



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEFV GENİNDEKİ 138.VE 165.KODON POLİMORFİZMLERİNİN  
AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Mustafa Ferhat ÖKSÜZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA — 2012**



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEFV GENİNDEKİ 138.VE 165.KODON POLİMORFİZMLERİNİN  
AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Mustafa Ferhat ÖKSÜZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Kamil DİLEK**

**BURSA — 2012**

## İÇİNDEKİLER

Özet .....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Ailevi Akdeniz Ateşi.....	2
Genotip-Fenotip İlişkisi ve Polimorfizmler.....	20
Gereç ve Yöntem.....	24
Bulgular.....	35
Tartışma ve Sonuç.....	43
Kaynaklar.....	52
Teşekkür.....	59
Özgeçmiş.....	60

## ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA,FMF)'den sorumlu olduğu bildirilmiş Mediterranean Fever (*MEFV*) geninde, bugüne kadar birçok mutasyon tanımlanmıştır. Çalışmalarda genotip–fenotip ilişkisinin bulunduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızda, bölgemizdeki *MEFV* mutasyon sıklıklarının belirlenmesi ve bilinen mutasyonların dışında hastalığın oluşumunda ve seyrinde etkili olabilecek 138. kodon (A→G) ve 165. kodon (C→A) gen polimorfizmlerinin hastalığa olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya, *MEFV* geninde mutasyon saptanan ve klinik olarak da AAA tanısı doğrulanan 116 olgu, kontrol grubu olarak ise *MEFV* geninde mutasyon saptanmayan ve klinik olarak da AAA tanısı dışlanan 95 kişi alındı. *MEFV* geninin 2. ve 10. ekzonunda bulunan en yaygın 10 mutasyonu belirlemek için DNA dizi analizi yöntemi kullanıldı. İstatistiksel analizde,  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

*MEFV* mutasyon analizleri sonucunda; en sık % 41.8 oranıyla M694V mutasyon aleli ve ikinci sıklıkta ise % 14.8 oranıyla M680I mutasyon aleli bulundu.

*MEFV* geni 138. kodonda gözlenen G polimorfik alelin sıklığı hasta grubunda % 46, kontrol grubunda ise % 68 bulundu. Yine *MEFV* geni 165. kodonda gözlenen A polimorfik alleli hasta grubunda % 45, kontrol grubunda ise % 67 saptandı. Hasta ve kontrol grupları her iki polimorfik alel sıklığı açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ). *MEFV* mutasyon tiplerinin ve gen polimorfizmlerinin (138. kodon ve 165. kodon) klinik bulgular ve amiloidoz ile ilişkisinin olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla Güney Marmara bölgesinde *MEFV* mutasyonların sıklığını bildiren ilk çalışmadır. Bulgularımız, 138.kodon (G→A) ve 165.kodon (C→A) polimorfizmlerinin hastalık gelişimine etkisinin olabileceğini göstermektedir. *MEFV* geninde bulunan bu polimorfizmleri

araştıran daha fazla olgu sayılı çalışmalara gereksinimin olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşi, *MEFV* geni, polimorfizm

## SUMMARY

### **Research on the Impact of the (A→G) 138 and (C→A) 165 Codon Polymorphisms in *MEFV* Gene Over The Familial Mediterranean Fever**

Various mutations have been identified in the Mediterranean Fever (*MEFV*) gene which is reported to be responsible from Familial Mediterranean Fever (AAA, FMF). In various researches it is claimed that there is a relation between the genotype and phenotype. In our study, we aimed to determine the frequency of the *MEFV* mutations in our region and notwithstanding the mutations that are known, we aimed to investigate the impact of codon 138 (A→G) and codon 165 (C→A) gene polymorphisms on the development and progress of the disease.

In our study we included 116 subjects for which FMF diagnosis was verified clinically and mutation was identified in *MEFV* gene and 95 people in the control group who for which the FMF diagnosis was negative clinically and no mutation has been identified in *MEFV* gene. We used the DNA sequence analysis method to identify the most prevailing 10 mutations located in exon 2 and 10 of *MEFV* gene. In statistical analysis value of  $p < 0.05$  is accepted to be significant.

As a result of the *MEFV* mutation analysis, the most frequent was the M694V mutation allele with a frequency rate of 41.8% and the second most frequent was the M680I mutation with a frequency rate of 14.8%.

The frequency of the G polymorphic allele observed in codon 138 (A→G) of *MEFV* gene was 46% in patients group and 68% in the control group. Again, the frequency of the A polymorphic allele observed in codon (C→A) 165 of *MEFV* gene was 45% in the patients group and 67% in the control group. When the patients group and control group were compared in terms of frequency of both polymorphic alleles, the variation was observed to be statistically significant ( $p < 0.001$ ). It was observed that the *MEFV* mutation types have no relation with clinical findings and amyloidosis ( $p > 0.05$ ).

To our knowledge, our study is the first study in the South Marmara region that reports the frequency of *MEFV* mutations. Our findings imply that the polymorphisms of codon 138 (G→A) and codon 165 (C→A) may have an impact on progress of the disease. We think that more research with higher number of cases investigating the polymorphisms of *MEFV* gene is needed.

**Key words:** Familial Mediterranean Fever, *MEFV* gene, polymorphism

## GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA-FMF), çoğu kez ateş ile birlikte olan periton, sinovyum, plevra ve nadiren de perikardın tutulduğu, 12 ila 96 saat süren, kendi kendine iyileşen akut inflamasyon atakları ile ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli ve etnik kökenli bir hastalıktır (1-4). Bazı olgularda deri lezyonları vaskülit ve amiloidoz da görülebilir Ataklar değişen aralıklar ile tekrarlar ve hastalık yaşam boyu sürer. Kolşisin ile tedavi edilmediği takdirde, bazı hastalarda böbrek yetmezliği ve diğer organ hasarı ile sonuçlanabilecek yaygın amiloidoz gelişebilir. Prognozu belirleyen en önemli komplikasyon sekonder amiloidoz gelişmesidir.

Özellikle Doğu Akdeniz’de yaşayan halklardan Sefardik Yahudileri, Türkler, Ermeniler ve Akdeniz çevresinde yaşayan Araplarda görülür. Ailevi Akdeniz Ateşi hereditör periyodik ateş grubu hastalıklarının prototipini oluşturur. Periyodik hastalık, ailevi paroksizmal poliserozit, periyodik peritonit, hereditör rekürren poliserozit gibi isimlerle de anılmaktadır.(5-6)

### Tarihçe

Hastalık ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından 16 yaşında Yahudi bir kızda tekrarlayan ateş ve karın ağrısı atakları “değişik bir paroksizmal sendrom” olarak tanımlanmıştır. Hastalığın ilk ayrıntılı tanımlanması ise 1945’te Siegal tarafından “ benign paroksizmal peritonit “ adı ile yapılmıştır(7). 1946 yılında ülkemizde ilk kez A.Marmaralı’nın “ garip bir karın sendromu “(8) adı altında tanıttığı bu hastalığa 1948 yılında Riemann “ periyodik hastalık ” demiştir(9). 1951 yılında Mammou ve Cattan hastalığın ailesel geçişini ve amiloidozla olan ilişkisini göstermişlerdir(10-11). Hastalığın ayrıntılı tanımlanması 1955 ve 1958 yılları arasında İsrail’li araştırmacı Heller tarafından yapılmıştır(12).

1965 yılında Siegal “ Ailevi Paroksizmal poliserozit “ ismini kullanmıştır. Sohar ve arkadaşlarının önerdiği “ Familial Mediterranean Fever “ (Ailevi



Akdeniz Atesi) ismi 1967 yılından beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalık ile ilgili daha sonraki en önemli gelişmeler ise, 1972'de kolşisinin tedaviye girmesi, 1992'de hastalıkla ilgili genin yerinin saptanması ve 1997'de ise genin klonlanmasıdır (4-5, 13).

### **Demografik Özellikler**

AAA, Doğu Akdeniz havzasında yaşayan halklarda artmış sıklıkta görülmektedir. En sık Sefardik Yahudileri, Ermeniler, Araplar ve Türklerde ortaya çıkmaktadır. Hastalığın daha iyi tanımlanmasıyla İtalyanlarda, Yunanlılarda, İspanyollarda ve diğer halklarda da AAA'lı olgular bildirilmeye başlanmıştır. Hastalık sporadik olgular şeklinde Japonya, Avusturalya ve Amerika da da görülmektedir (14-16).

Ülkemizde ise hastalık Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, kökleri Ankara, Tokat, Sivas, Kayseri gibi İç Anadolu, Kastamonu, Sinop gibi Batı Karadeniz, Gümüşhane, Giresun, Bayburt gibi Doğu Karadeniz, Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu'ya dayanan bireylerde daha sık olarak görülmektedir. Karadeniz bölgesinin de daha çok iç Anadolu ve Doğu Anadolu'ya bakan iç bölgelerinde yoğunlaşmaktadır (17). Hastalığın sıklığının ülkemizde 1:1000 olduğu bildirilmiştir(18). Sivas'ta yapılan bir çalışmada ise bu oran 1:500 olarak bulunmuştur (17). Akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. Bölgelere göre değişmekle birlikte AAA'da akraba evliliği sıklığı %30 civarındadır.

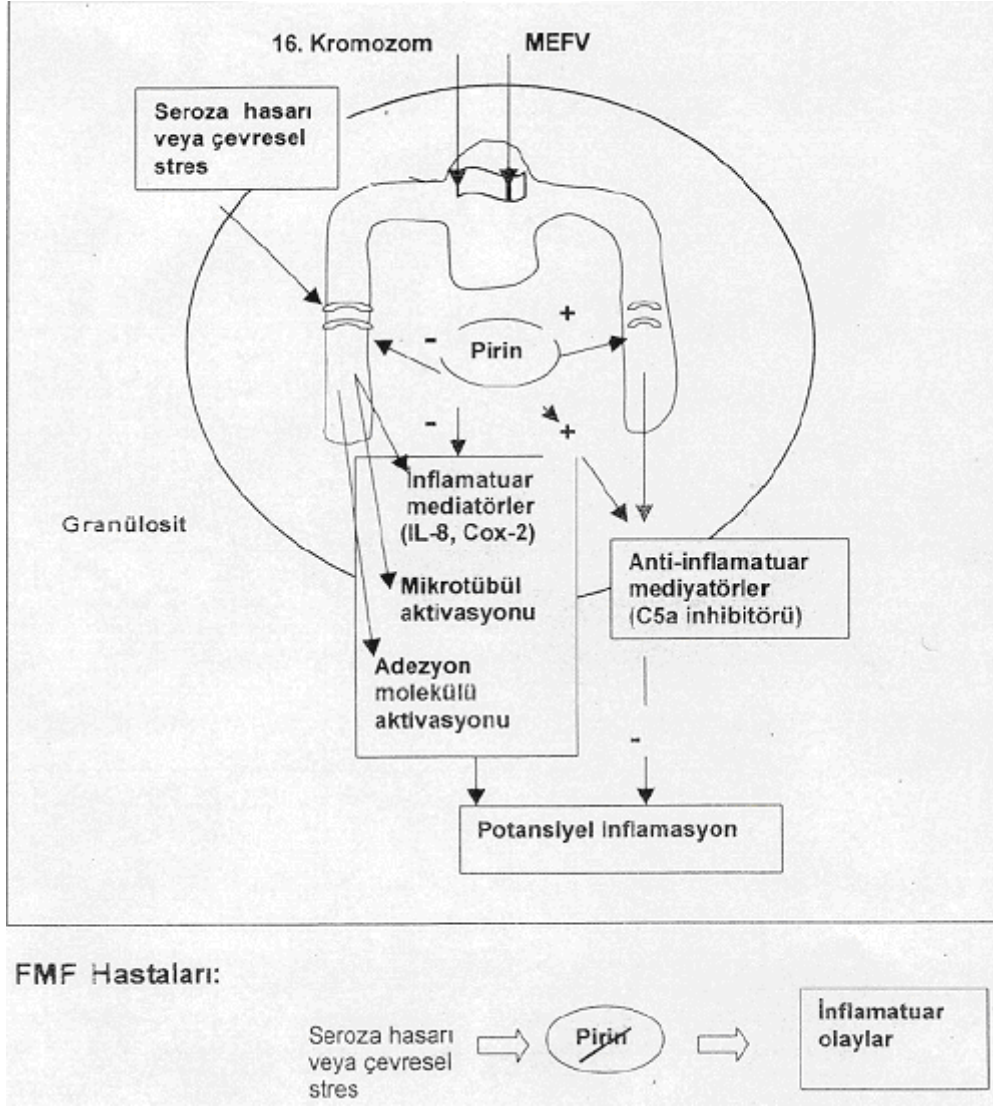
### **Patogenez**

AAA 'dan sorumlu genin (*MEFV*) saptanmasına rağmen AAA etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Enfeksiyöz orijin (özellikle tüberküloz ve bruselloz) süte alerji veya tüberküloproteine karşı aşırı duyarlılık, normal periodik vücut ısısı ritmindeki bir patoloji, psikosomatik hastalık, doğmalık bir metabolizma bozukluğu (özellikle glukoz 6 fosfat

dehidrogenaz eksikliği), lipid metabolizmasındaki farklı bir tip değişiklik, porfirin metabolizmasındaki bir bozukluk 1970' li yıllara dek araştırılmış ama kanıtlanamamış etyopatogenetik görüşlerdir(6).

Kadın hastalarda çoğunlukla atakların menstrüel siklusla birlikte olması ve birçok kadın hastada ataklarının gebelik sırasında kaybolup, doğumdan sonra geri gelmesi kadın seks hormonlarının hastalık üzerine etkisi olabileceğini düşündürmektedir (5,13).

AAA nın bir katekolamin metabolizma bozukluğu olduğu ve aşırı miktarda endojen katekolamin salınımının nöbetleri ortaya çıkardığı düşünölmüş ancak bu görüş güncelliğini yitirmiştir. Etyopatogenezi güncel olarak açıklayan görüş, inflamasyon yanıtında bir bozukluğa dayanmaktadır. Defektif nötrofil lizozom fonksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan yalancı inflamatuvar uyarıların ataklara sebep olduğu düşünölmektedir. Buna yol açan ise, AAA hastalarının serumlarında ve seröz sıvılarında eksik olan C5a inhibitör düzeyidir. 1992 yılında AAA geninin 16. Kromozomun kısa kolunda olduğunun saptanmış ve 1997 yılında klonlanmış *MEFV* adı verilmiştir. *MEFV* genine pirin/marenostirin (Marenostrium: Akdeniz) denmiş ve AAA'nin bu gendeki mutasyonla olduğu saptanmıştır. Pirin/marenostirin geni 10kb uzunluğunda olup, 10 eksondan oluşmuştur ve 781 aminoasitli pirin proteinini kodlamaktadır(19). Bu genle ilgili bulunan tüm mutasyonlar 10. eksonda saptanmıştır(4,20).Pirin/marenostirin proteininin görevi, nötrofil aktivasyonunu baskılayarak inflamasyonu inhibe etmektir. Normal pyrin molekülü,C5a inhibitör düzeylerini yüksek tutarak özgül olmayan inflamasyon yanıtlarını baskılayabilmektedir. *MEFV* genindeki herhangi bir mutasyon pirin proteininin antiinflamatuvar görevini engellemekte, sonuçta hastalık bulguları ortaya çıkmaktadır.



