

Ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda genotip-fenotip ilişkisi

Genotype - phenotype correlation in pediatric patients with Familial Mediterranean Fever

Aykut ÇAĞLAR¹, Gül ÖZÇELİK², Nurver AKINCI²

¹SBÜ, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İzmir, Türkiye

²SBÜ, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) geni 16p kromozom üzerinde bulunmakta ve 50'den fazla mutasyon içermektedir. Etnik ve çevresel faktörler mutasyonun fenotip etkilerini değiştirebilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, hastalarımızdaki genotip ve fenotip ilişkisini ortaya koymaktır.

Yöntem: Çalışmamıza Çocuk Nefroloji Polikliniğinden Tel-Hashomer kriterlerine göre tanı almış 81 AAA hastasının dosyalarından geriye dönük olarak yapıldı. Tüm hastaların mutasyon sonuçları ile fenotipik özellikleri, ağırlık skorlaması, tedavi yanıtı arasında ilişkiler değerlendirildi. Hastalık ciddiyet skorlaması PRAS skorlamasına göre yapıldı.

Bulgular: Hastalarımızın tanı anındaki yaşlarının ortalaması (\pm SD) 9,2 \pm 3,4 yıldır. Hastalarda en sık görülen yakınma karın ağrısı (%98,8) ve artralji (%80,2) idi. Hastalık ağırlık derecelerine göre tüm hastaların %32,1'i hafif, %63,0'ı orta ve %4,9'u ağırdı. Elli altı hasta ve 88 allelde 7 farklı MEFV geni saptandı. M694V en sık (%30,2) saptanan mutasyondur. M694V homozigot mutasyon olan hastalarda artrit görülme sıklığı daha fazla idi ($p=0,04$). Hastalık ağırlıkları açısından mutasyon grupları arasında anlamlı farklılık olmamasına karşın M694V homozigot olanlarda amiloidoz ve ağır hastalık görülme sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür.

Sonuç: MEFV mutasyonu AAA tanısında destekleyici ve tamamlayıcı bir tanı yöntemidir. Hekimler tedavi ve takip planını klinik bulgular ve AAA mutasyonuna göre karar vermelidir. Özellikle amiloidoz olgularının M694V genotipine sahip hastalarda daha sık görülebildiği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Ailevi akdeniz ateşi, amiloidoz, çocuk, genotip, fenotip

ABSTRACT

Objective: The Familial Mediterranean Fever (FMF) gene has been cloned to chromosome 16p and more than 50 different mutations have been identified. Ethnic and environmental factors can change the phenotypic effects of mutations. We aimed to evaluate genotype-phenotype correlation in our patients.

Methods: Eighty-one children with FMF diagnosis from our Pediatric Nephrology Polyclinic based on Tel Hashomer criteria were enrolled in the study. Clinical and genetic features of the patients were retrospectively analyzed. The relationships between results of mutations, phenotypic features of all patients, weight scoring, and treatment response were evaluated. Disease severity was assessed using the modified scoring system of PRAS.

Results: The mean (\pm SD) age of the patients at onset of the diagnosis was 9.2 \pm 3.4 years. The most frequent symptoms of the patients were abdominal pain (98.8%) and arthralgia (80.2%). The level of disease severity was mild in 32.1%, moderate in 63%, and severe in 4.9% of the cases. Seven different MEFV genes were found in 56 patients and 88 alleles, and M694V was the most frequent mutation (30.2%). In the patients with homozygous M694V mutation, significantly higher frequency of arthritis was observed ($p=0.04$). Although there was no statistically significant difference among different mutation groups, higher incidence rates of amyloidosis, and severe disease were observed in patients with homozygous M694V mutations.

Conclusion: Detection of MEFV mutation supports, and complements the diagnosis of FMF. The physicians have to decide the treatment and follow-up plan according to the clinical features and AAA mutations. It should be kept in mind that amyloidosis is seen more frequently in the patients with M694V genotype.

