 arasında değişmektedir (2,3). Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada, hastalığın görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 oranında belirlenmiştir (4).

Çalışmamızda, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğinde takip edilen 259 AAA tanılı hastanın klinik ve mutasyon bulgularını değerlendirerek genotip fenotip ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bir başka amacımız, bu hastaların kendilerinde ve birinci derece akrabalarında inflamatuvar hastalık sıklığına bakmak ve AAA’li hastalarda görülen inflamatuvar hastalıklar ile mutasyon ilişkisini değerlendirmektir.

Olguların 143’ü (%55,2) kadın, 116’sı (%44,8) erkek olup, hastaların ortalama yaşı $33,58 \pm 12,36$ yıl ve ortalama yaş dağılımı 3-77 yıl arasındaydı. Yapılan bazı çalışmalarda erkeklerde hastalığın daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür. Örneğin Araplarda (%63) (162), Ermenilerde (%65,5) (163), Yahudilerde %60(164) ve %72(165) olarak rapor edilmiştir. Bunun nedeni olarak (Sohar ve ark.) hastalığın kadınlarda imkomplet bir penetrans gösterebileceğiyle açıklanmıştır (162). Çalışmamızda kadın hasta sayısı daha fazlaydı. Hastalarımızı çalışmaya ardışık olarak dâhil etsek de, bu sonuçları genelleştiremeyeceğimizi, bunun bir “sevk saptırması” ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmadaki 259 AAA’li hastada hastalığın başlangıç yaşı 11,7 olarak saptandı. Hastalarımızın %83’ünde ilk klinik bulgular, ilk 20 yaş içerisinde ortaya çıkmıştı. Bu sonuç, literatürdeki, hastalığın ilk belirtileri hastaların %60’ında 10 yaşından önce, %80-90’ında 20 yaşından önce başlar bilgisiyle uyumluydu (11).

Çalışmamızda mutasyon saptanan hastalar ile mutasyon saptanmayan hastaların ve 2. ekzonda mutasyon saptanan grup ile 10. ekzonda mutasyon saptanan grup arasında hastalığın klinik bulgularının başladığı yaş açısından farklılık saptanmadı. 2. Ekzon mutasyonuna sahip olan hasta sayısının daha az olması nedeniyle bu karşılaştırma çok uygun olmayabilir ve fark olmamasında bu sayısal farklılığın rolü olabilir. Homozigot mutasyon saptanan grup diğer mutasyon saptanan grupla(4 kompleks mutasyon saptanan hasta çalışma dışında tutularak); heterozigot mutasyon olan grup ve birleşik heterozigot mutasyon olan grup olarak incelendiğinde tanı yaşı ve tanıda gecikme yaşı açısından farklılık saptanmadı. İlk belirti yaşı açısından homozigot ile heterozigot ve homozigot ile Bh grup arasında anlamlı farklılık saptandı fakat heterozigot ile Bh grup arasında farklılık saptanmadı. ortalama tanı alma yaşı açısından karşılaştırıldığında homozigot ile heterozigot grup ve homozigot ile Bh arasında farklılık saptandı fakat bu farklılık heterozigot ile Bh grup arasında saptanmadı. Öte yandan hastalık M694V homozigot-heterozigot grupta diğer mutasyonlu gruba göre; homozigot mutasyon saptanan grupta diğer mutasyon saptanan gruba göre, hastalık daha erken yaşta ortaya çıkmıştı. M694V homozigot mutasyona sahip olmanın hastalığın daha erken yaşta başlamasında bir etken olabileceği daha önceki çalışmalarda da gösterilmişti (166,93).

Çalışmamızdaki 259 olgunun Tel-Hashomer hastalık şiddet skorlamasına göre yapılan analizinde hastaların en sık (%57,9) orta şiddette bir seyir gösterdiğini, %25,5'lik bir grubun ise şiddetli hastalık seyrine sahip olduğunu saptadık. Hastalar hastalık şiddet skorlamasına göre değerlendirildiğinde, mutasyon saptananlarda, saptanmayanlara ve 2. ekzon mutasyonu saptananlarda, 10. ekzon mutasyon saptananlara göre farklılık saptanmadı. M694V homozigot-heterozigot mutasyon olan grupta diğer mutasyonlu gruba göre ve homozigot grupta diğer mutasyon olan gruba göre hastalık şiddet skorunda farklılık saptandı. M694V homozigot-heterozigot mutasyona sahip hasta grubunda diğer mutasyonları taşıyan hasta grubuna göre, şiddetli hastalık skoru olan hasta sayısı daha fazlaydı. Yine homozigot hastalarda diğer mutasyon taşıyan hastalara göre, şiddetli hastalığa sahip hasta sayısı daha fazla saptandı. **Homozigot, heterozigot ve Bh mutasyon saptanan 235 hastada şiddetli hastalığa sahip hasta sayısı en çok homozigot grupta görüldü ve homozigot**

grubun hasta sayısı heterozigot ile Bh grup hastaların toplamından daha fazlaydı. İstatiksel olarak gruplar arasında farklılık saptandı.

Özçakar ve ark., AAA'li kardeşlerde klinik özelliklerden ateş ve abdominal ağrının önemli oranda benzerlik göstermelerine rağmen daha az görülebilen klinik bulguların farklılık gösterebileceğini rapor etmişlerdir. Bunlar göğüs ağrısı, artrit, bacak ağrısı, erizipel benzeri eritem, uzun süren artrit ve vaskülitir. Aynı şekilde, kolşisin öncesi atak sıklığı, son kolşisin dozları, tedaviye yanıt ve kolşisine bağlı yan etkiler ve hastalık şiddetinin aynı aile bireyleri arasında benzerlik göstermediği bulundu. Hastalığın başlama yaşı, takip sürecinde ataksız dönem, akut faz reaktan seviyeleri ve amiloidoz varlığı açısından aynı ailede benzerlikler buldular (167). 1967 de Sohar ve ekibi hastalığın aile içinde ve aileler arasında belirgin bir çeşitlilik gösterdiğini ifade etti (168). Ben-Zvi ve ark., AAA'li monozigot ve dizigot ikizlerinde hastalık fenotipine göre çiftler atası çeşitlilik gösterdiğini rapor ettiler. Bu çeşitlilik dizigot ikizlerde monozigot olanlara göre daha fazlaydı (169).

Çalışmamızda, olguların atakları esnasında; %94,2' sinde karın ağrısı, %93,2' sinde ateş, %79,9' sinde artralji, %57,5' sinde yan ağrısı, %64,86' sinda artrit ve %47,1' inde EBE saptandı.

