T. C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

# AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA BETA TALASEMİ SIKLIĞI VE MEFV GEN MUTASYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Murat ERMANCIK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Celalettin KOŞAN

ERZURUM-2015

## ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 14.04.2012 tarihli kürsü kurulu kararı ve 17.06.2014 tarih ve 390 sayılı yazısı ile **"Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Beta Talasemi Sıklığı ve MEFV Gen Mutasyonları İle İlişkisi"** konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Murat ERMANCIK tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 27.11.2014 tarih ve 9 nolu klinik araştırma toplantısının 2 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 18.06.2014 tarih ve 2 sayılı oturumunun 16 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

# AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA BETA TALASEMİ SIKLIĞI VE MEFV GEN MUTASYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Murat ERMANCIK

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 02.03.2011
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 08.09.2015
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 08.09.2015
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Celalettin KOŞAN
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri üyesi : Doç. Dr. Atilla ÇAYIR

Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

EYLÜL - 2015
ERZURUM

## İÇİNDEKİLER

**ONAY** ..... **İ**
**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **Vİ**
**SİMGELER VE/ KISALTMALAR DİZİNİ** ..... **Vİİ**
**TEŞEKKÜR** ..... **İX**
**ÖZET** ..... **X**
**ABSTRACT** ..... **Xİİ**
**1. GİRİŞ VE AMAÇ** ..... **1**
**2. GENEL BİLGİLER** ..... **2**
**2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)** ..... **2**
2.1.1. Tarihçe ..... 2
2.1.2. Epidemiyoloji ..... 3
2.1.3. Genetik ..... 4
2.1.4. Patogenez ..... 4
2.1.5. Klinik Bulgular ..... 5
2.1.5.1. Ateş ..... 7
2.1.5.2. Karın Ağrısı ..... 7
2.1.5.3. Eklem Bulguları ..... 8
2.1.5.4. Gögüs Ağrısı ..... 8
2.1.5.5. Erizipel Benzeri Eritem ..... 9
2.1.5.6. Skroral Tutulum ..... 9
2.1.5.7. Kas Bulguları ..... 9
2.1.5.8. Vaskülit ..... 9
2.1.5.9. Nörolojik Tutulum ..... 10
2.1.5.10. Pelvik Tutulum ..... 10
2.1.5.11. Amiloidoz ..... 10
2.1.6. Laboratuvar Bulguları ..... 11
2.1.7. Tanı ..... 11
2.1.7.1. Hastalık Ağırlık Skorlaması ..... 13
2.1.8. Ayırıcı Tanı ..... 14
2.1.9. Genetik Tanı ..... 15

2.1.10. Tedavi ..... 15
**3. TALASEMİ ..... 18**
**3.1. Talasemi Tanımı ..... 18**
**3.2. Beta Talasemi'nin Epidemiyolojisi ..... 18**
**3.3. Hemoglobinin Yapısı ve Fonksiyonu ..... 19**
**3.4. Fizyopatoloji ..... 20**
**3.5. Beta Talasemi Klinik Bulguları ve Tipleri ..... 21**
3.5.1. Beta Talasemi Majör ..... 21
3.5.2. Beta Talasemi İntermedia ..... 22
3.5.3. Talasemi Minör (β-Talasemi Taşıyıcılığı) ..... 22
**3.6. Talasemi Minörde Klinik Bulgular ..... 23**
**3.7. Talasemi Minörde Hematolojik Bulgular ..... 23**
**3.8. β Talasemi Minörde Tanı ..... 24**
**3.9. Beta Talasemi Minör Tanısı İçin Gereken Testler ..... 25**
**4. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 28**
**4.1. Hasta Grubu ..... 28**
**4.2. Tam Kan ve Diğer Tanısal Parametrelerinin Tayini ..... 31**
**5. BULGULAR ..... 33**
**6. TARTIŞMA ..... 38**
**KAYNAKLAR ..... 45**

## TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 2.1.** Genişletilmiş Tel-Hashomer Kriterleri ..... 133
**Tablo 2.2.** Hastalığın Ağırlık Düzeyinin Skorlanması ..... 144
**Tablo 3.1.** Yaşa ve Cinsiyete Göre Eritrosit Parametrelerinin Değerleri ..... 25
**Tablo 5.1.** AAA Tanılı Hastaların Anemi Dağılımı ..... 33
**Tablo 5.2.** Hastaların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri ..... 34
**Tablo 5.3.** Grup-1Hastaların Mutasyon Dağılımı ..... 34
**Tablo 5.4.** Grup-2 Hastaların Mutasyon Dağılımı ..... 35
**Tablo 5.5.** Grup-3 Hastaların Mutasyon Dağılımı ..... 36
**Tablo 5.6.** Gruplar Arasında En Sık Görülen Mutasyonların Karşılaştırılması ..... 36
**Tablo 5.7.** Gruplar Arasında En Sık Görülen Mutant Alel Karşılaştırılması ..... 36

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 2.1.** AAA Hastalığında Görülen Klinik Bulguların Görünümü ..... 7
**Şekil 3.1.** Hemoglobinin Molekül Yapısı ..... 20
**Şekil 4.1.** Çalışma Akış Şeması ..... 28
**Şekil 5.1.** AAA Tanılı Hastalardaki Anemi Dağılımları..... 33
**Şekil 5.2.** Gruplar Arasında Ensık Görülen Mutant Alel Karşılaştırılması ..... 37

## SİMGELER VE/ KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---|---|
| **-2SD** | -2 standard deviation |
| **AAA** | Ailevi Akdeniz Ateşi |
| **CINCA** | Kronik İnfantil Nörolojik Kutenöz Artropati |
| **CRP** | C-reaktif protein |
| **DEA** | Demir eksiliği anemisi |
| **ESH** | Eritrosit sedimantasyon hızı |
| **FMF** | Familial Mediterranean Fever |
| **Hb** | Hemoglobin |
| **HbA** | İki alfa ve iki beta globulinden oluşan erişkin hemoglobin |
| **HbA2** | İki alfa iki delta globulinden oluşan hemoglobin |
| **HbF** | İki alfa ve iki gama globulinden oluşan fetal hemoglobin |
| **HbH** | Alfa globulini olmayan 4 beta globulinden oluşan hemoglobin |
| **Hct** | Hematokrit |
| **HİDS** | Hiper-IgD Sendromu |
| **HPLC** | High Pressure Liquid Chromatography |
| **HSP** | Henoch-Schönlein Purpura |
| **IFN** | İnterferon |
| **IL** | İnterlökin |
| **KHA** | Kronik hastalık anemisi |
| **MCH** | Mean corpusculer hemoglobin (ortalama eritrosit hemoglobini) |
| **MCHC** | Mean corpusculer hemoglobin consantration (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) |
| **MCV** | Mean corpusculer volume (ortalama eritrosit hacmi) |
| **MEFV geni** | Ailevi Akdeniz Ateşi geni (MEditerranean FeVer geni) |
| **PAN** | Poliarteritis nodosa |
| **PAPA** | Pyojeik artrit, pyoderma gagrenozum ve akne sendromu |
| **PCR** | Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction) |
| **PFAPA** | Periyodik ateş sendromu ile aftöz stomatit, farenjit, servikal adenopati |
| **RA** | Romatoid artrit |
| **RBC** | Red blood count (eritrosit sayısı) |

| | |
|---|---|
| **RDW** | Red cell distribution width (eritrosit dağılım genişliği) |
| **SAA** | Serum amiloid A proteininin |
| **SD** | Serum demiri |
| **sICAM-1** | Solübül intersellüler adezyon molekülü 1 |
| **SLE** | Sistemik Lupus Eritematozis |
| **TDBK** | Total demir bağlama kapasitesi |
| **TNF-α** | Tümör nekroz faktör-alfa |
| **TRAPS** | Tümör nekroz faktör ile ilişkili periyodik sendrom |
| **TS** | Transferrin saturasyonugibi testler özellikle |
| **WHO** | World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü) |
| **α** | Alfa globulin |
| **β** | Beta globulin |
| **γ** | Gama globulin |
| **δ** | Delta globulin |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleri ile bana büyük katkıda bulunan tez hocam sayın Prof. Dr. Celalettin Koşan'a, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Cahit Karakelleoğlu'na ve onun şahsında tüm değerli hocalarıma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın diğer çalışanlarına ve tezimde emeği geçen Mehmet Cemal Adıgüzel'e teşekkür ederim.

Hayat arkadaşım Beyhan Ermancık'a ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve beni bugünlere getiren sevgili annem, babam ve abime sonsuz şükranlarımı sunarım.

**Dr. Murat ERMANCIK**

# ÖZET


## Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Beta Talasemi Sıklığı ve MEFV Gen Mutasyonları İle İlişkisi

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, peritonit, plevrit, sinovit ve nadiren perikardit ile karakterize olan, kalıtsal otoinflamatuar bir hastalıktır. Kronik enflamasyonda, kronik hastalık anemisi prevelansı artmaktadır. Kendi hasta populasyonumuzda dikkat çekici ölçüde hipokrom-mikrositer karakterde anemik hasta mevcuttur. Hipokrom-mikrositer aneminin en önemli nedenlerinden birisi beta talasemidir. AAA hastalarında beta talasemi prevelansı toplum ortalamasına göre yüksek olabilir. Bu nedenle; mevcut hasta populasyonumuzda aneminin karakteristiklerini ortaya koymak ve hipokromi-mikrositoz sebeplerini açığa çıkarmak için bu araştırmayı planladık.

Çalışmamızda; AAA tanısıyla Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Kliniği'nde takip ettiğimiz 713 hastanın laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelendi. Araştırmaya dahil edilme şartlarını sağlayan 181 hasta çalışmaya dahil edildi. 181 hastanın 87'sinin (%48) anemik olduğu tespit edildi. Eritrosit morfolojisine göre anemi karakteri incelendiğinde ise hastaların 84'ünde (%46,4) hipokrom-mikrositer anemi, 3'ünde (%1,7) normokrom-normositer anemi olduğu görüldü. Anemisi olan hastaların 23'ünde (%12,7) kronik hastalık anemisi (KHA), 22'sinde (%12,2) beta talasemi minör, 22'sinde (%11,1) demir eksikliği anemisi (DEA) tespit edildi. 20 hastada (%11) anemi olmasına rağmen açıkça yukardaki gruplara dahil edilemedi.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarımızın %12,2'sinde beta talasemi taşıyıcılığı tespit edildi. Bu oran bölgemizde tespit edilen talasemi taşıyıcılık oranının çok üzerindedir. AAA'lı hastalarda beta talasemi taşıyıcılığı artmış olabilir. Beta talasemi minör hastalarında ise en sık görülen üç mutasyon sıralaması %22,7 Heterozigot M694V, %18,2 Homozigot M694V, %9,1 M694V-M680I tespit edildi. Bu sıralama bölgemizdeki hematolojik yönden sağlıklı hasta grubu ile benzerlik göstermekteydi. Beta talasemi minör hastalarındaki FMF genindeki mutant alel sıklığı ve sıralaması Türkiye'de yapılan çalışmalar ve bölgemizle benzer olarak M694V %36,3, M680I %13,6, V726A %6,8 sıklığında tespit edildi.

AAA'de anemi konusunda literatürde az sayıda çalışma mevcut olup, sonuçlar farklıdır. Çalışma gruplarının sayılarının az olması nedeniyle çelişkili

sonuçlar elde edilmiş olabilir. AAA'lı hastalarda anemi sıklığının değerlendirilmesi ve bilgilerin netleşmesi için daha büyük gruplarda çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** AAA, Beta Talasemi, MEFV Gen Mutasyonu

## ABSTRACT

### Frequency of Beta Thalasemia in Patients with Familial Mediterranian Fever and Its Relation with MEFV Gene Mutations

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a hereditary auto inflammatory disease which is characterized by synovitis, recurrent fever, peritonitis, pleuritis and rarely pericarditis. The main cause of anemia in this patient population is chronic inflammation. In our country hypochromic-microcytic anemia is a common disease in general pediatric patient population. Beta thalassemia is one of the most important cause of microcytic anemia. Beta-thalassemia prevalence may be higher in patients with FMF when compared to national average. Therefore, we have planned this research to reveal characteristics of anemia, and causes of hypochromic-microcytosis in our current patient population.

In our study, 713 patients with known FMF who is followed in Department of Pediatric Nephrology Clinic of Atatürk University Medical Faculty was analyzed, patient record were retrospectively investigated.181 of 713 patients which enables the identification of research requirements were included in the study. 87 of 181 (48%) patients were found to be anemic. The character of anemia according to the erythrocyte morphology were; 84 (46.4%) hypochromic-microcytic anemia and 3(1.7%) normochromic-normocytic anemia. Etiological causes of microcytic anemia were 23 (12.7%) anemia of chronic disease (ACD), 22 (12.2%) beta thalassemia minor and 22 (11.1%) iron deficiency anemia (IDA). Although 20 (11%) patients have anemia, it could not be clearly included in any of the above groups.

Beta-thalassemia trait was detectedin 12.2% of our patients with Familial Mediterranean Fever. The ratio beta thalassemia trait in FMF patientsis detected much higher than the thalassemia carrierratio in general pediatric patient population of our region. Beta thalassemia trait may be increased in FMF patients. The three most common FMF gene mutations that detected in patients with beta thalassemia minor were heterozygous M694V 22.7%, homozygous M694V 18.2%, M694V-M680 9.1%. This ranking was similar with the healthy individuals with respect to hematological parameters. The frequency of mutant alleles in the FMF gene in

patients with beta thalassemia minor and order were observed M694V 36,3%, M680I 13,6%, V726A 6,8% as similar studies in Turkey and our region.

The literature on anemia in FMF is a small number of available studies, the results are different. Due to the small numbers of study groups, conflicting results may be obtained. For detection of the frequency of anemia in patients with FMF, and clarification of information is needed the work with larger groups.

**Key words:** FMF, Beta thalassemia, MEFV Gene Mutation

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi kronik otoinflamatuar bir hastalıktır. Kronik enflamasyon-kronik hastalık anemisi ilişkisi iyi bilinmektedir. Bildirilen AAA vaka serilerinde ve kendi hasta populasyonumuzda önemli sayıda hastada anemi mevcuttur. Ancak AAA'da anemi, görülebilir bir özellik olmasına karşılık aneminin karakteristiklerine ilişkin yeterince detaylı veri bulunmamaktadır. AAA'da anemi çoğunlukla kronik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Kendi hasta populasyonumuzda normositik-hipokromik karakterde 'kronik hastalık anemisine bağlayabileceğimiz anemi sık görülmesine karşılık, ayrıca dikkat çekici oranda hipokrom-mikrositer karakterde anemik hasta mevcuttur. Kronik hastalık anemilerinin %30 kadarı hipokrom-mikrositer karakter göstermesine karşılık, AAA populasyonumuzda görülen hipokromi-mikrositoz kronik hastalık anemisi ile açıklanamayacak ölçüde yüksektir. Hipokromi ve mikrositozun önde gelen sebepleri, demir eksikliği anemisi ve talasemi sendromlarıdır. Bu nedenle; mevcut hasta populasyonumuzda aneminin karakteristiklerini ortaya koymak ve hipokromi-mikrositoz sebeplerini açığa çıkarmak için bu araştırmayı planladık.