Keywords: Familial mediterranean fever, amyloidosis, child, genotype, phenotype

Alındığı tarih: 06.03.2018

Kabul tarihi: 23.04.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Aykut Çağlar, İsmet Kaptan Mah. Sezer Doğan Sok. No:11, Konak - 35210 - İzmir - Türkiye

e-mail: aykutcaglar@gmail.com

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), çocukluk çağında otoinflamatuvar hastalıklar arasında en sık tanı konan, otozomal resesif kalıtım modeli bulunan, genetik bir hastalıktır. Yineleyen ateş ve tipik serozit bulgularıyla seyreden bu hastalıkta, atak sıklıklarının azaltılması ve hastalığın ölümcül komplikasyonu olan amiloidoz gelişiminin engellenmesi için, erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Bu hastalık başlıca Türk, Arap, Ermeni, Musevi ve diğer Akdeniz kökenli etnik gruplarda görülmektedir. Türk AAA çalışma grubunun sonuçlarına göre hastalığın görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 gibi yüksek değerlerdedir ⁽¹⁾.

MEFV geni 781 amino asitten oluşan, Fransızlar tarafından “marenostin (Akdeniz)”, uluslararası grup tarafından” pyrin (pyrexia)” adı verilen proteini kodlamaktadır. En sık görülen mutasyonların dördü (M694V, V726A, M694I, M680I) 10. ekzonda, E148Q ise 2. ekzonda saptanmıştır ⁽²⁻⁵⁾. Yapılan çalışmalarda, diğer ırklarda olduğu gibi Türklerde de en sık M694V mutasyonu saptanmıştır ^(5,6). Amiloidoz görülen hastalarda da sık saptanması nedeni ile amiloidoz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ⁽⁷⁾. Ailevi Akdeniz ateşi hastaları mutasyonu homozigot veya birleşik heterezigot (bir allelde farklı diğerinde farklı mutasyon) olarak taşırlar. Hastaların yaklaşık 4/5’inde mutasyon saptanırken diğerlerinde klinik belirti olmasına rağmen, mutasyon gösterilememektedir. Bu nedenle mutasyonların neden olduğu fenotipik etkilerin, etnik köken ve çevresel faktörler nedeni ile genetik altyapıya göre değişebileceği düşünülmektedir ⁽⁶⁾. Yapılan genetik çalışmalar hasta olan bireylerin kardeşlerinin de semptomlar ortaya çıkmadan saptanmasına olanak sağlamaktadır. Bu nedenle genetik çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, İstanbul’un etnik ve yöresel olarak oldukça heterojen bir bölge olması ve bu nedenle sık görülen bu hastaların erken dönemde tanı koyulabilmesi için genotipik ve fenotipik özellikler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Polikliniğinden takip edilen Tell - Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı alan 130 hasta, dosyalarından geriye dönük olarak taranarak çalışmaya alındı. Hasta dosyalarındaki demografik veriler ve mutasyon analizleri daha önceden oluşturulmuş olan formlara kaydedildi. Bu formlarda ad-soyadı, cinsiyet, hastane protokol numarası, doğum tarihi, yaşı, akraba evliliği, ailede hastalık öyküsü, ailede amiloidoz öyküsü, hastalık belirtilerinin başlama yaşı, hastalık tanı yaşı, hastalık başlangıç kliniği, saptanmış amiloidoz varlığı, kronik böbrek yetmezliği öyküsü ve bu nedenle diyaliz veya böbrek transplantasyon tedavilerinin yapıp yapılmadığı, daha önce geçirilmiş apandisit öyküsü ya da şüphesi, atak sıklığı, süresi, şiddeti, beraber olan hastalıkları, atak sırasında ve sonrasındaki lökosit, sedimentasyon değerleri alındı. Hastalık ağırlık skorlaması Pras skorlama sistemine ⁽⁸⁾ göre yapıldı. MEFV geni mutasyon analizi yapılan hastaların sonuçları da kaydedildi. Hastaların mutasyon analizleri PCR-ARMS (Polimeraz zincir reaksiyonu- amplifikasyon dirençli mutasyon sistemi) yöntemi ile yapılmış ve 7 farklı mutasyon belirlenmiştir. M694V homozigot mutasyonlar, birleşik heterozigot ve diğer homozigot mutasyonlar, heterozigot mutasyonlar ve mutasyon saptanmayan olgular ayrı ayrı gruplandırıldı. Karşılaştırmalar bu gruplara göre yapıldı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için PASW Statistical Software 23.0 (IBM corp. Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken kantitatif değerler normal dağılıma uyuyor ise ortalama ve standart sapma (\pm SD) olarak verildi. Normal dağılıma uymayan değerler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) olarak verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova

testi ve farklılığa neden çıkan grubun belirlenmesinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 130 hasta alındı fakat 49 hastanın mutasyon analizi olamaması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 81 hasta dahil edilmiştir. Memleketlerine bakıldığında ise en yüksek oranda (%19,8) Sivas gelmekte bunu en yakın olarak %7,4 ile Kastamonu ve Ordu takip etmekteydi. Tüm hasta-

Tablo 1. AAA tanılı hastaların memleketlerine göre dağılımı.

