



Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Klinik, Laboratuvar Bulguları, Hastalık Ağırılık Skorları ve Gen Mutasyonları Arasındaki İlişki

Relationship Among Clinical, Laboratory Findings, Disease Severity Scores and Genetic Mutations in Patient with Familial Mediterranean Fever

© Selda Yavuz, © Nilgün Selçuk Duru*, © Murat Eleveli*

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), kendi kendini sınırlayan ateşin eşlik ettiği seröz membranların iltihabına bağlı ataklarla seyreden bir otoenflamatuvar hastalıktır. Çalışmamızda AAA tanılı hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular ile gen mutasyonları ve hastalık ağırlık skorları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamızda 27'si kız, 27'si erkek toplam 54 hastanın bölgesel dağılımları, klinik, laboratuvar bulguları ve taşıdıkları MEFV gen mutasyonları incelendi. Ağırılık skorlamasına ve gen mutasyonlarına göre oluşturulan gruplarda klinik/laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 10,50±3,66 yıl olarak belirlendi. En sık görülen yakınmalar karın ağrısı, ateş ve eklem ağrısı idi. M694V mutasyonu (%54,6) en sık görülen mutasyon olup bunu E148Q (%11,1) izlemekteydi. Hastalık ağırlık skoru M694V homozigot hastalarda diğer hastalara göre daha yüksekti. Ağırılık skoruna göre orta-ağır hastalık grubunda hafif hastalık grubundan anlamlı daha yüksek artrit, eritem ve miyalji görüldü. Atak sırasındaki sedimentasyon hızı orta-ağır hastalık grubunda daha yüksek bulundu. Hastalarımızın en sık Doğu Anadolu Bölgesi kökenli olduğu belirlendi.

Sonuç: AAA'lı hastalarda M694V homozigotluğu daha ciddi hastalık seyri ile birliktedir. Atak sırası sedimentasyon hızı yüksek olan hastalarda hastalık ağır seyredebilir.

Anahtar Sözcükler: Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV gen mutasyonu, hastalık ağırlık skoru

Abstract

Aim: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an auto inflammatory disease characterized by recurrent attacks of fever and inflammation of serosal tissues. In this study, we aimed to investigate the relationship of clinical and laboratory findings with genetic mutations and disease severity scores in children diagnosed with FMF.

Methods: Fifty-four patients (27 girls and 27 boys) were enrolled in this study. The subjects were divided into groups according to disease severity score and gene mutations. Regional distributions, clinical and laboratory findings and MEFV mutations were evaluated. Clinical and laboratory findings were compared between the groups.

Results: The mean age of the patients was 10.50±3.66 years. The most frequent complaints were fever, abdominal pain and arthralgia. The most frequent mutation was M694V (54.6%), followed by E148Q mutation (11.1%). The disease severity score in patients with M694V homozygous was higher than in other patients. Arthritis, erythema and myalgia were found to be higher in moderate-severe disease group than in mild disease group. Erythrocyte sedimentation rate during attacks were found to be higher in moderate-severe disease group. The patients were mostly from Eastern Anatolia region.

Conclusion: Homozygous M694V mutation is associated with a more severe clinical course. The disease may be severe in patients with high sedimentation rate during attacks.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, MEFV gene mutations, disease severity score

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayıcı, otozomal resesif geçişli bir enflamatuvar hastalık olup, ateşin eşlik ettiği akut, kısa süreli atak şeklindeki çeşitli serözit formlarıyla karakterizedir (1). AAA Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi Akdeniz ve Orta Doğu kökenli toplulukları etkileyen bir hastalıktır (1,2).