Bu çalışmada; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Kliniği'nde, Ocak 2002-Ocak 2014 tarihleri arasında, Tell Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı konan 713 hastayı retrospektif olarak inceleyerek AAA tanılı hastalarda Beta Talasemi sıklığı ve MEFV gen mutasyonları ile ilişkisini araştırdık.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) veya Familial Mediterranean Fever (FMF) olarak bilinen hastalık, tekrarlayan ateş, peritonit, plevrit, sinovit ve nadiren perikardit ile karakterize olan, kalıtsal otoinflamatuar bir hastalıktır (1). Tedavi edilmeyen olgularda en önemli komplikasyon amiloidozdur (2). Bunun yanında dünyanın farklı bölgelerindeki, İtalya, Japonya, Yunanistan gibi faklı etnik gruplardan hastalık rapor edilmiştir (3,4,5).

Ailevi Akdeniz Ateşli bazı vakalar bebeklik döneminde görülürken, %80'den fazlası ise 20 yaşından önce, çocukluk ya da gençlik döneminde ilk belirtileri göstermektedir (1,6). İlk belirtilerin ileri yaşlarda görüldüğünü bildiren yayınlar olmasına rağmen (7), 40 yaşlarından sonra ilk semptomların görüldüğü durumlarda AAA tanısı konulurken iyi değerlendirilmesi gerekir (8).

### 2.1.1. Tarihçe

Hastalık bulgularını gösteren vakalar ilk olarak 1908 yılında bildirilmiştir. Janeway ve Mosenthal tarafından, 16 yaşında Yahudi bir kızda tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositoz bulgularıyla rapor etmişlerdir (9). Bundan sonra ki vaka 1945 yılında Amerikalı bilim adamı Siegal tarafından bildirilmiştir. 'Benign Paroksismal Peritonitis' adı ile tekrarlayan ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden bir klinik tablo tanımlamıştır (10). Türkiye'de ise ilk FMF hastası Abrevaya Marmaralı tarafından 'Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu' adı ile 1946 yılında 'Tıp Cemiyeti Mecmuası'nda yayınlanmıştır (11). 1948 yılında Reimann 'Periyodik Hastalık'tanımlamasını kullanmıştır (12). Catton ve Mamou 1951 yılında hastalığın ailevi olduğunu ve 1956 yılında da FMF'li hastalarda amiloid gelişebileceğini bildirmişlerdir (13). Heller ve Sohar 1958 yılında ilk kez 'Ailevi Akdeniz Ateşi' tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında aynı yazarlar hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir (14,15).

1972 yılında ilk defa Goldfinger tarafından kolşisinin FMF üzerindeki etkisi gösterilmiştir (16). FMF'den sorumlu genin (Mediterranean Fever,MEFV) 1992 yılında 16. Kromozum kısa kolunda (16p 13. 3) bulunduğu saptanmış (17), 1997 yılında da Uluslar arası FMF konsorsiyumu ve Fransız FMF konsorsiyumu tarafından birbirinden bağımsız olarak klonlanmıştır (18,19). Kastner pyrinin nötrofillerde eksprese olduğu ve enflamasyonda görev aldığı göstermiştir (20).

Literatürlerde Rekürrent Herediter Poliserozit, Periyodik Peritonit, Benign Paroksismal Peritonit, Familyal Rekürrent Poliserozit, Periyodik Ateş, Periyodik Amiloid Sendromu, Periyodik Peritonit Sendromu, Ermeni Sendromu, Reimann Periyodik Hastalığı ve Siegal-Cattan-Mamou Sendromu gibi farklı isimlerle tanımlanmıştır (21).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalık en sık Askenazi olmayan Yahudiler, Türkler, Araplar ve Ermeniler de görülmektedir (1). Bunun yanında dünyanın farklı bölgelerindeki İtalya, Japonya, Yunanistan gibi faklı etnik gruplardan hastalık rapor edilmiştir (3,4,5).

Hastalığın görülme sıklığı Askenazi olmayan Yahudi'lerde 1/250 ile 1/500 (22,23), ülkemizde 1/1073 (24,25) olarak tespit edilmiştir.

Ailevi Akdeniz Ateşi, Türkiye'nin belli bölgelerinden köken alan kişilerde daha sık görülmektedir. Hastalık daha çok İç Anadolu (Sivas, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadenizin iç kesimleri (Gümüşhane, Bayburt), Doğu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu'da (Malatya) daha sık görülmektedir. Otozomal resesif geçişli olması nedeniyle, akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır ve hastalığın görüldüğü ailelerde, akraba evliliğinin sıklığı %30-40 civarında bulunmuştur (26,27).

### 2.1.3. Genetik

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığından sorumlu gen, ilk olarak 1997 yılında AAA Konsorsiyumu ve Fransız AAA Konsorsiyumları tarafından, 16. kromozomun kısa kolunda 16p13.3 olarak tanımlanmıştır. Bu gen bölgesi Polimerase Chain Reaction (PCR) ile periferik kandaki lökositlerde saptanmıştır (28,29). RoRet gen ailesinin üyesi olan, MEFV geni olarak adlandırılan gen, 10 kb uzunluğunda ve 10 eksonludur (30,31).

Mediterranean Fever geninde 100 den fazla mutasyon tanımlanmıştır (32). En sık görüldüğü eksonlar ekson 2 ve 10 dur. M694V mutasyonları en sık Yahudi, Ermeni ve Türklerde görülmekte, hastalık ağırlığında ve amiloidoz insidansında artışa sebep olabilmektedir. M680I mutasyonları en sık Ermenilerde, E148Q en sık Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarında görülmektedir. V726A mutasyonları ise hafif klinik seyir ile karakterize olan hastalarda sıklıkla görülür. Türklerde MEFV gen mutasyon oranları M694V %51, M680I %14, V726A %9 olarak bulunmuştur (32).

### 2.1.4. Patogenez

Ailevi Akdeniz Ateşi bir ya da daha fazla serozal membranlarda düzensiz inflamasyonla karakterize bir hastalık olarak tanımlanabilir (21,33). AAA hastalığının patogenezi tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte birçok hipotez ileri sürülmüştür. Ancak hastalığa MEFV adındaki gen bölgesinin neden olduğu tespit edilmiştir. Bu gen 781 aminoasitlik bir protein olan pyrin (marenostrin) molekülünü kodlar (34,35). Bu protein en çok nötrofillerde (AAA ataklarındaki inflamatuar eksudadaki en sık görülen hücre tipi), daha az olarak eozinofil ve monositlerde eksprese edilir, lenfositlerden ise sentez edilmez (36). Dendritik hücreler ve sinoviyal fibroblastlarda da ekspresyonu tespit edilmiştir (37). Ayrıca pyrin, hem yangı hem de apoptoziste hayati bir rol oynamaktadır. AAA'lı hastalarda pyrin, stres esnasında oluşan inflamasyonu sınırlandıramaz (27,38,39). Bunun sonucunda yoğun IL1-β tam bir yangı tablosuna yol açar (35).

İnflamasyon, pyrin proteinin karboksil ucunda bulunan CARD (Caspase Recruitment Domain) apoptoza giden hücrelerde zerre (speck like) denen oluşumları bir araya getiren ASC (Apoptosiz associated speck like protein with CARD) proteini ile ilişkilidir. IL1-β'nin fonksiyonel hale getiren prokaspaz-1'in meydana gelmesinde önemlidir. IL1-β oluştuğunda reseptöre bağlanır ve inflamasyon olaylarının meydana gelmesine neden olur. Pyrin proteini ise ASC'ye bağlanarak ASC-prokaspaz-1 ilişkisini engeller ve inflamasyonun oluşumunu durdurur. Mutant pyrin proteini bu görevi yerine getirememekte ve kontrol edilemeyen inflamasyona neden olmaktadır (23,40).

Matzner ve ark. AAA'nın peritoneal sıvı ve eklemlerde C5a inhibitör aktivitesinin yetersizliği sonucu ortaya çıktığını bildirmişlerdir (41). C5a, kompleman kaynaklı önemli bir inflamatuvar mediyatördür ve nötrofiller için güçlü bir kemotaktik ajandır. Normal şartlarda C5a inhibitör proteini sinoviyal sıvı ve periton boşluğundaki fibroblastlarca üretilir ve fizyolojik olarak buraya sızmış olan az miktardaki C5a'yı nötralize ederek, uygunsuz bir inflamasyonu engeller. Bu hipoteze göre, AAA'lı hastalarda pyrin/marenostrin disfonksiyonuna bağlı olarak, C5a inhibitör yetersizliği sonucu C5a uyarımı artmakta ve akut ataklar ortaya çıkmaktadır. Bu teori daha az göz önünde olmakla birlikte, AAA'nin tekrarlayıcı ataklarını açıklamaktadır (23,40,42,43).

Barakat ve arkadaşları, AAA ataklarıyla emosyonel stresin ilişkili olduğuna dair bir hipotez ileri sürmüşlerdir. AAA benzeri semptomlara neden olan endojen katekolamin salınımını stimüle etmek için, sempatomimetik bir ajan olan metaraminol hastalara verilerek, AAA'ya sebebin katekolamin metabolizmasındaki defekten olabileceği bildirilmiştir (44,45).

### 2.1.5. Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz Ateşi bebeklik çağında dahi semptom gösteriyor olmasına rağmen,tipik olarak tekrarlayan akut ataklar şeklinde çocukluk döneminde yani 20 yaşından önceki dönemde en sık görülür (1,20,21,33).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin semptomatik olduğu dönem 'atak' olarak adlandırılmaktadır. Ateş ile birlikte vücudun çeşitli bölgelerinde ağrı, yangıya bağlı olarak peritonit, plörit, sinovit ve erizipel benzeri döküntüler atak sırasında en sık rastlanan bulgulardır (46). Ağrı genellikle karın, göğüs ve eklemlerde daha seyrek olarak testis bölgesinde lokalizedir. Klinik belirtilerden yanlızca biri görülebileceği gibi birkaç tanesi beraber de görülebilir. Ateş atak esnasında 38-40˚C'ye çıkabilir. 12-72 saat arasında sürebilir. Hastalar ataklar arasında kendilerini tamamen iyi hissederler (20,21,33,46,47). AAA'da ataklar, duygusal stres, fiziksel yorgunluk ya da fiziksel travma gibi olaylardan sonra ortaya çıkabilmektedir (20).

AAA hastalarında 3 fenotip tanımlanmıştır (48):

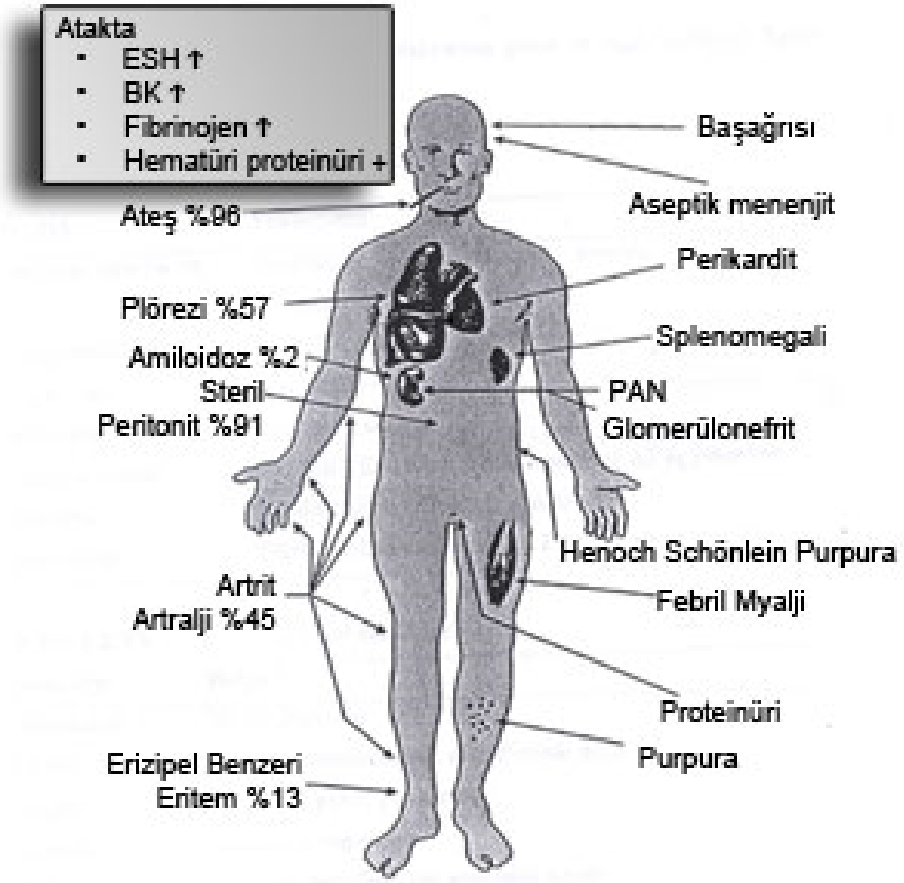
Fenotip 1: Hastalık tipik AAA atakları (ateş, serözit, sinovit) ile başlar (1,49).

Fenotip 2: Hastalar hiçbir atak geçirmeden ilk bulgu olarak amiloidoz tablosu ile başvururlar (1,49).

Fenotip 3: Semptomu olmayan fakat her iki alelde de MEFV mutasyonu olan hastalardır (sub/pre-klinik AAA) (49,50).

Bazı çalışmalarda hastalığın cinsiyet dağılımı, Erkek:Kadın oranı 1,2:1 olarak rapor edilmiştir. Bunun nedeninin hastalık fenotipinin kadınlardaki eksik penetransı ya da MEFV'nin iki alelinde de mutasyon taşıyan kız zigotlardaki artmış embriyonik ölümden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (40).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında görülen klinik bulguların bazıları Şekil 2. 1 de gösterilmiştir (47).




**Şekil 2.1.** AAA Hastalığında Görülen Klinik Bulguların Görünümü (47)

### 2.1.5.1. Ateş

38-40˚C'ye çıkan, birkaç saatten 4 güne kadar yüksek kalabilmesine rağmen 24 saat içinde düşen ateş, en belirgin semptomlardandır. Kolşisin kullanan hastalarda kısa süreli ataklar esnasında ateş görülmeyebilir (33,40,51).