Kolşisin hastalığın başka görünümünün insidansını da değiştirdi.(110) 470 hastada prekolşisin kullanımı zamanında yapılan ve yayımlanan bir dizi çalışmada (daha çok Kuzey Afrika ve Irak orijinli hastalar), Sohar ve ekibi (1967), peritonit insidansını %95, artritinkini %75 ve plevritinkini %40 olarak rapor etti. Pras ve ark.(1998)Kuzey Afrika ve Irak orjinli hastalarda peritonit (%41 ve %50,5) ve plevrit(%2,7 ve %3.2) insidansı oldukça düşük ,artriti ise Kuzey Afrikalılar grubunda %77 ile en yüksek insidansta bulmalarına rağmen Iraklı hastaların artrit insidansı %33 ile daha düşük (110) ve neredeyse Türkler (%44), Ermeniler (%37) ve Araplarınkine (%27,4) yakın rapor etti.(162-165)

Türk Ailevi Akdeniz Ateşi Çalışma Grubu tarafından 2005 yılında 2838 vakanın klinik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada olguların % 93,7'sinde peritonit, % 92,5'inde ateş, % 47,4'ünde artrit, % 31,2'sinde plörit ,% 39,6'sında miyalji, % 20,9'unda EBE, % 12,9'unda amiloidoz, % 0,9'unda PAN, % 2,7'sinde HSP, % 1,4'ünde perikardit rapor edilmişti. FenotipII (başlangıç bulgusu yalnızca

amiloidoz olan hastalar) vakaların yalnızca % 0,3'ünü oluşturmuştur (120). Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında artrit oranı %46 bulunmuştur (119). Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızın klinik bulgularının sıklık ve sıralamalarının uyumlu olduğu yalnızca çalışmamızda plöritin daha sık görüldüğü saptandı. Bu farklılık hastaların bu konuda daha ayrıntılı sorgulanmasıyla veya başka nedenli göğüs ve yan ağrılarının plörit olarak değerlendirilmesi ile açıklanabilir. Çalışmadaki olgularda çocukluk ve adölesan dönemde ateşin daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır. Karın ağrısı çalışmamızdaki AAA olgularında en sık saptanan klinik bulgu idi. Eklem bulguları literatürle uyumlu olarak 3. sık görülen atak şekli olup hastalarımızın %79,92' sinde saptanmıştır. Pras ve arkadaşları bu oranı %75 olarak verip Kuzey Afrika Yahudileri'nde en sık, Irak kökenli Yahudiler, Ermeni ve Türkler'de daha düşük sıklıkta olduğunu bildirmişlerdir (110). Türk AAA çalışma grubu ise hastalığın 18 yaş altında başladığı hastalarda artralji oranını %51,7 bulmuşlardır. Literatürle karşılaştırıldığında hastalarımızda artralji oranının yüksek olduğu görüldü.

AAA tanısında kullanılabilecek belirli bir laboratuvar testi henüz yoktur. AAA hastalığında tanı klinik bulgular, aile öyküsü, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisine yanıt ışığında konulabilir. Bu amaçla Tel-Hashomer ve Livneh ve arkadaşlarının önerdiği Sheba Medical Center AAA tanı kriterleri kullanılabilir(30,31). Son yıllarda mutasyon analizleri de klinik tanıyı desteklemek amacıyla yaygın olarak kullanıma girmeye başlamıştır. MEFV geni üzerinde yaklaşık 250'den fazla sekans varyantı ve 60'ın üzerinde mutasyon tanımlanmıştır (170). Çalışmamızda Tel-Hashomer kriterlerine göre tanı almış 259 AAA hastası olup bunlardan 12 hastada mutasyona bakılmadı. 247 hastada ise 2., 3., 5. ve 10. ekzondaki 22 mutasyon tarandı. Mutasyon taraması yapılan 247 hastanın 8'inde bakılan bu 22 mutasyon saptanamadı. Klinik olarak AAA tanısı konulan vakaların yaklaşık %5-20'sinde mutasyon gösterilememektedir (171). Bizim çalışmamızda bu oran literatüre göre daha düşük (%3,08) saptandı. Mutasyon saptanan 239 hasta grubunda, en sık görülen genotip M694V homozigot (M694V/M694V) olup, sıklığı %30,1 idi. M694V heterozigot (M694V/N) %20,5, ikinci sıklıkta bulundu. Genotipik sıklık sıralamasında, M694V/V726A %8,4 , E148Q/N % 5,9 , M694V/E148Q % 5,4, M694V/ M680I % 4,6, M680I/N % 4,2

görüldü. M694V sıklık sıralamamız ve diğer mutasyonların oranı literatür ile benzerdi. (28,119,120). M694V homozigot veya sadece M694V heterozigot alelleri taşıyan 121 kişi, %50,6 olarak saptandı. Mutasyon saptanan 239 hastanın alel frekansları değerlendirildiğinde en sık saptanan alelin M694V (%73,2) olduğu görüldü. V726A'nın %17,8, M680I'nin %15,5, E148Q'nun %14,6 , R761H %2,5 ve R202Q %2,5 , M694I %0,8 oranında görüldüğü saptandı. Mutasyon bakılan hastaların %3,03'ünde taranan 22 mutasyon saptanamadı. Tespitteki noksanlık nadir veya bilinmeyen mutasyonların varlığından, genetik heterojeniteden, modifiye edici genlerden, nüfuz edememe, bölge heterojenliği veya yanlış tanıdan kaynaklanıyor olabilir.

M694V en sık görülen mutasyon olup özellikle Kuzey Afrika Yahudileri, Türkler, Ermeniler ve Araplarda sıktır. V726A Ermeniler, Dürziler ve Askenazi Yahudilerde; M680I Ermenilerde, M694I Araplarda sık görülmektedir (172). Türkleri konu alan diğer çalışmalarda M694V mutasyon prevalansı %48, %52, %43 ve %71.3 olarak rapor edilmişti. (173-176).

Yalçinkaya ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada M694V mutasyonu %43,5, M680I %13, V726A % 11,1, M694I %2,8 bulunmuştur (119). Türk AAA Çalışma Grubunun 2005 yılında yayınladığı 2838 hastayı kapsayan çalışmada, 1090 hasta alel frekansları açısından değerlendirilmiş, M694V %51,4, M680I %14,4, V726A %8,6 bulunmuştur (120). M694V alel frekansı genel literatüre göre yüksek olarak bulduk. Sonucumuz İnal ve ark.,'nın bulduğu % 70 M694V alel frekansı ile benzerdi (177). V726A (%17,8) mutasyonu Ermeniler, Araplar ve Yahudilerde daha çok görülen ikinci en sık rastlanan mutasyondur (178-180). Üçüncü en sık rastlanan M680I idi(%15,5). Bu iki mutasyonun prevalansı diğer Türk denek kullanan çalışmalarinkine benzerdi. (174,175). E148Q dördüncü en az rastlanan mutasyondur. Ancak bu mutasyon öncelikle Iraklılarda(176) ve daha sonra Lübnanlılarda sık rastlanıyordu (181).

Mutasyonlar bulunduğundan sonra genotip-fenotip ilişkisi olup olmadığına dair pek çok araştırma yapılmıştır. İnal ve ark. M694V homozigot ve M694V bileşik heterozigot hastalarda klinik sürecin daha şiddetli olduğunu gösterdi (177). Bu bulgular, Pras ve ekibi (182) ile Dewalle ve ekibinin (183) Yahudi hastalarda

yaptıkları çalışmaları benzerdi. 42 FMF' li hastayı içeren başka bir çalışmada da, hastaların %71' i M694V homozigottu ve hastalığın şiddet skoru yüksekti (184). Pras ve ark. (185) Kuzey Afrikalılar ile Irak Yahudileri(İsrail'de yaşayanlar) arasında, hastalığın şiddetini karşılaştırdı ve Kuzey Afrikalı grupta, hastalığın daha şiddetli seyrettiğini buldu. Ayrıca aynı ailedeki kardeşler arasında şiddetli hastalık semptomlarının da farklı olabileceğini belirttiler(yayımlanmamış veri).Ozan ve ekibi Türkiye ve Almanya'da yaşayan Türk çocuklarında hastalığın şiddetini karşılaştırdılar ve Türkiye'de yaşayan çocuklarda hastalık şiddetini daha yüksek buldular. Çevresel etkilerin bu monojenik hastalık fenotipini etkilediğini ileri sürdüler (186).