Hastalık klinik olarak farklı şekillerde görülebileceğinden patognomonik klinik ve laboratuvar bulguların yokluğunda tanı oldukça zorlaşır. 1997 yılında; hastalıktan sorumlu olan genin saptanması ile birlikte; gen mutasyon analizi incelemeleri şüpheli olgularda yardımcı tanı yöntemi olarak gündeme gelmiştir (1). AAA geni (*MEFV*) 16. kromozomun kısa kolunda olup pyrin proteinini kodlar (1,2). Hastaların %85'inde sadece beş mutasyon görülmesine rağmen Infervers Web sitesinin en son verilerine göre 317 mutasyon tespit edilmiştir (3). En sık görülenler 10. eksondaki M694V, M680I, M694I ve V726A mutasyonlarıdır ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili oldukları düşünülmektedir (4). Bazı mutasyonların AAA ile birlikteliği gösterilememiştir (4,5). 2012 yılında bir grup klinik ve moleküler araştırmacı gerekli durumlarda istenecek *MEFV* mutasyonları için ortak bir konsensüs kararı aldılar (5). Bu konsensüsle dokuzu iyi bilinen patojenik varyant M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, ve T267I, beşi önemi tam bilinmeyen (E148Q, K695R, P369S, F479L ve I591T) toplam 14 *MEFV* mutasyonunun test edilmesi önerildi (5). Genetik mutasyonların saptanmasından sonra yapılan çalışmalarda; hastalığın seyri üzerine etkileri ve genotip/fenotip ilişkileri araştırılmaktadır (2,4,6).

Çalışmamızda AAA'lı hastaların klinik, laboratuvar bulguları, mutasyon analizleri ve bölgesel dağılımları incelenmiş olup bu parametrelerin hastalığın ağırlık skoru ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Yöntemler

Çalışma hastanemiz çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde izlenmekte olan Tell Hashomer Kriterleri'ne (7) göre AAA tanılı hastalarda yapıldı. Retrospektif olarak yapılan çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 30/07/09-07).

Genetik analizi yapılmış 54 pediatrik hasta (27 erkek, 27 kız) çalışmaya dahil edildi. Hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirildi. Tüm olguların klinik bulguları, aile anamnezi, ilaç yanıtları, gen mutasyonları, atak sırasında ve atak dışı lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), hemogloblin, hematokrit değerleri kaydedildi. Anne-baba arasında akraba evliliği, anne-baba memleketi, ailede AAA varlığı, hastalığın başlangıç yaşı, tanı yaşı, atak sıklığı, atak süresi, ateşle birlikte olan karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, artrit,

erizipel benzeri eritem varlığı, rekürren ateş, apandisit ön tanısıyla izlenme, apendektomi olma öyküsü, miyalji, skrotal ağrı ya da şişlik, deri bulguları, splenomegali ve hepatomegali olup olmadığı, tedavi bilgileri not edildi.

Her hastanın ağırlık skoru Pras ve ark. (8) tarafından geliştirilen skorlama sistemi ile hesaplandı. Ağırlık skorlaması başlangıç yaşı, atak sıklığı atakları kontrol eden kolşisin dozu, eklem tutulumu, erizipel benzeri eritem, amiloidoz varlığı kriterleri üzerinden puanlandırıldı. Hafif hastalık: 2-5 puan, orta ağırlıkta hastalık: 6-10 puan, ağır hastalık: 10 puan üstü olarak belirlendi.

Tam kan sayımı etil diamin tetra asidik asidli standart tüplere alınan kan örneklerinde otomatik analizör (Pentra DX 120) ile çalışıldı. CRP immünonefolometrik metod, ESH orijinal Westergren metoduna uygun Linear Therma tam otomatik sedimentasyon cihazı ile çalışıldı. *MEFV* geni ile ilişkili mutasyonların taranması İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Moleküler Onkoloji ve Hematopatoloji Araştırma Merkezi'nde Strip Assay Tarama kiti (Vienna Lab Labordiagnostika, Viyana, Avusturya) kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Kategorik verilerin bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare ya da Fisher's exact testleri uygulandı. Sayısal değişkenler açısından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için Student t-testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler açısından bağımlı iki grup arasındaki fark Wilcoxon testi ile incelendi. Sayısal verilerin arasındaki ilişkiler Spearman nonparametrik korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kalitatif veriler yüzde, kantitatif veriler ise ortalama ve standart sapma ile verildi. Veriler SPSS istatistik paket programında değerlendirildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta grubu yaş ortalaması 10,50±3,66 (3,32-17,28 yaş) olup hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş 5,78±3,27 yıl (1 yaş-14 yaş arası), ortalama tanı alma yaşı ise 8,02±3,42 yıl (1 yaş-15 yaş) olarak bulundu. Akraba evliliği 18 (%33,39), AAA öyküsü 33 (%61,1), ailede böbrek yetmezliği 3 (%5,6) olguda saptandı (Tablo 1).