### 2.1.5.2. Karın Ağrısı

Karın ağrısı ani başlar ve hastaların %90'ında görülür. Ataklar sırasında bazı hastalarda kabızlık gözlenirken, özellikle çocuklarda ishale rastlanır (33). Fiziksel muayenede karında şişkinlik, peristaltik seslerde kayıp, rebound hassasiyeti ve karın kaslarının tahta gibi sert bir hal alması dikkat çeker. Radyografide ince bağırsaklarda çok sayıda hava-sıvı seviyeleri göze çarpar. Akut abdomeni andıran bu tablo,

laparatomi ile sonuçlanabilir. Aksi durumlarda 24-48 saat içinde belirti göstermeden kaybolur. Karın ağrısı bazen lokalize kalarak akut apandisite ve akut kolesistite benzer bulgular gösterir. Posterior periton etkilenirse renal kolik ve pelvik enflamatuvar hastalığı taklit eder (1,48,52).

#### 2.1.5.3. Eklem Bulguları

Ateş ve karın ağrısı olmadan da ortaya çıkabilen, %60-70 gibi yüksek bir oranda görülebilen bir klinik bulgudur. Olguların %70'inde artrit, %30'unda atralji şeklinde kendini gösterir. AAA hastalığında meydana gelen artrit, çoğunlukla alt ekstremitelere yerleşen, gezici olmayan, sekel bırakmayan, nonerozif, akut monoartrit şeklinde görülür. Genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde iyileşme eğilimi gösterir (25). Eklem tutulumu, diz, ayak bileği ya da kalça, el bileği, omuz gibi büyük eklem yüzeylerinin olduğu bölümlerde daha sık gözlenir. Sinoviyal sıvı bakteriyolojik inceleme yönünden negatiftir (52,53). En sık artiritin görüldüğü ayak bileği olgularının %50'sinde eritem gözlenebilir. Bazen oligo veya poliartiküler tipde eklem tutulumu meydana gelebilir. Birkaç ay ya da yılı bulan kronik artrit olgularının %3-5'i geriye dönüşümsüz olarak sekel bırakabilir. AAA hastalığında meydana gelen artrit, akut romatimal ateş ve juvenil kronik artrit ile karıştırılabilmektedir (25,54,55,56).

#### 2.1.5.4. Gögüs Ağrısı

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında ateş ile birlikte göğüs ağrısı plörit ve perikardite bağlı olarak meydana gelir. Ani başlaması ve hızlı rezolüsyon göstermesi ile enfeksiyöz plöritten ayırt edilir. Göğüs ağrısı atakları bulunan hastalardan çekilen radyografilerde plevral effüzyon saptanır. Sıvı toplanmasına bağlı olarak akciğer sesleri azalabilir (40,57). Ağrı genellikle göğüsün bir tarafında gözlenir. Perikardit göğüs ağrısı ile beraber gelişebilir (33).

Göğüs ağrısı etnik kökenler arasında farklılık gösterip, Türkler ve Ermenilerde Non-Ashkenazi Yahudilere göre daha sık görülmektedir (58). Ayrıca M694V homozigotluğu ile plörit arasında pozitif ilişki saptanmıştır (40).

#### 2.1.5.5. Erizipel Benzeri Eritem

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin en belirgin bulgularından biridir. Bacağın ektansör yüzeyi, ayak bileği veya ayak dorsumunda ortaya çıkar ve genellikle tek taraflıdır. Lezyonlar genellikle 10-35 cm²'lik alanda, sıcak, şişkin, hassas, keskin sınırlı, kırmızı lezyonlar ile karakterize olup, genellikle 1-2 gün süren bir seyir izler. Ateş ve artritle beraber görülebilir. Daha az sıklıkla nodüler eritem veya nonspesifik makülopapüler döküntüler görülebilir (1,40).

#### 2.1.5.6. Skroral Tutulum

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı olan hastaların %5'inde tek taraflı skrotal tutulum gözlenebilir. En sık olarak 20 yaşından önce gözlenir. Şişlik, kızarıklık, hassasiyet ile kendini belli eder. 12-24 saat sonra gerileme gösterir. Skrotal atak tek başına veya abdominal atakla beraber olabilir (40,59).

#### 2.1.5.7. Kas Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşinde yaygın olarak görülmektedir. Dayanılmaz kas ağrısı ve hassasiyet şeklinde kendini gösteren, uzamış febril miyalji genellikle alt ekstremitelerde ve bilateral olarak ortaya çıkmaktadır (45,60). Ağrılar, daha çok fiziksel egzersiz yada uzun süre ayakta kalma sonrasında meydana gelir. Uzamış febril miyaljide eritrosit sedimentasyon hızı normale göre yaklaşık 100 kat artmıştır. İstirahat ve kortikosteroidlerle düzeltilebilir (21,33,60,61,62).

#### 2.1.5.8. Vaskülit

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı öyküsü bulunan bireylerin Henoch-Schönlein Purpura (HSP) ve Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlere yakalanma oranı daha fazla olduğu tespit edilmiştir (55,61). Bir vaskülit olan Behçet hastalığının, AAA hastalarında normal popülasyondan daha sık rastlanıldığı, Schwartz ve arkadaşlarının İsrailli AAA hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada gösterilmiştir (63). Touitou

ve arkadaşları tarafından, Behçet hastalarında MEFV mutasyonlarının sık görüldüğü bildirilmiştir (45,64).

#### 2.1.5.9. Nörolojik Tutulum

Ailevi Akdeniz Ateş'li hastalarda nadiren gözlenir. En sık rastlanan bulgu baş ağrısıdır (40,56,65).

#### 2.1.5.10. Pelvik Tutulum

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığına yakalanan bayanlarda enflamasyon sonucunda gelişen pelvik yapışıklıklar ve abdominal atakların fertiliteyi olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir (40,66,67).

#### 2.1.5.11. Amiloidoz

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında amiloidoz gelişmesinin en önemli nedeni karaciğerde sentezlenen serum amiloid A (SAA) proteininin üretiminin artması (68,69) ve kanda yüksek miktarda bulunmasıyla ilişkilidir (21). Hastalık böbrekleri etkileyerek kronik böbrek yetmezliğine neden olur. Nefrotik sendrom gelişmesinin dışında böbrek üstü bezi, gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak ve ileri evrelerde ise kalp, akciğer ve tiroid bezinde bozukluklara yol açabilmektedir (25,70). Tedavi edilmeyen hastaların %90'ında amilodoz gelişebilmektedir (71). Kolşisin akut atak evrelerinin sıklığını, proteinüriyi (48,72) ve amiloid birikimini azalttığı tespit edilmiştir (33,40,73). Ancak hastalığın yaygın olduğu toplumlarda kolşisin kullanımına reğmen hastalığın komplikasyonları halen problem oluşturmaktadır. Türkiye'de birçok hasta üzerinde yürütülen çalışmalar sonucunda amiloidoz görülme sıklığı%12.9 (54) ve %8.6 (74) olarak rapor edilmiştir (69). Yapılan çalışmalar sonucunda homozigot M694V mutasyonu amiloidozun en sık gözlendiği mutasyon tipi olarak tespit edilmiştir (65,75).

40 yaş ve üzeri hastalarda amiloidozis gelişimi %60-75'in üzerindeki seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (69,76). Amiloidoz gelişimi Ashkenazi Yahudiler

ile Seferadik Yahudiler kıyaslandığında, Seferadik Yahudiler de daha sık görülmektedir. Bu durum hastanın genetik geçmişinin, hastalıkta önemini ortaya koymaktadır. Ermenistan'da yaşayan AAA'lı Ermenilerde amiloidozis gelişme sıklığı %24 olarak rapor edilmişken, Kaliforniya'da yaşayan Ermenilerde %0 olarak rapor edilmiştir (6).

Renal amiloidozun erken evrelerinde albüminüri gözlenir. Bu yüzden AAA'lı hastalarda rutin idrar analizlerinin yapılması önemlidir. Amiloidoz teşhisinin konması ise renal ya da rektal biyopsi sonrasında olmaktadır (47). Başka bir alternatif yöntem ise kemik iliği ve yağ dokusu biyopsisi yöntemidir. Ancak rektal biyopsi yöntemi kemik iliği biyopsi yöntemine göre daha doğru sonuç vermektedir (47,69,77,78).

### 2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında SAA, haptoglobulin, C3, C4, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızını (ESR) içeren yüksek akut faz reaktanları ve lökositoz tespit edilebilir (35). Akut ataklar esnasında çeşitli mediatörlerin serum seviyeleri artar. Solübül intersellüler adezyon molekülü 1 (sICAM-1), solübül tümör nekroz faktör reseptörleri; p55 ve p75, İnterlökin-8, İnterlökin-6, İnterlökin-1 seviyeleri artmıştır. Buna karşılık; interferon aktivitesi ve seröz sıvılarda, C5a inhibitör aktivitesi azalmıştır (1,33,51). Bu bulgular viral hastalıklar, fibromiyalji ve fonksiyonel karın ağrısı gibi hastalıklarda da sıklıkla görülebilmektedir. Akut faz proteinleri ataklardan sonra normal seviyesine gerilemesine rağmen, ciddi seyirli ya da tedavi edilmeyen hastalarda yüksek seviyede kalmaya devam edebilir. İdrar analizleri sonucunda, tedavi edilmeyen hastalarda renal amiloidozisin sonucu proteinüri tespit edilebilir. Böyle hastalarda kolşisin tedavisi ile düzenli olarak idrar analizi yapılması tavsiye edilir (35).

### 2.1.7. Tanı

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının tanısı için özgül bir laboratuar testi yoktur. Hastalığın tanısında aile hikayesi ve etnik grupla desteklenmiş klinik semptomlar

temel alınır. Hafif seyir ve erken yaşta görülen, tipik atakları olan bir çok hasta vardır (49). Böyle vakalarda tanı zor olduğu gibi tedaviye başlamada da geç kalınabilir (35). MEFV gen mutasyonları tanıyı destekler, ancak kesin tanı için yeterli değildir. Genetik laboratuvarlarında genellikle en yaygın görülen 5-10 mutasyona bakılmaktadır. Buda tanı için yeterli olmamaktadır. Çünkü klinik olarak kesin AAA olan hastaların MEFV mutasyonları bakımından sadece %70'i homozigot veya birleşik hetorozigottur. Geri kalanı heterozigottur veya teşhis edilebilir bir mutasyon görülmez. Öte yandan bazı etkilenmemiş bireylerde iki mutasyon vardır. Bu nedenle mutasyon analizi sadece, klinik tanıya yardım eden bir araçtır (40,79).

İlk olarak Sohar ve ark. 1967 yılında tanı amacıyla üç zorunlu kriter belirlemişlerdir (1). Çeşitli aralıklarla tekrarlayan kısa ateş atakları, ateşe eşlik eden deri, eklem, göğüs ya da karındaki yaygın ağrı, bu klinik bulguların dışında hastalık yapabilecek patolojik bulguların bulunmaması. Bu üç kriterin yanında üç tane de destekleyici kriter belirlenmiştir. Amiloidozis, otozomal resesif kalıtımın varlığı, özellikle Seferadik Yahudi ve Ermeni ile Akdeniz orijin (1,6,35).

Sonraları tanı koymak amacıyla Tel Hashomer ölçütleri geliştirilmiş ve halen daha da kullanılmaktadır. Bu kriterler dört tane majör ve beş tane de minör kriterden oluşmaktadır. Ayrıca on tane destekleyici kriter bulunmaktadır (Tablo 2. 1). Hastada 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriterin mevcut olması, 1 minör 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin olması durumunda kesin tanı, 1 majör ve 1 minör kriterin bulunmasında ise muhtemel tanı konur ve hastanın kolşisine cevap verip vermemesine göre kesin tanıya gidilir (61,80). Bu testin hem özgüllüğü hem de duyarlılığı %95'den fazla olduğu tespit edilmiştir. Tipik ataklar son 0,5-3 günde meydana gelen tekrarlayan, kısa ve ateşli olarak tanımlanan bulguları kapsar. Tam olmayan ataklar ise bir ya da iki yolla tipik ataklardan farklı olarak ağrı ve tekrarlayan nöbetlerle kendini belli eder (ateşin olmaması, 6 saat ile 1 hafta aralığındaki zamanda ateş, peritonitis bulgusu göstermeyen abdominal ağrı ya da artritisin görüldüğü eklemlerin dışındaki bölgelerde lokalize ağrının olması) (35).

**Tablo 2.1.** Genişletilmiş Tel-Hashomer Kriterleri (35,81)

| |
|---|
| **Majör Kriterler:** |
| Tipik ataklar;<br>1. Yaygın peritonit<br>2. Plörit veya perikardit<br>3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)<br>4. Tek başına ateş |
| **Minör kriterler:** |
| Tam olmayan ataklar;<br>(Bir veya daha fazla bölgeyi tutabilen)<br>1. Karın<br>2. Göğüs<br>3. Eklem<br>4. Hareketle ortaya çıkan bacak ağrısı<br>5. Kolşisin tedavisine iyi yanıt |
| **Destekleyici bulgular:** |
| 1. Ailede AAA öyküsü<br>2. Uygun etnik köken<br>3. Yirmi yaş öncesi başlama<br>4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak<br>5. Kendiliğinden geçmesi<br>6. Ataklar arası bulgusuz dönem<br>7. Lökosit, ESH, serum amiloid A, fibrinojen düzeylerinden bir veya daha fazlasında patolojik sonuçlar ile seyreden geçici enflamatuvar yanıt.<br>8. Aralıklı proteinüri, hematüri<br>9. Appendektomi veya tanısal laparatomi öyküsü<br>10. Ailede akraba evliliği olması. |

#### 2.1.7.1. Hastalık Ağırlık Skorlaması

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek için Pras ve arkadaşları tarafından aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir. Bu ağırlık skorlamasıında 3-5 puan hafif, 6-8 puan orta hastalığı ve 9 puan ve üzeri ağır hastalığı yansıtmaktadır (82,83,84) (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Hastalığın Ağırlık Düzeyinin Skorlanması (82,83,84)

| |
|---|
| **1. Başlangıç yaşı:** |
| 5 yaş altı: 3 puan |
| 5-10 yaş arası: 2 puan |
| 10-20 yaş arası: 1 puan |
| 20 yaş üstü: 0 puan |
| **2. Atak sıklığı:** |
| Ayda ikiden fazla atak: 3 puan |
| Ayda 1-2 atak: 2 puan |
| Ayda bir ataktan az: 1 puan |
| **3. Atakları kontrol eden kolşisin dozu:** |
| Yanıt yok: 4 puan |
| 2 mg/gün: 3 puan |
| 1,5 mg/gün: 2 puan |
| 1mg/gün: 1 puan |
| **4. Eklem tutulumu** |
| Uzamış artrit: 3 puan |
| Akut eklem tutulumu: 2 puan |
| **5. Erizipel benzeri eritem** |
| Varsa: 2 puan |
| **6. Amiloidoz** |
| Varsa: 3 puan |
| Fenotip II şeklinde ortaya çıkarsa: 4 puan |
| **Skorlama:** |
| Hafif hastalık: 3-5 puan |
| Orta ağırlıkta hastalık: 6-8 puan |
| Ağır hastalık: 9 puan üstü |

### 2.1.8. Ayırıcı Tanı

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ile benzer klinik belirti gösteren diğer kalıtsal hastalıklar bulunmaktadır. Bu hastalıklar otoenflamatuar sendromlar olarak tanımlanıp, periyodik ateş sendromu olarak adlandırılmaktadırlar. Bu grupta Hiper-IgD Sendromu (HİDS), TNF-reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), Muckle-Wells Sendromu, Ailesel Soğuk Ürtikeri Sendromu, Blau Sendromu, Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit (PFAPA), Kronik İnfantil Nörolojik

Kutenöz Artropati (CINCA) ve Piyojenik Ateş, Piyoderma Gangrenozum, Akne (PAPA) Sendromu gibi bazı hastalıklar bulunmaktadır (65,85,86).