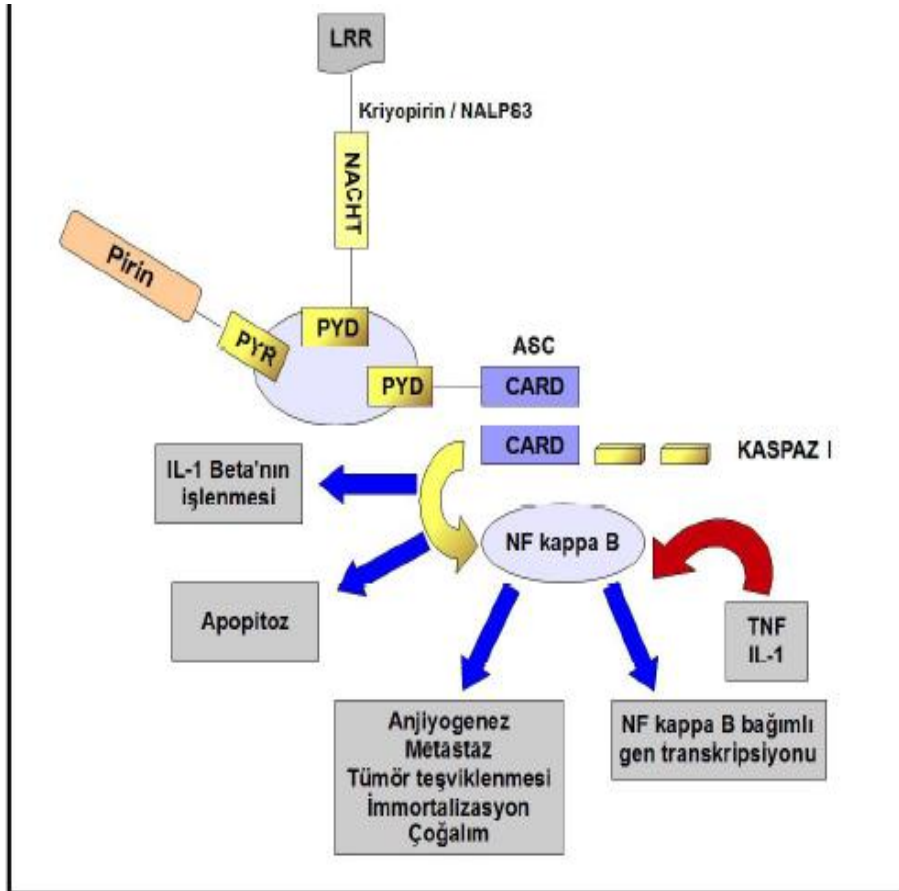
**Şekil-1:** AAA'nin patofizyolojisi(21)

Daha sonraları yapılan çalışmalarda, pirin/marenostrin proteinin amino terminal ucuyla(1-300. Aminoasitler), hücre sinyal iletiminde görevli bir grup protein arasında benzerlik olduğu saptanmıştır. Pirin/marenostrin ,PyD (pyrin bölge) ailesinin üyesidir.NF-kappa'nın da içerisinde olduğu B-hücre sinyal iletiminde rol oynar.NF-kappa ise inflamasyona eşlik eden önemli transkripsiyon faktörüdür.(22).

PyD bölgesi 95 aminoasitten oluşur ve ölüm bölgelerini (DD: death domain),ölüm etkili bölgeleri (DED: death effector domain) ve kaspaz bölgelerini (CARD: caspase recruitment domain) içine alan ölüm bölgesi üst ailesinin bir üyesidir (şekil-2). Bu ailenin üyeleri inflamasyon proteinlerinde,

apoptoziste görev alan bazı proteinlerde ve protein-protein etkileşiminde rol alırlar (23).

Bu domain ailesi olan proteinler, kaspaz çalıştırıcı proteinlerle beraber hareket ederek apoptoz öncülü bir protein olan ASC'nin (apoptosis speck complex) oluşumuna katılırlar. Yapılan araştırmalarda inflamasyon olan dokulardaki nötrofillerde ASC'nin artmış olduğu saptanmıştır (24).

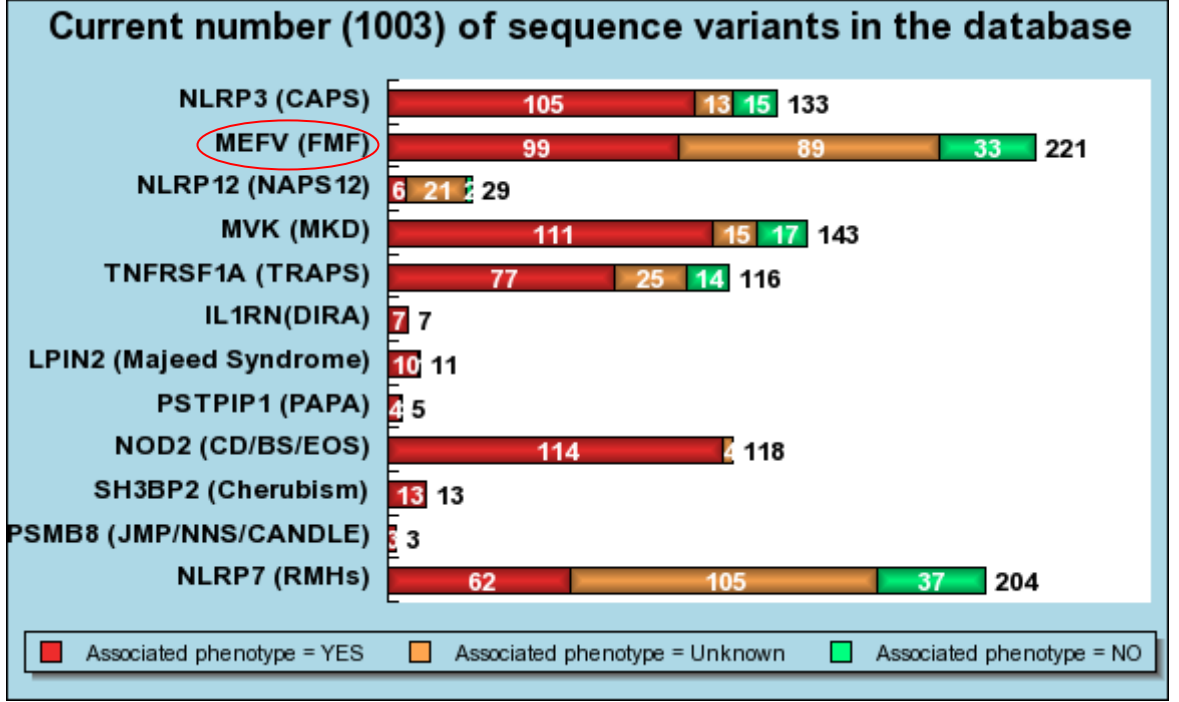


**Şekil-2:**Pirin disfonksiyonu sonucu inflamasyon kaskadının aktiflenmesi. PyD bölgesinde bulunan proteinler ASC ile etkileşerek inflamasyonu düzenler. Pirin engelleyici olarak görev alırken kriyopirin ASC ile birleşmesi kaspaz-1 yoluyla IL-1'i uyarır.Potansiyel mutasyonlar sonucunda pirin meydana gelen işlev kaybı engelleyici etkiyi azaltarak otoinflamasyona neden olur.ASC ,apoptozda ve inflamasyon cevabının hem baskılanması hem de düzenlenmesinde rolü olan NF-kappa transkripsiyon faktörünün etkinleşmesinde görev alır(24)

Bugüne kadar *MEFV* geninde 221 mutasyon ve polimorfizm bildirilmiştir(25). Otoinflamatuvar hastalıklara ait mutasyonları içeren bir veritabanı olan *Infevers*'da (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>) şimdiye kadar *MEFV* geninde 221 sekans değişikliği saptanmıştır (25). Bunlardan 99'u AAA fenotipi ile ilişkilidir (Şekil 3 ). Bu mutasyonlar taşıyıcı kromozomların %80-85'inde bulunmaktadır. En sık görülen 5 mutasyondan 4'ü Ekson 10'da (M694V,V726A, M694I, M680I), bir tanesi ise Ekson 2'de (E148Q) yer almaktadır.(14-16,26-28). Hastalarda M694V mutasyonu homozigot olmasa da amiloidoz daha sık bulunmuştur (15,29-30). *MEFV* geninin klonlanmasıyla bulunan en yaygın 4 mutasyon; metionin yerine valin'in geçtiği (M694V), valin yerine alanin'in geçtiği (V726A), metionin yerine izolösin'in geçtiği (M680I) ve metionin yerine izolösin'in geçtiği (M694I) dir. AAA'li Türk ailelerinde en sık M694V mutasyonu mevcuttur ve amiloidli AAA'lilerin hepsinde en az bir alelde M694V mutasyonununun saptanmıştır(31).

**Tablo-1:** Mutasyonların etnik kökenlere göre dağılımı(31)

<b>Mutasyon</b>	<b>Hastaların etnik kökeni</b>
M694V	Kuzey Afrika, Irak Yahudileri, Ermeniler, Türkler, Araplar
V726A	Irak Yahudileri, Askenazi Yahudileri, Dürziler, Ermeniler
M680I	Ermeniler
M694I	Ermeniler



**Şekil-3:** Otoinflamatuvar hastalıklara ait mutasyonları içeren bir veritabanı olan *Infevers* veritabanındaki *MEFV* genindeki sekans değişiklikleri (23.02.2012 tarihli). *MEFV* genindeki 221 sekans değişikliğinin 99'u AAA fenotipi ile ilişkilidir. 89 mutasyonun AAA fenotipi ile ilişki olup olmadığı bilinmemekte, 35'si ise AAA fenotipi ile ilişkili değildir. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/> adresinden alınmıştır.

### Klinik

Hastalık başlıca karın, göğüs ve eklemleri tutan ağrılı, ateşli nöbetlerle karakterizedir. Nöbetlerin süresi genellikle 2-3 gün, bazen daha uzun (7-10gün)'dür. Akut ataklar arasında hastalar genellikle asemptomatikler ve rutin laboratuvar testleri esas itibarıyla normaldir. Kriz aralıkları çoğunlukla düzensiz, nadiren periyodiktir. Bazı hastalarda uzun aylar ya da yıllar süren spontan remisyonlar görülebilir. Krizlerin şiddeti ve sıklığı yaş ilerledikçe azalır. Etkilenen bölgeye bakılmaksızın atakların genel özellikleri çok benzerdir; semptomların hızla oluşması kısa sürmesi (6 saat-4 gün), yüksek ateş (>38o C ), dayanılmaz ağrı, kendiliğinden iyileşme ve tam düzelme olması karakteristiktir. Genel olarak atakları başlatan spesifik bir

sebepler bulunmazken, bazı hastalarda mensturasyon, duygusal stres, yoğun fiziksel aktivite tetikleyici faktörlerdir(3).

AAA'nin 3 farklı fenotipi vardır.

Fenotip 1; sıklıkla çocukluk veya ergenlik çağında başlayan peritonit, sinovit veya plöritin kısa süreli febril epizodları ile karakterizedir.

Fenotip 2 ise kendini baslıca nefropati ile gösteren AA amiloidoz tablosu olarak tanımlanabilir.(3)

Fenotip 3, Semptomu olmayan fakat her iki alelde de MEFV mutasyonu olan hastalardır (sub/pre-klinik AAA) (32).

AAA'li hastaların % 90'ında klinik bulgular çocukluk çağında ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar. İlk AAA atağı ise % 75 hastada yaşamın ilk 10 yılı içerisinde görülür. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı çocuklarda 5'dir. Hastalığın daha çok erkeklerde görülebileceği bildirilmesine karşın ülkemizde kız ve erkek hasta sayıları birbirine eşittir (17).

### **Ateş**

AAA'nin en sık görülen klinik bulgusudur. Hemen bütün hastalarda nöbetlerinin bir döneminde ateş vardır. Ancak ateşsiz nöbet tanımlayan az sayıda hasta da mevcuttur. Ateş üşüme, titreme ile başlayabilir ve 12-24 saatte 39-40 dereceyi bulabilir. Genellikle aşırı bir terleme ile 48 saatte düşer. Kolşisin alan hastalarda nöbetlerin ateş boyutu yaşanmayabilir. AAA için karakteristik fakat spesifik değildir. Peryodik ateş sendromları adıyla anılan hastalıklarda ve başka bazı hastalık durumlarında da görülebilir (16, 28,30).

### **Karın Ağrısı**

AAA'nin, ateşten sonra en sık görülen klinik bulgusudur. Hastaların ortalama %95'inde bulunur. Karın ağrısına sebep olan peritonda oluşan aseptik serozittir. Ağrı yaygın ya da tek bir kadranda lokalize şekilde olabilir. Karın ağrısının şiddeti hafif şişkinlik hissinden tahta karın bulgusu, direkt ve indirekt rebound hassasiyeti ve ayakta direkt batın grafisinde hava-sıvı seviyelerinin eşlik ettiği ağır peritonit tablosuna kadar değişebilir (1-2, 4). Peritondaki inflamasyon peristalsisi yavaşlaştığından hastalar ishalden çok kabızlık ile başvururlar. Hastalar sorgulandıklarında, genellikle steril inflame peritonit dışında negatif olarak sonuçlanmış apendektomi, tanısal laparotomi

veya laparoskopi öyküsü bulunur. Hatta bir çalışmada, AAA'li hastalarda gereksiz acil cerrahi girişim riskini ortadan kaldırmak için elektif apendektomi yapılması önerilmiştir (33). Karın ağrısı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık olmasına rağmen, hastayı ilk değerlendiren doktorlar genellikle akut apandisit düşünmektedir. Bunun nedeni hastalarının yakınmalarının genellikle 20 yaşından önce başlamasıdır. Ancak ateş ve ağrının kendiliğinden gerilemesi veya apendektomi sonrasında tekrarlaması diğer tanılara yönelmektedir. Tekrarlayan peritonit atakları ile oluşan adhezyonlar ince barsaklarda obstrüksiyona ve kadınlarda infertiliteye neden olabilir. Kadınlarda endometriyozis, pelvik inflamatuvar hastalık ve over kistlerini ekarte etmek amacıyla jinekolojik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Porfiri gibi periyodik karın ağrısı ve ateşle seyreden hastalıklar da akılda tutulmalıdır. Porfiri, otozomal dominant geçişlidir ve ataklar sırasında hipertansiyon ve idrarda artmış porfirin düzeyleri ile karakterizedir. Herediter anjiyoödem, ateşsiz karın ağrısı atakları ile karakterize, dominant geçişli bir hastalıktır ve c1 inhibitöresterez seviyeleri azalmıştır. Ailesel hipertrigliseridemiye sekonder pankreatit atakları da AAA'nkine benzer gelip geçici karın ağrılarına neden olabilir fakat bu hastalarda trigliserit seviyeleri genellikle 1000mg/dl'nin üzerindedir (34).

### **Göğüs Ağrısı**

AAA'indeki göğüs ağrısı, plörite veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Plörit unilateral ve bilateral göğüs ağrısına neden olup hastaların % 25-50'sinde görülür. Semptomlar 24-72 saat sürer ve sıklıkla tek taraflıdır (35). Fizik muayenede solunum sesleri siddetinde azalma ve frotman duyulabilir; radyografide az miktarda efüzyon ya da atelektazi alanları görülebilir. İnfeksiyöz plöritten hızlı bir şekilde düzelmesi ile ayırt edilebilir. Plörezi atağı geçiren bir hastada tanısız zorluklardan biri de perikardiyal bir atak olup olmadığını teşhis etmektir. Çok nadiren perikardiyal tamponad veya restriktif perikardit görülebilir. Perikardit AAA'li hastaların %0.5' inde raporlanmıştır (36). Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardial efüzyona dair kanıtlar veya göğüs radyogramında kalp gölgesinde geçici genişleme görülebilir.



### **Eklemler Ağrısı**

Ateş ve karın ağrısından sonra AAA'nin en sık görülen 3.klinik bulgusudur (%60-70) ve ateş ve karın ağrısı olmaksızın da ortaya çıkabilir. AAA'indeki artrit, çoğunlukla alt ekstremitelere yerleşen, sekel bırakmayan, gezici olmayan, eroziv olmayan akut monoartritir. Genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. AAA'deki eklem tutulumundan en çok ayak bileği ve dizler etkilenir. Daha sonra ise sırası ile kalça, el bileği, omuz ve dirsekler de etkilenebilir (1, 4, 15, 30). Oligo veya poliartiküler tipte eklem tutulumu ve uzamış artritler nadiren görülebilir. Sakroileit tek başına veya omurga tutulumuyla birlikte görülebilir ancak genellikle HLA-B27 negatif hastalarda görülür. Klinik olarak artrit ile birlikte olan AAA hastalarının artrit görülmeyen AAA hastalarına göre daha genç başlangıçlı olduğu ve miyalji erizipel benzeri eritem ve vaskülit birlikteliğinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (37).

### **Erizipel Benzeri Eritem**

Erizipel benzeri eritem, AAA'nin en karakteristik deri lezyonudur. Bu lezyon çoğunlukla ayak sırtında ve tibia alt ön yüzünde yer alan, kızarıklık, şiş ve ağrılı bir lezyondur. 10-15 cm çapında şişlikler görülebilir. Döküntü ağrılı dönemlerde ve artrit ile birlikte ortaya çıkar. Beraberinde 1-2 gün süren ateş yüksekliği bulunabilir. Erizipel benzeri eritemin ayak bileğinde artriti olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır.

### **Vaskülit**

Henoch Schönlein Purpurası (HSP), Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin AAA'li hastalarda ortaya çıkma oranının genel popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır. Buradaki vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte, streptokok ve hepatik virüs enfeksiyonu gibi çevresel etkenlerin kolaylaştırmasıyla, artmış inflamatuvar sitokinlerin özellikle, İnterlökin(IL)1-beta, IL-6, IL-18, IL-33, İnterferon-gamma, kaspaz aktivasyonu ve oluşan endotelial disfonksiyonunun neden olduğu arteritis, fibrinoid nekroz ve tromboz ile oluştuğu düşünülmektedir(38). Böbrek tutulumlu AAA hastalarında vaskülit oluşumunun sıklığı ve vaskülit AAA ilişkisinin, bu hastalıkta kontrolsüz şekilde artmış olan inflamatuvar cevabın bir sonucu

olduğunu düşündürmektedir. Vaskülit olan ve olmayan AAA hastaları arasında mutasyon sıklığı ve bilinen mutasyonlar açısından fark saptanmamıştır (39). HSP en sık görülen vaskülit olup, sıklığı % 5-7 arasında değişir(36). PAN %1 oranında görülür (17). Hastaların pek çoğunda AAA tanısı vaskülit geliştikten sonra konulur (40). AAA'li hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ortaya çıkmaya ve perirenal hematomla komplike olmaya meyillidir, miyalji ve deri altı nodüller daha sık görülür. HbsAg antijeni daha az pozitif görülürken periferik sinir tutulumu daha az santral sinir sistemi tutulumu ise daha sıktır PAN'lı hastalar değerlendirilirken altta yatan bir AAA hastalığı olabileceği akla getirilmelidir (41).