Hastalarımızın bölgelere göre değerlendirilmesi yapılırken ebeveynlerinin memleketleri sorgulandı. En çok hasta Doğu Anadolu Bölgesi'nden (%37,03) idi. Sonra sırasıyla Karadeniz Bölgesi (%29,62), İç Anadolu Bölgesi (%18,51), Güneydoğu Anadolu Bölgesi (%9,25), Marmara Bölgesi (%3,70) ve Akdeniz Bölgesi (%1,85) bulundu. İllere göre dağılımda ise ilk sırada altı hasta ile Sinop saptandı. Erzurum ve Sivas'tan dört; Ardahan, Çorum, Tokat ve Bitlis'ten üç; Çankırı, Zonguldak, Giresun, Erzincan, Diyarbakır, Mardin, Ağrı ve Van iki; Trabzon, Tunceli, Kars,

Bartın, Adana, Kastamonu, Bilecik, Muş, Tekirdağ, Kayseri, Malatya ve Şanlıurfa'dan birer hasta vardı.

Karın ağrısı (%96,3) ve ateş (96,3) en çok gözlenen yakınma olurken; eklem ağrısı (%79,6), miyalji (%68,5), göğüs ağrısı (%48,1) ve erizipel benzeri eritem (%40,7) de bu yakınmaları izlemekteydi. Artrit sıklığı %35,2 olarak saptandı. Artriti olan 19 olgudan dördünde artrit lokalizasyonunun yalnız tek ayak bileği eklemi, üç tanesinde her iki ayak bileği tutulumu olduğu görüldü.

Tablo 1. Ailevi Akdeniz Ateşli olguların klinik ve ailevi özellikleri		
	Ort.	SD
Yaş	10,50	3,66
Başlangıç yaşı	5,78	3,27
Tanı yaşı	8,02	3,42
	n	%
Cinsiyet (erkek/kız)	27	50,0
Karın ağrısı	52	96,3
Göğüs ağrısı	26	48,1
Eklem ağrısı	43	79,6
Artrit	19	35,2
Erizipel benzeri eritem	22	40,7
Rekküren ateş	52	96,3
Apendektomi	4	7,4
Miyalji	37	68,5
Skrotal ağrı-şişlik	5	9,3
Apandisit ön tanısı	14	25,9
HSP geçirme öyküsü	3	5,6
Hepatomegali	6	11,1
Splenomegali	7	13,0
Tedavi düzenine uyumlu	53	98,1
Tedavi yanıtı tam	49	90,7
Tedavi yanıtı kısmi	5	9,3
Atak sıklığı		
Ayda bir veya birden az	40	74,1
Ayda birden fazla	14	25,9
Atak süresi		
Bir gün	14	25,9
İki gün	23	42,6
Üç gün	14	25,9
Akraba evliliği	18	33,3
Ailede AAA öyküsü	33	61,1
Ailede böbrek yetmezliği öyküsü	3	5,6
SD: Standart deviasyon, Ort.: Ortalama, AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, HSP: Henoch-Schönlein purpura		

Altısında hem ayak bileği hem diz eklemi farklı zamanlarda etkilenmişti. Dört tanesinde sadece diz eklemi ikisinde ise el bileği eklemi tutulumu vardı. Yirmi yedi erkek hastadan beş tanesinde ataklar sırasında skrotal ağrı ve şişlik öyküsü vardı. Apendektomi oranı %7,4 idi ama olguların %25,9'u apandisit ön tanısıyla bir sağlık kuruluşunda izlenmiş, bir kısmında ağrılar izlem sırasında gerilediği için, bir kısmında da aile izin vermediği için operasyon yapılmamıştı (Tablo 1).

Hastalarımıza 1-2 mg dozunda kolşisin tedavisi uygulandı. Kırk dokuz (%90,7) hastada tam yanıt, beş (%9,3) hastada kısmi yanıt saptandı. Tedaviye yanıtı hastamız olmadı (Tablo 1).

Atak sıklığı 40 (%74,1) hastada ayda bir veya birden az, 14 (%25,9) hastada ayda birden fazla şeklinde bulundu. Atakların 14 (%25,9) hastada bir gün, 23 (%42,6) hastada iki gün, 14 (%25,9) hastada üç gün, üç (%5,6) hastada üç günden fazla sürdüğü tespit edildi (Tablo 1).