### 2.1.9. Genetik Tanı

Hastalığa neden olan MEFV geninde 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (32). Bu mutasyonlardan da en sık gözlenenlerine rutin olarak bakılmaktadır. Bu nedenle klinik olarak AAA hastalığından şüphelenilen bireylerde bu mutasyonlar bir ya da iki alelde negatif dahi olsa hastalığın varlığı düşünülerek tedaviye başlanır (87).

Bir grup araştırmacı AAA kliniği ortaya çıkmamış olsa bile özellikle M694V homozigotluğu gibi amiloidozla ilgili olduğu düşünülen durumların tedavisini, diğer bir grup araştırmacı ise tedavisiz izlemini önermektedir. Daha çok kabul gören görüş klinik bulguların ve aile öyküsünün mutasyon analizinden daha önemli olduğu, genetik tanının destekleyici unsur olduğu yönündedir (40).

### 2.1.10. Tedavi

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında atakları kontrol altına almak ve amiloidoz gelişimini engellemek için tek ilaç kolşisindir. Kolşisinin bu olumlu etkisi 1974'te Emir Özkan ve SE Goldfinger'in yapmış olduğu çalışmalarda bildirmişlerdir. Kolşisin yeterli dozda ve sürekli kullanıldığında atak sıklığında belirgin azalmaya yol açmaktadır. Sadece atak sırasında kullanıldığında atak üzerine ve amiloidoz gelişimine herhangi bir etkisi olmamaktadır (16,88). Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır (89).

Kolşisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, hücre içi mikrotübüllerle etkileşime girerek, hücre içi granüllerin taşınmasını ve medyatörlerin salınımını engellediği sanılmaktadır (33,90). Polimorf nüveli lökositler tarafından sitokin yapımını ve nötrofillerdeki ve damar endotelinde bulunan adezyon moleküllerinin (alfa selektin, e-selektin) salınımını düzenlediği sanılmaktadır

(40,47,91). Lökosit kemotaksisini, ekstraselüler boşluğa kollajen transportunu, mitoz için gerekli olan intraselüler fibriler yapıların yerleşimini engeller (32).

Ailevi Akdeniz Ateş'li hastaların periton ve diğer serozal sıvıları incelendiğinde C5a inhibitörünün azaldığı belirlenmiştir. C5a nötrofillerin o bölgeye kemotaksisini sağlar. AAA hastalığında kontrolsüz olarak artmış olan inflamasyondan C5a inhibitör eksikliğinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kolşisinin ise inflamasyonun başlangıcında C5a salınımını azaltır (40,91).

Kolşisin ile yapılan tedavi sonrasında hastaların yaklaşık 2/3'ünde tam iyileşme (remisyon) görüldüğü, 1/3'ünde ise kısmi remisyon (atak sıklığında azalma ve semptomlarda düzelme) olduğu bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %5-10'unda bu tedaviye cevap alınamadığı belirtilmektedir (91). Kolşisin ile atakları kontrol altına alınamayan hastalarda bile, kolşisinin uzun dönemde proteinüri ve amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir (90,91).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında kolşisinin dozu 1-2 mg/gün olarak önerilmektedir. Renal amiloidoz gelişen hastalarda günlük 2 mg/gün olarak önerilmektedir (92). 5 yaşından küçük çocuklarda başlangıç dozu 0.5 mg/gün, 5-10 yaşındaki çocuklarda ise 1 mg/gün, 10 yaşından büyük çocuklarda ise 1.5 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Fakat doz, klinik semptomlar, amiloidoz veya C-reaktif proteinlerin varlığına göre ayarlanmalıdır (90,93). Günde 2 mg dozda kolşisin kullanılmasına rağmen atakları kontrol altına alınamayan hastalarda, ek doz artışının faydalı olmadığı bildirilmiştir (33,90,94).

Kolşisin genelde güvenli bir ilaçtır. Çocuklarda büyüme geriliği veya seksüel gelişim geriliğine neden olmadığı saptanmıştır. En tipik yan etkileri sindirim sistemi üzerinedir. Karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare gibi belirtilere neden olur. Bunlar belirtiler genellikle geçicidir ve doz azaltımı ile gerilerler. Kronik tedavi sonrasında nadir olarak; kemik iliği süpresyonu, periferik nöropati, miyopati, alopesi, amenore, oligospermi, azospermi, anjionörotik ödem görülebilir. Kolşisin zehirlenmelerinde gastrointestinal kanama, hepatik ve renal yetmezlik, metabolik asidoz, konvülzyon, hipokalsemi ve koma görülebilir (92,94). Kadınlarda infertilite üzerine yapılan bir

araştırmada, hamilelik öncesi ve sırasında kolşisin kullanan 225 hamile kadın izlenmiş ve çocuklarında fetal anomali artışı olmadığı saptanmıştır (67).

# 3. TALASEMİ

## 3.1. Talasemi Tanımı

Talasemi, genetik bir kusur sonucu, normal hemoglobin sentezinin tamamen ya da kısmen azalması nedeniyle, hafif veya ağır hipokrom mikrositer anemiyle seyreden, otozomal resesif geçiş gösteren genetik bir hastalıktır. Etkilenen globülin zincirine göre alfa, beta, gama ve delta talasemiler olmak üzere farklı şekilde adlandırılırlar (95). Alfa talasemi α globin zincirindeki, beta talasemiler β globilin zincirindeki sentez yokluğunda veya azalması durumunda görülür (96,97). En sık görülen tipi beta talasemidir (98).

İlk kez 1925 yılında Amerikalı çocuk doktoru Thomas Cooley tarafından tanımlanmıştır (99,96). Daha çok tropikal ve subtropikal bölgelerde bulunan hastalarda görüldüğü için George Whipple ve Lesley Bradford tarafından 1936 yılında, hastalığa Yunancadaki deniz anlamına gelen "thalassa" dan esinlenerek "thalassemia" adını vermişlerdir. Sonraları bu hastalığın sadece Akdeniz ülkelerinin toplumlarıyla sınırlı olmadığı, diğer toplumlarda da görüldüğü tespit edilmiştir (100).

## 3.2. Beta Talasemi'nin Epidemiyolojisi

Talasemi'nin dünyada en sık görülen kan hastalığı olduğu düşünülmektedir (101). Dünya popülasyonunun %5'i globülin varyantı taşımaktadır ve bunun %1.7'si alfa ya da beta talasemi özelliğindedir. Ayrıca doğan her 10 000 kişinin yaklaşık %4.4'ü talasemi taşıyıcısıdır. Alfa talasemi sıklıkla Güneydoğu Asya ve kökeni Afrika'nın batı kıyısına dayanan populasyonlarda gözlenirken, β talasemi yaygın olarak Akdeniz, Afrika, Güneydoğu Asya'da görülür (97,102).

Dünya nüfusunun yaklaşık %3 kadarı (150 milyon) β talasemi taşıyıcısıdır. Bu genler özellikle İtalya ve Yunanistan'da yaşayanlarda daha sıktır. Beta talasemiye kuzey ve batı Afrika, Suriye, İran ve Türkiye'de, İtalya ve Yunanistan'a oranla daha az rastlanır. Kürt ve Hindistan Yahudilerinde, özellikle Suudi Arabistan'da yaşayan Araplar'da β talasemi tarif edilmiştir. Güney Asya'da β talasemi, α talasemiye oranla

çok daha az görülmektedir. Kuzey Amerika'da talasemi çoğunlukla İtalyan ve Yunan kökenli olanlarda ve zencilerde bildirilmiştir. Göç, değişken etnik gruplarla evlilikler ve populasyonun rölatif büyüme dağılımı talasemi prevalansını değiştirebilmektedir (96).

Türkiye'de en sık görülen talasemi tipi β talasemidir. Türkiye'de beta talasemi taşıyıcı sıklığının bölgelere göre %0.6-13 arasında olduğu rapor edilmiştir (136). En yüksek oranda görüldüğü bölge Antalya yöresidir (103,104,105,106,107,108,109). Mutasyonların çeşitliliğindeki ve frekansındaki bölgesel farklılıklar göç paterninden ve etnik kökenden kaynaklanmaktadır. Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 talasemi taşıyıcısı ve yaklaşık 4000 hasta bireyin bulunduğu bildirilmiştir (110).

### 3.3. Hemoglobinin Yapısı ve Fonksiyonu

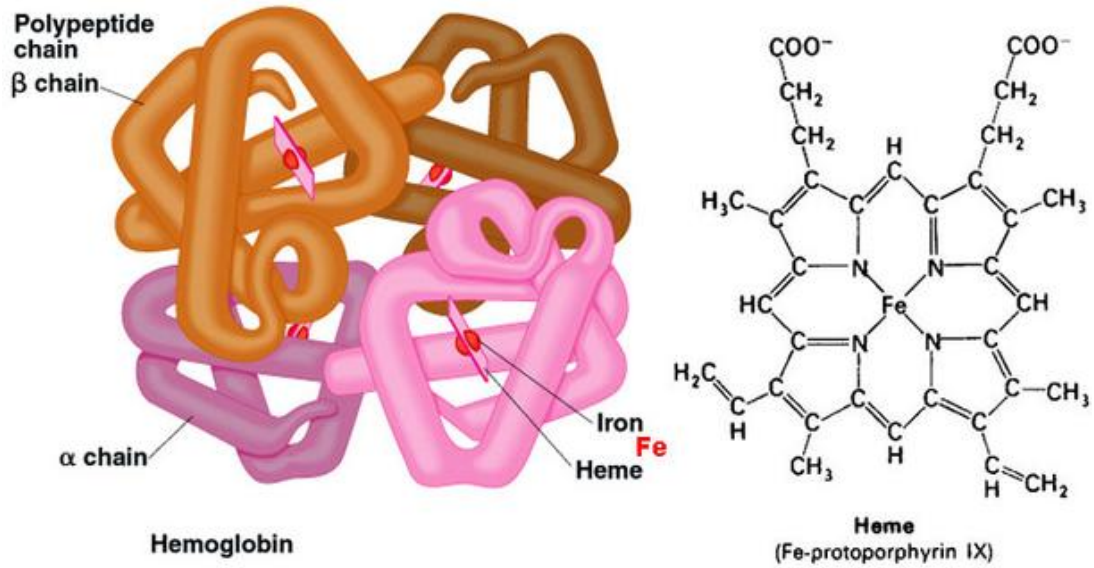
Eritrositlerde bulunan Hb molekülünün birinci görevi; akciğerlerden dokulara oksijen ($O_2$) taşımak ve dokulardaki karbondioksiti ($CO_2$) akciğerlere taşımaktır. Hb molekülü "hem" denilen prostetik grup ile "globin" adı verilen protein kısımdan meydana gelmektedir (109).

Hem mitokondri ve sitozolde halka şeklinde sentezlenir. Hem molekülünde bulunan demir elementi, eritrositlerin oksijen taşıma fonksiyonundan sorumludur (109).

Globin ise eşleşmiş protein çiftleri halinde 4 protein zincirinden oluşur. İnsanda Hb molekülünün globin kısmında 6 farklı polipeptid zinciri tespit edilmiştir. Bunlar, alfa (α), beta (β), gamma (γ), delta (δ), epsilon (ε) ve zeta (ζ) polipeptid zinciri olarak isimlendirilmiştir. Bu polipeptid zincirlerinin aminoasit sayıları ve dizilimleri bakımından birbirinden farkıdır. Bu protein zincirleri $\alpha_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_2$, $\alpha_2\delta_2$, $\alpha_2\zeta_2$ ve $\alpha_2\varepsilon_2$ şeklinde eşleşirler. Normal Hb'ler protein zincirlerinin yapısına göre isimlendirilmiştir. İnsanda esas görev yapan Hemoglobin A (HbA) molekülü $\alpha_2\beta_2$ zincirinden oluşur. Hemoglobin $A_2$ ($HbA_2$) tipi $\alpha_2\delta_2$ zincirinden, Hemoglobin F

(HbF) ise $\alpha_2\gamma_2$ zincirinden oluşur. Sağlıklı bir insanda % 95-96 HbA, %2.5-3.5 $HbA_2$ ve %1 den az HbF vardır (109).

Globin zinciri üretimi ve sentezi 16. kromozomdaki α-genleri ve 11. kromozomdaki β, γ ve δ genleri tarafından kontrol edilir. Alfa zinciri kodlanmasında 4 gen bulunmasına karşın beta zinciri kodlamasında 2 gen vardır. Alfa ve beta zincirleri sentezlerini kontrol eden genlerin sayısına bakılmaksızın eşit sayıda üretilir. Bu polipeptidlerin her biri, bir hem grubuna bağlıdır (109)(Şekil 3.1).




**Şekil 3.1.** Hemoglobinin Molekül Yapısı (111,112)

### 3.4. Fizyopatoloji

Ekstrauterin hayatın ana hemoglobini olan HbA, tetramerik yapıda iki globülin zincirinden oluşmaktadır ($\alpha_2\beta_2$). Gelişimin her evresinde α ve β benzeri globinlerin üretilmesi bir denge halindedir. α yada β globülin zincirindeki üretim dengesinin bozulmasıyla, kemik iliğinde eritrositlerin erken ölümüne ve çökelmelerine neden olan eşlenmemiş globülin zincirleri oluşur. Beta talasemide klinik bulgu ve semptomların çoğunluğunun sebebi alfa zincirlerinin eritrosit

prekürsörleri içinde fazla oranda bulunmasıdır. Bu fazlalık beta globin genindeki mutasyonlardan dolayı beta zinciri sentezinin yapılamaması veya oldukça az oranda yapılabilmesinden kaynaklanmaktadır. Serbest alfa zincirleri kararlı olmayıp eritrosit prekürsörleri içinde birikerek, bu hücrelerin membranlarında hasara neden olmakta, bu hasar da kemik iliğinde eritrositlerin apoptozise uğramalarına yol açmaktadır. Dolayısıyla bu hastalarda etkisiz eritropoez sonucu, eritrosit prekürsörlerindeki gama ve beta zincirleri ile alfa zinciri arasındaki dengesizliğe bağlı olarak şiddeti değişen anemiler görülmektedir (113,114).

