

## AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI OLGULARIMIZ\*

Gülay Çiler ERDAĞ,<sup>1</sup> Yasemin AKIN,<sup>1</sup> Turgut AĞZIKURU,<sup>1</sup> Recep YAVER,<sup>1</sup>  
Semiramis SADIKOĞLU,<sup>1</sup> Ayça VİTRİNEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Çocuk Hastalıkları Kliniği;  
<sup>2</sup>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Klinik olarak Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı alıp genetik analizi yapılmış olan olgularımızın genetik mutasyon tiplerinin, klinik ağırlık skorlaması ile mutasyon analizi arasındaki ilişkinin araştırılması ve farklı bölgelerden başvuran hastaların bölgelere göre dağılımının incelenmesi planlandı. 2004-2008 yılları arasında kliniğimize non-spesifik semptomlarla başvurup AAA tanısı alan ve genetik analizi yapılan 37 pediatrik hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak gözden geçirildi. Hastaların yaş ortalaması  $10,35\pm 3,4$  yıl bulundu. En sık başvuru nedeni karın ağrısı (%100) ve ateşi (%89). Genetik inceleme sonuçları değerlendirildiğinde en sık rastlanılan mutasyonlar; M694V (%50), E148Q (%13,8), M680I (%11,1) ve V726A (%2,72) olarak saptandı. Mutasyon analizleri ile hastalığın ağırlık skoru arasındaki ilişkiye bakıldığında, en yüksek skorların M694V homozigot (8,25), M694V/N heterozigot (6,6) ve M694V-M680I heterozigot (5,6) mutasyonlu olgulara ait olduğu görüldü. En yüksek ağırlık skorunun M694V homozigot mutasyonlu olgularımıza ve en düşük ağırlık skorunun da V726A mutasyonunu tek allelde taşıyan olgularımıza ait olduğu saptandı. Ülkemiz gibi AAA insidansının yüksek olduğu ülkelerde, klinik bulguların şüpheli olduğu durumlarda genetik analiz destekleyicidir. Toplumumuzda sıklıkla gözlenen MEFV geni mutasyonlarının belirlenmesi ve klinik ve demografik bulgularla ilişkilerinin saptanması, AAA'lı hastaların tanı ve izleminde yardımcı olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Ailevi Akdeniz ateşi; çocuk; DNA mutasyon analizi; genotip.

### CASES WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

*We planned to investigate the types of genetic mutations, the relationship between mutation analysis and disease severity score and the regional distribution of our patients who were clinically diagnosed as familial Mediterranean fever (FMF), who were genetically analyzed. Thirty-seven patients admitted to our department with various non-specific symptoms and diagnosed as FMF between 2004-2008 were included in this study. The medical records of the patients were evaluated retrospectively. The mean age of the patients was  $10.35\pm 3.4$  years. The most common complaints were abdominal pain (100%) and fever (89%). The results of the genetic analysis revealed that M694V (50%), E148Q (13.8%), M680I (11.1%) and V726A (2.72%) were the most common mutations. Regarding the relationship between the disease severity score and the mutational analysis, the highest scores were those of M694V homozygote (8.25), M694V/N heterozygote (6.6) and M694V-M680I heterozygote (5.6) mutations. Although the clinical features do not support an exact diagnosis, in any case of suspicion, FMF should be genetically analyzed particularly in a country with high incidence of FMF like in Turkey. MEFV gene mutations are frequently seen in our society and discovering their relations with clinical and demographic findings will help in the diagnosis and tracking of the patients with FMF.*

**Key Words:** Familial Mediterranean fever; child; DNA mutational analysis; genotype.

\*Bu çalışma 3. Euro paediatrics Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur (14-17 Haziran 2008, İstanbul).

Başvuru tarihi: 4.5.2008 Kabul tarihi: 14.7.2008

İletişim: Dr. Gülay Çiler Erdağ, Atatürk Cad., Çam Sok., No: 2/11, Maltepe, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 / 2530 e-posta: erdag@ttmail.com

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan karın ağrısı, ateş, eklem ağrıları ve ciltte döküntü şikayetleri ile karsımıza çıkan; özellikle Yahudi, Ermeni, Türk ve Arap toplumlarında sık görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Ülkemizden yayınlanan birçok çalışmada Türklerde en sık M694V mutasyonunun görüldüğü ve taşıyıcılık oranının da %2'lere kadar çıkabildiği gösterilmiştir.<sup>[1-4]</sup>