### **Diğer Semptom ve Bulgular**

AAA hastalarının küçük bir yüzdesinde akut skrotal inflamasyon görülür. Genelde tek taraflıdır ve prepubertal erkek hastalarda ilk ortaya çıkan bulgu olabilir. Bu vakalarda yaklaşık 12 saatte giderek artan ağrı, skrotal şişme ve ödem ile testis torsiyonu gelişebilir. Ancak vakaların çoğunda genellikle sadece tunika vaginalis tutulmaktadır. Eğer testis sintigrafisi perfüzyonda azalma göstermiyorsa konservatif tedavi yeterlidir (42).

Krizlerle birlikte siddetli ve yaygın miyalji görülebilir. Bazen bu kas ağrıları 6 haftaya kadar uzayabilir ve yüksek ateş, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, normal kreatin fosfokinaz düzeyleri ile karakterize “uzamış febril miyalji” tablosunu oluşturur. Mollaret menenjit tarzında tekrarlayan aseptik menenjit, krizlere eslik eden ağır başağrıları, EEG değişiklikleri, gözde kolloid cisimler, splenomegali, daha seyrek olarak hepatomegali ve mikroadenomegali bulunabilir. Hasta çocuklarda gelisme yavaşlaması, zayıflama, nörotik hal, çeşitli psikolojik bozukluklar görülebilir(43-44).

### **Amiloidoz**

Amiloidoz, çeşitli organlarda fibriler proteinlerin depolanması ile karakterize bir protein metabolizması hastalığıdır. Sistemik amiloidozun etyolojisi multifaktöriyel olup primer ve sekonder (reaktif) olarak iki tipi vardır(17). AAA'nin en önemli ve prognozu belirleyen komplikasyonu

amiloidozdur. Ailesel Akdeniz ateşinde oluşan ikincil amiloidoz AA tipindedir. AAA ile birlikte amiloidoz görülebileceği ilk kez 1952 yılında Mamou ve Cattan tarafından bildirilmiştir (19). Amiloidoz komplikasyonuna çeşitli ülke ve etnik gruplarda %5-10 görülmektedir. Türk toplumunda %12.9 olarak bildirilmiştir(17). ABD'deki Yahudi ve Ermenilerde yok denecek kadar nadir, Türkler, Sefardik Yahudiler ve Ermeniler'de siktir. Kolşisinin yaygın kullanım nedeni ile AAA'lı hastaların sadece küçük bir kısmında amiloidoz gelişmektedir. Amiloidoz gelişiminde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynar. 600'den fazla hastayı içeren bir çalışmada ailesinde amiloidoz hikayesi olanlarda amiloidoz gelişme riskinin 6 kat arttığına gösterilmesi genetik yatkınlığının önemini ortaya koymuştur (45). Organ tutulması, diğer sekonder amiloidozlardaki gibi olup, en önemli olanı böbrek tutulumudur. Böbrek tutulumunun prelinik , devamlı proteinüri ,nefrotik sendrom ,üremi dönemi olmak üzere dört evresi vardır. Proteinürinin ortaya çıkışından sonra ortalama yaşam süresi 7 yıldır. Amiloidoz tanısı için biyopsi örneğinin Congo Red ile boyanıp polarize ışık mikroskopunda bakıldığında karakteristik elma yeşili renk görülmesi gerekmektedir. Amiloidoza bağlı olarak bazı vakalarda gizli, bazı vakalarda aşikar gastrointestinal amiloidoz görülebilir. İshal, karın ağrısı, malabsorbsiyon, kanama, perforasyon olabilir.

### **Laboratuvar Bulguları**

AAA hastalığı için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Ataklar sırasında sık rastlanılan bulgular, sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızındaki artış ve akut faz reaktanlarında artıştır (CRP, Serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, alfa 2 makroglobülin C3, C4). İdrarda zaman zaman mikrohematüri, febril proteinüri saptanır. Devamlı proteinüri en çok amiloidozu daha seyrek olarak da non amiloid böbrek lezyonunu düşündürür. Krizler arası dönemde sedimentasyon hızı ve akut faz reaktanlarının yüksek oluşu amiloidoz ya da vaskülit düşündürür.

### **Tanı**

AAA tanısı için kullanılabilir spesifik bir test olmadığı için, klinik tanı kuraldır. Kısa süreli serozit ve ateş ataklarının varlığı, amiloidoz gelişimi ve kolşisin tedavisine alınan cevap baz alınarak Tel Hashomer tanı kriterleri

oluşturulmuştur (15,34). Uygun klinik ve laboratuvar bulgularının varlığında, uygun etnik gruptan olma, kolşisine yanıt ve başka bir nedene bağlı olmayan AA tipi amiloidozun bulunması tanı için önemlidir. Genetik tanı, özellikle klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda önemlidir ve şüpheli klinik bulguların varlığında homozigot genetik mutasyon saptanırsa tanı kesinleşir ve tedaviye başlanır. Aile taramalarında asemptomatik bireylerde mutasyon saptanması, düşük penetrasyonlu bir mutasyona veya prelinik safhada olan hastanın erken saptanmasına neden olabilir. Bazı araştırmacılar klinik bulgular olmasa da kötü prognozu gösteren M694V mutasyonlu hastaların tedavi edilmesini önerirler(4). Tanıda hala klinik gidiş ve aile hikayesi genetik tanıya daha üstündür. Sadece klinik şüpheli vakalarda genetik tanıya gidilmesi gerektiğini göstermekte ve genetik tanının minör veya destekleyici bir kriter olarak kabul edilmektedir.

**Tablo-2:** AAA'nde Tel Hashomer tanı kriterleri (34)

<b>Major kriterler</b>	<b>Minor kriterler</b>
1-Tekrarlayıcı poliserözit ve ateşli ataklar	1-Tekrarlayan ateş atakları
2- Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz	2-Erizipel benzeri eritem
3-Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt alınması	3-Birinci derece akrabalarda AAA varlığı
<b>Kesin tanı:2 major veya 1 major+2 minor Kriter</b>	<b>Olası tanı:1 major+1 minor kriter</b>

**Tablo-3:** Livneh ve arkadaşlarının AAA tanı kriterleri (31)

<b>Major kriterler</b>	<b>Minor kriterler</b>
1-4'teki tipik ataklar	Aşağıdakilerin inkomplet atakları
1-Peritonit (generalize)	1-Göğüs
2-Plevrit (tek taraflı) veya perikardit	2-Eklem
3-Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	3-Egzersize bağlı bacak ağrısı
4-Tek başına ateş	4-Kolşisine iyi cevap
<b>5-İnkomplet abdominal ataklar</b>	

**\*İnkomplet ataklar:**

Vücut ısısının <38°C olması

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

Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması

Lokalize abdominal ataklar

Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu

**\*\*Destekleyici Kriterler:**

1. Ailesinde AAA bulunması
2. Etnik köken
3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası semptom olmaması
7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESR, fibrinojen, SAA artışı)
8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi varlığı
10. Akraba evliliği

**\*\*\*Kesin tanı:**

-1 major kriter veya;

-En az 2 minör kriter veya;

-1 minör 5 destekleyici kriter veya;

-1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

### AAA'inde Hastalık Ciddiyetinin Değerlendirilmesi

Günümüzde AAA'inde hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesinde en çok kullanılan skora Pras ve arkadaşlarının yaptığı skora sistemidir. Bu skora sisteminde hastalığın başlangıç yaşı, aylık atak sayısı, artrit akut ya da uzamış olma durumu, erizipel benzer eritemin olup olmadığı, amiloidoz gelişip gelişmediği ve kullandığı kolşisin dozuna göre hastalara belirli puanlar verilmekte ve bu puanlamaya göre hastalık hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılmaktadır (45).

- 3-5 puan: hafif,
- 6-8 puan: orta ve
- 9 ve üzeri puan: ciddi

**Tablo-4:** Pras ve arkadaşlarına göre hastalık ciddiyeti skorası (45)

Parametre	Özellik	Puan
Başlangıç yaşı (yıl)	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Aylık atak sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artritin özelliği	Akut	2
	Uzamış	3
Erizipel benzeri eritem varlığı		2
Amiloidoz varlığı		3
Kolşisin dozu (mg/gün)	1	1
	1.5	2
	2	3
	>2	4

## **Ayırıcı Tanı**

Bugün AAA ile klinik benzerlikler gösteren başka kalıtsal hastalıkların da olduğu bilinmektedir. Otoenflamatuvar olarak tanımlanan bu hastalıklara periodik ateş sendromları adı verilmektedir. Eklem tutulumu ön planda olan hastalar daha çok juvenil romatoid artrit (sistemik JRA, Still's hastalığı) ve daha az sıklıkta akut romatizmal ateş (ARA) ile karışabilir. Hiperimmünglobulinemi D sendromu (HIDS) AAA ile en çok karışabilen hastalıktır. HIDS sendromu otozomal resesif geçişli, tekrarlayıcı ateş, artrit, kusma, diyare, karın ağrısı, deri lezyonları, lenfadenopati, baş ağrısı ile karakterize seyrek görülen bir hastalıktır. Avrupa, Şili, Japonya, daha az sıklıkta Türkiye'de görülmektedir. Bütün hastaların serum IgD düzeyleri yükselir. Tedavisi yoktur, fakat atakların sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte azalma eğilimindedir. AAA hastalarında ise ataklar sırasında HIDS'deki gibi yüzeysel lenf bezlerinde şişme görülmemektedir ancak %13'ünde IgD yükselmekte, kolşisin ile atakların sıklığı ve şiddeti azaltılabilmektedir(46).

**Tablo-5:** AAA ile ayırıcı tanı gerektiren hastalıklar (47)

1-Akut intermittent porfiri
2-Diğer herediter periyodik ateş sendromları(TNF assosiye periyodik sendrom, hiper IgD sendromu, Muckle-Wells sendromu, familyal soğuk otoinflamatuvar sendrom)
3-Akut karın sendromu
4-Akut apandisit
5-Akut kolesistit
6-Akut pankreatit
7-Tekrarlayan pankreatit
8-Akut perikardit
9-Akut menejit
10-Mollarjet menenjiti
11-Septik artrit
12-Tüberküloz artrit
13-Gut
14-Henoch-Schönlein purpurası
15-PFAPA (Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit,adenopati)
16-Erişkin tipi still hastalığı
17-Primer hiperlipoproteinemi (familyal lipoprotein lipaz eksikliği)

### **Tedavi**

AAA tedavisinde kullanılan kolşisin “Colchium autumnale” denilen çiçekten elde edilen bir alkaloiddir. Kolşisinin 1972 yılında AAA tedavisinde kullanılmaya başlamasına kadar, tedavide birçok ilaç denenmiş ve hiçbirisi yararlı olmamıştır. Kolşisin ilk kez 1971 yılında ülkemizde Prof. Dr. Emir Özkan tarafından başarıyla kullanılmaya başlanmış, 1972 yılında Goldfinger’in (23) aynı başarıyı kanıtlamasından sonra tüm dünyada AAA tedavisinde kullanılan hemen hemen tek ilaç olmaya devam etmiştir(2-3, 15, 34). Kolşisinin hangi mekanizma ile FMF ve amiloidozda etki gösterdiği kesin olmamakla beraber, antiinflamatuvar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkileri olduğu bilinmektedir. Mitozu metafazda keserek hücre bölünmesini



durdurur. Polimorf nüveli lökositler tarafından sitokin yapımını düzenlediği ve nötrofillerde alfa selektin ve damar endotelinde e-selektin salınımını değiştirdiği sanılmaktadır (48). Lökosit kemotaksisini, ekstraselüler boşluğa kollajen transportunu, mitoz için gerekli olan intraselüler fibriler yapıların yerleşimini ve motilitesini engeller. Krizler esnasında verilen kolşisin başarısızlığına karşılık profilaktik olarak kullanımında hastaların ortalama %90'ında çok iyi sonuçlar vermektedir. Günlük 1-2mg kolşisin kullanımının etkinliği, çift-kör bağımsız randomize bir çalışmalarla gösterilmiştir (34). Hastaların yakınmalarında belirgin azalma ve çoğunda da atakların tamamen geçtiği gözlenmiştir. Bu tedavinin 16 yaşın altındaki hastalarda da etkili olduğu ve çocukların gelişimi ve fertilitiyi engellemediği saptanmıştır (48). Kolşisin tedavi edici olduğu kadar akut atakları sonlandırıp, amiloidoz gelişimini önleyen etkili bir ilaçtır. Amiloidozu olmayan 960 İsraili hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, düzenli olarak 11 yıl boyunca kolşisin kullanan 906 hastada amiloid gelişimi % 2 bulunurken, 9 yıl boyunca düzensiz aralıklarla kolşisin kullanan 54 hastada % 45 oranında amiloidoz saptanmıştır (49). Ülkemizden yapılan bir çalışmada kolşisin kullanmadan önce AAA'lilerin %60'ında amiloidoz gelişirken, kolşisin kullanımı ile birlikte bu oranın %3'lere düştüğü gösterilmiştir (50-51). Kolşisinin sürekli günlük olarak uygulanması aralıklı uygulanmasına göre amiloidozun önlenmesinde daha etkilidir. Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır (48). Kolşisin AAA'ine bağlı amiloidoz gelişimini önlemesinin yanında, ağır proteinürisi olan hastalarda bile böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı azaltmaktabilmektedir. Tedavide kullanılacak minimal dozu 1mg/gün, maksimal dozu da 2mg/gün olmalıdır. Kolşisinin yan etkileri arasında bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal ve çok nadiren de lökopeni ve trombositopeni gibi yan etkileri bulunmaktadır. Uzun süreli kullanımda nadiren malabsorbsiyon, geçici alopesi, miyopati, nöropati, kemik iliği baskılanması görülebilmektedir. Kolşisinin hamilelik süresince kesilmeden kullanılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalar, ilacın teratojenik ve azospermik etki göstermediğini göstermektedir (52). Kolşisin ayrıca emzirme döneminde de kullanılabilir (52). Bununla beraber hastaların %5-

10'u günlük oral 2mg kolşisin tedavisine yanıt vermezler. Burada mononükleer hücrelerde kolşisin konsantrasyonunu azaltan farklı genetik defektler suçlanmaktadır. Kolşisine cevapsız 13 hastada oral kolşisin tedavisine ilaveten haftalık uygulanan intravenöz kolşisin tedavisinin eklem atakları dışındaki atakların şiddetini ve sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Ancak toksik etkiler daha sık görülmüştür (53-54). Ülkemizde, Tunca ve ark. (55) kolşisin tedavisine dirençli hastalarındaki atakların tedavisinde interferon alfa yı atağın hemen başında cilt altı vererek yanıtı gözlemişler ve toplam 21 atağın 18'inde atakların sonlandığı görülmüştür. Bu tedavi sekli için plasebo kontrollü çift-kör çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Yine ülkemizden kolşisine cevapsız bir hastada uygulanan talidomide tedavisinin ataklarının sıklığını ve şiddetini azalttığı rapor edilmiştir. Talidomide kemotaksisi inhibe ederek ve monositlerin fagositozunu engelleyerek ayrıca tnf-alfa üretimini baskılayarak etki etmektedir. Ancak teratonejite ve periferal nöropati gibi toksik etkileri klinik kullanımını kısıtlamaktadır (56). Son zamanlarda biyolojik ajanlarla kolşisine cevapsız hastalarda olumlu yanıtlar bildirilmiştir.

Anti TNF ajanlar (İnfliksımab, etanersept, adalimumab), özellikle beraberinde spondiloartropati bulunan hastalarda abdominal ve eklem ataklarında belirgin gerileme sağlamıştır (57). IL-1 reseptör antagonisti Anakinra ve monoklonal antikoru Canakinumab ile de kolşisin ile atakları kontrol altına alınamayan hastalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir (58).