Kemik iliğinden salınan hasarlı fakat yaşayabilir kırmızı kan hücrelerinin çoğu, çökmüş hemoglobinlerden dolayı dolaşımda direkt olarak hemolize neden olur ya da dalak tarafından uzaklaştırılır. Kemik iliği, dalak ve periferdeki eritrosit yıkımı anemiye neden olur. Derhal tedavi edilmezse, talaseminin ciddi klinik belirtileri ortaya çıkar. Anormal eritrositler dalak tarafından dolaşımdan kaldırıldığı için dalak hipertrofiye uğrar, gelişen splenomegali anemiye katkısı olan plazma volümünün artışına ve hipersplenizme neden olmaktadır. Ayrıca anemi böbreklerden eritropoietin yapımını artırır. Eritropoietin etkisiyle kemik iliği aktivitesinin artışına bağlı olarak kafatası ve ekstremite kemiklerinde genişleme ile deformiteler oluşmaktadır. Anemiyi düzeltmek için yapılan kan transfüzyonları, kemik iliğinde eritroid seri aktivitesinin artışı ve bağırsaklardan demir emiliminde artış, vücutta demir yükünü arttırmakta ve çeşitli organlarda fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (113,114).

### 3.5. Beta Talasemi Klinik Bulguları ve Tipleri

#### 3.5.1. Beta Talasemi Majör

Anne ve baba taşıyıcıdır, çocuğa geçen iki globin geni de defektlidir. Genellikle bebek 6 aylık olduğunda ağır bir kansızlık ortaya çıkar ve hayatın ilk 4-12 ayında tanı konur. Halsizlik, solukluk, iştahsızlık, huzursuzluk, karaciğer, dalak büyümesi sonucu karın şişliği, kemiklerde genişleme ve incelme, burun kökü basıklığı, alın ve diğer yüz kemiklerinde çıkıntı ile anormal yüz görünümü ortaya çıkar (115). Laboratuvar tetkiklerinde ağır hipokrom mikrositer anemi vardır.

Hemoglobin düzeyi 7 g/dl'nin altındadır. Düşük Mean Corpusculer Hemoglobin (MCH), Mean Corpusculer Hemoglobin Concentration (MCHC) ve Mean Corpusculer Volume (MCV), artmış Red Cell Distrubition Widity (RDW), retikülositoz, indirekt hiperbilirubinemi, artmış serum ferritini ve demir bağlama kapasitesinde azalma, yüksek LDH düzeyi ve hipersplenizmle beraber trombositopeni, lökopeni görülebilmektedir. Hemoglobin elektroforezinde HbA hemen hemen yoktur ve yerini HbF almıştır. $HbA_2$ normal, düşük veya hafif artmış olabilir. Periferik yayma bulgusu olarak anizositoz, poikilositoz, target hücresi, polikromazi ve bazofilik noktalanma saptanabilmektedir. Bu hastalar hayatları boyunca düzenli tedavi görmek zorundadırlar (116).

### 3.5.2. Beta Talasemi İntermedia

Anne ve baba taşıyıcıdır, çocuğa geçen iki beta globin genide defektlidir. Ancak talasemi majordan farkı genlerdeki değişim daha hafif bir klinik tabloya yol açan tiptedir. Klinik daha ılımlıdır, kansızlık daha hafiftir. Hemoglobin düzeyi 7-10 g/dl arasındadır. Hastalar genellikle düzenli kan transfüzyonu gereksinimi duymazlar (117). Ancak büyüme gelişme geriliği yanında altta yatan patoloji, alfa gen sayısı, etkili olmayan eritropoez derecesi, kronik anemi ve buna bağlı artmış gastrointestinal demir emilimi ve demir birikimi nedeni ile talasemi majöre benzer organ fonksiyon bozuklukları görülebilir (115).

### 3.5.3. Talasemi Minör (β-Talasemi Taşıyıcılığı)

β globülin genlerinin birinin sağlıklı diğerinin bozuk olduğu durumlarda ortaya çıkar. Klinik olarak belirti görülmez. Bu bireyler klinik olarak normal olmakla beraber bazı taşıyıcı erişkinlerde hafif anemi görülebilir (115,109). Periferik kan yaymalarında, mikrositoz, hipokromi, eliptositoz ve target hücrelerin bulunması tipiktir (115). Demir eksikliği anemisiyle karıştırılabilir. Talasemi minörde serum demir düzeyi normal veya artmıştır. Demir eksikliği anemisinde serum ferritin veya transferrin satürasyonu, beta talasemi minörde ise hemoglobin elektroforezi (özellikle $HbA_2$ düzeyi ölçümü) ayırıcı tanıda önemlidir. β-talasemi taşıyıcılığında demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin normaldir. Hb elektroforezinde $HbA_2$,

HbF veya her ikisinde artışın gösterilmesi ile tanıya gidilir. β-talaseminin klasik şekillerinde hemoglobin elektroforezi ile genellikle yüksek $HbA_2$ düzeyi gösterilir ve tanıyı doğrulayan iyi bir göstergedir. Yüksek $HbA_2$ birikiminin asıl nedeni bilinmemektedir (98,118,119). Hemoglobin elektroforezi, vakaların %90'ından fazlasında $HbA_2$'nin %3,4'ten %7'e kadar yükseldiğini gösterir ve bu bulgu tanı koydurucudur. Vakaların %50'sinde HbF'de %2-6 arasında hafif artış görülür. Az sayıda vakada ise $HbA_2$ düzeyi normal, ancak HbF %5-15 oranlarında artmıştır (98).

Talasemi minör genetik danışmanlık açısından önemlidir. Türkiye genelinde talasemi taşıyıcılığı sıklığı yaklaşık %3'tür (98). Hastalık bulaşıcı değildir ve tedavi gerektirmez. Anne ve babada talasemi taşıyıcılığı varsa doğacak çocukların %25'i normal, %50 olasılıkla talasemi taşıyıcısı, %25 olasılıkla talasemi majör olma riski vardır. Eğer ebeveynlerden biri talasemi taşıyıcısı ise doğacak her çocuk %50 ihtimalle taşıyıcı olabilir. Koryon villus biyopsisi veya gebeliğin 16-20. haftalarında fetoskopi ile kan alınarak prenatal talasemi majör tanısı konulabilmektedir (98,120).

### 3.6. Talasemi Minörde Klinik Bulgular

Talasemi minör çoğunlukla bazı semptomların incelenmesi sırasında tesadüfen ya da bir ailede görülen semptomatik anemi nedeninin ortaya konması esnasında tespit edilir. Hastalığın belirgin bir semptomu yoktur (121). Heterozigot durumdaki bireylerde klinik bulgu göstermezler ve kan tablosunda eritrositlerde çok az değişiklik görülür. Ancak çeşitli infeksiyonlar sonucunda klinik tabloda değişiklikler gözlenir (122).

### 3.7. Talasemi Minörde Hematolojik Bulgular

Hemoglobin değerleri genellikle 9-11 g/dl'dir. En belirgin bulgu, yüksek Red Blood Cell (RBC) ile seyreden azalmış MCV ve MCH değerleridir. Retikülosit sayısı nadiren yüksek bulunur. Eritrositlerde orta şiddette hipokrominin yanı sıra bazofilik noktalanmalar ve değişik oranda hedef hücreleri (target cell), anizositoz, poikilositoz, ovalositoz ve eliptositoz dikkati çeker. Taşıyıcıların önemli bir kısmında mikrositoz bulunur. Hemoglobin incelemelerinde $HbA_2$'nin artışı dışında bir özellik yoktur. HbF

seviyeleri ise hafifçe yükselmiştir. Nadir de olsa $HbA_2$ seviyeleri normal bulunabilir. Bu tip heterozigotların kesin tanısı DNA analizleri ile genetik mutasyonları göstermeye dayanır (120,122).

Kırmızı hücre mikrositozu, hipokromi, hedef hücreleri, bazofilik noktalanma ile karakterize periferik kan bulguları gösteren heterozigot β-talasemili bireylerde HbF ya da $HbA_2$'de artışın görülmesi tanı açısında önemlidir. Demir eksikliği $HbA_2$ seviyelerini azaltabilir, demir eksikliği düzeltilmedikçe yüksek seviyeler gösterilmeyebilir (123,124).

Eritrositlerin ozmotik rezistansı belirgin olarak artmıştır. Ozmotik frajilite azalmıştır; bu nedenle kitle taraması için tek tüp ozmotik frajilite testi kullanılmaktadır. Eritrositten bağımsız protoporfirin genelde normaldir; oysa demir eksikliğinde bu seviyeler yüksektir. Hafif eritroid hiperplazi dışında kemik iliği normaldir (121).

Talasemi minör gelişmesine aday çocuklar, doğumda hematolojik olarak normaldir. 4. aydan itibaren, Hb, MCV, MCH, HbA2 ve HbF seviyelerinin hepsi normal sınırların dışındadır. HbF'deki postnatal düşüş gecikir ve $HbA_2$'deki normal artış hızlanmıştır. Doğumdan sonraki 6. ayda yüksek $HbA_2$ seviyesi tanı koymada önemlidir. Talasemi minörlü çocuklarda, hemoglobin konsantrasyonu, normal standartların yaklaşık 2 g/dl altında kalır (121).

### 3.8. β Talasemi Minörde Tanı

β talasemili hastaların tanısı konması için hematolojik ve biyokimyasal parametlerinin tespit edilmesi gerekir. Hematolojik incelemeler, RBC verileri, Hb konsantrasyon ölçümleri, hematokrit, MCH, MCV, RDW ölçümlerini içerir. Kırmızı kan hücre sayısındaki düşüş, talasemi hastalığının güçlü göstergelerindendir. Biyokimyasal testlerde, Hb fraksiyonlarının ve globin zincirlerinin elektroforetik ve/veya kromatografik analizleri bulunur. Selüloz asetat elektroforezi, agoroz jel ve sitrat agar elektroforezi elektroforetik yolda kullanılan yöntemlerken, High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) yöntemi beta talasemi ve diğer

hemoglobinopatilerin tanısında çoğu merkez tarafından tercih edilen kromotografik yöntemdir (115,125).

Dünya Sağlık Örgütünce (WHO) hemoglobin ve hemotokrit değerlerinin yaş ve cinsiyetle değişen -2 standard deviation (SD) değerine göre anemi olup olmadığı belirlenmiştir. Hemoglobin düzeyi çocukluk çağında farklı seviyelerde bulunur. WHO gelişmekte olan ülkeler için standart olacak kan değer tablosu oluşturmuştur (126) (Tablo 3.1.).

**Tablo 3.1.** Yaşa ve Cinsiyete Göre Eritrosit Parametrelerinin Değerleri (126)

| Yaş | Hemoglobin (g/dl) | | Hematokrit (%) | | Alyuvar Sayısı ($10^{12}$/l) | | MCV (fl) | | MCH (pg) | | MCHC (g/dl) | | Retikülosit | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ort. | -2 SD | Ort. | -2 SD | Ort. | -2 SD | Ort. | -2 SD | Ort. | -2 SD | Ort. | -2 SD | Ort. | -2 SD |
| **Doğum** | 16.5 | 13.5 | 51 | 42 | 4.7 | 3.9 | 108 | 98 | 34 | 31 | 33 | 30 | 3.2 | 1.8 |
| **1-3 Gün** | 18.5 | 14.5 | 56 | 45 | 5.3 | 4.0 | 108 | 95 | 34 | 31 | 33 | 29 | 3.0 | 1.5 |
| **1.Hafta** | 17.5 | 13.5 | 54 | 42 | 5.1 | 3.9 | 107 | 88 | 34 | 28 | 33 | 28 | 0.5 | 0.1 |
| **2.Hafta** | 16.5 | 12.5 | 51 | 39 | 4.9 | 3.6 | 105 | 86 | 34 | 28 | 33 | 28 | 0.5 | 0.2 |
| **1.Ay** | 14.0 | 10.0 | 43 | 31 | 4.2 | 3.0 | 104 | 85 | 34 | 28 | 33 | 29 | 0.8 | 0.4 |
| **2.Ay** | 11.5 | 9.0 | 35 | 28 | 3.8 | 2.7 | 96 | 77 | 30 | 26 | 33 | 29 | 1.6 | 0.9 |
| **3-6.Ay** | 11.5 | 9.5 | 35 | 29 | 3.8 | 3.1 | 91 | 74 | 30 | 25 | 33 | 30 | 0.7 | 0.4 |
| **0,5-2.Yaş** | 12.0 | 10.5 | 36 | 33 | 4.5 | 3.7 | 78 | 70 | 27 | 23 | 33 | 30 | 1.0 | 0.2 |
| **2-6.Yaş** | 12.5 | 11.5 | 37 | 34 | 4.6 | 3.9 | 81 | 75 | 27 | 24 | 34 | 31 | 1.0 | 0.2 |
| **6-12.Yaş** | 13.5 | 11.5 | 40 | 35 | 4.6 | 4.0 | 86 | 77 | 29 | 25 | 34 | 31 | 1.0 | 0.2 |
| **12-8.Yaş** | | | | | | | | | | | | | | |
| **Kadın** | 14.0 | 12.0 | 41 | 36 | 4.6 | 4.1 | 90 | 78 | 30 | 25 | 34 | 31 | 1.0 | 0.2 |
| **Erkek** | 14.5 | 13.0 | 43 | 37 | 4.9 | 4.5 | 88 | 78 | 30 | 25 | 34 | 31 | 1.0 | 0.2 |
| **18-49.Yaş** | | | | | | | | | | | | | | |
| **Kadın** | 14.0 | 12.0 | 41 | 36 | 4.6 | 4.0 | 90 | 80 | 30 | 26 | 34 | 31 | 1.0 | 0.2 |
| **Erkek** | 15.5 | 13.5 | 47 | 41 | 5.2 | 4.5 | 90 | 80 | 30 | 26 | 34 | 31 | 1.0 | 0.2 |

### 3.9. Beta Talasemi Minör Tanısı İçin Gereken Testler

Periferik kan yaymasında, etkilenen bireylerde eritrositlerde morfolojik değişiklikler (mikrositoz, hipokromi, anizositoz, poikilositoz), bazofilik noktalanma ve target hücreleri görülür. Periferik kanda eritroblast talasemi majör ve intermedia

da görülürken talasemi minörde görülmez (111). Retikülosit sayısı demir eksikliği anemisinde normal veya azalmıştır, kanamaya bağlı olarak gelişen olgularda %3-4'e kadar artabilir (127). Beyaz küre sayısı normal sınırlar içindedir. Absolüt nötrofil sayısı uzun süren vakalarda azalabilir. Nadiren trombositopeni veya daha sıklıkla trombositoz görülebilir (128).