Şehir adı	n	%	Şehir adı	n	%
Amasya	1	1,2	Kastamonu	6	7,4
Ankara	2	2,5	Kayseri	2	2,5
Ardahan	1	1,2	Konya	1	1,2
Bartın	3	3,7	Kütahya	1	1,2
Bayburt	2	2,5	Mardin	1	1,2
Bingöl	1	1,2	Ordu	6	7,4
Bolu	1	1,2	Rize	2	2,5
Bulgaristan	1	1,2	Samsun	3	3,7
Bursa	1	1,2	Siirt	4	4,9
Diyarbakır	1	1,2	Sinop	4	4,9
Edirne	1	1,2	Sivas	16	19,8
Erzincan	1	1,2	Tokat	4	4,9
Erzurum	4	4,9	Trabzon	1	1,2
Giresun	5	6,2	Yozgat	1	1,2
Gümüşhane	2	2,5	Zonguldak	2	2,5

Tablo 2. AAA olgularında sık saptanan mutasyonların allel sıklığı.

Mutasyon	Allel sayısı	Allel frekansı (%)
M694V	49	30,2
E148Q	17	10,4
M680I	7	4,3
P369S	5	3,0
R202Q	4	2,4
V726A	5	3,0
R761H	1	0,6
Total	88	54,3

ların memleketlerine göre dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir. Olguların %30,9’unda (n=25) mutasyon saptanmazken, en sık saptananlar ise M694V ve E148Q mutasyonlarıydı. Olgularda bakılan mutasyonların allel frekansları Tablo 2’de özetlenmiştir. Mutasyon grupları incelendiğinde, 19 (%23,5) hastada homozigot mutasyon mevcuttu. Bunların 15’i (%18,5) M694V, ikisi (%2,4) R202Q, biri (%1,2) E148Q, ve biri de (%1,2) M680I mutasyonlarıydı. On üç (%16,0) olguda birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Yirmi beş (% 30,9) olguda ise mutasyon saptanmadı.

Çalışmaya alınan çocukların yaşları ortalama (\pm SD) $12,6 \pm 3,3$ yıldır. Mutasyon gruplarına göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,12$), birleşik heterozigot ve diğer homozigotlar grubunun yaş ortalamasının heterozigot grubundan anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,01$). Hastaların kız/erkek oranı 1:1,31 idi. Homozigot M694V mutasyon saptananlarda erkek cinsiyet görülme oranı anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,01$). Yakınma başlangıç yaşlarının ortanca (ÇAA) değeri 7,0 (4,0-10,0) yıl iken, tanı anındaki yaşlarının ortalaması $9,2 \pm 3,4$ yıldır. Mutasyon gruplarına göre yapılan karşılaştırmada ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların %66,7’de (n=54) akraba evliliği mevcuttu. Hastalarda en sık görülen yakınma karın ağrısı (%98,8) ve artralji (%80,2) idi. Hastaların yakınmaları mutasyon gruplarına göre karşılaştırıldığında, artrit (%46,7) görülme oranı M694V homozigot olanlarda anlamlı olarak yüksekti ($p=0,04$). Diğer yakınmalar açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3). Çalışmaya dahil edilen hastaların %53,1’de apandisit ön tanısı ile acile başvuru öyküsü mevcuttu fakat mutasyon grupları arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Beş (%6,2) hastada amiloidoz mevcuttu ve bu hastaların üçü (%3,7) kronik böbrek yetmezliği nedeni ile diyaliz almaktaydı. Ayrıca bu hastaların hepsi M694V homozigot mutasyon taşımaktaydı. Ailevi Akdeniz Ateşine en sık eşlik eden hastalık olarak hastaların %4,9’unda (n=4) Henoch Schönlein Purpurası eşlik etmekteydi.