### **Genetik Tanı**

Tipik klinik özellikleri taşıyan ve etnik kökeni uygun olan hastalarda tanı genetik doğrulama olmadan da konulabilir, ancak atipik klinik bulgularla ortaya çıkıp aile öyküsü bulunmayan ya da etnik kökeni uygun olmayan hastalarda genetik analiz tanıyı doğrulamak için gerekebilir (59). Kesin tanı için *MEFV* geninde her iki alelde de mutasyonun olması gerekmektedir. Ancak günümüzde *MEFV* geninde tanımlanmış 221 mutasyon ve polimorfizm tanımlanmasına rağmen pek çok merkezde bunlardan yalnızca sık görülenler bakılmaktadır. Dolayısı ile klinik olarak kuvvetle AAA düşünülen hastada bakılabilen bu mutasyonlar bir ya da iki alelde negatif bile olsa klinik tanı

kesin kabul edilir ve tedaviye başlanır. Şüpheli kliniği olanlarda her iki alelde mutasyon varlığı ile tedaviye karar verilir (60).

AAA'li hastaların aile taramalarında asemptomatik kişilerde mutasyonların iki alelde de taşınabildiği gösterilmiş ve farklı araştırmacılar tarafından farklı öneriler ortaya atılmıştır. Bir grup araştırmacı AAA kliniği ortaya çıkmamış olsa bile özellikle M694V homozigot mutasyonu gibi amiloidozla ilgili olduğu düşünülen durumların tedavisini, diğer bir grup araştırmacı ise tedavisiz takibini önermektedir. Daha çok kabul gören görüş klinik bulguların ve aile öyküsünün mutasyon analizinden daha önemli olduğu, genetik tanının destekleyici unsur olduğu yönündedir.

### **Genotip -Fenotip İlişkisi ve Polimorfizmler(138.kodon(A→G) ve 165. kodon(C→A) )**

İnsan genomu 6 milyar yaklaşık baz çiftinden oluşmaktadır ve genetik bilgiyi taşıyan yaklaşık 50,000 gen 46 kromozom içerisinde bulunmaktadır. İnsan DNA'sının yaklaşık % 99.9'u iki insan arasında aynıdır ve insanlardaki genetik varyabilite(çeşitlilik) DNA zincirindeki küçük farklardan kaynaklanmaktadır. Bazı DNA sekanslarındaki farklar insan fenotipini etkilememekle bazıları ise direkt hastalığa neden olmaktadır. Bu iki uç arasında anatomik, fizyolojik, tedaviye cevap, ilaçlara karşı yan etki, infeksiyonlara yatkınlık, kansere yatkınlık ve kişilik özellikleri gibi genetik farklılıklar yer alır.

DNA nükleotid diziliminde veya dizinimdeki değişiklikler mutasyon olarak tarif edilir ve mutasyonlar başlıca üç kategoriye ayrılır: 1-hücrede kromozom sayısını etkileyen mutasyonlar (genom mutasyonu), 2- tek başına kromozomun yapısını etkileyen mutasyonlar (kromozom mutasyonu) 3-genleri etkileyen mutasyonlar (gen mutasyonları). DNA sekanslarındaki gen mutasyonları tek nükleik asit değişimlerinden binlerce baz çiftini etkileyecek değişimlere kadar uzanır. DNA sekanslarındaki bu değişimler yüksek çözünürlüklü genetik analizlerle görülemeyecek kadar küçüktür ve özel teknikler gerektirir. Genlerdeki nükleotid değişimleri gen ekspresyonunun tamamen kaybına, varyant protein ekspresyonuna veya tamamen normal fenotipik değişikliklere neden olabilir. DNA'daki baz çiftlerinin yer değiştirmesi

(substitusyonu) başlıca iki mekanizma ile oluşabilir: 1- DNA'nın normal replikasyonu sırasında oluşan hatalar, 2- DNA hasarının tamirinin yapılamamasından oluşan hatalar. Bazı mutasyonlar spontan olarak bazıları ise fiziksel veya kimyasal mutajenler aracılığı ile oluşur.

Bir lokusta birden fazla allelin bulunması şeklindeki DNA nükleotid değişimlerine polimorfizm adı verilir. Allellerin genel popülasyondaki kromozomların %1'inden fazlasında bulunması genetik polimorfizmi oluşturur. Allelik sıklığı %1'den küçük ise buna nadir varyantlar denir. Genlerin regülatuar(düzenleyici) bölgelerinde bulunan polimorfik alleller genlerin transkripsiyonel regülasyonunu etkileyerek fenotipik değişikliklere neden olabilir. Genomik DNA üzerinde gözlenen polimorfizmler; popülasyon genetiği, ilaç çalışmaları, adli tıp çalışmaları, organ nakli, kanser ve genetik hastalıkların araştırılmasında önemli bakış açıları oluşturmaktadır.

*MEFV* genindeki çeşitli mutasyonlara bağlı olarak gelişen değişik haplotiplerin, AAA'nin ağırlık derecesini ve hatta amiloidoz gelişme sıklığını belirleyebileceği ve AAA'nin değişik etnik gruplarda farklı olmasında nedeninin bu olduğu yani genotip fenotip ilişkisinin bulunduğu ileri sürülmektedir.

AAA'ne neden olan genin tanımlanmasından sonra devam eden moleküler çalışmalar ve klinik bulgular ile bu hastalığın genotip ve fenotip ilişkisi ortaya konmaya başlanmış ve moleküler tekniklerin gelişmesi ile bu çalışmalar hız kazanmıştır. DNA dizi analizi öncesi dönemde AAA'ne neden olan mutasyonların tam olarak belirlenmesi sağlanamamış, DNA dizi analizleri ile bu mutasyonlar kesin olarak belirlenebilmiştir (23). AAA hastalığına neden olan gen olan *MEFV*'de en sık rastlanılan mutasyonlardan biri olan M694V, bu hastalığın en öte komplikasyonunu oluşturan amiloidoz gelişimi arasında bağlantının olduğu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (61).

Hali hazırda en fazla fenotip-genotip ilişkisi M694V'ye aittir. M694V homozigot hastalarda amiloidoz daha erken meydana gelmekte, eklem iltihabı oluşmakta, ayrıca göğüs ağrısı, eritem gibi bir seri hastalık da oluşmaktadır (62).

M680I ve M694I homozigot mutasyonları, V726A-E148Q kompleks allel homozigot mutasyonu, M694del mutasyonu, kodon 680 ve kodon 694'ü kombine olarak tutan (M694V/M680I gibi) mutasyonlar da M694V homozigot mutasyonu gibi ağır hastalıkla ilişkili olabilirler.(63,65,81)

E148Q en sık görülen mutasyonlardan biri ve en az penetran olanıdır. Normal toplumdaki sıklığı AAA hastalarındaki sıklığından fazladır (26) ve genellikle asemptomatik olduğu için mutasyon değil bir sekans varyasyonu olduğu öne sürülmüştür (81). E148Q homozigot olanların hiçbirinde amiloidoz gelişmemiştir (65). Diğer mutasyonlarla beraber olduğunda daha semptomatiktir, kompleks allel yapısına katıldığında dominant geçişe (M694I-E148Q) ve amiloidoza (V726A-E148Q) sebep olduğu bildirilmiştir (63).

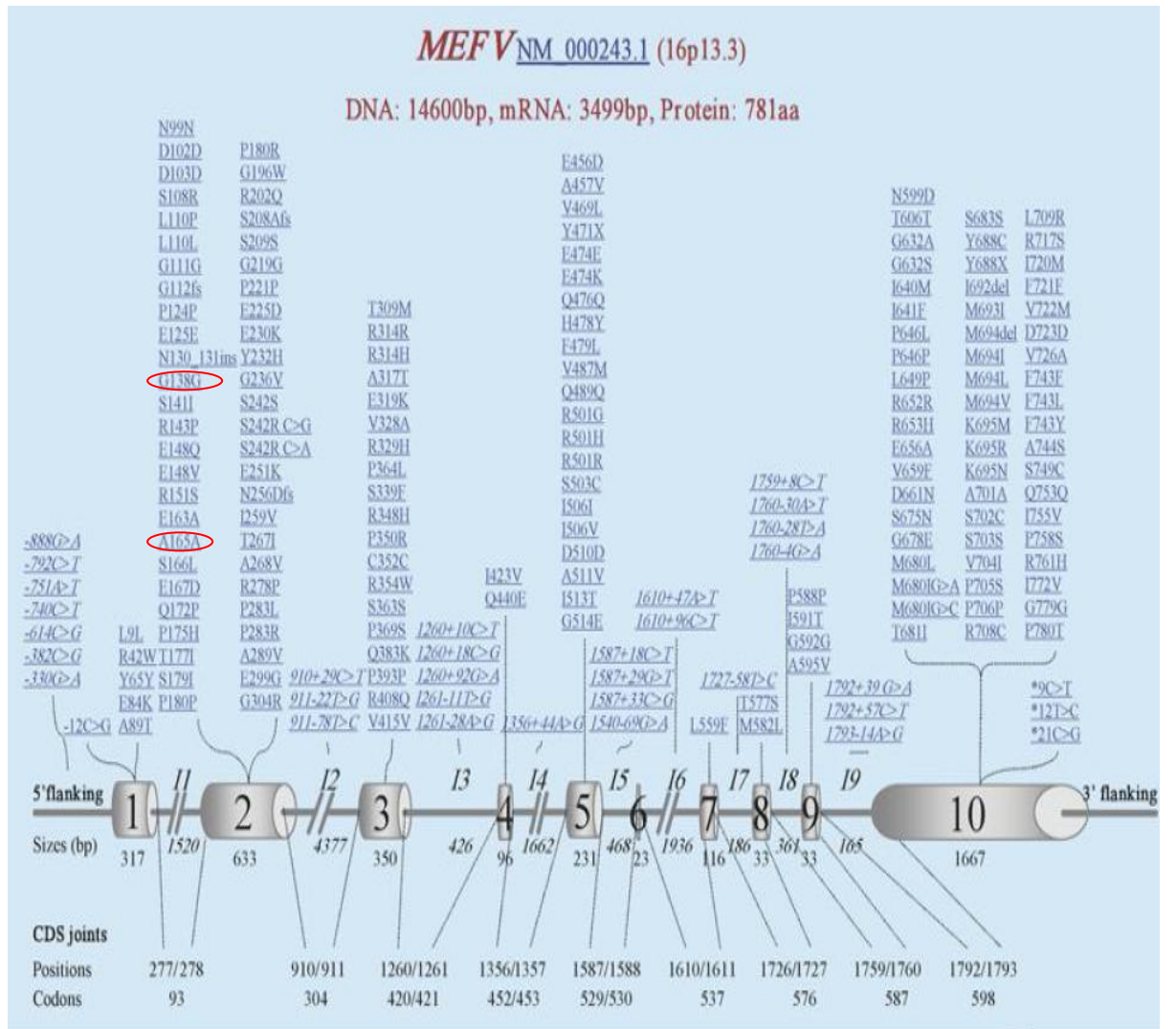
AAA hastalığında *MEFV* geninde meydana gelen mutasyonlar dışında bazı modifiye edici faktörlerde vardır. Modifiye edici faktör, bir hastalığın ortaya çıkmasında zorunlu olmayan ve daha hafif etki edebilecek özellik kazandırabilen genetik faktörlerdir. Bu modifiye edici faktörlerden biri MICA (Major Histocompatibility Complex Class-I chain-related gene A) dır. M694V'nin homozigot olması durumunda bu modifiye edici etkilerden olan MICA A9 hastalığın etkisini erken yaşlarda gösterir. Ayrıca MICA A4'ün bulunması durumunda hastalık daha hafif şiddette olduğu gösterilmiştir. Yine M694V mutasyonunu homozigot taşıyan MICA A 5 alleleline sahip olanlarda amiloidoz gelişiminde azalma olduğu bildirilmiştir (62).

AAA hastalığına etki eden *MEFV* geni dışında modifiye edici moleküllerden biri de Serum Amiloid A1  $\alpha/\alpha$  lokuslarıdır. Akut faz proteinlerinden biri olan SAA 1 proteinin yıkılması ile amiloidozu oluşturan Amiloid A1 ve A2 yi meydana getirir. Bu nedenle SAA 1 geninin  $\alpha/\alpha$  genotipi renal amiloidoz oranını arttırdığı  $\beta/\beta$  ve  $\beta/\alpha$  allellerinin ise amiloidoz gelişimine koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir(63).

Dirican ve ark.(64) M694V homozigot mutasyonuna sahip olan hastalarda amiloidoz oluşma olasılığı yüksek bulunurken hepsinde 102.kodon, 138.kodon, 165.kodon polimorfizmi ve R202Q homozigot mutasyonunda saptanmıştır. Bu polimorfizmlerin amiloidozla ilişkisi,

literatürde az sayıdaki yayınlara desteklenmektedir. İyi bilinmeyen polimorfizm ve mutasyonların çokta masum olmadıkları gösterilmiştir. *MEFV* geninin ekzonlarında tesbit edilen polimorfizmler ve mutasyonlar şekil 4’ te gösterilmektedir.

Bizde, bu araştırmamızda, bölgemizdeki mutasyon sıklıklarını belirlemeyi ve bilinen mutasyonların dışında hastalığın oluşumunda ve seyrinde etkili olabilecek *MEFV* genindeki 138. kodon(A→G) ve 165. kodon(C→A) polimorfizmlerinin hastalığa olan etkisini araştırmayı amaçladık.



**Şekil-4:** *MEFV* Geninin Ekzonlarında Tesbit Edilen Polimorfizmler ve Mutasyonlar, 138. ve 165. kodon polimorfizmleri (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers> adresinden alınmıştır.)

## GEREÇ VE YÖNTEM

### I. Materyal

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu onayı (25 Ocak 2011, 2011-3/33) alınarak başlanmıştır. Çalışma grupları, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine 2008-2011 yılları arasında başvurmuş ve AAA ön tanısıyla MEFV gen mutasyonu istenmiş olan hastalardan seçilerek oluşturuldu. Hasta grubunda MEFV geninde mutasyon saptanan ve klinik olarak da AAA tanısı doğrulanan 116 olgu, kontrol grubu olarak ise MEFV geninde mutasyon saptanmayan ve klinik olarak da AAA tanısı dışlanan 95 kişi seçilmiştir. Hem hasta hem de kontrol grubunda yer alan olguların yaş, cinsiyet, MEFV gen mutasyonları,(M694V, M680I, V726A, K695R, E148Q, M694I, R761M, A744S) 138. kodon (A→G) ve 165. Kodon (C→A) polimorfizimleri ve hasta grubunun klinik verileri dahil olmak üzere demografik bilgileri kaydedildi.

### II. Yöntem

#### II. A. DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol grubundan genotip tayinleri için -20°C'de saklanan EDTA'lı tüplerden yaklaşık 2 cc'lik kan örneği alındı. DNA izolasyonu için 2 cc EDTA'lı kan, steril falkon tüpüne aktarıldı ve üzerine 1:3 oranında (6 cc) "lysis buffer" ilave edildi. Tüp, birkaç defa ters yüz çevrilerek iyi bir şekilde karıştırıldıktan sonra +4°C'de 15 dakika bekletildi. Oluşan nükleer pelleti çöktürmek için dakikada 1500 devirde 10 dk santrifüj edildi ve oluşan süpernatant döküldü. Pellet yeniden süspanse edildi. İkinci bir yıkama için yine 6 ml "lysis buffer" eklendi ve 10 dk 1500 rpm'de santrifüj edildi, süpernatant atıldı ve pellet tamamen süspanse edildi. Bundan sonraki aşamalarda Dr.Zeydanlı DNA izolasyon kiti prosedürü uygulandı. Süspanse olmuş örnek 1,5 ml'lik nükleaz içermeyen tüp içine alınarak üzerine 500 µl

solüsyon B ve 20 µl solüsyon A eklendi. Karışım vortekslenerek 42°C'de 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası üzerine 500 µl solüsyon C eklenip vortekslenerek 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Oluşan iki fazdan üstteki berrak faz alınarak temiz 1,5 ml'lik nükleaz içermeyen tüpe konuldu. Üzerine 500 µl solüsyon D konuldu. 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Oluşan süpernatant atılarak üzerine 500 µl solüsyon E konulup 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Süpernatant atılarak tüpler kurumaya bırakıldı. Kuruduktan sonra 100 µl distile su eklenerek çalışılma zamanına kadar – 20°C'de saklandı.

### **II.B. Polimeraz Zincir Reaksiyon (PZR) Protokolü**

PCR yöntemi, genomik DNA'nın sıcaklığın etkisiyle çift zincirinin tek zincir hale gelmesi sonrasında uygun sıcaklıkta ilgili primerlerin ilgili primer bölgesine yapışması ve DNA Taq polimeraz enzimi katalizörlüğünde ortamdaki dört deoksinükleotid trifosfatın (adenin, guanin, sitozin, timin) yeni zincire eklenmesi sonucunda ilgili gen bölgelerin çoğaltılması temeline dayanmaktadır.

Bu çalışmada izole edilen DNA'larda MEFV geninin 2. ve 10. ekzon bölgelerini çoğaltmak için PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyon) yöntemi kullanıldı.