En sık görülen M694V homozigot mutasyonunun Yahudi, Arap, Ermeni popülasyonlarında sistemik amiloidoz gelişme riskini arttırdığı gözlenmiştir. Türklerde diğer mutasyonlarla birlikte de amiloidoz görülebileceği bildirilmiştir. M694V homozigotluğunun erken başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit ve erizipel benzeri eritem riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (166,93). Dewalle ve arkadaşları M694V homozigot genotipine sahip hastalarda hastalığın daha ciddi formunun görüldüğü; bu mutasyonun erken başlangıç yaşı, plörezi sıklığı, artrit sıklığı ve artmış amiloidoz sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (187). Fransa'da yapılan başka bir çalışmada 47 aileden 91 kişi incelenmiştir. Bu hastaların genotip-fenotip ilişkilerine bakıldığında M694V homozigotluğu ile hastalığın şiddeti, erken yaşta başlaması, plevral krizlerin sıklığı, splenomegali, artrit ve erizipel benzeri eritem arasında bağlantı saptanmıştır (188).Çalışmamızda saptanan bulguların, mutasyon-hastalık şiddet skorlaması ilişkisi, erken yaşta başlaması,akut artrit ve EBE açısından literatürle benzer olduğu görüldü. AAA'nın farklı ve geniş bir klinik tablosu olup bölgesel, etnik, çevresel ve genetik farklılıklarla çeşitlense de klinik prezentasyonda ortak bulgular mevcuttur.

Çalışmadaki olguların genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirilmesinde; mutasyon pozitifliğiyle; erken hastalık başlangıcı, plörit, artralji, artrit ve EBE sıklığı arasında ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde ateş, karın ağrısı ile mutasyon pozitifliği arasında ilişki saptanamamıştır. Literatürde; Kastner ve arkadaşları 1998 yılında mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında ataklarda görülen semptomlar

açısından EBE dışında farklılık saptamamıştır (189). Elde ettiğimiz bu sonuçta mutasyon saptanmayan hasta sayısındaki kısıtlılık bir neden olmuş olabilir. Çalışmamızdaki M694V homozigot-heterozigot mutasyon taşıyan olgularla ilk belirti yaşı, tanı yaşı, hastalık şiddeti, artrit ve EBE sıklığı arasında ilişki saptanmıştır. Literatür tarandığında bu ilişkinin daha önceki yayınlarla benzer olduğu görüldü (166,93,187,190).

Amiloidoz, AAA hastalığının prognozunu belirleyen en önemli komplikasyonudur. Sürekli ve yeterli doz kolşisinle engellenebilir olması, bu tablonun önemini daha da arttırmaktadır. Çalışmamızda hastaların %5' inde AAA ve amiloidoz birlikteliği saptanmıştır. Ülkemizden yapılan bir bildiri de AAA'da amiloidoz riski %7 olarak belirtilmiştir (28). Çalışmamızda mutasyon saptanan olguların saptanmayanlara göre; M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu olguların diğer mutasyonlulara göre; 2. ekzonda mutasyon saptanan olguların 10. ekzonda mutasyon saptananlara göre, amiloidozun eşlik etmesi açısından incelendiğinde farklılık saptanmadı. Homozigot ve heterozigot gruplar karşılaştırıldığında homozigot lehine farklılık saptandı. AAA hastalarında amiloidoz gelişimindeki risk faktörlerinin daha net ortaya konabilmesi için daha kapsamlı, çok merkezli, uzun süreli, prospektif yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastaların daha yakın takibiyle düzenli-yeterli kolşisin tedavisi almalarının olası ciddi komplikasyon gelişiminin önlenmesi ve hastalığın prognozunun iyileştirilmesi adına önemli olduğu düşünülmektedir.

Yalçinkaya ve ark. 167 Türk AAA hastasını klinik parametre ve sık görülen mutasyonlar açısından incelemişler, M694V homozigotluğu ile hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişki dışında diğer parametreler açısından fark saptamamışlardır. M694V mutasyonunun hastalığın daha ağır seyretmesiyle ve amiloidoz ile ilişkisi gösterilememiştir. (119). Türk Ailevi Akdeniz Ateşi Çalışma Grubu verilerinde M694V mutasyonu ve amiloidoz arasında ilişki saptanmamıştır (120). Tek başına MEFV geninin fenotipi belirlemediği; henüz tanımlayamadığımız genetik ve çevresel faktörlerin de etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızdaki amiloidoz mutasyon ilişkisi bağlamında elde ettiğimiz sonuçların literatürle uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde amiloidoz gelişimindeki diğer risk faktörleriyle ilgili

birçok çalışma mevcuttur. Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nefroloji ve Romatoloji Ünitesinin 600' den fazla AAA hastasını kapsayan çalışmasında akrabalık ve aile öyküsü olanlarda amiloidoz riski 6 kat fazladır (24). Yine Türkler ve Kuzey Afrika Yahudilerinde riskin arttığı gözlenmiştir. Tedavi edilmeyen vakalarda % 60 oranında amiloidoz gözlenmektedir (113,159).

Amerika'da yaşayan Ermenilerde, Ermenistan'da yaşayan Ermenilere göre amiloidoz riskinin az olması çevresel faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (14,114). Ayrıca AAA ataklarının stres ve aşırı ağır egzersiz ile arttığı göz önüne alınırsa çevrenin etkisi daha belirginleşmektedir.

Tüm bu verilen çalışmaların yanı sıra bu sonuçları doğrulamayan çalışmalar da vardır. Shohat ve arkadaşları (1999) Kuzey Afrika Yahudileri, Ermeniler ve Türklerden oluşan hastaların genotip-fenotip ilişkilerini incelemişler, farklı mutasyonları taşıyan gruplar arasında klinik özellikler açısından fark saptayamamışlardır. Bizim de çalışmamızda mutasyon olan ile olmayan grup değerlendirildiğinde benzer şekilde genotip-fenotip ilişkisi saptanmadı. Amiloidozu olan ve olmayan hastalar arasında hastalığın ağırlığını belirleyen parametreler açısından homozigotluğun etkisinin olduğunu gördük. Türk ve Ermeni hastalarda plöritin, Kuzey Afrika Yahudilerine göre daha sık olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmadaki amiloidoz hastalarının tamamının M694V mutasyonunu en azından bir alelde taşıdıkları görülmüştür (191). Dewalle ve ark. ise bir çalışmalarında Arap hastalarda amiloidozlu olguların tümünün M694I homozigot olduğunu ortaya koymuşlardır (187). Arap kökenli 70 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada M694V mutasyonu ile hastalığın ağır seyretmesi arasında ilişki gösterilmiş ancak bu mutasyonu taşıyan hastalarda amiloidoza rastlanmamıştır (192). Yalçinkaya ve arkadaşları V726A/M680I compound heterozigot 2 amiloidoz olgusu bildirmişlerdir (93). Pras V726A'yı homozigot olarak taşıyan sistemik amiloidozlu bir olgu rapor etmiştir (43). Çalışma sonuçları M694V mutasyonu üzerinde yoğunlaşmakla birlikte diğer mutasyonların klinik bulgular üzerine etkisini ortaya koyan yayınlar da vardır. Bir çalışmada V726A mutasyonunun Askenazi Yahudileri, Dürziler ve Ermeniler'de sık görülmesiyle bu etnik gruplardaki amiloidoz sıklığındaki düşüklüğü V726A mutasyonu varlığı ile açıklanmıştır (172). Ayrıca bazı çalışmalarda Ermeniler'de

daha sık görülen M680I mutasyonunun hastalığın daha hafif formu ve daha düşük amiloidoz sıklığı ile ilişkisi gösterilmiştir (43,118).