Eitrosit sayısı, hastalık başlangıcında normal sınırlar içindedir. Ancak aneminin ilerlediği durumlarda 5 milyon/mm³'ün altındaki değerlere düşer.

MCH'nin normal değeri 27-34 pg, MCHC'nin normal değeri ise 33-34 g/dl'dir (111). MCH ve MCHC düşük seviyede olması hipokromiyi gösteren belirleyicilerdir. Talasemi minörde eritrositlerde hipokromi mevcuttur (111,129). MCV, eritrositlerin büyüklüğüne göre sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Düşük değerleri mikrositozun göstergesidir. Talasemi minörlü hastalarda MCV düşük değerlerde tespit edilir. Aynı zamanda demir eksikliği anemisi olan hastaların tanısı içinde önemli bir parametredir (128).

RDW, normalde %12 düzeyinde olup, demir eksikliği anemisinde %14'den yüksek seviyelerde tespit edilir. Talasemi minörde ve hemoglobinopatilerde normal seviyededir. Anizositoz için önemli bir bulgudur (98).

Serum demiri (SD), total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin saturasyonu (TS) gibi testler özellikle demir eksiliği anemisi (DEA) tanısı için önem taşımaktadır. Bu parametreler talasemi minörlü hastalarda normaldir. İki hastalığın ayrımında kullanılır. SD sabah yüksek, akşam düşük değerlerde ölçülür. Bu nedenle sabah veya hemen öğleden sonra alınan kan örneklerindeki sonuçlar değerlendirilmelidir. DEA'de SD düzeyi 30 mg/dl'den daha düşük düzeylerde tespit edilir (128). TDBK, transferrinin bağlayabileceği demirin göstergesidir. Normalde transferrinin 1/3'ü demir bağlarken, demir eksikliği anemisinde bu oran artar. Demir eksikliği anemisinde TS değeri %16'nın altına düşer (98,120).

Serum ferritini, talasemi minör ve DEA ayırıcı tanısı için önemlidir. Dolaşımdaki ferritin seviyesi vücut demir düzeyinin tespitinde kullanılan bir

biyokimyasal testtir. Çocukluk dönemi ve öncesinde ortalama 35 ng/ml düzeyinde olan serum ferritini, demir eksikliği anemisinde 10 ng/ml'nin altındaki değerlerde ölçülür (98).

Talasemi minör ve demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısı için MCV/RBC oranının değerlendirildiği Mentzer İndeksi tanımlanmıştır. Bu oran 13 den daha az bir değerde ise talasemi minör lehinedir; 13'den büyük bir değer ise demir eksikliği anemisini düşündürür (121).

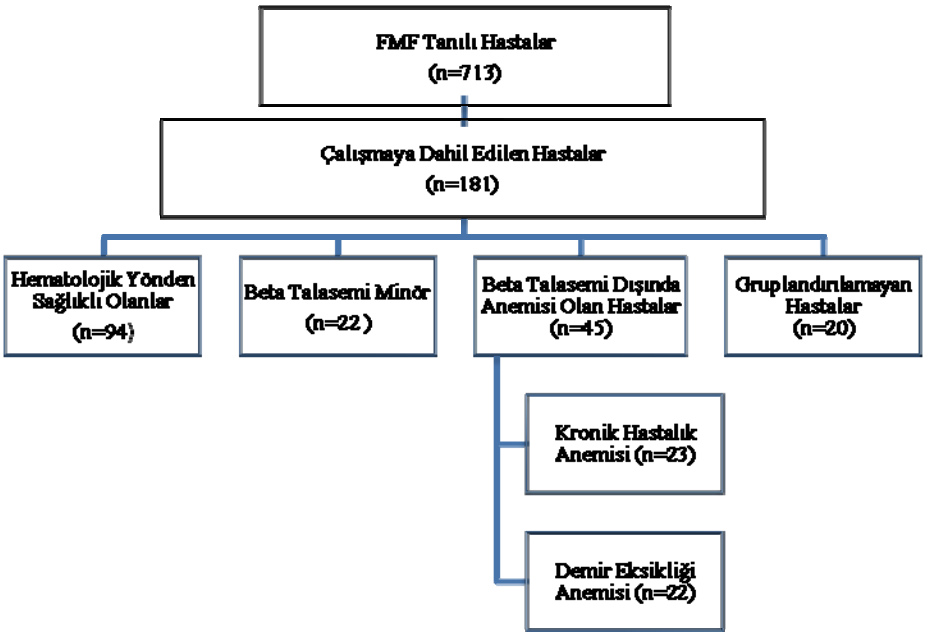
# 4. GEREÇ VE YÖNTEM

## 4.1. Hasta Grubu

Bu çalışmada; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Kliniği'nde, Ocak 2002-Ocak 2014 tarihleri arasında, Tell Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı konan ve izlemi yapılan 713 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların bir kısmına daha önce planlanan çalışmalar nedeniyle anemisi olsun veya olmasın Hb elektroforezi yapılmış idi. Dolayısıyla Hb elektroforezi sonucu mevcut olan hastalardan, anemi araştırılması için hematolojik tetkikleri (RBC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW, TDBK, serum demir, ferritin düzeyleri ve Hb elektroforezi) yapılmış olan 181 hasta çalışma grubu olarak alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kriterleri şöyleydi:

1. AAA tanısı almış olması,
2. Hb elektroforezi ve anemi araştırılması için hematolojik tetkiklerinin (RBC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW, TDBK, serum demir, ferritin) yapılmış olması.
3. FMF mutasyon analizinin yapılmış olması.




**Şekil 4.1.** Çalışma Akış Şeması

Çalışmaya dahil edilen hastalar hematolojik yönden sağlıklı olanlar, Beta Talasemi Minör hastaları, Beta Talasemi dışında anemisi olan hastalar ve bir gruba dahil edilemeyenler şeklinde dört gruba ayrıldı.

**Hematolojik yönden sağlıklı olan FMF hastası kabul edilme kriterleri:** Hb, Hct ve Rbc'nin hastanın yaş ve cinsiyet için normal kabul edilen referans aralığında olup Hb elektroforezinin normal olması kabul edildi.

Hb, Hct ve Rbc'nin hastanın yaş ve cinsiyet için normal kabul edilen değerlerin -2SD altında olan hastalar anemik olarak kabul edildi (98,130) (Tablo 2.5).

Anemisi olan hastalar MCV, MCH ve MCHC değerlerine göre normokrom-normositer anemisi olanlar ve hipokrom-mikrositer anemisi olanlar olmak üzere sınıflandırıldı.

**Normokrom-normositer anemi kabul edilme kriterleri:** Anemisi olup MCV, MCH ve MCHC değerleri hastanın yaşı ve cinsiyeti için normal kabul edilen referans değerleri arasında olması (98),

**Hipokrom-mikrositer anemi kabul edilme kriterleri:** Anemisi olup MCV, MCH ve MCHC değerleri hastanın yaşı ve cinsiyeti için normal kabul edilen referans değerlerin -2SD altında olması (98),

**Beta Talasemi Minör kabul edilme kriterleri:** Hipokrom-mikrositer aneminin olmasıyla birlikte (98),

1. RDW'nin normal veya düşük (<15) olması,
2. Serum demirinin normal veya yüksek olması (>30µg/dl),
3. Serum ferritin değerinin normal olması (>35ng/ml),
4. TDBK azalmış olması (<350µg/dl),
5. $HbA_2$ değerinin yüksek (%3,5-7) olması.

Hb elektroforezi normal olan Beta Talasemi dışında anemisi mevcut hastalar, RDW, serum demir, TDBK, ferritin düzeyleri sonuçlarına göre kronik hastalık anemisi ve DEA olan hastalar şeklinde iki gruba ayrıldı.

**Kronik Hastalık Anemisi kabul edilme kriterleri:** Normokrom-normositer veya hipokrom-mikrositer anemisi olmasıyla birlikte (98),

1. Serum demirinin düşük (<30µg/dl) olması,
2. Serum ferritin seviyesinin normal veya yükselmiş (>35ng/ml) olması,
3. TDBK düşük (<350µg/ml) olması.

**Demir Eksikliği Anemisi kabul edilme kriterleri:** Hipokrom-mikrositer aneminin olmasıyla birlikte (98,130,131),

1. RDW'nin yüksek (>15) olması,
2. Serum demirinin düşük (<30µg/dl) olması,
3. Serum ferritin değerinin düşük (<35ng/ml) olması,
4. TDBK artmış (>350µg/dl) olması,
5. $HbA_2$ değeri normal (<%3,5) olması.

Tanımlanan anemilere uymayıp, gruplandırılamayan hastaların demir parametreleri DEA ile uyumlu iken $HbA_2$ değeri yüksek (%3,5-7) olduğu için herhangi bir gruba dahil edilemedi.

**Bir gruba dahil edilemeyen hastaların kabul edilme kriterleri:** Hipokrom-mikrositer aneminin olmasıyla birlikte (98),

1. RDW'nin yüksek (>15) olması,
2. Serum demirinin düşük (<30µg/dl) olması,
3. Serum ferritin değerinin düşük (<35ng/ml) olması,
4. TDBK artmış (>350µg/dl) olması,
5. $HbA_2$ değeri yüksek (%3,5-7) olması.

Anemi yönüyle değerlendirilmesi yapılabilen 161 hasta 3 gruba ayrıldı. Hematolojik yönden sağlıklı olan 94 hasta Grup-1, Beta Talasemi Minör olan 22 hasta Grup-2 ve Beta Talasemi dışında anemisi olan 45 hasta Grup-3 olarak isimlendirildi. Hasta gruplarının en sık görülen11 FMF gen mutasyonun (M694V, I692del, M680I, M694I, V726A, M695R, E148Q, A744S, R761H, P369S, F479I) dağılımı incelendi.

### 4.2. Tam Kan ve Diğer Tanısal Parametrelerinin Tayini

Hastaların hemogram, demir, TDBK, ferritin, Hb elektroforezi ve mutasyon analizi sonuçlarına hasta dosyaları ve hastane bilgi kayıt sisteminden retrospektif olarak bakıldı. Tüm analizler hastanemiz hematoloji, biyokimya ve genetik laboratuvarında yapılmıştı.

Hastanemizde çalışılan RBC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC ve RDW değerleri elektriksel impedens yöntemi ile tam otomatik Beckman Coulter LH 750 Analyser cihazıyla; serum demiri Cobas C501 (Roche Hitachi, Japan) cihazıyla spektrofotometri yöntemi ile; serum ferritin E170 (Roche Hitachi, Japan) cihazıyla chemiluminescent immunoassay yöntemi ile; serum TDBK Date Behting (BN II sistem, German) cihazıyla nefelometrik yöntem ile çalışıldı.

**Hemoglobin elektroforezi**, Helena marka Cliniscan II dansitometre (Helena Laboratories, Beaumont, Texas, USA) cihazı ile sellüloz asetat kağıt elektroforezi (pH: 8.4) yöntemiyle yapıldı.

Hastanemiz genetik laboratuvarında çalışılan MEFV gen analizinin yöntemi aşağıda belirtildiği gibi yapılmaktadır;

**DNA İzolasyonu:** Hastanın periferik kanından, 2 cc hemogram tüpüne kan örneği alınarak otomatize MagNA Pure Compact® ROCHE cihazında expirasyon yapıldı.

**PCR için kullanılan cihaz ve malzemeler:**

PE-9700 termal Cycler cihazı
PCR master mix
DTCS Quick Start Mix
Agencourt Ampure:
Agencourt Cleanseq
Mikratater Plate
96 well Plate
Sep. Buffer
Sep. Gel
Kapiller
Forward ve Reverse primerler

**DNA dizi analizi için**: Otomatik DNA dizi analizinde CEQ8000 Beckmen Coulter® cihazı kullanılmıştır.

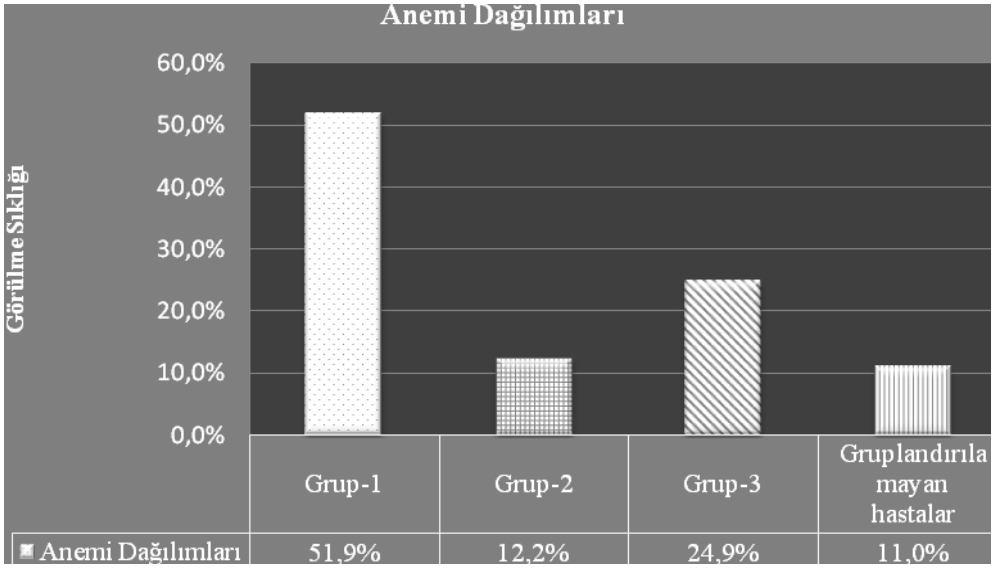
## 5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen AAA tanılı 181 hastanın yaş ortalaması 10,2±3,9 yıl, erkek/kadın cinsiyet oranı 0,94:1 tespit edildi.

Anemi yönüyle değerlendirilmesi yapılabilen 161 (%89) hasta 3 gruba ayrıldı. Hematolojik yönden sağlıklı olan 94 (%51,9) hasta Grup-1, Beta Talasemi Minör olan 22 (%12,2) hasta Grup-2 ve Beta Talasemi dışında anemisi olan 45 (%24,9) hasta Grup-3 olarak isimlendirildi. 20 (%11) hasta ise herhangi bir gruba dahil edilemedi (Tablo 5.1, ve Şekil 5.1).