Hastalık klinik olarak çok farklı tablolarda görülebilmektedir. Belirgin patognomonik belirtiler bulunmadığı, biyokimyasal veya başka yöntemlerle yapılan testler de kesin tanı koydurucu olmadığı için tanısı oldukça zordur.<sup>[1]</sup> Tanı için değişik ölçütler geliştirilmiş olup bunlar içinde en sık kullanılan Tel-Hashomer ölçütleridir.<sup>[4-6]</sup>

1997 yılında, hastalıktan sorumlu tutulan MEFV geni, kromozom 16p13.3'da haritalanmış ve bu tarihten itibaren on eksondan oluşan bu gende hastalıkla ilgili mutasyonlar tanımlanmaya başlanmıştır.<sup>[7-10]</sup> Bugüne kadar literatürde 100'den fazla mutasyon tanımlanmış, mutasyonların sayısı ve çeşidinin toplumlar arasında değişiklik gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[11-13]</sup> AAA'nın değişik etnik kökenli hastalarda farklı klinik bulgularla seyretmesinin bu genetik farklılığa bağlı olabileceği düşünülmüş ve yapılan çok sayıda çalışmada genetik mutasyonların hastalığın seyri üzerine etkisi araştırılmıştır.<sup>[14-20]</sup>

MEFV geninin belirlenmesi ve mutasyonların tanımlanması AAA'nın tanısı için moleküler genetik çalışmalara olanak sağlamıştır. Gerçekleştirilen tanı testleri non-invaziv olup klinik sendrom öncesinde hastaların tanısını sağlamada önemli rol oynamaktadır. Moleküler genetik testler AAA hastası olduğu daha önceden bilinen hastaların risk taşıyan kardeşlerinin belirlenmesi ve kolşisin tedavisine zamanında başlanması bakımından da önem taşımaktadır.

Bu çalışma, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Çocuk Kliniği'nde bulunan, ancak özellikle Doğu Anadolu ve Karadeniz bölgesinden yoğun göç alan bir bölgede yerleşimli hastanemizde, klinik olarak AAA tanısı almış olan 37 hastamızın genetik mutasyonlarının araştırılması ve bu mutasyonların hastalığın klinik seyri üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla planlandı.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma grubumuzu 2004-2008 yılları arasında, tekrarlayan ateş ve karın ağrısı şikayetleri ile klinik ve polikliniklerimize başvurup, Tel-Hashomer ölçütlerine göre AAA tanısı alan ve genetik analizleri yaptırılmış olan 37 olgu oluşturdu.

Hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi ve hastalar cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı, tanı yaşı, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, erizipel benzeri eritem, öykülerinde apendektomi ya da akut romatizmal ateş (ARA) tanısı varlığı, hastalık ağırlık skoru, amiloidoz gelişimi, ailede AAA ve amiloidoz hikayesi ve ailenin köken aldığı bölge ve kolşisin yan etkileri açısından değerlendirildi. Elde edilen bilgiler, düzenlenen çalışma formlarına kaydedildi.

Olguların mutasyon analizi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Moleküler Onkoloji ve Hematopatoloji Araştırma Merkezi'nde Strip Assay yöntemiyle yapıldı. MEFV geni ile ilişkili 12 mutasyonun taranması için, ters hibridizasyon yöntemini temel alan FMF Strip Assay kiti (VennaLab Labordiagnostika, Viyana, Avusturya) kullanıldı.

Hastalık ağırlık skorlaması bulguların daha erken başlaması, eklem tutulumunun sıklığı ve ciddiyeti, erizipel benzeri eritem varlığı ve semptomların kontrol altına alınması için gerekli kolşisin dozu ve amiloidoz varlığı olarak tanımlanan aşağıdaki ölçütlere göre hesaplandı.<sup>[19,21]</sup>

### Hastalık Ağırlık Skorlaması

#### 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
- 1 mg/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 ağırlıkta hastalık: 6-10 puan  
Ağır hastalık: 10 puan üstü

**BULGULAR**

Ocak 2004-Ocak 2008 tarihleri arasında kliniğimize başvurup AAA tanısı alan 19'u kız (%51,4) ve 18'i erkek (%48,6) olmak üzere toplam 37 olgu çalışmamıza dahil edildi.

Hastalarımızın çalışma anındaki yaş ortalaması 10,35±3,4 yıl (dağılım 5-18 yaş) iken, klinik bulgularının başladığı ortalama yaş 6,74±2,6 (dağılım 2-13 yaş) olarak saptandı. Ortalama tanı alma yaşı ise 8,45±2,27 yıl (dağılım 4-14 yaş) idi.