Hastalık ağırlık skoru her hasta için hesaplandı. En düşük skor 2, en yüksek skor 11 olup ortalama 6,53 idi. Amiloidozlu olgumuz yoktu. Hafif 15 (%27,8), orta 38 (%70,4) ve ağır ağırlık skorunda bir (%1,9) hasta saptandı. Ağır hastalık grubu sadece bir olgudan oluştuğu için orta hastalık grubuyla birleştirildi.

Orta-ağır hastalık grubunda, hafif hastalık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranda artrit, eritem ve miyalji görüldü. Diğer klinik bulgularda anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2). Orta-ağır hastalık grubunda hafif hastalık grubuna göre ESH atak sırasında anlamlı yüksek saptanırken ($p<0,05$), diğer parametreler açısından fark bulunmadı (Tablo 3). Hastalık ağırlık skoru puanları ile atak sırası laboratuvar tetkiklerinin korelasyon incelemesinde sedimantasyon ile orta ve CRP ile düşük olmak üzere anlamlı ve aynı yönde ilişki bulundu (sırası ile $r=0,45$, $p=0,001$; $r=0,28$, $p=0,034$). Atak dışı laboratuvar parametreleri ile ağırlık skoru puanları arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

Hastalar taşıdıkları mutasyonlara göre değerlendirilince 21'i M694V/M694V homozigot, 24'ü heterozigot (M694V/0 10, E148Q/0 dokuz, F479L/0 bir, A744S/0 1, V726A/0 bir, P369S/0 bir, M680I/0 bir hasta) bulundu. Geri kalan dokuz hasta ise compound heterozigot (F479L/M694V iki, M694V/V726 iki, M694V/M680I bir, M694V/R761H bir, E148Q/M694V bir, E148Q/R761H bir ve E148Q/P369S bir hasta) idi. Alellerin frekansları göz önüne alındığında; 108 alelin M694V mutasyonuna %54,6 (59 alel) ile en fazla rastlanırken, bunu sırası ile E148Q %11,1 (12 alel), F479L %2,7 (3 alel), V726A %2,7 (3 alel), M680I %1,8 (2 alel), R761H %1,8 (2 alel), P369S %1,8 (2 alel), A744S %0,9 (1 alel) izlemektedir. Hastalar taşıdıkları mutasyonlara göre gruplandırıldı. Yüksek sayıda hastanın olduğu M694V/M694V homozigot grup 1, M694V/0 heterozigot grup 2, E148Q/0 heterozigot ise grup 3

olarak adlandırıldı. Birer ve ikişer hastanın mevcut olduğu compound heterozigotlar grup 4, geri kalan heterozigot hastalar da grup 5'te toplandı.

Hastalık ağırlık skoru en fazla (7,19) birinci grupta bulunmuş olup, bunu ikinci grup (6,60) ve beşinci grup (6,40) takip etmekteydi. Beşinci grupta hastalık ağırlık skoru en fazla V726A/0 heterozigot (skor: 9) hastada tespit edildi. Dördüncü grup hastalık ağırlık skoru en düşük

grup olarak (5,33) bulundu (Tablo 4). Hastaların mutasyon gruplarına göre orta-ağır hastalık görülme oranlarına bakıldığında birinci (%80,95), ikinci (%90,00) ve beşinci grupta (%80,00) yüksek; üçüncü (%66,67) ve dördüncü grupta (%33,33) daha düşük bulundu (Tablo 4).

Karın ağrısı ve ateş grup iki, dört ve beşteki hastaların tamamında vardı. Eklem ağrısı, artrit ve skrotal ağrı grup birde; göğüs ağrısı, miyalji ve erizipel benzeri eritem grup