**Tablo 5.1.** AAA Tanılı Hastaların Anemi Dağılımı

| **Hasta Grupları** | | **n** | **%** |
|---|---|---|---|
| **Grup-1** | **Hematolojik Yönden Sağlıklı** | 94 | 51,9 |
| **Grup-2** | **Beta Talasemi Minör** | 22 | 12,2 |
| **Grup-3** | **Beta Talasemi Dışında Anemisi Olan Hastalar** | 45 | 24,9 |
| **Gruplandırılamayan Hastalar** | | 20 | 11,0 |
| **Toplam** | | 181 | 100 |




**Şekil 5.1.** AAA Tanılı Hastalardaki Anemi Dağılımları

Grup-1 hastaların yaş ortalaması 10,9±3,5 yıl, Grup-2 hastaların yaş ortalaması 7,9±3,9 yıl, Grup-3 hastaların yaş ortalaması ise 10,5±3,9 yıl olarak tespit edildi. Grupların yaş ve erkek/kadın cinsiyet oranları Tablo 5.2'de gösterildi.

**Tablo 5.2.** Hastaların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

| Gruplar | Yaş Ortalaması | Erkek/Kadın Oranı |
|---|---|---|
| **Grup-1** | 10,9±3,5 yıl | 0,95: 1 |
| **Grup-2** | 7,9±3,9 yıl | 1: 1 |
| **Grup-3** | 10,5±3,9 yıl | 0,87: 1 |

Gruplandırılan hastaların MEFV gen mutasyonlarının dağılımı incelendi.

Grup-1 hastaların 22'i (%23,4) homozigot, 29'u (%30,9) birleşik heterozigot, 35'i (%37,2) heterozigot, 1'i (%1,1) komplex heterozigot genotipte mutasyona sahip iken, 7'in de (%7,4) mutasyon tespit edilmedi. Grup-1 hastaların en sık görülen ilk üç mutasyon sırasıyla 21'inde (%22,3) heterozigot M694V, 17'inde (%18,1) M694V-M694V ve 9'unda (%9,6) M694V-V726A tespit edildi. Hastaların toplam alel frekansları göz önüne alındığında en sık rastlanan 3 mutant alel tespit edildi. Bu aleller sırası ile M694V, M680I, V726A idi. Grup-1 hastalarda mutant alel sıklıkları sırasıyla M694V %42,5, M680I %11,1 ve V726A %10,6 tespit edildi (Tablo 5.3).

**Tablo 5.3.** Grup-1 Hastaların Mutasyon Dağılımı

| Genotip | Mutasyon | n | % |
|---|---|---|---|
| Homozigot | M694V- M694V | 17 | 18,1 |
| n=22 (%23,4) | M680I- M680I | 3 | 3,2 |
| | V726A- V726A | 1 | 1,1 |
| | R761H- R761H | 1 | 1,1 |
| Birleşik heterozigot | M694V- V726A | 9 | 9,6 |
| n=29 (%30,9) | M694V- M680I | 5 | 5,3 |
| | M694V- R761H | 6 | 6,4 |
| | M694V- E148Q | 4 | 4,3 |
| | M680I- V726A | 3 | 3,2 |
| | M680I- R761H | 1 | 1,1 |
| | M680I-V266A | 1 | 1,1 |
| Heterozigot | M694V | 21 | 22,3 |
| n=35 (%37,2) | M680I | 5 | 5,3 |
| | V726A | 6 | 6,4 |
| | E148Q | 2 | 2,1 |
| | R761H | 1 | 1,1 |
| Komplex heterozigot n=1 (%1,1) | R202Q-R202Q-M694 | 1 | 1,1 |
| Mutasyon olmayan n=7 (%7,4) | Mutasyon yok | 7 | 7,4 |
| | **Toplam** | **94** | **100** |

Grup-2 hastaların 5'i (%22,7) homozigot, 6'sı (%27,3) birleşik heterozigot, 9'u (%40,9) heterozigot genotipte mutasyona sahip iken, 2'sinde (%9,1) mutasyon tespit edilmedi. Grup-2 hastalarda en sık görülen ilk üç mutasyon sırasıyla, 5'inde (%22,7) heterozigot M694V, 4'ünde (%18,2) M964V-M694V, 2'sinde (%9,1) M694V-M680I ve 2'sinde (%9,1) heterozigot V726A tespit edildi. Hastaların toplam alel frekansları göz önüne alındığında en sık rastlanan 3 mutant alel tespit edildi. Bu aleller sırası ile M694V, M680I, V726A idi. Grup-2 hastalarında mutant alel sıklıkları sırasıyla M694V %36,3, M680I %13,6 ve V726A %6,8 tespit edildi (Tablo 5.4).

**Tablo 5.4.** Grup-2 Hastaların Mutasyon Dağılımı

| Genotip | Mutasyon | n | % |
|---|---|---|---|
| Homozigot | M694V-M694V | 4 | 18,2 |
| n=5 %22,7 | M680I-M680I | 1 | 4,5 |
| Birleşik Heterozigot | M694V-M680I | 2 | 9,1 |
| n=6 %27,3 | M694V-E148Q | 1 | 4,5 |
| | M680I-V726A | 1 | 4,5 |
| | E148Q-P369S | 1 | 4,5 |
| | E148Q-R761H | 1 | 4,5 |
| Heterozigot | M694V | 5 | 22,7 |
| n=9 %40,9 | M680I | 1 | 4,5 |
| | V726A | 2 | 9,1 |
| | E148Q | 1 | 4,5 |
| Mutasyon olmayan n=2 %9,1 | Mutasyon yok | 2 | 9,1 |
| | **Toplam** | **22** | **100** |

Grup-3 hastaların 14'ü (%31,1) homozigot, 17'si (%37,8) birleşik heterozigot, 10'u (%22,2) heterozigot, 1'i (%2,2) komplex heterozigot genotipte mutasyona sahip iken, 3'ün de (%6,7) mutasyon tespit edilmedi. Grup-3 hastalar da en sık görülen ilk üç mutasyon sırasıyla 13'ünde (%28,9) M694V-M694V, 9'unda (%20) M964V-V726A ve 5'inde (%11,1) M694V-M680I tespit edildi. Hastaların toplam alel frekansları göz önüne alındığında en sık rastlanan 3 mutant alel tespit edildi. Bu aleller sırası ile M694V, M680I, V726A idi. Grup-3 hastalarda mutant alel sıklıkları sırasıyla M694V %50, M680I %13,3 ve V726A %13,3 tespit edildi (Tablo 5.5).

**Tablo 5.5.** Grup-3 Hastaların Mutasyon Dağılımı

| Genotip | Mutasyon | n | % |
|---|---|---|---|
| Homozigot | M694V-M694V | 13 | 28,9 |
| n=14 (%31,1) | M680I-M680I | 1 | 2,2 |
| Birleşik Heterozigot | M694V-V726A | 9 | 20,0 |
| n=17 (%37,8) | M694V-M680I | 5 | 11,1 |
| | M694V-R761H | 1 | 2,2 |
| | M680I-V726A | 2 | 4,4 |
| Heterozigot | M694V | 4 | 8,9 |
| n=10 (%22,2) | M680I | 3 | 6,7 |
| | V726A | 1 | 2,2 |
| | E148Q | 1 | 2,2 |
| | R761H | 1 | 2,2 |
| Komplex Heterozigot n=1 (%2,2) | R761H-R761H-E148Q | 1 | 2,2 |
| Mutasyon olmayan n=3 (%6,7) | Mutasyon yok | 3 | 6,7 |
| | **Toplam** | **45** | **100** |

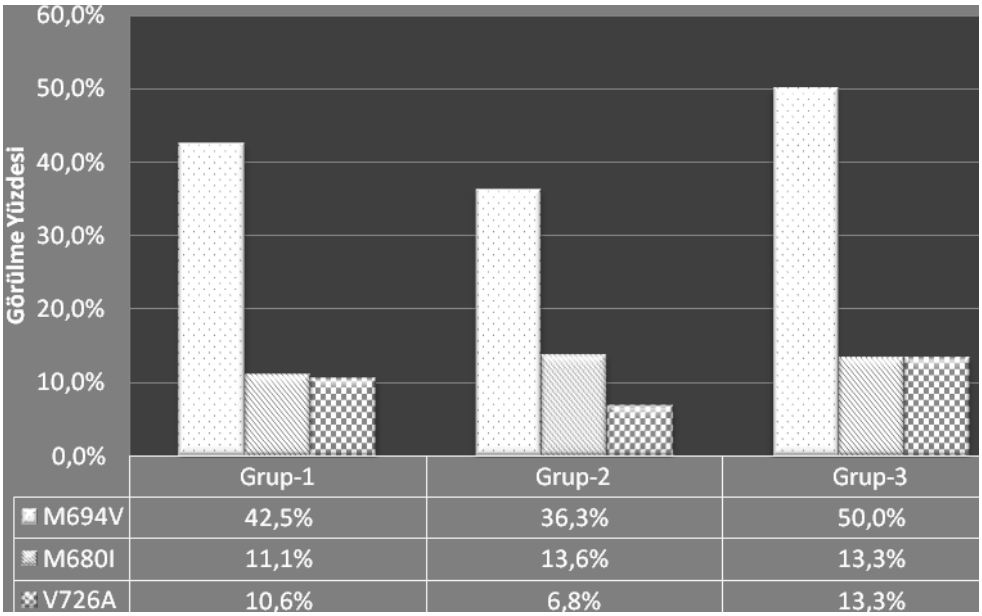
Gruplar arasındaki en sık görülen MEFV gen mutasyonları ve mutant alel frekansı özelliklerinin karşılaştırmalı sonuçları Tablo 5.6, 5.7 ve Şekil 5.2 de gösterildi.

**Tablo 5.6.** Gruplar Arasında En Sık Görülen Mutasyonların Karşılaştırılması

| | Grup-1 | Grup-2 | Grup-3 |
|---|---|---|---|
| **1.** | Heterozigot M694V (n: 21,%22,3) | Heterozigot M694V (n: 5, %22,7) | M694V-M694V (n: 13, %28,9) |
| **2.** | M694V-M694V (n: 17, %18,1) | M694V-M694V (n: 4, %18,2) | M694V-V726A (n: 9, %20) |
| **3.** | M694V-V726A (n: 9, %9,6) | M694V-M680I (n: 2, %9,1) | M694V-M680I (n: 5, %11,1) |

**Tablo 5.7.** Gruplar Arasında En Sık Görülen Mutant Alel Karşılaştırılması

| | Grup-1 | Grup-2 | Grup-3 |
|---|---|---|---|
| 1. | M694V (%42,5) | M694V (36,3) | M694V (%50) |
| **2.** | M680I (%11,1) | M680I (%13,6) | M680I (%13,3) |
| **3.** | V726A (%10,6) | V726A (%6,8) | V726A (%13,3) |




**Şekil 5.2.** Gruplar Arasında En Sık Görülen Mutant Alel Karşılaştırılması

# 6. TARTIŞMA

Kronik hastalık anemisi, demir eksikliğine bağlı gelişen anemilerden sonra en sık prevalansa sahip olup, akut veya kronik immün aktivasyonun geliştiği hastalarda kanama ve hemoliz olmaksızın ortaya çıkan bir anemi şeklidir (132,133). Bu anemiye 'inflamasyon anemisi' de denmektedir. Kronik hastalık anemisinin patogenezinde immün mekanizmalar rol oynamaktadır. Özellikle inflamatuvar hastalıklarda IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF-α) gibi sitokin düzeylerindeki artışın kırmızı kan hücrelerinin yaşam sürelerinin kısalmasına yol açtığı düşünülmektedir (134,135). Retiküloendotelyal sistem hücreleri ve sitokinler; demir homeostazisini, eritroid progenitör hücrelerin proliferasyonunu, eritropoietin üretimini, kemik iliğinin eritropoetine yanıtını ve eritrositlerin yaşam süresini etkilemektedirler (136). Temelde immün kaynaklı ve inflamatuvar özellikte olan hastalıkta serum demir, total demir bağlama kapasitesinde azalma ve demir depolarında artış gözlenir.

Kronik hastalık anemisi genellikle hafif-orta şiddette seyreden, normokrom-normositer, daha az sıklıkla hipokrom-mikrositer karakterdedir (133,137). Romatoid artrit (RA) ve Sistemik Lupus Eritematozis (SLE) gibi sistemik otoimmun hastalıklar, kanserler, infeksiyonlar gibi birçok kronik hastalığın KHA'ne yol açtığı gösterilmiştir.

Romatoid artrit, psoriatik artrit ve SLE hastalarında anemi sıklığı ve nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada 201 RA'lı hastanın %23'ünde DEA, %11'inde KHA; 40 psoriatik artritli hastanın %18'inde DEA, %14'ünde KHA ve 35 SLE'li hastanın %19'unda DEA, %40'ında ise KHA saptanmıştır (138). Romatoid artritte anemi prevalansının araştırıldığı başka bir çalışmada aneminin %33-60 oranında olduğu ve yarıdan fazlasının da KHA olduğu bildirilmektedir (139). Kronik kalp yetmezliğinde anemi oranları değişik literatürlerde %9.9-%55.6 olarak bildirilmektedir (140,141).

AAA ataklarla seyreden bir hastalık olup atak dışı dönemlerde herhangi bir klinik yakınmaya sebep olmamaktadır. Herhangi bir yakınma olmamasına rağmen

atak dışı dönemlerde yapılan ölçümlerde sitokin düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu durum subklinik inflamasyona bağlanmıştır. AAA'daki klinik ve subklinik inflamasyon nedeniyle ortaya çıkan yüksek sitokin düzeylerine bağlı olarak endotel hasarı meydana gelmektedir. Endotel hasarının koagülasyon kaskadını tetikleyerek tromboza yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. AAA da koagülasyon öncülü maddeler salgılandığında, inflamasyon antikoagülan ve fibrinolitik aktiviteyi düşürerek tromboz oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Bu sürecin uzun dönemde hastalara olan etkileri ile ilgili net bilgiler olmamakla beraber AAA hastalarında intravasküler hemolize yol açarak anemi patogenezinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (142,143).

AAA hastalığı da artmış sitokin düzeyleri ile seyretmekte (144,145) ve hastaların önemli bir kısmında anemi gözlenmektedir. Klasik olarak bu durum, kronik hastalık anemisine bağlanmakta ise de, gerek kendi hasta populasyonumuzda, gerekse tıbbi literatürde önemli sayıda hasta hipokrom-mikrositer anemi özelliği göstermektedir (133,137). Kronik hastalık anemisi dışında hipokrom-mikrositer aneminin en önemli sebepleri; talasemi sendromları ve DEA dir. Bu durum, AAA'lı hastalar da beta talasemi sıklığının artmış olabileceğini akla getirmektedir. Akraba evliliklerinin sık olduğu bölgemizde, otozomal resesif olarak kalıtılan bu iki hastalıktan, AAA prevelansında artış olduğu gibi, AAA'lı hastalarda beta talasemi sıklığı artmış olabilir.