Tablo 3. AAA olgularının yakınmalarının mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması

	Total	M694V homozigot	Birleşik heterozigot ve diğer homozigot mutasyonlar	Heterozigot	Mutasyon yok	p
	n=81 (%100)	n=15 (%18,5)	n=17 (%21,0)	n=24 (%29,6)	n=25 (%30,9)	
Apandisit şüphesi	43 (53,1)	8 (53,3)	10 (58,8)	10 (58,8)	15 (60,0)	0,58
Karın ağrısı	80 (98,8)	15 (100,0)	17 (00,0)	24 (100,0)	24 (96,0)	0,52
Artralji	65 (80,2)	14 (93,3)	12 (70,6)	21 (87,5)	18 (72,0)	0,21
Miyalji	51 (63,0)	11 (73,3)	9 (52,9)	17 (70,8)	14 (56,0)	0,46
Ateş	50 (61,7)	11 (73,3)	9 (52,9)	16 (66,6)	14 (56,0)	0,57
Göğüs ağrısı	35 (43,2)	7 (46,7)	9 (52,9)	7 (29,2)	12 (48,0)	0,41
Baş ağrısı	22 (27,2)	5 (33,3)	4 (23,5)	8 (33,3)	5 (20,0)	0,68
Artrit	17 (21,0)	7 (46,7)	2 (11,8)	5 (20,8)	3 (12,0)	0,04*
Cilt bulguları	12 (14,8)	3 (20,0)	1 (5,9)	2 (8,3)	6 (24,0)	0,28
Skrotal şişlik	8 (9,9)	4 (26,7)	2 (11,8)	1 (4,2)	1(4,0)	0,08
Erizipel benzeri eritem	5 (6,2)	0 (0,0)	1 (5,9)	3 (12,5)	1 (4,0)	0,41

*Gruplar arası karşılaştırmada Pearson Chi-kare testi kullanılmıştır.

Tablo 4. AAA olgularının atak sıklığı ve sürelerinin mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması.

	Total	M694V homozigot	Birleşik heterozigot ve diğer homozigotlar	Heterozigot	Mutasyon yok	p*
	n=81 (%100)	n=15 (%18,5)	n=17 (%21,0)	n=24 (%29,6)	n=25 (%30,9)	
Tedavi öncesi atak sıklığı (/yıl)	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,28
Tedavi sonrası atak sıklığı (/yıl)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,17
p **	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
Tedavi öncesi atak süresi (saat)	48,0 (24,0-72,0)	48,0 (24,0-72,0)	48,0 (24,0-60,0)	24,0 (12,0-72,0)	48,0 (7,0-48,0)	0,89
Tedavi sonrası atak süresi (saat)	2,0 (0,0-24,0)	2,0 (0,0-24,0)	1,0 (0,0-18,0)	1,0 (0,0-9,0)	2,0 (0,5-24,0)	0,76
p **	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	

Veriler normal dağılıma uymadığı için ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir.

p*: Mutasyon grupları arası karşılaştırmada Oneway Anova test kullanılmıştır.

p**: Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası, atak sıklıkları ve süreleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Tedavi sonrası istatistiksel anlamlı düzelme ($p<0,01$) görülmesine karşın mutasyon grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Atak anında ve sonrasında bakılan lökosit ($\times 10^3/\text{ml}$) ve eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat) değerleri Tablo 5'te özetlenmişti. M694V homozigot olan grupta atak anında ve sonrasında eritrosit sedimentasyon hızı diğerlerine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). Hastalık ağırlıklarına göre yapılan değerlendirmede, mutasyon grupları ile hastalık ağırlıkları arasında istatistik-

sel olarak anlamlılığa yakın bulunmakla beraber, anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$). Mutasyon görülmeyenlerde ağırlık şiddeti hafif iken, M694V geni olanlarda hastalık ağırlığı orta olma oranı %60, ağır oranı ise %20'di (Tablo 6).

TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi otozomal resesif geçişli, serözit atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır ^(9,10). Tanıya yönelik özel bir laboratuvar testi henüz olmamasına karşın klinik ve aile öyküsü

Tablo 5. AAA olgularının laboratuvar değerlerinin mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması.