Tablo 2. Hastalık ağırlık skoru ile klinik bulgular arasındaki ilişki

	Hastalık ağırlık skoru								
	Hafif				Orta-ağır				p
	Yok		Var		Yok		Var		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Karın ağrısı	1	6,70	14	93,30	1	2,60	38	97,40	0,482
Göğüs ağrısı	7	46,70	8	53,30	21	53,80	18	46,20	0,636
Eklem ağrısı	4	26,70	11	73,30	7	17,90	32	82,10	0,475
Artrit	14	93,30	1	6,70	21	53,80	18	46,20	0,006
Erizipel benzeri eritem	15	100,00	0	0,00	17	43,60	22	56,40	<0,001
Rekküren ateş	1	6,70	14	93,30	1	2,60	38	97,40	0,482
Ailede AAA varlığı	6	40,00	9	60,00	15	38,50	24	61,50	0,917
Apandisit ön tanısı	12	80,00	3	20,00	28	71,80	11	28,20	0,733
Apendektomi	12	80,00	3	20,00	38	97,40	1	2,60	0,06
Miyalji	10	66,70	5	33,30	7	17,90	32	82,10	0,001
Skrotal ağrı-şişlik	15	100,00	0	0,00	34	87,20	5	12,80	0,306
Hepatomegali	12	80,00	3	20,00	36	92,30	3	7,70	0,331
Splenomegali	12	80,00	3	20,00	35	89,70	4	10,30	0,382
Apandisit ön tanısı	12	80,00	3	20,00	28	71,80	11	28,20	0,733
Ailede AAA varlığı	6	40,00	9	60,00	15	38,50	24	61,50	0,917
Tedavi düzeni	0	0,00	15	100,00	1	2,60	38	97,40	1
Tedavi yanıtı tam	0	0,00	15	100,00	5	12,80	34	87,20	0,306
Tedavi yanıtı kısmi	15	100,00	0	0,00	34	87,20	5	12,80	0,306

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

Tablo 3. Hastalık ağırlık skoruna göre grupların laboratuvar bulguları karşılaştırılması

	Hafif n=15	Orta-ağır n=39	p
Atak sırası ESH mm/h Ort ± SD	38,07±22,54	59,97±32,44	0,020
Atak sırası CRP mg/L Ort ± SD	37,97±36,72	56,90±59,82	0,259
Atak sırası lökosit mm ³ Ort ± SD	11238±6514	11057±5832	0,921
Atak sırası Hb gr/L Ort ± SD	11,36±1,24	11,33±0,90	0,911
Atak sırası Hct % Ort ± SD	33,28±3,21	33,82±2,67	0,534
Atak dışı ESH mm/h Ort ± SD	12,67±7,59	14,18±8,93	0,565
Atak dışı CRP mg/L Ort ± SD	3,55±2,36	3,73±3,99	0,871
Atak dışı lökosit mm ³ Ort ± SD	7380±2634	7700±2254	0,657
Atak dışı Hb gr/L Ort ± SD	11,55±1,41	11,90±0,85	0,267
Atak dışı Hct Ort ± SD	34,71±3,77	35,55±2,71	0,367

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit

Tablo 4. Gen mutasyon gruplarına göre hastalık ağırlık skorları

Gen mutasyon grubu	n	Yüzde %	Hastalık ağırlık skoru ortalama \pm standart sapma
Grup 1	21	38,9	7,19 \pm 1,86
Grup 2	10	18,5	6,60 \pm 1,07
Grup 3	9	16,7	6,22 \pm 2,53
Grup 4	9	16,7	5,33 \pm 0,50
Grup 5	5	9,3	6,4 \pm 1,517

Grup 1: M694V/M694V homozigot, Grup 2: M694V/0 heterozigot, Grup 3: E148Q/0 heterozigot, Grup 4: Compaund heterozigotlar, Grup 5: Geri kalan heterozigot hastalar

ikide en yüksek oranlarda görüldü. Kolşisin tedavisine tam yanıtı en fazla olan birinci grup (%95,24) olarak bulunurken, bunu ikinci grup (%90) takip etti. Üçüncü ve dördüncü grubun kolşisin tedavisine tam yanıtı eşit (%88,89) bulundu. Tedaviye tam yanıtı en az olan beşinci grup (%80) olarak değerlendirildi. Hepatomegali ve splenomegali en fazla gelişen birinci ve beşinci grup olarak bulundu. İkinci ve üçüncü grupta ise hiç hepatomegali ve splenomegali tespit edilmedi (Tablo 5).