AAA ile ilişkili hastalıklar açısından olgularımız değerlendirildiğinde 8 (%3,1) hastada AAA ve Behçet hastalığı birlikteliği gözlenirken, 27 (%10,4) hastada AS, 5 (%1,9) hastada sedef, 5 (%1,9) hastada fibromyalji, 3 (%1,2) hastada HSP, 2 (%0,8) hastada MPGN ve 2 (%0,8) hastada ise SLE birlikteliği saptandı.

Olgularımız arasında AAA ve PAN birlikteliği gözlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda HSP ve Poliarteritis nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin AAA'lı hastalarda ortaya çıkma oranının genel popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır (23-27). HSP en sık görülen vaskülit olup sıklığı %5-7, bazı serilerde %10 olarak bildirilmektedir. Türk AAA çalışma grubunun serisinde ise %2,7 dir (120) bizim sonuçlarımız %1,2 olup literatüre ve Türk AAA çalışma grubuna göre daha düşük oranda saptandı. Behçet hastalığı ve AAA birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. Bu iki hastalık aynı coğrafi bölgelerde yoğunluk kazandığı için birlikteliği anlamlı bulmayan yayınlar da vardır.

Özdoğan ve ark. 207 AAA'lı çocuk hastanın 15' inde (% 7,2) HSP, 2' sinde (% 0,9) PAN olduğunu bildirmişlerdir (23). Tekin ve ark., HSP ile birlikte olan 11 AAA'lı çocuk bildirmiştir. Bunların 2' sinde M694V homozigot, üçünde yine M694V birleşik heterozigot, 4' ünde heterozigot bir mutasyon saptanırken, 2'sinde hiç mutasyon saptanmamıştır (193). Bizim çalışmamızda da 3 HSP'li hastanın 2' si M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu grupta iken 1' i ise E148Q heterozigottu. ve bu olgular literatürle benzerlik gösteriyordu. Diğer taraftan PAN prevalansı 6/100.000 olarak bildirilirken (194), Özdoğan H ve ark. nın çocuklarda yaklaşık % 1 oranında PAN ile AAA birlikteliği saptaması, yine AAA'da yüksek oranda PAN olabildiğini göstermiştir (23).

AAA hastalarında postinfeksiyöz, diffüz mezengial proliferatif (IgA veya IgM birikimi ile) ve tip II (immun kompleks) hızlı ilerleyen glomerulonefrit gibi çeşitli glomerulonefrit tiplerinin daha sık görüldüğü bildirilmiş olmakla beraber glomerulonefritin AAA hastalarında genel popülasyondan daha sık olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. GN öncesi AAA'nın yeterli klinik belirti ve

bulgularının varlığı; GN'in, AAA'nın bir belirtisi mi yoksa koinsidansı mı diye düşündürülebilir. Birçok hastada sürekli kullanılması gereken kolşisinin aksatılması ve yeni bir AAA atağı sonrası, GN ortaya çıkmaktadır (25). Literatürde sadece 3 AAA-GN hastasının mutasyonu bilindiği için mutasyonun etkisi konusunda bir şey söylemek olanaklı değildi (195). Sonuç olarak, düzenli kolşisin kullanımı, AAA ataklarını ve amiloidozu önlemesi yanısıra, GN için de koruyucu olabilir.

Behçet hastalığı (BH), en çok Japonlar, Türkler ve bazı Akdeniz topluluklarında görülen genetik bir hastalıktır (196). Behçet hastalığının temeldeki patolojisi vaskülitir. Schwart T ve ark. nın sunduğu AAA ile Behçet hastalığı birlikte olan 39 behçet vakası bildirmiştir.(197). BH ile AAA ilişkili bir hastalıktır. AAA'da BH sıklığı, genel popülasyona göre daha yüksektir (198). BH'ya genetik yakınlığı olan hastalarda AAA, hastalığın ortaya çıkması için ortamı hazırlayabilir. Subklinik kalabilecek hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir. BH olan AAA'lı hastaların çoğunda, homozigot veya heterozigot biçimde M694V mutasyonu bulunmuştur (199). Bizim çalışmamızda saptanan 8 BH olan hastanın 4'ünde M694V homozigot-heterozigot mutasyonlu iken 1'inde E148Q heterozigot, 1'inde A744S heterozigot, 1'inde V726A/E148Q birleşik heterozigot, 1'inde E148Q/P369S birleşik heterozigot saptanmıştı. Sonuçlarımızdan mutasyon-BH ilişkisi literatürle benzer saptandı.

AAA'lı hastalarda sakroilitis riski artmıştır (14). Sakroiliti olan AAA'lı hastalarda her zaman HLA B27 pozitifliği bulunmaz (67). Sakroilitin ana belirtisi olduğu spondilartropatiler (SpA) de AAA'lı hastalarda saptanabilir. 160 AAA hastasında SpA sıklığı araştırılmıştır. HLA B27 negatif olan, SpA kriterlerini karşılayan 11 hasta, AAA'in kas iskeleti tutulmuşu olarak değerlendirilmiştir. Bu gruba girmeyen, SpA'li diğer 7 hastanın 3'ünde saptanan AS'in, AAA ile koinsidental olarak birlikte bulunduğu kabul edilmiştir (200).

Türkiye'de genel popülasyonda bildirilen AS (%0,49) sıklığına göre AAA'lı hastalar arasında AS daha sık gibi gözükmektedir (201). Kaşifoğlu ve ark. 256 AAA hastasında yaptıkları çalışmada kas iskelet tutulumu olan hasta sayısını 70, kas iskelet tutulumu olanlarında sakroilitis olan hasta sayısını 18 (%32,7) olarak belirttiler. Tüm AAA hastalarındaki sakroileitis oranı %7 bulundu. HLA-B27 AAA+

sakroileitli hastaların % 47' sinde, AAA +sakroileitis olmayan hastaların %6,3' ünde görüldü. AAA+ sakroileitis olan hastaların %93,7' sinde M694V mutasyonu olduğu, HLA-B27 pozitifliği ve M694V mutasyonunun sakroileitisin gelişiminde ve şiddetli görülmesinde rol alabileceği belirtildi.(202).Akçam ve ark(2008), yaptığı 551 AAA hastasının 37' sinde (% 6,7) AS buldu (143). Bizim yaptığımız çalışmada %10,42 ile daha yüksek oranda AS birlikteliği vardı. Bunun nedeni “Bergson bias” ile ilişkili olabilir.