	Total	M694V homozigot	Birleşik heterozigot ve diğer homozigot mutasyonlar	Heterozigot	Mutasyon yok	p*
	n=81 (%100)	n=15 (%18,5)	n=17 (%21,0)	n=24 (%29,6)	n=25 (%30,9)	
Atak sırası WBC (x10 ³ /ml)	8420,0 (6446,0-10052,0)	8250,0 (6100,0-10900,0)	7190,0 (5520,0-8790,0)	8506,0 (6425,0-10216,0)	8640,0 (7150,0-11140,0)	0,414
Atak sonrası WBC (x10 ³ /ml)	7440,0 (5935,0-8690,0)	7370,0 (5940,0-8220,0)	6680,0 (5290,0-8790,0)	7363,0 (6112,5-8652,0)	8200,0 (6560,0-9255,0)	0,06
p**	<0,01	0,11	0,07	0,01	0,10	
Atak sonrası sedimentasyon (mm/saat)	44,0 (23,5-69,0)	82,0 (44,0-105,0)	34,0 (15,5-62,0)	34,5 (14,2-63,7)	38,0 (23,5-64,5)	<0,01
Atak sonrası sedimentasyon (mm/saat)	11,0 (7,5-20,5)	25,0 (11,0-33,0)	12,0 (7,5-15,5)	9,5 (5,5-13,5)	9,0 (5,5-19,0)	<0,01
p**	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	

p*: Mutasyon grupları arası karşılaştırmada Oneway Anova test kullanılmıştır. Farkın hangi gruplar arasında oluştuğunu anlamak için Post-Hoc Tukey HSD testi yapılmıştır. Atak sırası ve sonrası sedimentasyon hızının M694V homozigot olan grupta diğerlerine göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür.

p**: Atak sırası ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır.

Tablo 6. AAA olgularının hastalık ağırlığının mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması.

Hastalık ağırlığı	Total	M694V homozigot	Birleşik heterozigot ve diğer homozigot mutasyonlar	Heterozigot	Mutasyon yok	p*
	n=81 (%100)	n=15 (%18,5)	n=17 (%21,0)	n=24 (%29,6)	n=25 (%30,9)	
Hafif	26 (32,1)	3 (20,0)	4 (23,5)	8 (33,3)	11 (44,0)	0,06
Orta	51 (63,0)	9 (60,0)	12 (70,6)	16 (66,7)	14 (56,0)	
Ağır	4 (4,9)	3 (20,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	

*Gruplar arası karşılaştırmada Pearson Chi-kare testi kullanılmıştır.

en önemli tanı aracıdır ⁽¹⁾. Fransız ve Uluslararası AAA konsorsiyumu tarafından yapılan çalışmalar sonrasında genetik testler tanıyı desteklemede yardımcı olsa da mutasyon analizi normal olsa dahi klinik belirtiler ile kesin AAA tanısı alan hastalarda tedaviye devam edilmeli düşüncesi hala yerini korumaktadır ^(3,4).

Türk AAA çalışma grubunun verilerine göre AAA hastalarında baskın cinsiyet olmadığı ve kız:erkek oranının 1:1,2 olduğu belirlenmiştir ⁽¹⁾. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde de 1,3:1 olarak belirlendi. Kız sayısında fazlalık gözükmesine rağmen, anlamlı bir fark olmadığı saptandı ⁽¹⁾. Klinik özellikler AAA hastalığında asemptomatik tablodan amiloidoza bağlı böbrek yetmezliğine kadar değişik şiddetlerde olabilir. Çalışmamıza aldığımız hastalarda ilk bulgu karın

ağrısı iken, bunu artralji ve miyalji takip etmektedir. Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çalışmada da en sık yakınma %93,7 ile karın ağrısı iken, ikinci sıklıkta %47,4 ile artrit ikinci sırayı almaktadır ⁽¹⁾. Hastalarımızın %53,1'lik kesiminde apandisit ön tanısı ile acile başvuru öyküsü mevcut bulunmakta idi. Hastaların tanı öncesi ve sonrası ataklar sırasında değişen şiddetlerde bulguları olabilmekte, akut batın tablosu ile başvurabilmektedir ^(12,13). Hekimlerin altta yatan hastalığı da düşünerek gerekli durumlarda cerrahi konsültasyonu ve görüntüleme yöntemlerini kullanması gerekmektedir. Sık gözüken diğer dikkat çekici semptom ise göğüs ağrısı idi. Her ne kadar plörit ile ilişkilendirilse de Ordu ve ark. ⁽¹⁴⁾ tarafından yazılan bir olgu sunumunda kronik inflamasyona bağlı akut koroner sendroma dikkat çekmekte ve