En yüksek sayıda hastanın olduğu il olan Sinop'tan gelen hastaların taşıdıkları gen mutasyonlarına baktığımızda; altı hastanın en az bir aileinde M694V mutasyonu pozitif

Tablo 5. Gen mutasyon grubuna göre klinik özelliklerin dağılımı

Gen mutasyon grubu		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Grup 5	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	E	13	61,90	4	40,00	4	44,44	5	55,56	1	20,00
	K	8	38,10	6	60,00	5	55,56	4	44,44	4	80,00
Karın ağrısı	Yok	1	4,76	0	0,00	1	11,11	0	0,00	0	0,00
	Var	20	95,24	10	100,00	8	88,89	9	100,00	5	100,00
Göğüs ağrısı	Yok	10	47,62	4	40,00	5	55,56	5	55,56	4	80,00
	Var	11	52,38	6	60,00	4	44,44	4	44,44	1	20,00
Eklem ağrısı	Yok	1	4,76	2	20,00	4	44,44	2	22,22	2	40,00
	Var	20	95,24	8	80,00	5	55,56	7	77,78	3	60,00
Artrit	Yok	8	38,10	7	70,00	7	77,78	8	88,89	5	100,00
	Var	13	61,90	3	30,00	2	22,22	1	11,11	0	0,00
Erizipel benzeri eritem	Yok	10	47,62	4	40,00	5	55,56	9	100,00	4	80,00
	Var	11	52,38	6	60,00	4	44,44	0	0,00	1	20,00
Rekküren ateş	Yok	1	4,76	0	0,00	0	0,00	1	11,11	0	0,00
	Var	20	95,24	10	100,00	9	100,00	8	88,89	5	100,00
Miyalji	Yok	5	23,81	2	20,00	3	33,33	4	44,44	3	60,00
	Var	16	76,19	8	80,00	6	66,67	5	55,56	2	40,00
Skrotal ağrı - şişlik	Yok	18	85,71	9	90,00	8	88,89	9	100,00	5	100,00
	Var	3	14,29	1	10,00	1	11,11	0	0,00	0	0,00
Hepatomegali	Yok	17	80,95	10	100,00	9	100,00	8	88,89	4	80,00
	Var	4	19,05	0	0,00	0	0,00	1	11,11	1	20,00
Splenomegali	Yok	16	76,19	10	100,00	9	100,00	8	88,89	4	80,00
	Var	5	23,81	0	0,00	0	0,00	1	11,11	1	20,00
Ailede AAA varlığı	Yok	8	38,10	3	30,00	5	55,56	2	22,22	3	60,00
	Var	13	61,90	7	70,00	4	44,44	7	77,78	2	40,00
Apandisit ön tanısı	Yok	14	66,67	9	90,00	7	77,78	5	55,56	5	100,00
	Var	7	33,33	1	10,00	2	22,22	4	44,44	0	0,00
Apendektomi	Yok	20	95,24	10	100,00	8	88,89	7	77,78	5	100,00
	Var	1	4,76	0	0,00	1	11,11	2	22,22	0	0,00
Tedavi yanıtı tam	Yok	1	4,76	1	10,00	1	11,11	1	11,11	1	20,00
	Var	20	95,24	9	90,00	8	88,89	8	88,89	4	80,00
Tedavi yanıtı kısmi	Yok	20	95,24	9	90,00	8	88,89	8	88,89	4	80,00
	Var	1	4,76	1	10,00	1	11,11	1	11,11	1	20,00

K: Kadın, E: Erkek, Grup 1: M694V/M694V homozigot, Grup 2: M694V/0 heterozigot, Grup 3: E148Q/0 heterozigot, Grup 4: Compaund heterozigotlar, Grup 5: Geri kalan heterozigot hastalar, AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

bulundu. Bu hastalardan üçü M694V homozigot (+), ikisi M694V heterozigot (+), bir tanesi M694V ve M680I compaund heterozigot (+) idi.

Tartışma

AAA tekrarlayıcı ateşle birlikte olan; periton, plevra ve deriyi tutabilen, ortalama 12-96 saat süren, kendiliğinden iyileşen ve belirsiz aralıklarla oluşabilen akut iltihap atakları ile karakterizedir (1,6).

Tipik klinik bulgular değişik toplumlar ve ırklar arasında farklı olabilir. Türk AAA Çalışma Grubu (9) en sık görülen semptomlar olarak karın ağrısını (peritonit %93,7) ve ateşi (%92,5) bildirmiştir. Çalışmamızda karın ağrısı ve ateş en çok gözlenen yakınma (%96,3) olurken; eklem ağrısı, artrit, miyalji, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri eritem de bu yakınmaları izlemektedir.