Bunun için PCR reaksiyonu karışımı hazırlandı. Yaklaşık 25 µl'lik PCR karışımı 0,2 ml'lik PCR tüpünde aşağıdaki sıra ile karıştırıldı (Tablo-6) .



**Tablo-6:** *MEFV* geninin 2. ve 10. ekzonlarının analizi için PCR reaksiyonu karışımında kullanılan malzemeleri ve miktarları

1) dNTP (10 mM) .....	0,4 µL
2) 10x PCR Buffer (Magnezyumlu) .....	3 µL
3) 2 pmol/ml ilgili gene özgü primer forward .....	2,0 µL
4) 2 pmol/ml ilgili gene özgü primer reverse.....	2,0 µL
5) Distile su.....	14,4 µL
6) Genomik DNA.....	4,0 µL
7) Taq polimeraz enzimi (5 ünite/µl).....	0,2 µL

MEFV geninin 2. ve 10. ekzonlarındaki polimorfizmlerin ve mutasyonların analizi için kullanılan primer dizileri ve Annealing sıcaklıkları tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo-7:** *MEFV* geninin 2. ve 10. ekzonlarındaki polimorfizmlerin ve mutasyonların analizi için kullanılan primer dizileri ve Annealing sıcaklıkları.

	<b>Primer (forward)</b> <b>Primer (reverse)</b>	<b>Annealing sıcaklıkları</b>
<b>MEFV (Ekzon 2)</b>	5'- CTC CTC TGC CCT GAA TCT TG -3' 5'- CCT TCT CCC CTG TAG AAA TGG -3'	59 °C
<b>MEFV (Ekzon 10)</b>	5'- GCC GTT ACT GGG AGG TGG - 3' 5'- GGC ATT CCG TGA CTA TTG AG -3'	60 °C

**Tablo-8:** PCR Döngü Programı.

Kapak sıcaklığı, (cihaz tipine özel) .....	103°C
1)Başlangıç denatürasyonu .....	94°C.....5 dakika
2)Denatürasyon .....	94°C.....1 dakika
3) Annealing (primere özgü sıcaklık,tablo c).....	60°C.....1 dakika
4) Extention.....	72°C.....1 dakika
5) Son extention... ..	72°C.....10 dakika
*2,3 ve 4 işlemler sırasıyla 40 siklus	

Tüplerde bulunan reaksiyon karışımı PCR yapılmak üzere PCR cihazına yerleştirildikten sonra belirlenen program uygulandı. *MEFV* geninin

2. ve 10. ekzonlarının analizi için PCR döngü programı olarak tablo-8 belirtilen sıcaklık ve süreler kullanılarak PCR işlemi PCR cihazında gerçekleştirildi.

### **II. C. Jel Elektroforez Protokolü**

Agaroz Jel Elektroforezi, DNA ve PCR ürünlerinin ayrılması ve tanımlanması için kullanılan standart bir metotlardan biridir. Bu çalışmada PCR ile çoğaltılmış ürünlerin tanımlanması için %2'lik agaroz jel elektroforezi uygulandı. %2'lik jel hazırlanması için 5 mL 10xTris-Borik Asit-EDTA (TBE) solüsyonu 45 ml distile su ile beher içinde karıştırıldı. Karışımın içine 1 gr agaroz eklendi. Çözelti mikrodalga fırında "medium" ayarında agaroz çözününceye kadar ısıtıldı. Eriyen jel içine 5 µL etidyum bromid eklenerek karıştırıldı. Jel, elektroforez aparatına dökülerek soğumaya bırakıldı. Elektroforez tankı, 1xTBE ile doldurularak jel yürütme işlemine hazır hale getirildi. PCR ürünleri brom-fenol mavisi ile muamele edilerek agaroz jele yüklendi. 90-100V akımda 15 dk kadar yürütüldü.

### **II. D. MEFV geninin 2. ve 10. ekzonlarında bulunan mutasyon ile 138 ve 165 kodon polimorfizmlerinin DNA Dizi Analizi ile Belirlenmesi**

PCR reaksiyonları sonucunda oluşan ürünler agaroz jelde kontrol edildi. PCR ürünü bantları görülen olguları, genotiplerini belirlemek için DNA dizi analizi işlemine alındı.

#### **- DNA Dizi Analiz "CYCLE SEQUENCING" İşlemi**

10 µl'lik PCR karışımı 0,2 ml'lik PCR tüpünde aşağıdaki sıra ile karıştırıldı.

- Big Dye Cycle Sequencing v3.1 Kit .....2 µL
- 5x Sequencing Buffer ..... 2,5 µL
- Forward ya da reverse primer .....1,5 µL
- PCR Ürünü ..... 1,5 µL
- Distile H2O .....3,5 µL

Hazırlanan karışımlar PCR cihazında aşağıdaki sıcaklık ve süreler kullanılarak PCR reaksiyonu gerçekleştirildi.

Kapak sıcaklığı, (cihaz tipine özel) 103°C,

1- Başlangıç denatürasyonu 96°C, 1 dakika

2- Denatürasyon 96°C, 10 saniye

3- "Annealing" 50°C, 5 saniye

4- "Extention" 60°C, 4 dakika

5- Bekleme 4°C ∞

(2, 3 ve 4 işlemler sırasıyla 25 siklus)

- **DNA Dizi Analiz "CYCLE SEQUENCING" Ürünlerinin SEPHADEX G-50 ile Temizlenmesi**

1gr. Sephadex 14 ml. distile suda çözülür ve çalkalanarak oda ısısında bekletilir. Sephadex kolonlarının içerisine 500 µl. dağıtılır. 4000 rpm 'de 2 dakika santrifüj edilir. Santrifüj sonrası Sephadexli kolonlar 1,5 ml'lik bir tüpe aktarılır. 10 µl Cycle Sequencing ürünü Sephadex üzerine bırakılır. 4000 rpm 'de 3 dakika tekrar santrifüj edilir. Alttaki tüpe aktarılmış olan ürün dizileme için uygun olan üründür. Oluşan yaklaşık 10 µl'lik ürünler Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzers cihazına yüklenir.

**Genotiplerin Belirlenmesi**

Olguların genotiplerini belirlemek için Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzers cihazında yürütülen ürünlerin bilgileri "Sequencing Analysis" programında analiz edildi.

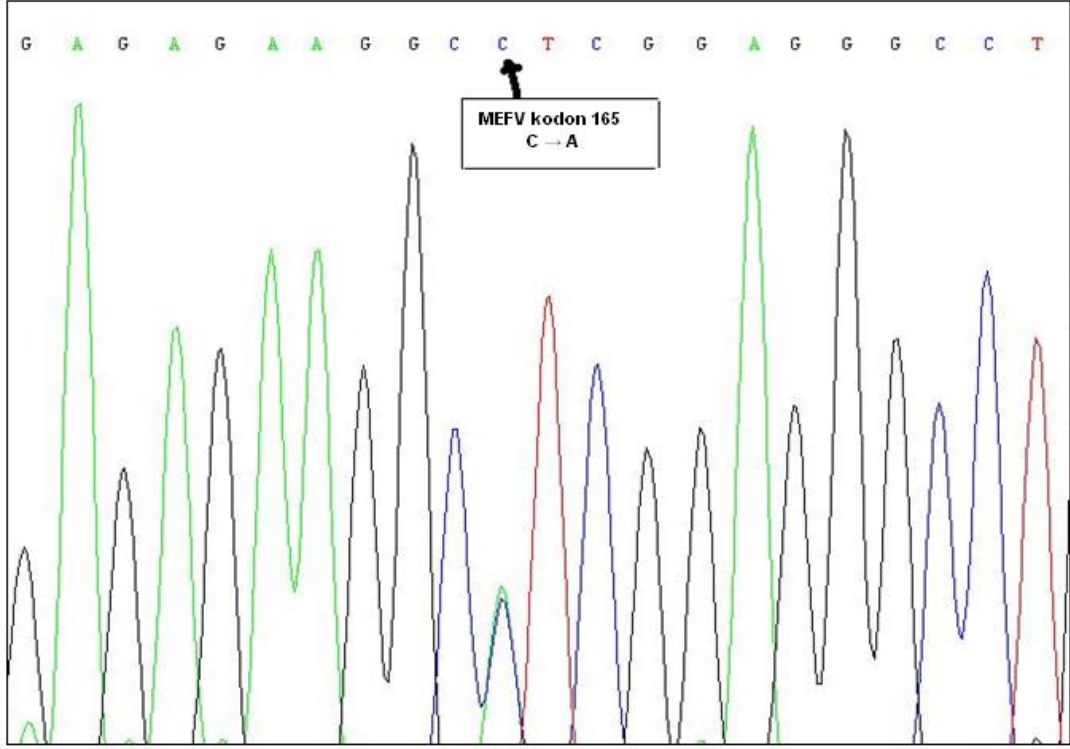
Ürünlerin dizisi ve polimorfik bölgeler Şekil 5' de gösterilmiştir.

[chr16:3244312-3244862](#) (551 baz çifti)

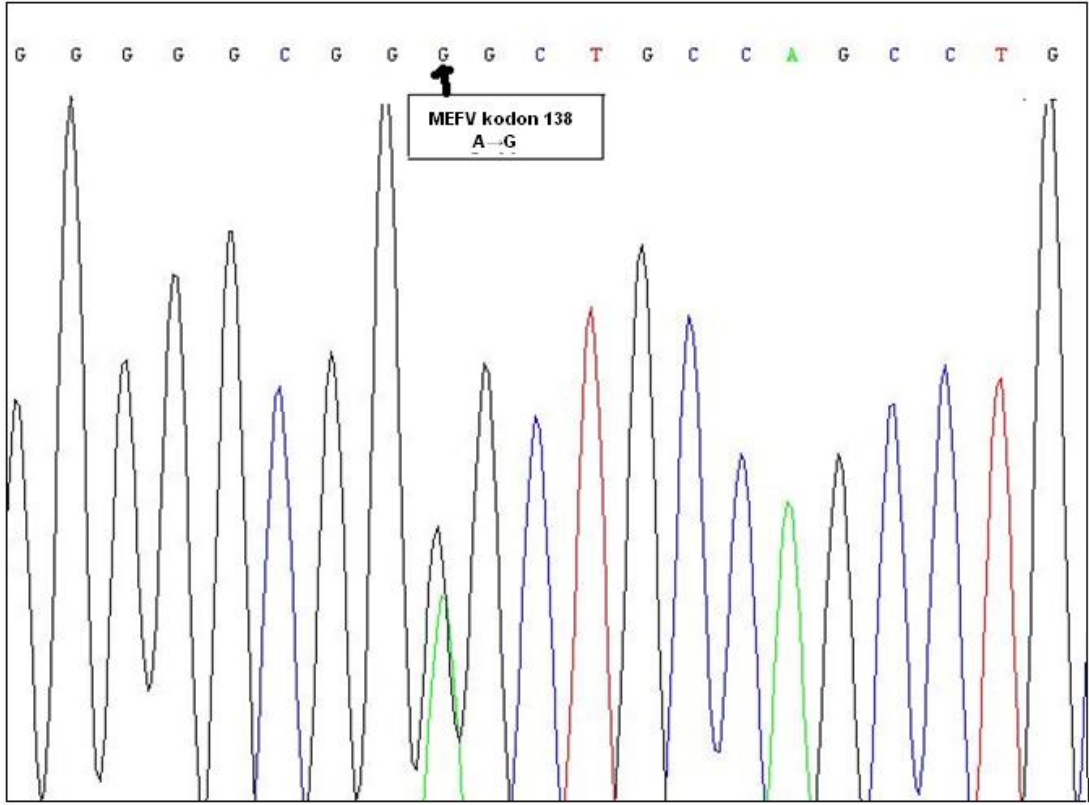
CTCCTCTGCCCTGAATCTTGggccctaaacgtgggacagcttcatcatttgcattctggtgtccttccagaata  
FORWARD PRIMER  
ttcacacaagaaaacggcacagatgattccgcagcgtccagctccctgggggagaacaagcccaggagcctgaagact  
ccagaccaccccga gggaacga gggaacggccctcggccgtacgggggaggctgccagcctgcggtgcagcca  
E148Q mutasyonu (G→C) 138. kodon polimorfizmi (A→G)  
gcccaggccgggagggggctgtcgaggaagcccctgagcaaacgcagagagaaggcctcgga gggcctggacgcg  
165. kodon polimorfizmi (C→A)  
cagggcaagcctcggaacccggagcccggccctgccgggggggagaagccccggccctgcagggcgctagagggggg  
ccaggccgaggtccggctgcgcagaaacgcca gctccgcggggaggctgcaggggctggcggggggcggccggggc  
agaaggagtgcaggccctcgaagtgtacctgccctcgggaaagatgcgacctagaagccttgaggctca CCATTTCT  
REVERSE PRIMER  
ACAGGGGAGAAGG

**Şekil-5:** Kullanılan primerlerin dizisi (altı çizili), *MEFV* geninin 138 ve 165 kodon polimorfizmleri (yeşil ile işaretli) ve E148Q gen mutasyonunun (kırmızı ile işaretli) PZR ürünü nükleotid dizisindeki gösterimi.

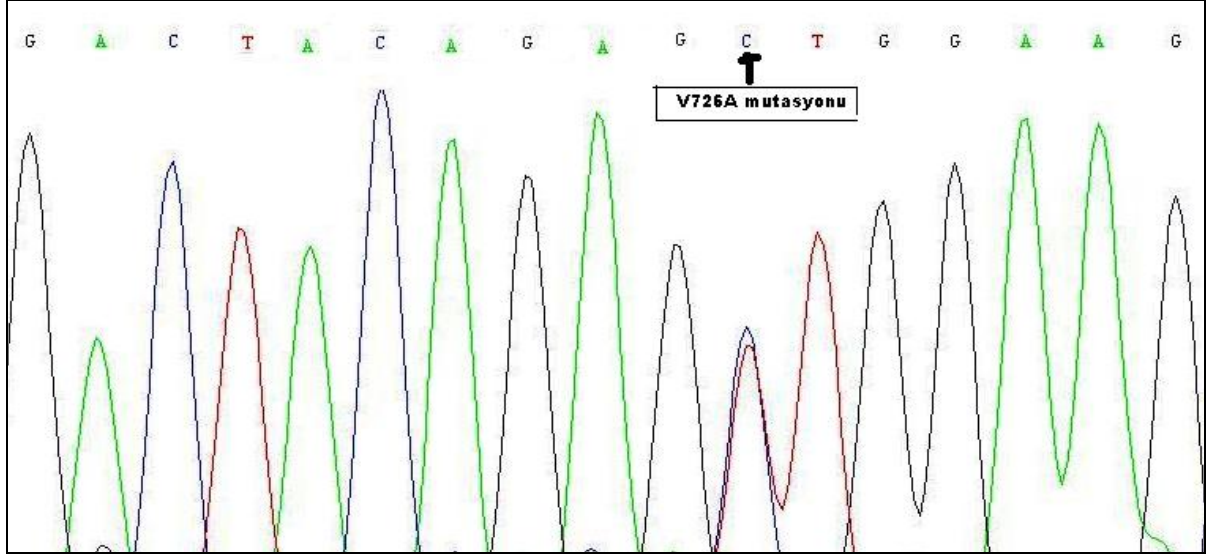
Bazı genotiplerin "Sequencing Analysis" programında Şekil-6, Şekil - 7, Şekil-8 ve Şekil-9 analiz görüntüleri gösterilmiştir.



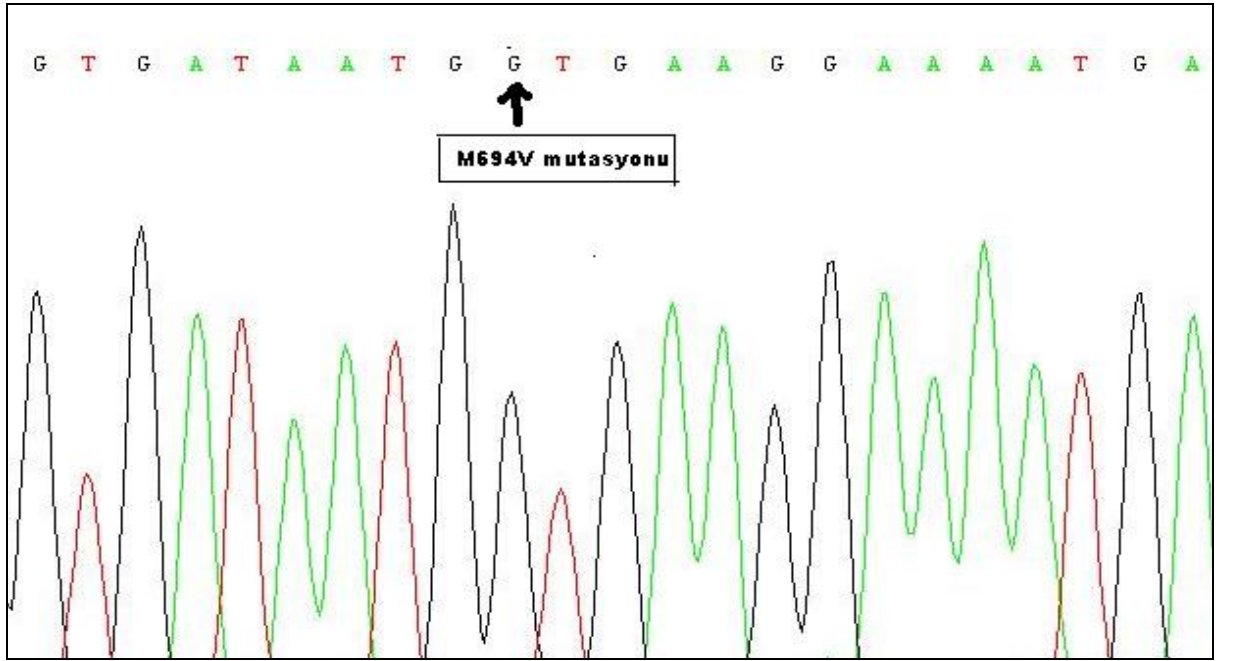
**Şekil-6:**MEFV geninin kodon 165 polimorfizmi açısından analiz edilen C/A genotipli olgunun gösterimi.