AAA hastalarında erken iskemik kalp hastalığı açısından uyanık olunması gerektiği vurgulanmaktadır. Hastalarımızın %4,9'unda (n=4) HSP belirlenmiştir. Eşlik eden vaskülitlere bakıldığında HSP en sık eşlik eden hastalık olarak bilinmektedir. Literatürde sıklığı yaklaşık %5 civarında bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. AAA hastalarında bazen HSP vaskülitini ilk bulgu olabilir dolayısıyla ile HSP tanısı alan hastalar eğer AAA hastalığı için epidemik bölgelerden geliyor ise AAA açısından taranmalıdır. Diğer sık görülen vaskült olan PAN ise hastalarımızda rastlanmadı. Ailevi Akdeniz Ateşinin en önemli ve ölümcül olabilen komplikasyonu amiloidoz gelişmesidir. Güncel yayınlarda amiloidoz sıklığı %11-13 olarak verilmektedir⁽¹⁶⁾. Yaptığımız çalışmada, 5 hastada (%6,2) amiloidoz belirledik ve bu veriyi her ne kadar hasta sayısı kısıtlı da olsa literatür ile uyumlu olarak anlamlı bulduk.

Her ne kadar mutasyon analizleri üzerine çalışmalar devam etse de hastaların 1/5'inde mutasyon saptanamamaktadır. En sık görülen 4 mutasyon (M694V, M680I, V726I, M694I) 10. ekzon üzerinde bulunurken, buna ek olarak diğer bir sık görülen mutasyon E148Q ise 2. ekzonda bulunmaktadır. Bu beş mutasyon AAA hastalarının büyük bir kısmından sorumlu tutulmaktadır^(17,18). Hastalarımızda da literatür ile uyumlu olarak en sık M694V ve E148Q mutasyonu saptandı. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olması nedeniyle akraba evliliği homozigot mutasyon ve birleşik heterozigot mutasyon gelişimini arttıracığı düşünülmektedir. Akraba evliliği olan hastaların %41,2'sinin ailesinde AAA hastası vardı. Bu da tüm genetik hastalıklar da olduğu gibi ülkemizde akraba evliliğinin fazla olması nedeni ile hasta sayısının artmasına neden olmaktadır.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında en sık görülen mutasyonun M694V olduğu bilinmektedir⁽¹⁸⁾. Bu mutasyon ile hastalığın ağırlığı ve amiloidoz gelişme riski çeşitli yayınlarda ilişkilendirilmiştir⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda, M694V homozigot olarak belirlenen hastaların hastalık ağırlığı açısından anlamlı farklılık saptanamamasına karşın, %80'inin orta-ağır ağırlıkta olduğu görülmekteydi. Aynı zamanda tüm amiloidoz hastalarının da homozigot M694V mutasyonu taşıması literatür ile uyumlu bulundu. Artrit görülme ve skrotal tutulum oranı da diğer mutasyonlara göre

anlamlı olarak yüksekti. M694V dışındaki homozigot mutasyonlar ve birleşik heterozigotlara bakıldığında semptomlar açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ağır hastalık grubunda yalnızca bir hastada E148Q/P369S mutasyonu belirlendi. Tchernitchko ve ark.⁽¹⁹⁾ E148Q mutasyonunun tek başına hastalık oluşturmadığı ek bir mutasyon gerektiğini düşünürken bazı çalışmalarda ise hastalığın patofizyolojisinde rol aldığını belirtmektedir^(19,20). Çalışmamızda, E148Q mutasyonunu tek başına taşıyan hastalarımızda klinik olarak AAA oluşturduğu görülmüştür. Dolayısıyla ile E148Q mutasyonunun tek başına hastalık oluşturmadığı kanısı çalışmamızla örtüşmemektedir.

Hastalarımızın ikisinde R202Q mutasyonu homozigot olarak saptandı. İki hastanın kardeş olduğu ve akraba evliliği olduğu öğrenildi. Aldea ve ark.⁽²¹⁾ tarafından yapılan çalışmada, R202Q mutasyonunu İspanyollar da AAA kliniği oluşturmadığını saptamış. Giaglis ve ark.⁽²²⁾ ise AAA hastalarında R202Q homozigot mutasyon oranını % 9,2 olarak saptamış. Yaptığımız çalışmada oran %2,4 olarak görülmektedir. Çalışmalarda dikkat çeken R202Q mutasyonunun tek başına heterozigot ise sorun oluşturmadığı fakat homozigot ya da birleşik heterozigot olması halinde hastalık oluşturabileceği görülmektedir⁽²³⁾.