AAA'ya duyarlı popülasyonlarda bir mutant alel taşıma olasılığı 1:3 (Ermenilerde) ile 1:6 arasındadır (10). Tüm otozomal resesif hastalıklarda olduğu gibi AAA hastalığında da akraba evlilikleri sonucu mutant alellerin bir araya gelme olasılığı artar (9). Hastalarımızın 18'inde (%33,3) akraba evliliği vardı. AAA aile öyküsü ise 33 (%61,1) olguda bulunuyordu. Ülkemizde akraba evliliklerinin sık olması hastalara genetik danışma verilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. AAA'nın otozomal dominant geçişinin de olduğunu unutmamak gerekir (11).

Akdeniz mutasyonu olarak da bilinen M694V mutasyonu Ashkenazi olmayan Yahudiler, Türkler ve Araplar arasında sık saptanır (12). Ülkemizden yapılan bir çok çalışmada Türklerde en sık M694V aleline görüldüğü bildirilmiştir (13-17). Çalışmamızda da en sık görülen genotip M694V/M694V olup sıklığı %38,9 idi. M694V/0 %18,5 olup ikinci sıklıkta bulundu. Alellerin frekansları göz önüne alındığında; M694V mutasyonuna %54,6 (59 alel) ile en fazla rastlanırken, bunu E148Q %11,1 (12 alel) ile izledi. Sonuçlarımız literatürle kıyaslandığında M694V homozigotluğu ve M694V alel frekansı uyumlu bulundu. Topaloglu ve ark. (16), Yalçinkaya ve ark. (17) ve Türk AAA Grubu'nun (9) çalışmalarında ikinci sırada en sık görülen mutasyonlar olarak V726A ya da M680I saptanırken çalışmamızda bu mutasyonlar daha alt sıralarda saptandı (V726A %2,7; M680I %1,8). E148Q mutasyonunun toplumda yaygın olduğu, patojenik anlamının iyi bilinmediği ve tek başına AAA tanısını desteklemediği bildirilmiştir (16). E148Q varyantının polimorfizm ya da hastalıktan sorumlu mutasyon olarak kabul edilmesi konusunda farklı görüşler vardır (5,16). Erdağ ve ark.'nın (15) İstanbul'da, Köçeroğlu ve ark.'nın (18) Van'da, Ozdemir ve ark.'nın (19) Sivas'ta, Akin ve ark.'nın (20) İzmir'de yaptıkları çalışmalarda da sonuçlarımıza benzer olarak E148Q; M694V'den sonra ikinci en sık görülen alel olmuştur. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden yapılan bir çalışmada ise E148Q en sık görülen mutasyon olmuş ikinci sırada M694V bulunmuştur

(21). Bu sonuçlar, ülkemizde M694V mutasyonunun en sık gözlenen mutasyon olmasına rağmen diğerlerinin de gözlenebileceğini, yani genetik heterojenite varlığını düşündürmektedir.

Birçok araştırmada homozigot M694V mutasyonunun hastalığın daha erken başlamasına ve ciddi tablolar ile sonuçlanmasına neden olacağı öne sürülmüş olup bu mutasyonu taşıyan hasta grubunda diğer gruplardan daha yüksek hastalık ağırlık skoru gösterilmiştir (2,13,21,22). Çalışmamızda da benzer olarak en yüksek hastalık ağırlık skorları M694V mutasyonunu homozigot taşıyan grupta bulundu. Ancak Yalçinkaya ve ark.'nın (6) ülkemizde yapmış oldukları bir çalışmada ise M694V mutasyonunun bir veya iki alelde taşınmasının hastalığın ciddiyetinde fark oluşturmadığı gösterilmiştir. Yakınlarda yapılan bir çalışmada ise ülkemizde yaygın kabul edilen (M694V, M680I ve M726A) ve nadir mutasyonların (A744S, P369S, K695R, R761H, F479L) heterozigot formlarının ağırlık skorları anlamlı farklılık göstermemiştir (23). Bu bulgular, çevresel etmenler ve/veya etnik kökene bağımlı genetik değişimlerin de hastalığın prognozunda rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde artrit ve erizipel benzeri eritem görülme oranının daha fazla olması ile M694V mutasyonu ilişkili bulunmuştur (2). Ozen ve ark.'nın (24) çok merkezli çalışmasında Türk hastalarda artrit oranları yüksek bulunurken Batı Avrupa hastalarında düşük saptandı. Bu sonuç Türk hastalarda M694V mutasyonunun Batı Avrupa hastalarından daha yüksek oranda olmasına bağlanabilir. Çalışmamızda M694V homozigot hastalarda artrit, erizipel benzeri eritem ve skrotal ağrı diğer hastalardan daha yüksek oranlarda görüldü. Ayrıca artrit, erizipel benzeri eritem ve miyalji hastalık ağırlık skorlarına göre ağır-orta hastalık grubunda hafif hastalık grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Kosan ve ark. (13) hastalık ağırlık skoru yüksek, homozigot M694V taşıyan hastalarda ESH'yi artmış saptadılar. Çalışmamızda da atak sırası ESH orta-ağır hastalık grubunda yüksek bulundu.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız ile ilgili kısıtlılık olgu sayısının az olmasıdır. Daha geniş ölçekli çalışmalar konuyla ilgili daha fazla katkı sağlayacaktır.