**Şekil-7:**MEFV geninin kodon 138 polimorfizmi açısından analiz edilen A/G genotipli olgunun gösterimi.



**Şekil-8:**MEFV geninin V726A mutasyonunu heterozigot taşıyan olgunun gösterimi.



**Şekil-9:**MEFV geninin M694V mutasyonunu homozigot taşıyan olgunun gösterimi



### III. İstatistiksel Analiz:

Çalışmada yaş değişkeni, tanımlayıcı istatistik olarak medyan(minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiş olup gruplar arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası ve hasta grubu içinde yapılan karşılaştırmalarında Pearson ki-kare, Yates düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmada  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olup analizler SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 116 AAA olgusunun 61'i kadın, 55'i erkek olup kontrol grubu ise 51'i kadın ve 44'ü erkek olmak üzere 95 kişiden oluşmaktaydı. Cinsiyet dağılımına bakıldığında anlamlı bir fark gözlenmemektedir ( $p=0.874$ ). Yaş açısından incelendiğinde, hasta ve kontrol gruplarının ortalama yaşları, sırasıyla; 30(18-71) ve 30 (17-79) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık yoktu ( $p = 0.389$ ).

**Tablo-9** : Hastaların cinsiyet ve yaşlara göre dağılımı

	<b>Hasta grubu</b> <b>n=116(%)</b>	<b>Kontrol grubu</b> <b>n=95(%)</b>	<b>p değeri</b>
Kadın	61(52.60)	51(53.7)	0.874
Erkek	55(47.40)	44(46.3)	
Yaş	30(17-79)	30(18-71)	0.389

Hastalarda klinik olarak en sık yakınma karın ağrısı (% 98.3) ve ateş (% 74.1) iken artrit/artralji (% 33.6) ve erizipel benzeri eritem (% 12.1) izlenmekteydi.

**Tablo-10** : Hastaların klinik özellikleri.

Özellikler	Hasta	%
<b>Karın ağrısı</b>	114	98.3
<b>Ateş</b>	86	74.1
<b>Artrit/artralji</b>	39	33.6
<b>Erizipel benzeri eritem</b>	14	12.1

10 hastada kronik renal yetmezlik(%8.6), 7 hastada amiloidoz(%6) ve 15 hastada proteinüri (%12.7) mevcuttu. Ayrıca 2 hastada Behçet hastalığı 1 hastada da Ankilozan spondilit birlikteliği vardı.

Çalışma grubumuzdaki hastalarda M694V mutasyonu 77 kişide (%66.37), M680I mutasyonu 19 kişide (% 16.37) ve 10 hastada M694V/M680I birleşik heterozigot mutasyonu(%8.6)saptandı. Ayrıca 7 hastada K695R yine 7 hastada V726A ve 1 'er hasta A744S ve R761M mutasyonları saptandı. En sık görülen 5 mutasyonun allel frekansları tablo - 11 de ve MEFV mutasyonlarının dağılımı tablo-12 de gösterilmektedir.

**Tablo-11:** En sık görülen 5 mutasyonun allel frekansları(hasta sayısı n:116,alle sayısı n:232)

Mutasyon	Allel frekansı
M694V	%41,8(97/232)
M680I	%14.6(34/232)
V726A	%6(14/232)
K695R	%3.4(8/232)
E148Q	%2.1(5/232)

**Tablo 12 :** *MEFV* mutasyonlarının dağılımı.

<b>Mutasyon tipi</b>	<b>Hasta</b>	<b>%</b>
<b>M694V/N</b>	38	32.7
<b>M694V/M694V</b>	20	17.2
<b>M680I/N</b>	11	9.4
<b>M694V/M680I</b>	10	8.6
<b>V726A/N</b>	7	6
<b>K695R/N</b>	6	5.4
<b>M680I/M680I</b>	5	4.3
<b>M694V/V726A</b>	5	4.3
<b>E148Q/N</b>	4	3.4
<b>M694V/M694I</b>	2	1.7
<b>M680I/V726A</b>	2	1.7
<b>M694V/E148Q</b>	1	0.9
<b>M694V/R761M</b>	1	0.9
<b>M680I/R761M</b>	1	0.9
<b>K695R/K695R</b>	1	0.9
<b>A744S/N</b>	1	0.9
<b>R761M/N</b>	1	0.9
<b>Genel toplam</b>	116	100

AAA tanısı almış 116 hastanın 96 'sında (%82. 8) AAA'nın ensik görülen 2 mutasyon tipi (M694V mutasyonu 77 kişide (%66.37), M680I mutasyonu 19 kişide (% 16.37) )tespit edildi. Mutasyon tipleri ile klinik

bulgular karşılaştırıldığında M694V ve M680I mutasyonlarının, ateş, karın ağrısı,artrit/artralji,erizipel benzeri eritem, kronik renal yetmezlik, amiloidoz proteinüri görülme sıklığı ile ilişkisinin olmadığı görüldü (tablo 12).

**Tablo-12:** M694V ve M680I mutasyonlarının klinik parametreler açısından incelenmesi.

Özellikler		M694V		M680I		p değeri
		N	%	N	%	
Karın ağrısı	var	75	97.4	29	100	1.00
	yok	2	2.6	0	0	
Ateş	var	59	76.6	22	75.9	0.862
	yok	18	23.4	7	24.1	
Artrit/artralji	var	26	33.8	7	24.1	0.472
	yok	51	66.2	22	75.9	
Erizipel benzeri eritem	var	10	13	1	3.4	0.282
	yok	67	87	28	96.6	
Amiloidoz	var	5	6.5	4	13.8	0.253
	yok	72	93.5	25	86.2	
Kronikrenal yetmezlik	var	7	9.1	4	13.8	0.488
	yok	70	90.9	25	86.2	
Proteinüri	var	12	15.6	3		0.755
	yok	65	84.4	26		

138. kodon (A→G ) polimorfizmleri incelendiğinde hasta grubunda

12(%10.3) kişide AA genotipi, 50 (%43.1) kişide GA genotipi, 54 (%46.6) kişide GG genotipi mevcuttu. Kontrol grubunda ise 30 (%31.6) kişide AA genotipi, 43 (%45.3) kişide GA genotipi ve 22 (%23.2) kişide GG genotipi saptandı. Hasta ve kontrol grubundaki vakalar karşılaştırıldığında 138. kodon (A→G ) polimorfizmi açısından anlamlı fark saptandı (p<0.001). AA, GA, GG, genotiplerine yönelik yapılan subgrup analizinde, AA genotipleri arasında anlamlı fark saptandı (p<0.001). GA genotipleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.753). GG genotipleri arasında anlamlı fark saptandı (p<0.001).

**Tablo-13:** Hasta ve kontrol grubunun 138. Kodon(A→G) polimorfizmlerinin karşılaştırılması.

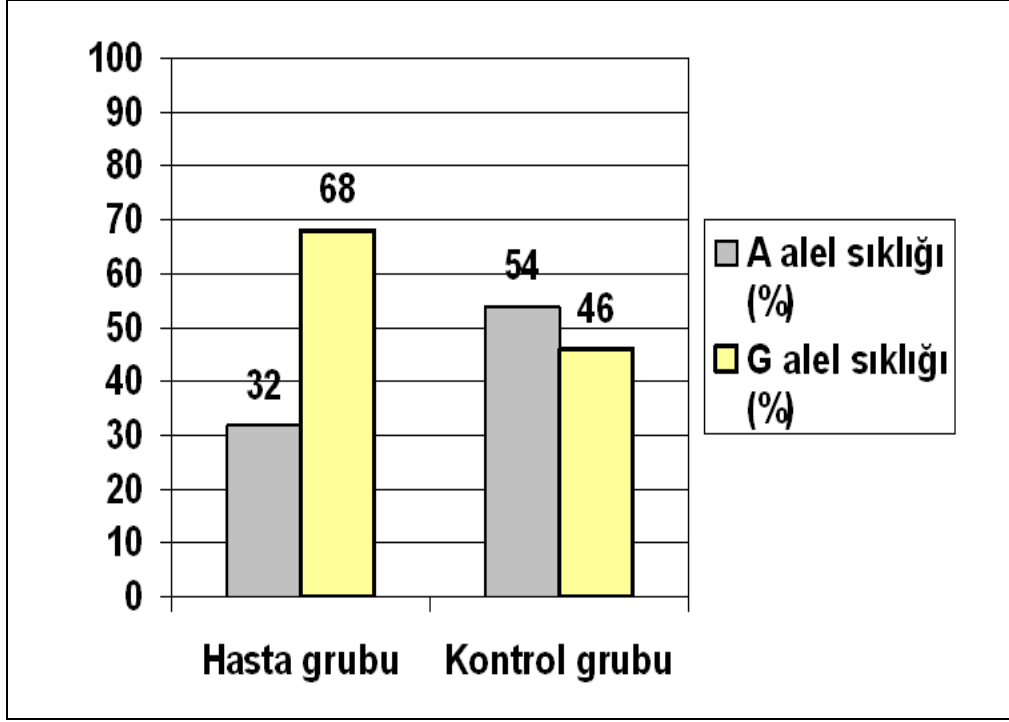
	FMF hasta grubu n=116	Kontrol grubu n=95	p-değeri
(A→G)138 polimorfizmi			
A/ A genotip	12(10.3)	30(31.6)	<0.001
G / A genotip	50(43.1)	43(45.3)	0.753
G / G genotip	54(46.6)	22(23.1)	<0.001

165. kodon(C→A) polimorfizmleri incelendiğinde hasta grubunda 51(%44) kişide AA genotipi, 53(%45.7) kişide CA genotipi, 12 (%10.3) kişide CC genotipi mevcuttu. Kontrol grubunda ise 21 (%22.1) kişide AA genotipi, 44 (%46.3) kişide CA genotipi ve 30 (%31.6) kişide CC genotipi saptandı. Hasta ve kontrol grubundaki vakalar karşılaştırıldığında 165. kodon(C→A) kodon polimorfizmi açısından anlamlı fark saptandı (p<0.001). AA, CA,CC genotiplerine yönelik yapılan subgrup analizinde, AA genotipleri arasında anlamlı fark saptandı (p<0.001). CA genotipleri arasında anlamlı fark saptanmadı(p=0.927).CC genotipleri arasında anlamlı fark saptandı(p<0.001).

**Tablo-14:** Hasta ve kontrol grubunun 165. Kodon(C→A )polimorfizmlerinin karşılaştırılması.

	FMF hasta grubu n=116	Kontrol grubu n=95	p-değeri
(C→A) 165 polimorfizmi			
C / C genotip	12(10.3)	30(31.6)	<0.001
C/ A genotip	53(45.7)	44(46.3)	0.927
A/ A genotip	51(44)	21(22.1)	<0.001

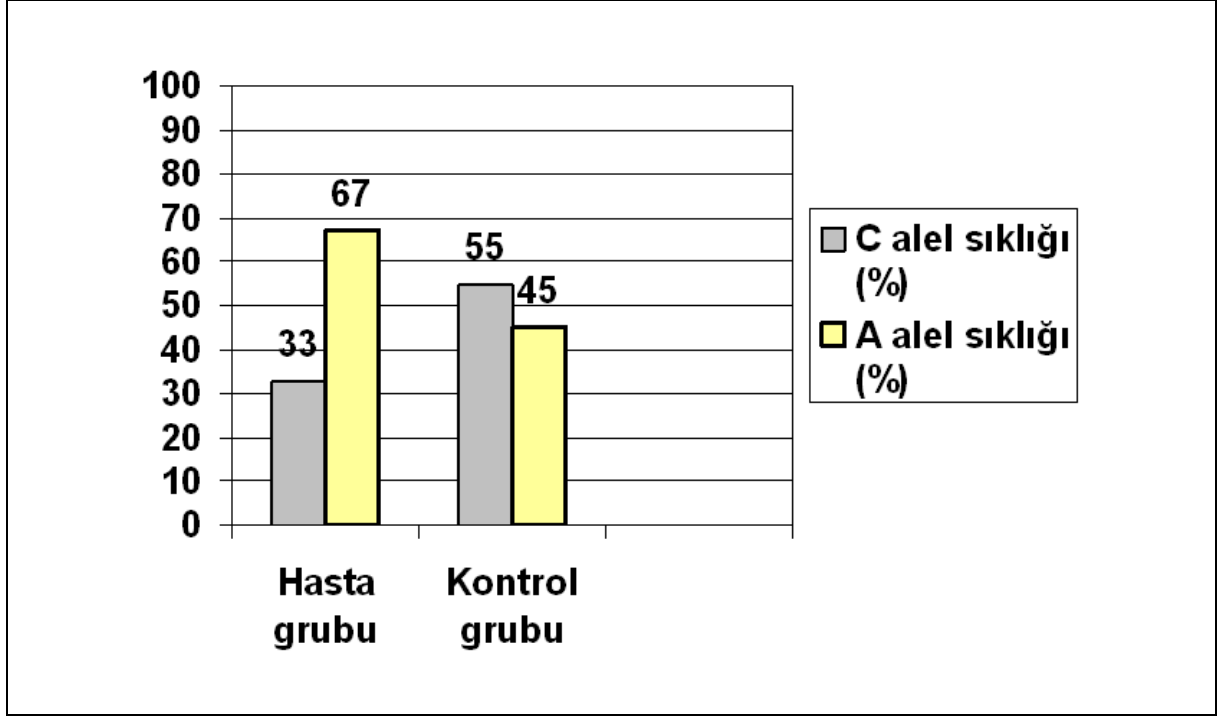
138. Kodon(A→G) polimorfizmleri alel frekansları açısından incelendiğinde, hasta grubunda A aleli %32,G aleli %68 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise A aleli %54 G aleli %46 saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında alel frekansları açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.001).



**Şekil-10:**Hasta ve kontrol gruplarında 138. Kodon(A→G) polimorfizmlerinin alel frekanslarının dağılımı.

165. kodon(C→A) polimorfizmleri alel frekansları açısından incelendiğinde, hasta grubunda,C aleli %33,A aleli%67 olarak saptandı.Kontrol grubunda ise C aleli %55,A aleli %45 saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında alel frekansları açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0.002)





**Şekil-11:** Hasta ve kontrol gruplarında 165. kodon(C→A) polimorfizmlerinin alel frekanslarının dağılımı.

138. Kodon(A→G) ve 165. kodon(C→A) polimorfizimleri, ateş, karın ağrısı, artrit/artralji, erizipel benzeri eritem, kronik renal yetmezlik, proteinüri ve amiloidoz varlığı gibi klinik bulgularla karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.003$ ).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

AAA, çoğu kez ateş ile birlikte olan periton, sinovyum, plevra ve nadiren de perikardın tutulduğu, 12 ile 96 saat süren, kendi kendine iyileşen akut inflamasyon atakları ile ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli ve etnik kökenli bir hastalıktır (1-4). Kolşisin ile tedavi edilmezse, böbrek yetmezliği ve diğer organ hasarı ile sonuçlanabilecek yaygın amiloidoz gelişebilir. Prognozu belirleyen en önemli komplikasyon, sekonder amiloidoz gelişmesidir. AAA tanısında hastalığa spesifik bir laboratuvar testi henüz yoktur. Günümüzde tanı klinik bulgular, etnik köken, aile hikayesi ve kolşisine yanıt gibi tamamen klinik verilere dayanılarak konulmaktadır (65).

Çalışmamızda klinik olarak karın ağrısı (% 98.3) ve ateş (% 74.1) iken artrit/artralji (% 33.6) ve erizipel benzeri eritem (% 12.1) 10 hastada kronik renal yetmezlik(%8.6), 7 hastada amiloidoz(%6) ve 15 hastada proteinüri (%12.7) mevcuttu. Ayrıca 2 hastada Behçet hastalığı 1 hastada da Ankilozan spondilit birlikteliği vardı.