Çalışmamıza alınan 259 AAA hastası eşlik eden AS açısından değerlendirildiğinde M694V homozigot-heterozigot grupla diğer mutasyon olan grup karşılaştırıldığında M694V grup lehine daha fazla saptandı. Diğer gruplarda istatistiksel farklılık saptanmadı. Çalışmamıza alınan 259 AAA hastası amiloidoz açısından bakıldığında, homozigotla diğer grup arasında homozigot lehine anlamlı farklılık saptandı. Yine homozigot ,heterozigot ve Bh grup arasında amiloidoz açısından değerlendirildiğinde homozigot grup lehine farklılık saptandı. Diğer gruplar arasında farklılık saptanmadı. Yine böbrek hastalığı açısından bakıldığında, homozigot grup lehine anlamlılık saptandı.

Çalışmamıza alınan 259 AAA hastasının 1. dereceden akrabalarında AAA görülmesi açısından mutasyon olan ile olmayan grup arasında; 2.ekzon ile 10. Ekzon mutasyonu taşıyanlar arasında, M694V homozigot- heterozigot grupla diğer mutasyon olan grup arasında farklılık saptanmadı. Homozigot mutasyon taşıyan hasta grubuyla diğer mutasyonu olan hasta grubu karşılaştırıldığında, homozigot mutasyon taşıyanların 1. Derece akrabalarında daha fazla sayıda AAA görüldü.

Bu çalışmada hastalıklı kontrol grubu olarak AS (n=129) hastalarını seçtik ve hem bu hastalardaki hem de bu hastaların 1. Derece akrabalarında görülen diğer inflamatuvar hastalık sıklığını AAA hasta grubuyla ve bunların 1. Derece akrabalarıyla karşılaştırdık. Çalışmamıza katılan 259 AAA hastası, kontrol grubu olarak seçilen 129 AS hastası ile istatistiksel olarak BH, İBH, Sedef ve RA açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamıza katılan 259 AAA hastasının 1.dereceden akrabaları (anne ,baba ve çocuklar), AS' in sıklığı açısından, kontrol grubu olarak seçilen AS hastalarının

yine 1.dereceden akrabaları ile karşılaştırıldığında beklendiği gibi AS leyhine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Çalışmamıza katılan 259 AAA hastasının 1.dereceden akrabaları, RA açısından, kontrol grubu olan AS hastalarının 1.dereceden akrabaları ile karşılaştırıldığında AS leyhine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. BH, İBH, sedef hastalığı için farklılık saptanmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hastalarımızın 143' ü (%55,2) kadın, 116' sı (%44,8) erkekti. K/E oranı 1,23:1 olarak bulundu.
2. Hastalarımızın ortalama yaşı 33,6± 12,4 yıl (3-77 yıl) idi.
3. Hastalarımızın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş 11,7±9,9 (1-50 yıl) yıldı. Hastaların %83' inde ilk klinik bulguların ilk 20 yaş içinde görüldüğü gözlemlendi.
4. Hastalarımızda en sık görülen mutasyon M694V mutasyonu olarak saptandı.
5. En sık görülen genotip M694V/M694V idi.
6. Erken klinik başlangıç üzerine M694V mutasyonunun ve homozigotluğun etkisi olduğu görüldü. 2. Ekzon ile 10. Ekzon ve mutasyon olması ile olmamasının etkisinin olmadığı görüldü.
7. Homozigot, heterozigot ve Bh grup aralarında karşılaştırıldığında, ilk belirti yaşı açısından homozigot ile heterozigot ve homozigot ile Bh grup arasında farklılık saptandı fakat heterozigot ile Bh grup arasında farklılık saptanmadı. Ortalama tanı alma yaşı açısından karşılaştırıldığında homozigot ile heterozigot grup ve homozigot ile Bh arasında farklılık saptandı fakat bu farklılık heterozigot ile Bh grup arasında saptanmadı
8. Mutasyon olması ile olmamasının hastalık şiddeti üzerine etkisi görülmedi.
9. Homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot mutasyon saptanan 235 hastada ağır hastalık şiddeti, 40 hasta ile en çok homozigot grupta görüldü ve homozigot grubun hasta sayısı heterozigot ile Bh grup hastaların toplamından daha fazlaydı.
10. 2. ekzon bölge mutasyonu ile 10. ekzon bölge mutasyonun hastalık şiddeti üzerine etkisi görülmedi.
11. M694V mutasyonunun diğer mutasyonlara göre daha şiddetli hastalığa yol açtığı görüldü.
12. Homozigot mutasyonun diğer mutasyona göre daha çok şiddetli hastalık yaptığı görüldü.
13. Hastalarımızın %5'inde AAA ve amiloidoz birlikteliği saptandı.

14. Homozigot mutasyonun heterozigot mutasyona ve Bh göre daha fazla amiloidoza ve böbrek hastalığına yol açtığı görüldü.
15. 259 hastamızın %3,8'inde AAA+BH ve %10,42' sinde AAA+AS ,%1,93'ünde sedef hastalığı, %1,93'ünde fibromyalji %1,16'sında da AAA+HSP, %0,77' sinde MPGN ve %0,77' sinde SLE saptandı.
16. Karın ağrısı (peritonit) hastalarımızda en sık görülen klinik bulgu idi.
17. Hastalarımızda plöritin literatüre göre daha sık görüldüğü saptandı.
18. M694V mutasyonu olanlarda olmayanlara göre daha çok AS görüldü.
19. Hastalarımızda artralji oranının daha yüksek olduğu görüldü.
20. Mutasyon olan grup ile olmayan grup arasında artrit, artralji, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve EBE açısından farklılık saptanmadı.
21. M694V homozigot-heterozigot mutasyon olan grup ile diğer mutasyon olan grup karşılaştırıldığında, M694V homozigot-heterozigot grup lehine akut artrit ve EBE açısından farklılık saptandı; ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artralji açısından farklılık saptanmadı.
22. Homozigot mutasyon olan grup ile heterozigot ve Bh mutasyon olan grup arasında, homozigot grup lehine EBE açısından farklılık saptandı; artrit, artralji, karın ağrısı göğüs ağrısı ateş açısından farklılık saptanmadı.
23. 2.ekzon mutasyon olan grupla 10. ekzon mutasyon olan grup arasında,2. ekzon grup lehine artralji açısından farklılık saptandı. Artrit, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve ebe açısından farklılık saptanmadı.
24. Homozigot grubun 1.dereceden akrabalarında AAA daha fazla görüldü.
25. Çalışmamıza katılan 259 AAA hastası kontrol grubu 129 AS hastası ile eşlik eden BH, İBH, sedef hastalığı ve RA açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.
26. Çalışmamıza katılan 259 AAA hastasının 1. dereceden akrabaları taşıdığı AS ve RA açısından, kontrol grubu olarak 129 AS hastasının yine 1.dereceden akrabaları ile karşılaştırıldığında AS lehine anlamlı farklılık saptandı. Behçet, İBH ve sedef hastalığı açısından farklılık saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Eldad Ben-Chetrit, Micha Levy. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351:659-64.
2. Rorgers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989; 87:30-5.
3. Y Yuval, M Hemo-Zisser, D Zemer, E Sohar and M Pras. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (AAA) *Am J Med Genet* 1995; 57:455-57.
4. Turkish AAA Study Group. Familial Mediterranean fever (AAA) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:1-11.
5. Kastner DL, Aksentjevich I, Intermittent and periodic arthritis syndromes: Arthritis and Allied Conditions, Kopman WJ, Moreland LW; A Textbook of Rheumatology içinde, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005;1411-61.
6. Sarrauste de Menthiere C, Terriere S, Pugnera D, et al. "INFEVERS: The Registry for AAA and hereditary inflammatory disorders mutations." *Nucleic Acids Res* 2003;31:282-5.
7. Touitou I, Lesage S, McDermott M et al. "Infervers: An evolving mutation database for autoinflammatory syndromes". *Hum Mutat* 2004;24:194-8.
8. Grateau G. Clinical and genetic aspects of hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology* 2004;43:410-5.
9. Stanjov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: Genetics, pathogenesis and treatment. *Current opinion in Rheumatology* 2005;17:586-99.
10. Tunca M, Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi Dünya'da ve Türkiye'de Ailevi Akdeniz Ateşi, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:4.
11. Pras E, Aksentjevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-13.

12. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9.
13. Tunca M, Akar S, Hawkins PN, et al. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002;10:786-9.
14. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-53.
15. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of Familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:612-27.
16. Sohar E, Pras M, Gafni J. Familial Mediterranean fever and its articular manifestations. *Clin Rheum Dis* 1975;1:195-209.
17. Zemer D, Livneh A, Danon YL, et al. Long-term colchicine treatment in children with Familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991;34:973-7.
18. Majeed HA, Rawashded M. The clinical patterns of arthritis in Familial Mediterranean fever. *Qjm* 1997;90:37-43.
19. Uthman I, Hajj-Ali RA, Arayssi T, et al. Arthritis in Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2001;20:145-8.
20. Ince E, Cakar N, Tekin M, et al. Arthritis in Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2002;21:213-7.
21. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34:168-72.
22. Schapira D, Ludatscher R, Nahir M, et al. Severe myalgia in familial Mediterranean fever: Clinical and ultrastructural aspects. *Ann Rheum Dis* 1988;47:80-3.
23. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopor Ö, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24:323-7.

24. Saatçi U, Özen S, Özdemir S, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997;156:619-23.
25. Said R, Hamzeh Y, Said S, et al. Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 1992;41:414-9.
26. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, et al. Familial Mediterranean fever-renal involvement by disease other than amyloid. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:475-9.
27. Tınaztepe K, Güçer ğ, Bakkaloğlu A, et al. Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa. Experience of five pediatric cases. A casual relationship or coincidence. *Eur J Med* 1997;156:505-6.
28. Yazıcı H, Özdoğan F. Familial Mediterranean fever in Turkey. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial Mediterranean fever*. Tel Aviv: Freund Publishing House. 1997:66-71.
29. Samuels J, Aksentijevich J, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the National institute of Health. *Medicine* 1998;77:268-97.
30. Pras M, Kastner DL. Familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA eds. *Rheumatology*, 2nd ed, London: Mosby, 2000;5:23.1-4
31. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40 :1879-1885.
32. Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual proxymal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys.* 1908; 23:504-18.
33. Siegal S. Benign paroxymal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 22:1-21.
34. Reimann HA, Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948; 136:239.

35. Mamou OH. La Maladie Periodique. L'Expansion Scientifique Française. Paris,1956.
36. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med* 1958; 102:50.
37. Abrevaya Marmaralı: Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tip Cem Mec* 1946; No:12.
38. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T: A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull İstanbul* 1972; 5:44-49.
39. Goldfinger SE: Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972; 287:1302.
40. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326:1507-13.
41. International AAA Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the Roret gene family cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90:797-807.
42. French AAA Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics* 1997; 17:25-31.
43. Zemer D, Prass M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1986;314:1001-5.
44. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974;291:932-4.
45. Insel PA. Colchicine. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9. ed. New York: McGraw-Hill Co; 1996 p.647.
46. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 612-627.
47. Reissmann P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with Familial Mediterranean fever. *World J Surg* 1994; 18:139-141.

48. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-253.
49. Wang DQH, Bonfrate L, de Bari O, Wang TY, Portincasa P (2014) Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J Genet Syndr Gene Ther* 5: 248. doi:10.4172/2157-7412.1000248
50. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002; 10: 417-426.
51. Liepinsh E, Barbals R, Dahl E, et al. The death-domain fold of the ASC pyrin domain, presenting a basis for pyrin/pyrin recognition. *J Mol Biol* 2003; 332: 1155–1163.
52. Masumoto J, Dowds TA, Schaner P, et al. ASC is an activating adaptor for NF- B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochemical and biophysical research communications* 2003; 303 : 69–73.
53. Stehlik C, Lee SH, Dorfleutner A, et al. Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain is a regulator of procaspase-1 activation. *J Immunol* 2003; 171: 6154–6163.
54. Richards N, Schaner P, Diaz A, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276: 3320–3329.
55. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: The retention leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother* 1989; 43: 763-769
56. Ozel A, Demirturk L, Yazgan Y. Familial Mediterranean Fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 504-509.
57. Kocak H, Cakar N, Hekimoğlu B, et al. The coexistence of Familial Mediterranean Fever and polyarteritis nodosa; report of a case. *Pediatr Nephrol* 1996;10; 631-632.

58. Arisoy N, Kasapcopur O, Sever L, Çalışkan S. Familial Mediterranean Fever in Turkish children. In: First International Conference on Familial Mediterranean fever proceedings book, London and Tel Aviv. Freund 1997: 168-172.
59. Aysin Bakkaloglu. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:853–859. DOI 10.1007/s00467-003-1185-2.
60. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tumer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mutat.* 2000;15:118–119.
61. Cattan D, Dervichian M, Thomas M, Dode C, Touitou I. MEFV mutations and phenotype-genotype correlations in North African Jews and Armenians with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 2001;3:803–804.
62. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics.* 1999;103:e70.
63. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:553–555.
64. Yalcinkaya F, Topaloglu R, Yilmaz E, Emre S, Erken E. On behalf of the Turkish AAA Study Group. Distribution of MEFV mutations and phenotype genotype analysis in Turkish patients with AAA: a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol (abstract).* 2002;20:90.
65. Ben Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Rheum.* 2009; 61:1447–1453. DOI 10.1002/art.24458.
66. Armenian HK. Genetic and environmental factors in the aetiology of familial paroxysmal peritonitis. *Trop Geogr Med* 1982;34:183–7.
67. Besbas N, Özdemir S, Saatçi I, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: An unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr* 1999;41:387–90
68. Ozdogan H, Arisoy N. ve ark. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24:323-7.

69. Sachs D, Langevitz P, Morag B, et al. Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever. *Br J Rheumatol* 1987; 26:139–41.
70. Pras M, Langevitz P, Livneh A, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. In: Ansell NM, Bacon PA, Lie JT, eds. *The vasculitides: Science and practice. Chapman & Hall Medical* 1996:412–6.
71. Glikson M, Galun E, Schlezinger M, et al. Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever. A report of two cases and review of the literature. *J Rheum* 1989; 16:536–9.
72. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, et al. Polyarteritis nodosa in patients with familial Mediterranean fever (AAA): a concomitant disease or a feature of AAA? *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30:281-7.
73. Akar S, Goktay Y, Akinci B et al. A case of familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa complicated by spontaneous perirenal and subcapsular hepatic hemorrhage requiring multiple arterial embolizations. *Rheumatol Int* 2005; 25:60–64.
74. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; 26:489-96.
75. Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-1757.
76. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-1291.
77. Woo P, Robson M, O'Brien J, et al. A genetic marker for systemic amyloidosis in juvenile arthritis. *Lancet* 1987;2:767-769.
78. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-253.
79. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000;67:1136-43.
80. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the Hereditary periodic fever syndromes. *Acta Bio. Medica. Ateneo Parmense* 2004; 75: 92-99.