Hastaların aile öyküleri gözden geçirildiğinde 13 (%35,1) hastanın anne babası arasında akrabalık bulunduğu görüldü. Sadece üç (%8) ailede tanı almış AAA'lı birey öyküsü olduğu belirtilirken, öykü derinleştirilip benzer şikayetler ve böbrek yetmezliği varlığı sorgulandığında dokuz ailenin daha benzer öykü verdiği gözlemlendi.

Hastalarımız klinik özelliklerine göre değerlendirildiğinde, karın ağrısının en sık başvuru şikayeti olduğu görüldü. Olguların tamamında (%100) karın ağrısı mevcut iken, bunu ateş (%89), eklem ağrısı (%48) ve göğüs ağrısı (%35) izlemekte idi (Tablo I).

Olguların öz geçmişlerinde, 7'sinin (%19) akut apandisit ön tanısı ile bir sağlık kuruluşunda izlendiği ve üç (%8) olguya apendektomi uygulandığı öğrenildi. Ayrıca 3 (%8) olguya da AAA tanısı öncesinde, farklı merkezlerde ARA tanısı konulduğu ve penisilin profilaksisi başlandığı saptandı.

Tanı öncesindeki ortalama semptom süresi iki yıl

(dağılım 4 ay- 10 yıl) olarak saptanan olguların 3'ünde (%8) tanı anında proteinüri ve amiloidoz mevcuttu.

Her olgu için 'Hastalık Ağırlık Skoru' hesaplandı. Ortalama ağırlık skoru 5,9 (dağılım 4-14) olarak bulundu. On dokuz (%51,4) olgunun hafif, 12 (%32,4) olgunun orta ve 6 (%16,2) olgunun da ağır hastalık grubunda olduğu görüldü (Tablo II). Olguların toplamda %83,8 gibi büyük kısmının hafif ve orta grupta olması, ayrıca hepatosplenomegali saptanan 3 olgunun hepsinin ağırlık skorunun 10'un üstünde olması dikkat çekici bulundu.

Hastaların genetik inceleme sonuçları değerlendirildiğinde; en sık M694V/M694V mutasyonu 11 olguda (%29,7) görülürken, M694V/M680I bileşik heterozigot mutasyonu 8 olguda (%21,6) ve sırasıyla M694V/N heterozigot mutasyonu 6 (%16,2), E148Q/N heterozigot mutasyonu 6 (%16,2), E148Q homozigot mutasyonu 2 (%5,4), V726A/N heterozigot mutasyonu 2 (%5,4), M680I/N heterozigot mutasyonu 1 (%2,7) ve M680I/V726A heterozigot mutasyonu 1 (%2,7) olguda saptandı (Tablo III).

**Tablo I.** Hastalarımızın klinik bulgu sıklıkları

Klinik bulgular	Sayı	Yüzde
Karın ağrısı	37	100
Ateş	33	89
Eklem ağrısı	18	48
Göğüs ağrısı	13	35
Artrit	6	16
Erizipel benzeri eritem	4	11
Apendektomi öyküsü	3	8
ARA tanısı öyküsü	3	8
Hepatomegali	3	8
Splenomegali	3	8

**Tablo II.** Hastaların ağırlık skorlamasına göre dağılımı

Hastalık ağırlık skorlaması	Sayı	Yüzde
Hafif hastalık	19	51,4
Orta ağırlıkta hastalık	12	32,4
Ağır hastalık	6	16,2

**Tablo III.** Mutasyonlarına göre genotip dağılımları

Mutasyon	Sayı	Yüzde
M694V / M694V	11	29,7
M694V / M680I	8	21,6
M694V / N	6	16,2
E148Q / N	6	16,2
E148Q / E148Q	2	5,4
V726A / N	2	5,4
M680I / N	1	2,7
M680I / V726A	1	2,7

Mutasyonların allel frekansları değerlendirildiğinde; M694V mutasyonu toplam 72 allelin 36'sında (%50), E148Q mutasyonu 10'unda (%13,8), M680I mutasyonu 8'inde (%11,1) ve V726A mutasyonu da 3'ünde (%2,72) izlendi.