AAA da ateş, atak sırasında genellikle 38-40°C olup 12-72 saat sürer. Ancak artralji ve/veya artrit daha uzun süreli olabilir. Hafif geçen ataklarda ve kolşisin kullanan hastalarda ateş fark edilmeyebilir. Ateş her AAA atağına eşlik etmeyebileceği gibi atakta tek bulgu olarak da karşımıza çıkabilir (13). Ancak Yahudiler (66), Araplar (67) ve Ermeniler'de (68) yapılan çalışmalarda ateş % 100 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan Türk AAA çalışma grubunun (17) sonuçlarına göre ateş % 92.5, çalışmamızda ise %74.1 olarak tespit edildi. Hastaların düzenli kolşisin kullanıyor olması ve karın ağrısının başlangıcıyla beraber kullanılan non steroid antiinflamatuvar ilaçlar nedeniyle ateş nispeten az saptanmış olabilir.

Karın ağrısı en sık görülen semptomlardan biridir. Klinik tablo ve laboratuvar bulguları akut peritonit ile uyumludur. Ateş, karın ağrısı, karın muayenesinde distansiyon ve hassasiyetin olması, ayakta karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri, mikroskopik hematüri gibi bulgularla akut karın düşünülerek laparotomi yapılan birçok olgu bildirilmiştir. Bu nedenle ateşin

ve/veya karın ağrısının tedavisiz düzelmesi veya laparoskopiden sonra şikâyetlerin devam etmesi hekim için uyarıcı olmalıdır. Türk AAA çalışma grubuna (17) göre karın ağrısı sıklığı % 93.7 iken bizim çalışmamızda % 98.3 olarak tespit edilmiştir.

Ailevi Akdeniz ateşinde artrit sıklığı % 40-70 olarak bildirilmektedir (69). Artrit semptomunun başlangıcı ve klinik seyri oldukça değişkendir. Artritin en sık görülen formu kısa süreli, hasar oluşturmadan kendiliğinden iyileşen, sıklıkla alt ekstremitenin büyük eklemlerinin etkilendiği akut monoartrit şeklindedir. Hastaların % 95'inde tekrarlayan akut artrit atakları görülürken, % 5'inde kronik artrit görülür. Çalışmamızda, artrit görülme sıklığı %33.6 olarak saptandı. Türk AAA çalışma grubunun çalışmasındaki hastaların 18 yaş üstü gruptaki %27.1'lik oran ise bizim çalışmamızla uyumlu idi.

AAA'lı hastalarda eklem tutulumunun daha nadir bir şekli de HLA-B27'nin negatif olduğu spondiloartropatidir. Bu hastalarda sıklıkla unilateral veya bilateral sakroileit, tekrarlayan entezit ve radyografik spinal tutulumun görüldüğü sırt ve boyun ağrısı görülür. Spondiloartropati kolşisin tedavisine yanıt vermez ancak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve ikinci basamak antiromatizmal ilaçlar ile tedavi yararlıdır. Bizim bir hastamızda, Ankilozan spondilit birlikteliği mevcuttu ve HLA B-27 pozitif idi. AAA hastalarının izleminde spondiloartropati semptomlarının mutlaka sorgulanması, gerekirse kolşisin tedavisine nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların eklenmesi ve gerekirse de biyolojik ajanlar açısından değerlendirilmelidir.

İki hastamızda Behçet hastalığı birlikteliği mevcuttu. Behçet hastalığının AAA hastalarında normal popülasyondan sık görüldüğü Schwartz ve ark. (70) tarafından AAA'lı hasta gruplarında gösterilmiştir. AAA ile Behçet hastalığının birlikte görüldüğü hastaların etnik kökenine bakıldığında Türkler, Iraklılar ve Yahudilerin çoğunlukta olduğu dikkati çekmektedir. Ülkemizde izlenmekte olan Behçet hastalarının da bulunduğu bir ortak çalışma grubunda Behçet hastalarında AAA mutasyonlarının sık görüldüğü bildirilmiştir (71). Türk AAA çalışma grubunun serisinde ise %0.5 olarak bildirilmiştir (17).

Erizipel benzeri eritem çoğunlukla ayak sırtında, malleollar üzerinde ve tibia ön yüzünde ortaya çıkan kızamık, sıcak, şiş ve ağrılı bir lezyondur. Döküntü sıklıkla ayak bileği artritine eşlik eder. Türk AAA çalışma grubunun çalışmasındaki hastaların 18 yaş üstü grubunda bildirilmiş %10.4' lük oran bizim çalışmamızdaki %12.1'lik oranla benzerlik göstermektedir.

AAA nonspesifik periyodik karın ve göğüs ağrısı, ağrı ile eşlik eden ateş ve artrit şikayetleri ile tanıda zorlanılabilen bir hastalıktır. Bu nonspesifik semptomlar ve ayırıcı tanının zorluğu sebebi ile AAA tanısında moleküler testlerin önemi artmaktadır.

AAA'ne neden olan genin (*MEFV*) 1997'de Fransız AAA Konsorsiyumu ve Uluslar arası AAA Konsorsiyumu tarafından yerinin belirlenmesi ve AAA'ne neden olan mutasyonların bildirilmeye başlanması üzerine hastalığın yaygın olarak görüldüğü 4 etnik grupta (Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler) mutasyon sıklıkları ve saptanan mutasyonların fenotiple ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Touitou ve ark. (65) AAA'nin prototipini oluşturduğu oto-immün hastalıklar için bir veri tabanı (Infervers) oluşturmuşlardır. (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infervers>). *MEFV* geni üzerinde bulunan yeni mutasyonlar ve genotip-fenotip ilişkisine dair araştırma sonuçları bu veri tabanında toplanmaktadır. Bu güne kadar Infervers'de tanımlanmış 221 AAA mutasyonu ve polimorfizmi bildirilmiştir (25). Ayrıca Pugnere ve ark. tarafından aynı amaçla kurulmuş MetaFMF adında başka bir veri tabanı da ([http://fmf.igh.cnrs.fr/metaFMF/index\\_us.html](http://fmf.igh.cnrs.fr/metaFMF/index_us.html)) bulunmaktadır. AAA,daha çok Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türkleri etkileyen bir hastalıktır. Bu toplumlarda taşıyıcı sıklığıda oldukça yüksek orandadır. Ashkenazi olmayan Yahudilerde 1/5-1/7 iken; Kaliforniyada yaşamakta olan Ermenilerde 1/7 (61) Türklerde de 1/5 oranında bildirilmektedir (17). AAA'ne neden olan ekzon 10 ve ekzon 2 bölge mutasyonları (M694V, M694I, M680I,V726A ve E148Q mutasyonları) bütün mutasyonlarının %74'ünü oluşturmaktadırlar (17).Bu mutasyonlardan Yahudiler, Türkler ve Ermeniler'de en sık saptanan M694V mutasyonudur. Diğer sık gözlenen mutasyonlar, Ermenilerde daha sık görülen M680I, Araplarda daha sık gözlenen M694I, Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda en sık saptanan ve orta şiddette hastalık ile ilgili olan E148Q ile

yine orta şiddette hastalık ile ilgili olan V726A'dır (60). Ülkemizde yapılan çalışmalarda genel olarak taşıyıcılık sıklığı açısından yeterli bilgiye sahip olmamamıza rağmen, farklı yörelerde yapılan genetik çalışmalarda bölgesel olarak taşıyıcılık oranından bahsedilmektedir. Türk AAA Çalışma Grubu 2005 yılında oldukça geniş hasta ve sağlıklı gurubu değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre 1090 hastada genetik analiz yapılmış ve sıklıkla görülen mutasyon tipleri M694V % 51.4, M680I % 14.4 ve V726A % 8.6 oranında bulunmuştur (17). AAA Çalışma Grubu'nun yaptığı çalışmadan yola çıkarak bu üç mutasyon tipinin tayini ile hastaların büyük bir kısmında yaklaşık( % 74 oranında) mutasyon tipi tayin edilerek genetik tanı konulabileceği düşünülmektedir.

Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda da Türk AAA Çalışma Grubu'nda belirtilmiş olan oranlara paralel sonuçlar olduğu bildirilmektedir. Güneşaçar R.ve ark. (72) 90 hastada yapmış oldukları çalışmada Çukurova ve yöresinde en sık görülen mutasyonları M694V % 51.66, M680I % 17.22, V726A % 10.55 ve M694I % 1.66 gibi oranlarda bulmuşlardır. Orta Anadolu bölgesinde Akar ve ark. (73). yapmış olduğu çalışmada mutasyon sıklıkları sırasıyla M694V % 43.5, M680I % 12, V726A % 11.1 ve M694I % 2.8 olarak bulunmuştur. Ertekin ve ark. (74). Erzurum yöresinde yapmış oldukları çalışmalarında en sık görülen mutasyon tipi olarak M694V % 51.3, diğerlerini M680I, V726A, E148Q ve R761H sırasıyla % 7.3, % 4.9, % 4.9 ve % 2.4 bulmuşlardır. Yılmaz ve ark. (75).nin Ankara yöresinde yapmış olduğu çalışmaya göre ise hastalarda bulunan mutasyon tipleri sıklık sırasına göre M694V % 51.55, M680I % 9.22, V726A % .8.8, M694I % 0.44 ve E148Q % 3.55 gibi Türkiye geneline uyan oranlarda sonuçlar bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Yiğit ve ark. (76) 'nin Karadeniz bölgesinde yaptıkları çalışmada M694V % 33.7, M680I %15.5 V726A %5 olarak saptamışlardır. Akin ve ark. (77)'nin Ege bölgesinde yaptıkları çalışmada M694V %47.6, E148Q %16.75, V726A %12.95, M680I %11.94, olarak bulmuşlardır. Doğan ve ark (78)'nin Ankara bölgesinde yaptıkları çalışmada, M694V %42.05, E148Q %19.27, M680I %16.27 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda, *MEFV* mutasyon analizleri sonucunda; M694V mutasyon aleli %41.8, M680I mutasyon aleli % 14.8 ve V726A %6 olarak saptandı. Bulgularımız, Türk AAA grubunun sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Türkiye'deki taşıyıcılık oranının 1/5 olduğu düşünülürse (17), 3 milyona yakın nüfusu olan Bursa'da 600.000 taşıyıcıdan bahsetmek mümkün olabilecektir. Yine 1/1000 olan prevalans oranında bu ilde 3000'den fazla hasta bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu hastaların çoğununda tanı almadığını düşünmekteyiz.

AAA'nin kesin tanısı klinik olarak konmaktadır. Bununla birlikte mutasyon tiplerinin bilinmesi, tanının teyid edilmesinin yanı sıra mutasyon tiplerine göre oluşabilecek komplikasyonlara yaklaşım açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir. Mutasyon tiplerine göre komplikasyon görülme oranı incelendiğinde, amiloidoz komplikasyonunun, M694V homozigot olan hastalarda daha sık olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (79). Amiloidoz ise bilindiği üzere böbrek yetmezliği açısından risk oluşturmaktadır. Erken dönemde klinik tanı konan hastalarda kolşisin başlanmasının komplikasyonların oluşumunu önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (80). Çalışma grubumuzdaki hastalarımızın %41.8'i M694V mutasyon tipine sahip olduğu görülmektedir. Tanı konulmamış hastaların komplikasyonlar açısından riskli oldukları düşünülmektedir. Moleküler düzeyde mutasyon tipinin ortaya konulması hastalığın komplikasyonlarına yaklaşım açısından önem taşıyabilir.

Amiloidoz gelişiminde bazı genetik ve genetik-olmayan risk faktörleri vardır (47). Genetik risk faktörleri M694V, SAA  $\alpha/\alpha$  genotipi ve major Histocompatibility Complex class 1 chain-related A gene (MICA)'dır. M694V homozigot mutasyonu Ermeni, Yahudi ve Araplarda amiloidoz gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (68,81 ). Türklerde yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda ise V726A-E148Q kompleks aleli (64) ve M694I mutasyonunun (81) amiloidoz riskini artırdığı ileri sürülmüştür. Cazeneuve ve ark. (82) Ermenilerde SAA  $\alpha/\alpha$  genotipini diğer SAA genotiplerine göre 7 kat daha fazla renal amiloidozla ilişkili bulmuşlardır. Bazı

MICA alelleri ciddi AAA fenotipi ile ilişkili bulunurken (62), bazıları amiloidoz için koruyucudur (83). Genetik olmayan amiloidoz risk faktörlerinden biri yaşanılan ülkedir. Touitou ve ark. (65) amiloidoz gelişimiyle, hastanın yaşadığı ülke, hastalık süresi ve *MEFV* mutasyonu (M694V) arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Türkiye, Ermenistan ve Arap ülkelerinde yaşayanlarda amiloidoz riski daha yüksektir ve o ülkedeki infant mortalite hızı ile paralellik göstermektedir. Hastalık süresi (84) ve ailede amiloidoz anamnezi olması (17) amiloidoz gelişimi için diğer risk faktörleridir. Kırk yaş sonrasında hastalık semptomları başlayan hastalarda amiloidoz oranı % 25'in üzerindedir ve hastalığın ileri yaşlarda başlaması ile amiloidoz gelişimi arasında doğru orantılı ilişkili bulunmuştur (17).

Genotip-fenotip ilişkisi olup olmadığına dair pek çok araştırma yapılmıştır. AAA için ilk genotip-fenotip uyumu çalışmaları *MEFV* geninin yerini belirleyen Fransız AAA Konsorsiyumu ve Uluslararası AAA Konsorsiyumu tarafından yapılmıştır(4,23). Bu çalışmalarda M694V mutasyonunun hastalık şiddetini ve amiloidoza yatkınlığı arttırdığı ileri sürülmüştür. Daha sonra Mimouni ve Ark. (85), Kone' Paut ve ark. (86), Majeet ve ark.(87), Zaks ve ark. (88) ve Sarkisian ve ark. (89) M694V mutasyonunun hastalığın daha şiddetli seyretmesine ve amiloidoza neden olduğu yönünde sonuçlara ulaşmışlar ve böylece AAA'inde bir genotip-fenotip uyumu olduğunu doğrulamışlardır. Bununla birlikte Yalçinkaya ve ark. (80) ve Atagunduz ve ark. (90) AAA'inde genotip-fenotip uyumu üzerine yaptıkları çalışmalarda *MEFV* mutasyonları ve amiloidoz arasında bir ilişkiye rastlamamışlardır. Çok merkezli iki büyük çalışma olan Türk AAA çalışma grubunun çalışması (17) ve Touitou ve ark (84)' larının yapmış olduğu uluslararası çalışmada, Türk hastalarda *MEFV* mutasyonları ve amiloidoz arasında bir ilişki saptanmamıştır. 2012 yılında, Akpolat ve ark. (79) Türkiye'de 20 merkezden, (3305 hasta) ve 27 çalışmanın verilerinin derledikleri çalışmalarında homozigot M694V/M694V genotipinin amiloidoz gelişimiyle ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Chae ve ark. (91) ve Goulielmos ve ark. (92) bağımsız olarak yaptıkları çalışmalarda *MEFV* geninin ürünü olan pirin proteinin anti-

inflamasyon sitokinlerinin varlığında B30.2 alt birimi ile Pro-kaspaz-1'e bağlanarak, inflamasyonu başlatıcı bu proteini bloke ettiğini böylece inflamasyonu kontrol altına aldığını göstermişlerdir. Her iki çalışma grubu da pirin ve pro-kaspaz-1 etkileşimi için yaptıkları üç boyutlu çalışmalarda M694V ve M680I mutasyonlarının bağlanma bölgelerine denk geldiğini göstermiş ve böylelikle genotip fenotip korelasyonunun moleküler boyutuna açıklık getirmişlerdir.

Ayrıca homozigot M694V/M694V mutasyonlu hastaların daha yüksek hastalık ciddiyet skoruna sahip olduğu (93-96), kolşisin tedavisine daha sık dirençli olduğu (97) ve başlıca renal amiloidozla seyreden fenotip 2 hastalığın daha sık olduğu bildirilmiştir (79).

Türk AAA çalışma grubunun çalışmasında da mutasyonların klinik bulgularla korelasyonunda ateş, karın ağrısı ve amiloidoz sıklığı bakımından bir farklılık bulunamaz iken, eklem şikayetlerinin M694V/M694V homozigot hastalarda anlamlı olarak daha sık olduğunu bildirilmiştir (17).