81. Grateau G, Jeru I, Rouaghe S, et al. Amiloidosis and auto-inflammatory syndromes. *Current Drug Targets-Inflammation and Allergy* 2005; 4:57-65
82. Kutlay S, Sengul S, Keven K, Ertürk S, Erbay B. Mediterranean fever: lack of correlation between genotype and phenotype. *J Nephrol* 2006; 19:104-107
83. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinavi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAAI loci to amiloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis and Rheumatism* 2003;48:1149-1155
84. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1986; 314:1001-1005.
85. Erdogan Ö, Öner A. Ailevi Akdeniz ateşi. *T.Klin Pediatri* 2002; 11:160-170.
86. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amiloidosis of familial Mediterranean fever. *Int J Exp Clin Invest* 1999; 6:1-6.
87. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amiloidosis. *Pediatrics* 2000;105:70-79.
88. Turkish AAA study Group. Familial Mediterranean fever (AAA) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
89. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (AAA) in Turkey. Results of nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1-11.
90. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007;56:1706-12.
91. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann RheumDis* 2001;60:146-9.

92. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familialMediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000;67:1136-43.
93. Yalcinkaya F, Akar N, Misirlioglu M. Familial Mediterranean fever — Amyloidosis and Val726Ala mutation. *N Engl J Med*1998;338:993-4.
94. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 577-609.
95. Sungur C, Sungur A, Ruacan ğ, et al. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 1993,44:834–6.
96. Tishler M, Pras M, Yaron M. Abdominal fat tissue aspirate in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:395–7.
97. Skinskas G, Bar RA, Magil A, et al. Colchicine therapy for nephrotic syndrome due to familial Mediterranean fever. *Can Med Assoc* 1997;117:1416–7.
98. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1992;112:426.
99. Fak A, Özener C, Akoğlu E. Colchicine and secondary amyloidosis. *Ann intern Med* 1992;117:795.
100. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43:227– 253.
101. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:381–8.
102. Haznedaroğlu S, Ozturk MA, Sancak B, Goker B, Onat AM, Bukan N, Ertenli I, Kiraz S, Calguneri M. Serum IL 17 and 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:77-80.
103. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, et al. Acute phase response in Familial mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61:79-81
104. Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol* 2003;30:2014–8.

105. Livneh A, Langevitz P, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26:612–627
106. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14:477-498.
107. Shahim N, Sohar E, Dalith F. Roentgenologic findings in familial Mediterranean fever *Am J Roentgenol* 1960;84:269–74.
108. Booth DR, Gillmore JD, Both SE, et al. Pyrin/marenostrin mutations in familial Mediterranean fever. *QJ Med* 1998;91:63–6.
109. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evoluataion of systemic amyloidosis by scintigrapy with 1231 labeled serum amyloid P comapanent. *N Egl J Med* 1990;323:508–13.
110. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, et al. Clinical differnce between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75:216- 9.
111. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
112. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever *Baillere`s Clin Rheum* 2000;14:477–98.
113. Ozer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean fever in Turkey. A report of 20 cases. *Am J Med* 1970;50:336-9.
114. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Amenians: Analysis of 100 cases. *Medicine* 1974;53:453-62
115. Barakat MH, Karnik AM, Mejeed HW, et al. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in arabs. A study of 175 patients and review of the literature. *QJ Med* 1986;837-47.

116. Centola M, Kastner DL and the international AAA consortium. Cloning of the MEFV: Implications for the pathophysiology of familial Mediterranean fever. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial Mediterranean fever*. Tel Aviv: Freund Publishing House; 1997: 252–9.
117. Pras E, Langevitz P, Livneh A, et al. Genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever (a preliminary report) In: Sohar E, Gafni J, Bras M, eds. *Familial Mediterranean fever*. Tel Aviv: Freund publishing house; 1997: 260–4.
118. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 1998;6:95–7.
119. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: Evidence for mutation independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:67–72.
120. Turkish AAA Study Group= Familial Mediterranean fever (AAA) in Turkey. Results of a nationwide study. *Medicine* 2005;84:1–11.
121. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. International Hyper IgD Syndrome Study Group= Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:133–44.
122. Mc Dermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutation in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes, *Cell* 1999;97:133–44.
123. Prieur AM, Gricelli C, Lamperd F, et al. A chronic, infantile, neurologic cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol (suppl)* 1987;66:57–8.
124. Cuisset L, Drenth JP, Berholet JM, et al. Genetic linkage of muckle wells syndromes to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet* 1999;65:1054–9.
125. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Allergy Clin North Am* 2004;24:259–86.

126. Padeh S, al. Mutation of a new gene Biresniak N, Prass E, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98–101.
127. Shahin N, Sohar E, Dalith F. Roentgenologic findings in familial Mediterranean fever. *Am J Roentgen Radium Ther Nucl Med* 1960;84:269-74
128. Heller H, Gafni J, Michaeli D, Shahin N, Sohar E, Ehrlich G, Karten I, Sokoloff L. The arthritis of familial Mediterranean fever (AAA). *Arthritis Rheum.* 1966;9:1-17
129. Brodey PA, Wolff SM. Radiographic changes in the sacroiliac joints in familial Mediterranean fever. *Radiology* 1975; 114: 331-3.
130. Majeed HA, Rawashdeh M. The clinical patterns of arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Qjm* 1997;90:37-43
131. Dilşen N, Ankylosing spondilitis in Familial Mediterranean fever (periodic disease). *Excerpta Medica International Congress series* 1973;299:107.
132. Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever
133. Incel NA, Saraçoğlu M, Erdem HR. Seronegative spondyloarthropathy of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2003 Jan ;23 :41-3
134. Timuçin Kaşifoğlu ‘The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis’, *Clin Rheumatol* (2009) 28:41–46
135. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1997 Oct;27:67-72
136. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Arth Rheum* 1997; 40: 1879-85.
137. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of literature *Am J Med* 1967 43:227-253

- 138.** Besbas N, Özdemir S, Saatçi I, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: An unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr* 1999;41:387–90.
- 139.** Keleş I, Aydın G, Tosun A, et al. Familial Mediterranean fever and ankylosing spondylitis in a patient with juvenile idiopathic arthritis: A case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;24:1–6.
- 140.** Kaushik P, el-Sobkie NI, Shehab D, et al. Familial Mediterranean fever with HLA B–27 positive ankylosing spondylitis in a young Armenian man. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:387–8.
- 141.** Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone spine* 2002;69:560–5.
- 142.** Keleş I, Aydın G, Tosun A, Inal E, Keleş H, Orkun S. Familial Mediterranean fever and ankylosing spondylitis in a patient with juvenile idiopathic arthritis. a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2006 Jul;26:846-51.
- 143.** Akçam, N. Y., “Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Spondiloartropati Taraması “, İstanbul Üniveristesi Cerrah Paşa Tıp ,İstanbul ,2008 ,s.14
- 144.** Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine* 2006;73:672-8.
- 145.** Terkeltaub RA, Colchicine Update: 2008 Semin Arthritis Rheum. 2009 Jun;38:411-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.006. Epub 2008 Oct 29.
- 146.** Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1974; 81: 792-94.
- 147.** Lidar, M., Scherrmann, J.M., Shinar, Y., Chetrit, A., Niel, E., Gershoni- Baruch, R., et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:273-282.
- 148.** Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1804–1811

149. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291:932-934.
150. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol* 2003; 30:2620–2623
151. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; 26:489-96.
152. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 43-44
153. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991;173:699–703.
154. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpinar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicineresistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1997; 36:1005–1008.
155. Tunca M, Akar S, Soyturk M, Kirkali G, Resmi H, AkhunlarH, Gonen O, Gallimore JR, Hawkins PN, Tankurt E. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: a doubleblind, placebo-controlledtrial. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:S37–S40.
156. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA. The efficacy of interferon-alpha in a patient with resistant familial Mediterranean fever complicated by polyarteritis nodosa. *Intern Med* 2004; 43:612–614.
157. Keven K, Sengul S, Kutlay S. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc* 2004;36:2632-4
158. Altiparmak MR, Pamuk ON, Ataman R, Serdengeçti K. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in familial Mediterranean fever amyloidosis patients with end-stage renal failure: a single-centre experience from Turkey. *Nephron Clin Pract* 2004;98:c119-23.

- 159.** Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, et al. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *Johns Hopkins Med J* 1982;150:22–6.160-38. Zemer D, Prass M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1986;314:1001-5.
- 161.** Özdoğan H. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2:51–56.
- 162.** Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H (1967): Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 43:227–
- 163.** Ozdemir AL, Sokmen C (1969): Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am J Gastroenterol* 51:311–316
- 164.** Barakat MH, Karnick AM, Majeed HWA, El-Sobki NI, Fenech FF (1986): Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs: A study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 60:837–847.
- 165.** Rogers D, Shohat M, Peterson GM, Bickel J, Congleton J, Schwabe AD, Rotter JI (1989): Familial Mediterranean fever in Armenians. *Am J Hum Genet* 34:168–172.
- 166.** Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis* 2001;60:146–9.
- 167.** Z.Birsen Özçakar ve ark., ‘Familial Mediterranean Fever in Siblings’ , *J Rheumatol* 2012;39;2170-2174
- 168.** Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-53.
- 169.** Ben-Zvi I, Brandt B, Berkun Y, Lidar M, Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (AAA). *Gene* 2012;491:260-3.
- 170.** Isabelle Touito. International Society for Systemic AutoInflammatory Diseases Website.[Homepage on the internet].The registry of Hereditary

AutoInflammatory Disorders Mutations, 2001 [Cited 2014 March 15]. Available from: <http://AAA.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/index.php>

- 171.** Shohat M, Halpern Gabrielle J. Familial Mediterranean fever. *Genet Med.* 2011;13:487–498.
- 172.** Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659–64.
- 173.** Yilmaz E, Ozen S, Balci B et al (2001) Mutation frequency of Familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 9:553–555. doi:10.1038/sj.ejhg.5200674
- 174.** Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M et al (2000) Genotype–phenotype correlation in a large group of Turkish patients with Familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology* 39:67–72. doi:10.1093/rheumatology/ 39.1.67
- 175.** Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F et al (2000) MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean fever. *Hum Mutat* 15:118–119. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(200001)15:1<118::AID-HUMU29<3.0.CO;2-5
- 176.** Ertekin V, Selimoglu MA, Pirim I (2005) Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int* 47:640–644. doi:10.1111/j.1442-200x.2005.02140.x
- 177.** İnal ve ark. ‘The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center’, *Rheumatol Int* (2009) 29:1279–1285
- 178.** Al-Alami JR, Tayeh MK, Najib DA et al (2003) Familial Mediterranean fever mutation frequencies and carrier rates among a mixed Arabic population. *Saudi Med J* 24:1055–1059
- 179.** Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C et al (1999) MEFV-gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 65:88–97. doi:10.1086/302459

- 180.** Padeh S, Shinar Y, Pras E et al (2003) Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 30:185–190
- 181.** Sabbagh AS, Ghasham M, Khalek RA et al (2008) MEFV gene mutations spectrum among Lebanese patients referred for Familial Mediterranean fever work-up= experience of a major tertiary care center. *Mol Biol Rep* 35:447–451
- 182.** Pras E, Langevitz P, Livneh A (1997) Genotype/phenotype correlation in Familial Mediterranean fever. A preliminary report. In: Sohar E, Gafni J, Pras M et al (eds) *Proceedings of the First International Conference on AAA*. Freud Publishing House, Tel Aviv, pp 260–264
- 183.** Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M et al (1998) Phenotype– genotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 6:95–97. doi:10.1038/sj.ejhg.5200170
- 184.** Padeh S, Shinar Y, Pras E (2000) Genotype/phenotype correlation in 75 pediatric Familial Mediterranean patients. *Clin Exp Rheumatol* 18:283 abstract
- 185.** Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75:216-9.
- 186.** Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: A comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:246-8.
- 187.** Livneh A, Langevitz P. Mefv mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of Familial Mediterranean fever. *Int J Clin Invest* 1999;6:1–6.
- 188.** Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5:1–6.
- 189.** Kastner D. Familial Mediterranean Fever at the Millennium, Reviews in

Molecular Medicine, Vol.77,No.4,1

- 190.** Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5:1–6.
- 191.** Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999;65:88–97.
- 192.** Brick R, Shinawi S, Kepten J, et al. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterisation in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatric* 1999;103:1025–6.
- 193.** Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, et al. Clinical laboratory and molecular characteristics of children with familial Mediterranean Fever-associated vasculitis *Acta Paediatrica* Issue 2000;89:177–82.
- 194.** Michet CJ. Epidemiology of vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;43:227–53.
- 195.** Akpolat T, Akpolat İ, Karagöz F, et al. Familial Mediterranean Fever glomerulonephritis and review of the literature. *Rheum Int* 2004;24:43–5.
- 196.** Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazıcı H. Behçet's syndrome *Rheumatology in Europe* 1997;26:31–33.
- 197.** The international AAA Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause AAA. *Cell* 1997;90:797–807.
- 198.** Bakkaloğlu A, Duzova A, Ozen S, et al. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 Gene Polymorphisms on Renal Amyloidosis and on SAA/C-Reactive Protein Values in Patients with Familial Mediterranean fever in the Turkish Population. *The Journal of Rheumatol* 2004;31:1139–42.

- 199.** Glikson M, Galum E, Schlesinger M, et al. Polyarthritis nodosa and familial Mediterranean fever: A report of 2 cases and review of the literature *J Rheumatol* 1989;16:536–9.
- 200.** Keleş I, Aydın G, Tosun A, et al. Familial Mediterranean fever and ankylosing spondylitis in a patient with juvenile idiopathic arthritis: A case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;24:1–6.
- 201.** Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Arth Rheum* 1997; 40: 1879-85.
- 202.** Kaşifoğlu ve ark, The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2009; 28:41–46