Sonuç

Çalışmamızda en fazla görülen genotip olan M694V homozigot hastalarda en yüksek hastalık ağırlık skorlarını saptadık. Bu nedenle bu genotipi taşıyan AAA'lı hastaların komplikasyonlar açısından izlemelerinin önemli olduğu kanısına vardık. Ayrıca atak sırasında ESH değerleri yüksek olan hastaların ciddi seyir gösterebileceğine de dikkat çekmek isteriz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 30/07/09-07).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.S.D. Konsept: N.S.D. Dizayn: S.Y., N.S.D. Veri Toplama veya İşleme: S.Y. Analiz veya Yorumlama: N.S.D., M.E., S.Y. Literatür Arama: S.Y. Yazan: N.S.D., S.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Basaran O, Ucu N, Celikel BA, Aydın F, Cakar N. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial Mediterranean fever patients. *J Res Med Sci* 2017;22:35.
- Battal F, Silan F, Topaloğlu N, et al. The MEFV gene pathogenic variants and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever in the Çanakkale population. *Balkan J Med Genet* 2017;19:23-8.
- Infevers: The Registry of Hereditary Auto-Inflammatory Disorders Mutations. Available from: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>
- Martorana D, Bonatti F, Mozzoni P, Vaglio A, Percesepe A. Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations. *Front Immunol* 2017;8:344.
- Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1599-605.
- Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu 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.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
- Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75:216-9.
- Turkish FMF study group. Familial Mediterranean Fever in Turkey: results of a nationwide study. *Medicine* 2005;84:1-11.
- Toutou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007;56:1706-12.
- Stoffels M, Szperl A, Simon A, et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73:455-61.
- Coşkun S, Kurtgöz S, Keskin E, Sönmez F, Bozkurt G. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet* 2015;94:629-35.
- Kosan C, Diri N, Cayir A, Turan MI. Clinical Profile of Familial Mediterranean Fever in a Paediatric Population in Eastern Turkey. *West Indian Med J* 2015;65:281-6.
- Yılmaz E, Dinçel N, Sözeri B, et al. Familial Mediterranean fever in children from the Aegean region of Turkey: gene mutation frequencies and phenotype-genotype correlation. *Turk J Med Sci* 2015;45:1198-206.
- Erdağ GÇ, Akın Y, Ağzikuru T, Yaver R, Sadıkoğlu S, Vitrinel A. Ailesel Akdeniz ateşli olgularımız. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2008;19:131-7.
- Topaloglu R, Ozaltın F, Yılmaz E, et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2005;64:750-2.
- Yalçinkaya E, Güran Ş, Nas B, Dursun A, İmirzalıoğlu N. Ailesel Akdeniz ateşi ön tanısı alan olgularda MEFV gen analiz sonuçlarının önemi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2006;1:19-24.
- Köçeroğlu R, Şekeroğlu MR, Balahoroğlu R, Çokluk E, Dül H. Van ve çevresindeki çocuklarda Ailesel Akdeniz Ateşi gen mutasyonlarının sıklığı. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2014;12:125-30.
- Ozdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, et al. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Mol Biol Rep* 2011;38:3195-200.
- Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean Fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep* 2010;37:93-8.
- Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int* 2014;34:207-12.
- Wilson M, Abou-Elalla AA, Zakaria MT, et al. Serum Amyloid A Type 1 Gene Polymorphism in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever. *Pathobiology* 2016;83:295-300.
- Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, Ozkaya O, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:152-5.
- Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis* 2014;73:662-7.