Mutasyon analizlerine göre ağırlık skoru ortalamalarına bakıldığında, M694V homozigot mutasyonlu olguların ortalama ağırlık skorunun 8,25 (dağılım 4-14); M694V/N heterozigot mutasyonlu olguların ortalama ağırlık skorunu 6,6 (dağılım 4-7); M694V-M680I heterozigot mutasyonlu olguların ortalama ağırlık skorunun 5,6 (dağılım 4-8); E148Q/N heterozigot mutasyonlu olguların ortalama ağırlık skorunun 5,1 (dağılım 4-7); V726A/N heterozigot mutasyonlu olguların ortalama ağırlık skorunun 4,5 (dağılım 4-5) ve E148Q homozigot mutasyonlu tek olgunun ağırlık skorunun da 5 olduğu görüldü. Grupların ağırlık skorları ANOVA Testi ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulun-

**Tablo IV.** Mutasyon tiplerine göre hastalık ağırlık skorları

Mutasyon tipi	Ağırlık skoru ortalaması	Ağırlık skoru alt-üst değerleri
M694V / M694V	8,25	4-14
M694V / M680I	5,6	4-8
M694V / N	6,6	4-7
E148Q / N	5,1	4-7
E148Q / E148Q	5	5
V726A / N	4,5	4-5
M680I / N	4	4
M680I / V726A	4	4

madı ( $p=0,049$ ). Ancak, en yüksek ağırlık skorunun M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyan olgularımıza ve en düşük ağırlık skorunun da V726A mutasyonunu tek allelde taşıyan olgularımıza ait olduğu saptandı (Tablo IV).

Hastalarımızın bölgelere dağılımı incelendiğinde, en çok hastamızın (13 olgu-%35,1) Karadeniz bölgesinden geldiği görüldü. Bunu Doğu Anadolu Bölgesinden gelen 10 (%27) olgu, İç Anadolu Bölgesinden gelen 9 (%24,3) olgu, Güney Doğu Anadolu Bölgesinden gelen 3 (%8,1) olgu ve Marmara Bölgesinden gelen 2 (%5,4) olgu izlemekte idi.

Tüm olgular kolşisinin en sık yan etkileri olarak bilinen saç dökülmesi, ishal ve lökopeni açısından gözden geçirildi ve sadece 2 (%5,4) olguda saç dökülmesi olduğu tespit edildi; diğer yan etkilere rastlanmadı.

## TARTIŞMA

AAA Yahudi, Ermeni, Arap ve Türklerden oluşan dört etnik nüfusta özellikle sık rastlanan, prevalansı yüksek, otozomal resesif geçişli, klinikte tanısı çoğu zaman güçlkle konan sistemik enflamatuvar bir hastalık tablosudur.<sup>[1,5,6,11]</sup> AAA erişkinlerde görülebilse de, esas olarak genellikle 5-15 yaşları arasında semptom veren bir çocukluk çağı hastalığıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda yenidoğan döneminden itibaren çeşitli bulgulara rastlanabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda şikayetlerin başladığı en düşük yaş 18 ay ve şikayetin başlaması ile tanı arasındaki süre de yaklaşık iki yıl olarak saptandı.

Ateşle birlikte tekrarlayıcı karın ağrıları en sık semptomlardan biridir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, başvuru şikayetleri arasında ilk sırada %95 gibi bir sıklıkla karın ağrısının görüldüğü bildirilmektedir.<sup>[1,2]</sup> Türk AAA çalışma grubunun sonuçlarında en sık şikayetlerin karın ağrısı ve ateş olduğu belirtilmiş, karın ağrısı sıklığı %93,7 ve ateş sıklığı da %92,5 olarak bildirilmiştir.<sup>[2]</sup> Bizim çalışma grubumuzda da benzer şekilde en sık başvuru şikayetleri karın ağrısı (%100) ve ateş (%89) olarak saptanmıştır.

AAA'da eklem ağrısı sıklığına dair verilere bakıldığında %61 ve %80 gibi yüksek rakamlar görü-

lebilmekle birlikte, Koné ve ark.nın<sup>[22]</sup> çalışmasındaki %34, Rawashdeh ve Majeed'in<sup>[23]</sup> çalışmasındaki %37, Örün ve Yalçinkaya'nın<sup>[1]</sup> çalışmasındaki %46 ve Türk AAA çalışma grubunun bildirisindeki<sup>[2]</sup> %51,7'lik oranlar çalışmamızdaki oranla (%48) uyumlu bulundu.

Çalışma grubumuzda AAA tanısı öncesinde ARA tanısı alan hasta sayısı 3 (%8) olup, bu oran da Türk AAA çalışma grubunun,<sup>[2]</sup> %5'lik oranıyla uyumlu olarak değerlendirildi.