Çalışmamızın geriye dönük olması, hasta sayısının ve bakılan mutasyon sayısının kısıtlı olması en önemli kısıtlılıklarıydı. Buna rağmen tüm bu sonuçlar ve literatür bilgileri değerlendirildiğinde mutasyon analizi AAA hastalarında tanıyı destekleyici ve tamamlayıcı konumdadır. Hekimin mutasyon ile hastanın klinik özelliklerini karşılaştırarak tedaviye ve takibe karar vermesi gerekir. M694V mutasyon taşıyan hastalarında amiloidoz gelişebileceği ve tedavilerinin düzenli olarak almaları gerektiği konusunda uyanık olmalıdır.

Sonuç olarak, günümüzde mutasyon analizi tanıyı desteklemek amacı ile kullanılmaya devam etmektedir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda da M694V homozigot hastalarda artrit ve ağır hastalık görülme sıklığının daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. İleride yapılacak geniş serili çalışmalar ile mutasyonların AAA hastalarının fenotipik özelliklere olan etkisini aydınlatacağına düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;84:1-11. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000152370.84628.0c>
2. Ritis K, Giaglis S, Spathari N, Micheli A, Zonios D, et al. Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in MEFV, the gene responsible for familial Mediterranean fever, in a cohort of Greek patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63:438-43. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.009258>
3. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90:797-807. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80539-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80539-5)
4. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics*. 1997;17:25-31. <https://doi.org/10.1038/ng0997-25>
5. Chen X, Fischel-Ghodsian N, Cercek A, Hamon M, Ogur G, et al. Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever (FMF). *Human Mutation*. 1998;11:456-60. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1998\)11:6<456::AID-HUMU6>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:6<456::AID-HUMU6>3.0.CO;2-G)
6. Bakaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2003;18:853-9. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1185-2>
7. Akpolat T, Ozkaya O, Ozen S. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene*. 2012;492:285-9. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.10.012>
8. Pras E, Livneh A, Balow JE, Jr., Pras E, Kastner DL, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American Journal of Medical Genetics*. 1998;75:216-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980113\)75:2<216::AID-AJMG20>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980113)75:2<216::AID-AJMG20>3.0.CO;2-R)
9. Ozen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:253. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00253>
10. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *American Journal of Medical Genetics*. 1995;55:311-4. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320550313>
11. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, Tumer N, Akar N, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2000;39:67-72. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.1.67>
12. Kisacik B, Karabicak I, Erol MF, Ozer S, Pehlivan Y, et al. Is familial Mediterranean fever (FMF) common in patients with negative appendectomy? *Modern Rheumatology*. 2013;23:330-3. <https://doi.org/10.3109/s10165-012-0688-8>
13. Kasifoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2009;48:523-6. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1602>
14. Ordu S, Kaya A, Aydın M, Dindar G, Özhan H, et al. Akut Koroner Sendrom ile Prezente Olan Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Olgusu.
15. Bayram C, Demircin G, Erdogan O, Bulbul M, Caltik A, et al. Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schonlein purpura. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 2011;100:745-9. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02143.x>
16. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53:741-5. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket400>
17. Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, Ozkaya O, Kasapcopur O, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2015;33:S152-5.
18. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatology International*. 2018;38:67-74. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3796-0>
19. Tchernitchko D, Legendre M, Delahaye A, Cazeneuve C, Niel F, et al. Clinical evaluation of a reverse hybridization assay for the molecular detection of twelve MEFV gene mutations. *Clinical Chemistry*. 2003;49:1942-5. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.021212>
20. Ozen S, Besbas N, Bakaloglu A, Yilmaz E. Pyrin Q148 mutation and familial Mediterranean fever. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2002;95:332-3. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.5.332>
21. Aldea A, Calafell F, Arostegui JI, Lao O, Rius J, et al. The west side story: MEFV haplotype in Spanish FMF patients and controls, and evidence of high LD and a recombination "hot-spot" at the MEFV locus. *Human Mutation*. 2004;23:399. <https://doi.org/10.1002/humu.9229>
22. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doulas M, Tsironidou V, et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clinical Genetics*. 2007;71:458-67. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00789.x>
23. Yilmaz E, Dincel N, Sozeri B, Ozdemir K, Bulut IK, et al. Familial Mediterranean fever in children from the Aegean region of Turkey: gene mutation frequencies and phenotype-genotype correlation. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2015;45:1198-206. <https://doi.org/10.3906/sag-1402-1>