Bizim çalışmamızda, mutasyon tiplerinin, ateş, karın ağrısı, artrit, artralji, erizipel benzeri eritem, kronik renal yetmezlik, amiloidoz proteinüri görülme sıklığı ile ilişkisinin olmadığı görüldü. Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla Güney Marmara bölgesinde *MEFV* mutasyonların sıklığını bildiren ilk çalışma olması ile önem arz etmektedir. Hasta grubumuzda olgu sayımızın nispeten az olması, ayrıca amiloidozlu hasta sayımızın az olması (7 hasta) ve hastalarımızın 18 yaşın üstünde olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Daha çok olgu sayılı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Bilinen klasik mutasyonlarla genotip fenotip ilişkisini tam olarak ortaya konamaması, önemi ve klinikle ilişkisi iyi bilinmeyen polimorfizmlere dikkati çekmiştir. *MEFV* geninde 2. Ekzonda bulunan, 138.kodon, 165.kodon, ve R202Q polimorfizimlerinin amiloidozla ilişkisi, literatürde az sayıdaki yayında bildirilmektedir (64,98-99).

Yunanistan'da Ritis ve ark.(100) yapmış olduğu bir çalışmada R202Q değişiminin polimorfizmden ziyade bir mutasyon olabileceği bildirilmiştir. Yine Yunanistan'da Giaglis ve ark.(101) R202Q değişiminin Yunan AAA hastaları



içinde yaygın olduğunu bildirmiş ve bazı durumlarda hastalıkla ilişkili olabileceği bildirmişlerdir.

Ülkemizde, Öztürk ve ark (99)'ları R202Q polimorfizminin taşıyıcılık durumunda AAA hastalığı açısından herhangi bir etkisi olmadığı fakat AAA hastalığına neden olan bu genin ekzon 10 bölgesindeki mutasyonlar ile hastalığın semptomlarını etkilediği belirtilmiştir.

Akar ve ark'nın (98) yaptıkları çalışmada, 124 AAA li hasta ve 81 sağlıklı kontrol alınmış ve 138. Kodon(A→G) polimorfizmi incelenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında 138. Kodon(A→G) polimorfizmi açısından fark bulunmamıştır (p=0.9). Ancak amiloidozlu 47 hasta, amiloidoz gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında 138. Kodon(A→G) polimorfizmi açısından anlamlı fark saptanmıştır.(p=0.01) ve 138. Kodon(A→G) polimorfizminin AAA'li hastalarda amiloidoz gelişimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Dirican ve ark (64) M694V homozigot mutasyonunun, R202Q mutasyonun, 102.kodon, 138.kodon ve 165.kodon polimorfizmlerin amiloidoz ile ilişkisini anlamlı bulmuşlardır. Amiloidozlu 15 hastanın 9'unda M694V homozigot mutasyonu bulunmuş ve bu hastaların hepsinde 102.kodon, 138.kodon, 165.kodon, polimorfizmi ve R202Q mutasyonu saptanmıştır. İyi bilinmeyen polimorfizm ve mutasyonların çokta masum olmadıkları kanaatine varılmıştır.

Bizim çalışmamızda 138. Kodon(A→G) ve 165. kodon(C→A) polimorfizmleri açısından hasta ve kontrol grubundaki vakalar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. 138. Kodon(A→G) ve 165. Kodon (C→A) polimorfizimleri, ateş, karın ağrısı, artrit/artralji, erizipel benzeri eritem, kronik renal yetmezlik, proteinüri ve amiloidoz varlığı gibi klinik bulgularla ilişkisi saptanmadı. Hasta sayımızın ve ayrıca amiloidozlu hasta sayımızın az olması (7 hasta) ve hasta grubumuzun 18 yaş üstü hastalar olması bunda etkili olmuş olabilir. Çalışmamız, 138. Kodon(A→G) ve 165. Kodon (C→A) polimorfizmlerinin hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanması bakımından önemlidir. Bu polimorfizmlerin masum olmadığını ve hastalık gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ancak varmış olduğumuz

sonucun daha geniş olgu sayılı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızda bölgemizde *MEFV* mutasyonların sıklığını ve klasik mutasyonların yanında 138. Kodon(A→G) ve165. Kodon (C→A) polimorfizmlerinin AAA hastalığına etkisini araştırdık. Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla Güney Marmara bölgesinde *MEFV* mutasyonların sıklığını bildiren ilk çalışma olması ve 138. Kodon(A→G) ve165. Kodon (C→A) polimorfizmlerinin hastalık gelişimine etkisinin olabileceğinin saptanması bakımından önemlidir. *MEFV* geninde bulunan bu polimorfizmleri araştıran daha fazla olgu sayılı çalışmalara gereksinimin olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Gürler İliçin (editör). İç Hastalıkları 2.baskı. Güneş Tıp Kitapevleri, İstanbul 2003
2. Kemalettin Büyükoztürk (editör). İç Hastalıkları 1. baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2007
3. Kosan C. Ailevi Akdeniz Ateşine tanısasal yaklaşım (diagnostic approach to familial Mediterranean fever). AUTD, 2003; 35:1-6
4. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet, 1997;17:2:25-31
5. Karaca E. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde İnterlökin-4 gen polimorfizminin hastalığın seyrine olan etkisi(Uzmanlık Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 2008.
6. Eker Doğanavşargil-Gürbüz Gümüşdiş (editör).Klinik Romatoloji El Kitabı 1.baskı. İzmir Güven Kitapevleri ,İzmir 2003
7. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Intern Med, 1945;23:1-21.
8. Abrevaya Marmaralı. Garip bir karın ağrı sendromu. Türk Tıp Cem Mecm, 1946; No:12
9. Riemann HA. Periodic disease; A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittant arthralgia. J Am Med Assoc,1948;136:239-44.
10. Mamou H. La maladie periodique. L'expansion scientifique Français,1952; 28: 1061-70.
- 11.Mısıroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tumer N, Akcakus M, Tastan H,Matzner Y. MEFV mutations in Turkish patients suffering from FMF. Hum Mutat, 2000;15: 118-9.
- 12.Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. Arch Int. Med 1958;102:50-71.
- 13.Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. Lancet, 1998;351:659-64.
- 14.Tunca M,Ozdogan H.Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory disease. Curr Drug Targets İnflamm Allergy,2005;4: 77-80.
- 15.Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. Curr Opin Rheumatol, 2005; 17: 586-99.
- 16.Van der Hilst JHC, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fevers and reactive amyloidosis. Clin Exp Med, 2005;5: 87-98
- 17.Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine, 2005;84: 1-11.
- 18.Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. J Rheumatol, 1998;25: 2445-9.

19. Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, Pantel J, Coppey-Moisan M, Dargemont C, Amselem S. Alternative splicing at the MEFV locus involved in FMF regulates translocation of the maresnostrin/pyrin protein to the nucleus. *Hum Mol Genet*, 2000;9: 3001-9.
20. Centola M, Wood G, Frucht D.M, Galon C, Aringer M, Farrel C, and D.L. Kastner. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*, 2000;95: 3223-31.
21. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. FMF at the Milenium. Clinical spectrum, ancient mutations, and the survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*, 1998; 77: 268-97.
22. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, Gumucio DL. Interaction between pyrin and apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 2001;19: 39320-9
23. Fairbrother WJ, Gordon NC, Humke EW, O'Rourke KM, Starovasnik MA, Yin DP, Dixit W. The pyrin bölge: a number of the death bölge-fold superfamily. *protein Sci*, 2001;10:1911-8.
24. Stehlik C, Reed JC (2004). The PYRIN connection: Novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med*, 2004;200:551-8
25. FMF İnternet sayfası. <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers>. [cited]; Available from (23.02.2012).
26. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2000;14: 477-98.
27. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A et al. Auto inflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol*, 2006;24:S79-85
28. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*, 1997;90: 797-807.
29. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, 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: 553-5.
30. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Eng J Med*, 2001;345:1748-57.
31. Livneh A, Langewitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40: 1879-85.

32. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, Revivo A, Langevitz P, Padeh S, et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet*, 2001;102:272-6.
33. 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- 41.
34. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*, 2001;345:1748-57.
35. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol*, 1994;12: 67-9
36. Kees S, Langevitz P, Zemer D, et al. Attacks of pericarditis a manifestation of FMF. *Q J Med*, 1997;90: 643-47
37. Besbas N, Ozdemir S, Saatci I, Bakkaloglu A, Ozen S, Saatci U. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: an unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr*, 1999 41: 387–90
38. Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int*, 2011 31: 1263–74.
39. Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N et al. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr*, 2000; 89: 177-82
40. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcopur O et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 1997; 24: 323–7.
41. Hatemi G, Masatlioglu S, Gogus F, Ozdogan H. Necrotizing vasculitis associated with familial Mediterranean fever. *Am J Med*, 2004; 117:516–9.
42. Moskovitz B, Bolkier M, Nativ O. Acute orchitis in recurrent polyserositis. *J Pediatr Surg*, 1995 30: 1517-8.
43. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 1994; 21: 1708-9.
44. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations of familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol*, 1993; 9: 301-2.
45. Pras E, Livneh A, Balow JE, Jr, Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*, 1998; 75:216-9.
46. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloğlu A 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;8: 619-23.
47. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*, 2009;76: 227-33.
48. M. Lidar, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*, 2007;65: 318-24.

49. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy for familial Mediterranean fever: A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*, 1974; 81: 792-94.
50. Zemer D, Pras M, Sohar E, Gafni J et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*, 1974;291: 932-4.
51. Ozer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean fever in Turkey. A report of twenty case. *Am J Med*, 1971;50: 336-9
52. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol*, 1992; 28: 245-6.
53. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: Clinical pharmacology, risk factors, features and management. *Semin Arthritis Rheum*, 1991; 21: 143-55.
54. 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: 2620-3.
55. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol*, 1997: 36: 1005-8.
56. 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;20:43-4.
57. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature, *Mod Rheumatol*, 2011;21: 684-90.
58. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature *Semin Arthritis Rheum*.2011 41: 265-71.
59. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatric Nephrol* 2003;18: 853-9.
60. Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *Eur J Hum Genet*, 2007; 15: 911-6.
61. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*, 2009;61: 1447-53.
62. Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*,2001; 44: 163-9.
63. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A. The differential contribution of *MEFV* mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet*, 2002;10: 145-9.
64. Dirican A. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında *MEFV* Geninin Tam DNA Sekans Analizi ve Klinik Bulgular İle İlişkisi (Uzmanlık Tezi). İzmir: Ege Üniversitesi; 2008.
65. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*, 2001; 9: 473-83.

66. 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
67. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr*, 1996;155:540-4.
68. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;53: 453-62.
69. Yalçinkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, Taştan H, Koçak H, Özkaya N, Elhan AH. 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.
70. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, et al. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: Characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum*, 2000;29: 286-95.
71. Touitou I, Magne X, Molinari N. et al. *MEFV* mutations in Behcet's disease. *Hum Mutat*, 2000;16:271-2.
72. Güneşaçar R, Kasap H, Erken E and Özer HTE. Comparison of Amplification Refractory Mutation System and Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism Techniques Used for the Investigation of *MEFV* Gene Exon 10 Point Mutations in Familial Mediterranean Fever Patients Living in Çukurova Region (Turkey). *Genetic Testing*, 2005; 9: 220-5.
73. Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçinkaya F, Akar E et al. *MEFV* Mutations in Turkish Patients Suffering from Familial Mediterranean Fever. *Fever. Hum Mutat*, 2000;15: 118-9.
74. Ertekin V, Selimoğlu A and Pirim İ. Familial Mediterranean fever in childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int*, 2005; 47: 640-4.
75. Yılmaz E, Ozen S, Topaloğlu R, 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: 553-5.
76. Yigit S, Bağcı H, Özkaya O, Özdamar K, Cengiz K, Akpolat T. *MEFV* mutations in patients with Familial Mediterranean Fever in The Black Sea Region of Turkey: Samsun experience [Corrected]. *J Rheumatol*, 2008; 35: 106-13.
77. 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.
78. Doğan HO, Koca Y, Erden G, Karaaslan Y, Bozat H Evaluating *MEFV* mutation frequency in Turkish familial Mediterranean fever suspected patients and gender correlation: a retrospective study. *Mol Biol Rep.*; 2012 May;39(5):6193-6.
79. Akpolat T, Özkaya O, Özen S Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene*, 2012; 492:285-9.
80. Yalçinkaya F, Tümer N, Özkaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Br J Rheumatol*, 1997;36:1228-30.

81. Ben-Chetrit E. Genotype-phenotype relation and correlation in familial Mediterranean fever: *Isr Med Assoc J*, 2001; 3: 838-40.
82. 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.
83. Turkcapar N, Tuncali T, Kutlay S, Burhan BY, Kinikli G, Erturk S, et al. The contribution of genotypes at the MICA gene triplet repeat polymorphisms and *MEFV* mutations to amyloidosis and course of the disease in the patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*, 2007; 27: 545-51.
84. Touitou, I. et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 2007;56: 1706–12.
85. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shoat T, Minosian A, Krasnov M, Halpern GJ, Rotter IJ, Fischel-Ghodsian N, Danon YL, Shoat M. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics* 2000;.105:70-9.
86. 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 cutaneous mucous features: *Rheumatology*, 2000; 39: 1275-9.
87. Majeed HA, ElKhateeb M, El-Shanty M, Rabaiha ZA, Tayeh M, Najib D. Spectrum of familial Mediterranean fever genes in Arabs: report of a large series. *Semin Arthritis Rheum*, 2005; 34: 813-8.
88. Zaks N, Shinar Y, Padeh S, Lidar M, Mor A, Langevitz P, Pras E, Livneh A. Analysis of three most common *MEFV* mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J*, 2003;5: 592-4.
89. Sarkisiyan T, Ajrapetyan H, Shahsuvaryan G. Molecular study of FMF patients in Armenia: *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005 4: 113-6.
90. Atagunduz PM, Tuglular S, Kantarci G, Akoglu E, Direskenali H. Association of FMF related (*MEFV*) point mutations with secondary and FMF amyloidosis. *Nephron Clin Pract*, 2004;96:131-5.
91. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, Kastner DL. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 $\beta$  production: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006; 103: 9982-7.
92. Goulielmous GN, Fragouli E, Aksentijevich I, Sidiropoulos P, Boumpos DT, Eliopoulos E. Mutational analysis of the PRYSPRY domain of pyrin and implications for familial Mediterranean fever (FMF). *Biochem Biophys Res Commun*, 2006; 345: 1326-32.
93. Erdağ GÇ et al. Cases with familial Mediterranean fever. *J. Kartal Training Res. Hospital*, 2008; 19: 131–7.
94. Inal A, Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatol Int*, 2009; 29: 1279–85.
95. Pasa S, Altintas A, Devocioglu B, Cil T, Danis R, Isi H, Bayan K, Tuzun Y, Ecer S, Batun S, Ayyildiz O. Familial Mediterranean fever gene mutations



- in the Southeastern region of Turkey and their phenotypical features. *Amyloid*, 2008; 15: 49–53.
96. Ureten K, Gönülalan G, Akbal E, Güneş F, Akyürek O, Ozbek M, Öztürk MA. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int*, 2010; 30: 911–5.
  97. Soylemezoglu O, Arga M, Fidan K, Gonen S, Emeksiz HC, Hasanoglu E, Buyan N. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. *J. Rheumatol*, 2010; 37: 182–9.
  98. Akar E, Yalcinkaya F, Akar N. Is 138 Gly(G-A) Alteration of *MEFV* Gene Important for Amyloidosis? *Hum Mutat*, 2001;17: 71.
  99. Öztürk A, Özçakar B, Ekim M, Akar N. Is *MEFV* Gene Arg 202 Gln (605 G>A) A Disease-Causing Mutation? *Turk J Med Sci* 2008;38: 205-8.
  100. Ritis K, Giaglis S, Spathari N. Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in *MEFV*, the gene responsible for familial Mediterranean fever, in a cohort of Greek patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 438-43.
  101. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K. *MEFV* alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet* 2007; 71: 458-67.

## TEŐEKKÖR

Eğitimim süresince ve tezimin her aŐamasında desteklerini esirgemeyen, hekimlik sanatında prensip ve davranıŐlarıyla her zaman örnek aldığım tez danışman hocam Prof. Dr. Kamil DİLEK'e, Nefroloji-Romatoloji Bilim Dalından hocalarım, Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ, Prof. Dr. Mahmut YAVUZ, Prof. Dr. Alpaslan ERSOY'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN başta olmak üzere, uzmanlık eğitimimde, emeği geçen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimde büyük emek ve yardımları olan, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Tahsin YAKUT'a ve Uzm. Dr. Mutlu KARKUCAK'a teşekkür ederim. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç hastalıkları Anabilim Dalı uzman doktorlarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni yetiŐtirip bugünlere getiren sevgili aileme iyi ve kötü günümde her zaman yanımda olan sevgili eŐim Őükran ÖKSÜZ ve biricik kızım Őebnem'e sevgilerimi ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Ordu'da doğdum. İlkokul eğitimime Karabük'te başladım. 2. sınıfa kadar burada okuduktan sonra ilköğretimi Ordu'da bitirdim. Lise eğitimini Ordu Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2007 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 2007 Eylül tıpta uzmanlık sınavıyla Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim. Evliyim.