Klinik tanısı zor olan AAA hastalığının moleküler tanı yöntemleri kullanılarak aydınlatılması yönünde son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olup, yapılan çalışmalarda Türk toplumunda en sık mutasyon oranının M694V genine ait olduğu saptanmıştır. Ülkemizde AAA çalışma grubu tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada 2838 hasta değerlendirilmiş; gen mutasyon analizi yapılan 2180 hastanın 1090'ında (%51,4) M694V mutasyonu saptanmıştır.<sup>[2]</sup> M680I mutasyonu 313 (%14,4) hastada, V726A ise 188 (%8,6) hastada bulunmuştur. Yalçinkaya ve ark.,<sup>[24]</sup> çalışmalarında, en sık olarak (%67,2) M694V genine ait mutasyon saptadıklarını açıklamışlardır. Diğerleri sırasıyla V726A %15,5, M680I %12, M694I %5,1 olarak bulunmuştur. Topaloğlu ve ark.nın<sup>[25]</sup> çalışmasında ise M694V mutasyonu %51,5, M680I mutasyonu %9,2, E148Q mutasyonu %3,6, V726A mutasyonu %2,9 ve M694I mutasyonu ise %0,4 oranında bulunmuştur. Bizim grubumuzda da mutasyonların allel frekansları değerlendirildiğinde, M694V mutasyonu toplam 72 allelin 36'sında (%50) ve M680I mutasyonu 8'inde (%11,1) görülmüş ve bulgularımız ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Ancak E148Q mutasyonu 10 (%13,8) olgu diğer gruplara göre daha yüksek ve V726A mutasyonu da 2 (%2,72) olgu ile daha düşük olarak izlenmiştir. Bu sonuçlar, ülkemizde M694V mutasyonunun en sık gözlenen mutasyon olmasına rağmen diğerlerinin de gözlenebileceğini, yani genetik heterojenite varlığını düşündürmektedir.

Literatürde genetik mutasyonların klinik seyir üzerindeki etkilerini değerlendiren pek çok çalışma vardır. İsrail'de, Fransa'da, Kuzey Afrika Yahudisi ve Arap kökenli hastalarda, Kaliforniya'da

yaşayan Ermenilerle yapılan çalışmalarda M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyan hastalarda, bu mutasyonu taşımayan hastalara göre hastalığın daha ağır seyrettiğini ve amiloidoz gelişim riskinin de daha fazla olduğunu ortaya koyan sonuçlar alınmıştır.<sup>[14-16]</sup> Benzer şekilde daha sonra yapılan birçok araştırmada da M694V mutasyonunun hastalığın daha erken başlaması, daha ağır seyretmesi, artrit ve erizipel benzeri eritem görülme oranının daha fazla olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[26,27]</sup> Ancak ülkemizde Yalçinkaya ve ark.nın<sup>[19]</sup> yapmış oldukları bir çalışmada, M694V mutasyonunun bir veya iki allelde taşınmasının hastalığın ağır seyretmesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bizim hasta grubumuzda ise M694V mutasyonunu tek allelinde veya her iki allelinde birden taşıyan hastalarda hastalık ağırlık skorunun, mutasyonu taşımayan bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Amiloidoz gelişiminde mutasyon tipinin rolü tartışmalıdır. Delibaş ve ark.nın<sup>[28]</sup> yaptıkları çalışmada, 50 AAA'li olgu arasında M694V/M694V mutasyonu olanlarda amiloidoz gelişme riskinin belirgin arttığı gösterilmiştir. Ancak Yalçinkaya ve ark.,<sup>[19]</sup> çalışmalarında homozigot gen mutasyonunun amiloidoz gelişme riskini arttırmadığını ifade etmişlerdir. Bizim olgularımız içinde amiloidoz saptadığımız üç olgumuzun da M694V/M694V homozigot gen mutasyonu taşıdıkları saptanmıştır.

AAA gelişiminde rolü olan ancak daha hafif klinik tabloya yol açan E148Q mutasyonunun ülkemizde daha az sıklıkta görüldüğü bilinmektedir. Yalçinkaya ve ark.<sup>[24]</sup> 83 olguluk çalışma gruplarında, sadece tek bir olguda E148Q gen mutasyonu saptadıklarını açıklamışlardır. Bizim olgularımız arasında da sadece tek bir olguda E148Q mutasyonunu tespit edilmiştir. Bu durum daha önce yapılan çalışmalara paralel olarak değerlendirilmiştir.

Günümüzde AAA hastalarının tedavisinde ataklarının azalmasını sağlayan ve daha da önemlisi tüm hastalarda amiloid gelişimini önleyen kolşisin uygulanmaktadır. Amiloid gelişimini engelleyen en düşük etkin dozun 1 mg/g olduğu bildirilmektedir. Düzenli kolşisin kullanımının AAA hastalarının büyük çoğunluğunda atakların süre-

si, şiddeti ve sıklığını azalttığı ve amiloid gelişimini önlediği gösterilmiştir.<sup>[1,29]</sup> Bizim çalışmamızda tanı alan tüm olgularımıza kolşisin tedavisi başlanmıştır.

Sonuç olarak, AAA tanısı ön planda klinik olarak konulan ancak şüpheli durumlarda genetik olarak desteklenmesi gereken bir hastalıktır. M694V mutasyonu varlığının daha fazla oranda artrit ve erizipel benzeri eritem gelişimi, hastalığın daha erken yaşta başlaması ve daha ağır seyretmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bizim küçük grubumuz üzerinden elde ettiğimiz veriler de bu bulguları destekler yöndedir. Ülkemizde AAA prevalansının 1/1000 ve taşıyıcılık oranının da 1/5 olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte net bir değer bilinmemektedir. Ancak, Akdeniz ülkeleri içinde yer alan ve akraba evliliklerinin yoğun olarak yaşandığı ülkemizde AAA'lı hasta sayısının bilinenden fazla olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden bu çalışma ile, karın ağrısı ve ateş gibi nonspesifik bulgularla başvurulduğunda, tanısı güçlkle konan bu hastalığın tanısında daha şüpheli bir yaklaşım içinde olmanın ve şüpheli durumlarda tanıyı genetik olarak desteklemenin önemi vurgulanmak istendi.

#### KAYNAKLAR

- Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında ailevi Akdeniz ateşi hastalığı ve amiloidoz. *Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003;12(1):1-7.
- Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever in Turkey; Results of a Nationwide Multi-center Study. *Medicine* 2005;84(1):1-11.
- Düzova A, Özen S. Ailevi Akdeniz ateşinin kliniği ve tanısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):12-20.
- Özçakar ZB, Yalçınkaya F. Çocukluk çağında ailevi Akdeniz ateşi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):46-50.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1879-85.
- 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. *Am J Med Genet* 1995;55(3):311-4.
- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17(1):25-31.
- Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene--cloned at last. *N Engl J Med* 1997;337(21):1548-9.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351(9103):659-64.
- Tunca M. Ailevi Akdeniz ateşinin tarihçesi Dünya'da ve Türkiye'de ailevi Akdeniz ateşi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):4-8.
- Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18(9):853-9.
- Güran Ş, Gök F, Erdem H, Erdil A, Yakıccı C, Dursun A, ve ark. Ailesel Akdeniz Ateşi-"Familial Mediterranean Fever-FMF" düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları. *Moleküler Tanı Dergisi* 2003;1:42-44.
- Erken E. Ailevi Akdeniz ateşinin genetiği ve patogenezini. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):9-11.
- Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chetrit E, Cattani D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 1998;6(1):95-7.
- Pras E, Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Migdal A, Padeh S, et al. Genotype-phenotype correlation in familial mediterranean fever (a preliminary report). In: Sohar E, Gafni J, Pras M, editors. *Familial Mediterranean Fever*. Tel Aviv: Freund Publishing House; 1997. p. 260-4.
- Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999;103(5):e70.
- Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999;7(3):287-92.
- Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2000;27(7):1703-7.
- Yalçınkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin 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(1):67-72.
- Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25(4):255-9.

21. 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(2):216-9.
22. Koné Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(11):1275-9.
23. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996;155(7):540-4.
24. Yalçinkaya E, Güran Ş, Nas B, Dursun A, İmirzalıoğlu N. Ailesel Akdeniz ateşi ön tanısı alan olgularda MEFV gen analiz sonuçlarının önemi. *Er-ciyes Tıp Dergisi* 2006;1:19-24.
25. Topaloglu R, Ozaltın F, Yılmaz E, Ozen S, Balci B, Besbas N, et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):750-2.
26. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P, 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(1):88-97.
27. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003;30(1):185-90.
28. Delibaş A, Oner A, Balci B, Demircin G, Bulbul M, Bek K, et al. Genetic risk factors of amyloidogenesis in familial Mediterranean fever. *Am J Nephrol* 2005;25(5):434-40.
29. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314(16):1001-5.