AAA–anemi ilişkisi bilinen bir gerçek olmasına rağmen AAA da anemi konusu yeterince araştırılmamıştır. Örneğin http: //www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed adresli PubMed biyomedikal internet veri tabanından Mayıs 2015 tarihinde 'FMF' anahtar sözcüğü ile yapılan taramada 3468 adet akademik yayın çıkmasına rağmen'anemia and FMF' başlığı ile giriş yapıldığında çoğunluğu konu ile direkt ilgisi olmayan 12 adet akademik yayın olduğu görülmektedir. Dolayısıyla çalışmamızın ikincil amacı AAA'da aneminin karakteristiklerini dökümente etmek olmuştur.

Çelkan ve ark. 'nın yaptıkları bir çalışmada yeni tanı almış AAA hastalarında anemi oranını %52,8; takipli hastalarda %30,6 olarak bildirmiş ve kolşisin

tedavisinin anemi sıklığını azalttığını, AAA hastalarında aneminin interlökinlerden daha çok demir durumu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca kronik hastalık anemisi varlığını gösterememekle birlikte, demir eksikliği olanlarda sitokinlerin ve inflamasyonun etkisini anlamak için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (146).

Doğan ve ark. 285 hastanın tanı anında anemi oranını %26,6 olarak saptamışlar. Ayrıca M694V mutasyonu olanlarda anemi oranı diğer mutasyon sahip hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu nedenle AAA hastalarının tanı anında ve takipte anemi açısından daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (147).

Çalışmamızda ise AAA tanısıyla Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Kliniği'nde takip ettiğimiz 713 hastanın laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelendi. Anemi değerlendirilmesi için tetkikleri yapılmış olan 181 hasta çalışmaya dahil edildi. 181 hastanın 87'sinin (%48) anemik olduğu tespit edildi. Eritrosit morfolojisine göre anemi karakteri incelendiğinde ise hastaların 84'ünde (%46,4) hipokrom-mikrositer anemi, 3'ünde (%1,7) normokrom-normositer anemi olduğu görüldü. Anemisi olan hastaların 23'ünde (%12,7) KHA'sı, 22'sinde (%12,2) beta talasemi minör, 22'inde (%11,1) DEA'sı tespit edildi. 20 hastada (%11) anemi olmasına rağmen herhangi bir gruba dahil edilemedi.

Yalçınkaya ve ark. (84) AAA tanılı hastalarda ortalama yaşı 11.9±9.61 yıl, Düşünsel ve ark. (148) ise ortalama yaşı 9.7±3.7 yıl olarak bildirdiler. Bizim çalışmamızda ise hematolojik yönden sağlıklı hastaların yaş ortalaması 10,9±3,5 yıl, beta talasemi minör dışında anemisi olan hastaların yaş ortalaması ise 10,5±3,9 yıl olarak benzerdi. Beta talasemi minör hastalarının ise yaş ortalaması 7,9±3,9 yıl olarak daha düşük tespit edildi.

Etnik kökene göre beta talasemi Arap %13, Akdeniz %11, Avrupa %16, Asya/Hindistan %18, Afrika %4 ve Amerika'da %2 oranında belirlenmiştir (149). Ülkemizde en sık görülen talasemi tipi olan beta talasemi bölgelere göre %0.6-13 oranında olduğu ve en yüksek Antalya yöresinde görüldüğü bildirilmiştir

(103,104,105,106,107,108,109). Adana'da %3,2, Antakya %3,7, Antalya %10,2, Bursa %2,6, Denizli %3,6, Kahramanmaraş %0,9 olarak bulunmuştur (150).

Erzurum ilimizde talasemi prevelansı ile ilgili yapılan çalışmalarda beta talasemi sıklığı Kürkçüoğlu ve ark. tarafından %0,6, Acemoğlu ve ark. ise %0,68 tespit etmişlerdi (106,151). Yapmış olduğumuz çalışmamızda ise AAA tanılı 181 hastadaki beta talasemi minör sıklığı ise %12,2 ile bölgemiz için oldukça fazla bulunmuştur. Literatürde AAA'lı hastalarda talasemi minör prevalansını araştıran bir çalışma yapılmamıştır.

Bölgemizdeki AAA tanılı hastalarda tespit ettiğimiz beta talasemi minör prevalansındaki bu artış MEFV gen mutasyonları ile beta talasemi minör arasındaki ilişkinin araştırılmasını akla getirmektedir.

Mutasyon tipi ve sıklığı hem farklı populasyonlarda hem de dört etnik grupta farklı olabilmektedir. Bu etnik grupların tümünde en sık rastlanan mutasyon tipi M694V mutasyonudur. M694V mutasyonu Türklerde tüm mutasyonların %45'ini, Yahudilerde %65'ini, Araplarda %20'sini ve Ermenilerde ise %37'sini oluşturmaktadır (95,96). M694V mutasyonunu Ermeni ve Türklerde M680I, Araplarda M694I ve Yahudilerde ise V726A mutasyonları takip etmektedir (152, 153).

Yalçınkaya ve ark. yapmış oldukları çalışmada M694V mutasyonu %43,5, M680I %13, V726A %11,1 sıklığında buldular (84).

Topaloğlu ve ark. ise mutasyon oranlarını M694V için %51,2, M680I için %9,2, V726A için %2,9 saptamışlardır (154).

Türkiye'de AAA çalışma grubu tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada 2838 hasta değerlendirildi. Gen mutasyon analizi yapılan 2180 hasta mutant alel sıklığına göre değerlendirildi. 1090'ında (%51,4) M694V mutasyonu saptandı. M680I mutasyonu 313 (%14,4) hastada; V726A ise 188 (%8,6) hastada tespit edildi (54).

Bizim çalışmamızda ise hematolojik yönden problemsiz hastaların mutant alel sıklığı M694V %42,5, M680I %11,1, V726A %10,6, beta talasemi minör dışında anemisi olan hastaların mutant alel sıklığı M694V %50, M680I %13,3, V726A %13,3 tespit edildi. Beta talasemi minör hastalarındaki mutant alel sıklığındaki sıralama ise Türkiye'de yapılan çalışmalar ve bölgemizle benzer olarak M694V %36,3, M680I %13,6, V726A %6,8 sıklığında tespit edildi.

Türkiye'de toplam 15 merkez ve 2246 hastasına ait verilerin değerlendirildiği bir çalışmada hastalarda en sık görülen üç mutasyonun sıralaması %24 Homozigot M694V, %17 Heterozigot M694V, %8,4 M694V-M680I olarak tespit edilmiştir (144). Yapmış olduğumuz çalışmamız sonucunda ise hematolojik yönden sağlıklı hastalarda en sık görülen mutasyonların sıralaması; %22,3 Heterozigot M694V, %18,1 Homozigot M694V, %9,6 M694V-V726A tespit edildi.

Beta talasemi minör dışında anemisi olan hastalarda en sık görülen üç mutasyon sıralaması; %28,9 Homozigot M694V, %20 M694V-V726A, %11,1 M694V-M680I olarak tespit edildi.

AAA da genotip-fenotip ilişkisini araştıran bir çalışmada Homozigot M694V mutasyonunun erken başlangıç, şiddetli seyir, sık atak ve yüksek doz kolşisin gereksinimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (155).

Homozigot M694V mutasyonu taşıyan AAA hastalarında, hastalığın erken başlangıç ve şiddetli seyir göstermesi ile ilişkili olarak inflamasyonda ağır seyrediyor olabilir. Bu durumda homozigot M694V mutasyonu taşıyan AAA hastalarında aneminin daha sık görülmesine sebep olabilir.

Beta talasemi minör hastalarında ise en sık görülen üç mutasyon sıralaması %22,7 Heterozigot M694V, %18,2 Homozigot M694V, %9,1 M694V-M680I tespit edildi. Beta talasemi minörü olan hastalarda Heterozigot M694V mutasyonun 1. sıklıkta görülmesi ve Homozigot M694V mutasyonun 2. sıklıkta görülmesi bölgemizdeki hematolojik yönden sağlıklı hastalardaki mutasyon sıklıkları ile

benzerlik göstermekte iken, Türkiye genelindeki sıralamaya göre farklılık göstermekteydi.

## SONUÇLAR

1. AAA'lı hasta popülasyonumuzun %48'i anemiktir. Bu diğer kronik hastalıklarda görülen anemi prevelansına benzerdir.

2. AAA hastalarımızda görülen anemi sıklığı %46,4 hipokrom-mikrositer anemi, %1,7 normokrom-normositer anemi karakterine sahiptir. KHA sıklığı %12,7 iken DEA'si %11,1 oranında tespit edildi.

3. AAA hastalarımızın %12,2'si beta talasemi taşıyıcısıdır. Bu oran bölgemizde tespit edilen talasemi taşıyıcılık oranının çok üzerindedir. AAA'lı hastalarda beta talasemi taşıyıcılığı artmış olabilir.

4. Homozigot M694V mutasyonu taşıyan AAA hastalarında anemi sıklığı diğer mutasyon taşıyıcılarına göre daha yüksek oranda bulundu. Bunun sebebi hastalığın daha erken başlangıç ve şiddetli seyir göstermesi ile ilişkili olarak inflamasyonunda ağır seyrediyor olması olabilir. Bu durumda homozigot M694V mutasyonu taşıyan AAA hastalarında aneminin daha sık görülmesine sebep olabilir.

5. Beta talasemi minör hastalarında en sık görülen üç mutasyon sıralaması %22,7 Heterozigot M694V, %18,2 Homozigot M694V, %9,1 M694V-M680I tespit edildi. Bu sıralama bölgemizdeki hematolojik yönden sağlıklı hasta grubu ile benzerlik göstermekteydi.

6. Beta talasemi minör hastalarındaki FMF genindeki mutant alel sıklığı ve sıralaması Türkiye'de yapılan çalışmalar ve bölgemizle benzer olarak M694V %36,3, M680I %13,6, V726A %6,8 sıklığında tespit edildi.

7. AAA'de anemi konusunda literatürde az sayıda çalışma mevcut olup, sonuçlar farklıdır. Çalışma gruplarının sayılarının az olması nedeniyle çelişkili sonuçlar elde edilmiş olabilir. AAA'lı hastalarda anemi sıklığının değerlendirilmesi ve bilgilerin netleşmesi için daha büyük gruplarda çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR


1. 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.

2. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with Familial Mediterranean fever. J Pediatr. 2012; 161: 1142-46.

3. La Regina M, Nucera G, Diaco M, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. Eur J Hum Genet. 2004; 11: 85-6.

4. Konstantopoulos K, Kanta A, Deltas C, et al. Familial Mediterranean fever associated pyrin mutations in Greece. Ann Rheum Dis. 2003; 62: 479-81.

5. Kotone-Miyahara Y, Takaori-Kondo, Fukunaga K, et al. E148Q/M694I Mutation in 3 Japanese patients with Familial Mediterranean fever. Int J Hematol. 2004; 79: 235-37.

6. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. Medicine (Baltimore). 1974; 53: 453-62.

7. Erten Ş. Familial Mediterranean fever patient with onset of attacks at the age of seventies. JCAM. 2012; 1251: 1-2.

8. Rozenbaum M, Rosner I. The clinical features of Familial Mediterranean fever of elderly onset. Clin Exp Rheumatol. 1994; 12: 347-47.

9. Janeway TC, Mosenthal HC. An unusual paroxysmal syndrome. Probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. Trans Assoc Am Phys. 1908; 2: 504-18.

10. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Intern Med. 1945; 23: 1-21.

11. Marmaralı A. Garip bir karın sendromu. 1946; 12: 436-43.

12. Reimann HA. PERIODIC DISEASE: A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA. 1948; 136: 239-44.

13. Mamou H, Cattan R. The periodic disease. Sem Hop. 1952; 28: 1062-70.

14. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. JAMA Arch Intern Med. 1958; 102: 50-71.

15. Sohar E, Prass M, Heller J. Genetics of Familial Mediterranean fever (FMF) a disorder with recessive inheritance in Non-Ashkenazi Jews and Armenians. JAMA Arch Intern Med. 1961; 107: 529-38.

16. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1972; 287: 1302.

17. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing Familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med. 1992; 326: 1509-13.

18. FMF. 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

19. FMF2. Fransız FMF Konsorsiyumu. A candidate gene for Familial Mediterranean fever. Nat Genet. 1997; 17: 25-31

20. Kastner D. Familial Mediterranean fever: The genetics of inflammation. Hosp Pract (Minneap). 1998; 33: 131-46.

21. Haghighat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean fever. Shiraz E Medical Journal. 2006; 7: 1-18.

22. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the Non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. Am J Med Genet. 1995; 55: 311-14.

23. Önen F. Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2006; 26: 489-96.

24. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. J Rheumatol. 1998; 25: 2445-49.

25. Taşpınar N. Doğu Anadolu Bölgesi FMF (Ailesel Akdeniz Ateşi) hastalığı MEFV gen mutasyonları dağılımlarının incelenmesi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,Yüksek Lisans Tezi, 2011, Erzurum (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hasan Doğan).

26. Özdoğan H. Romatolojik hastalıklar sempozyum dizisi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2003; 34: 63-66.

27. Günay N. Ailevi Akdeniz ateşinde kardiyak fonksiyonların ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2008, Afyonkarahisar (Danışman: Doç. Dr. Ersel Onrat).

28. Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçınkaya F, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean fever. Hum Mutat. 2000; 15: 118-19.

29. Booth DR, Lachmann HJ, Gillmore JD, et al. Prevalence and significance of the Familial Mediterranean fever gene mutation encoding pyrin Q148. QJM. 2001; 94: 527-31.

30. French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean fever. Nat Genet. 1997; 17: 25-31.

31. 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.

32. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean fever. Pediatric Nephrology. 2003; 18: 853-59.

33. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. The Lancet. 1998; 351: 659-64.

34. Ceylan, GG; Tekedereli, İ. MEFV gene mutations in a sample of Turkish Population: A retrospective study. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2011; 31: 1317-23.

35. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of Familial Mediterranean fever. Autoimmun Rev. 2014; 13: 388-90.

36. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for Familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. Blood. 2000; 95: 3223-231.

37. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: A prominent splice isoform lacks the c-terminal domain that is highly mutated in Familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 2004; 50: 3679-689.

38. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The Familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. Blood. 2001; 98: 851-59.

39. Peru H, Elmacı AM, Yorulmaz A, ve ark. Konya bölgesindeki Ailevi Akdeniz ateşli olguların değerlendirilmesi: Klinik ve genetik çalışma. Genel Tıp Dergisi. 2008; 18: 1-7.

40. Diri N. Bölgemizdeki Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile takip edilen çocuk hastaların sonuçlarının değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2010, Erzurum (Danışman: Doç. Dr. Celalettin Koşan).

41. Matzner Y, Ayesh SK, Hochner-Celniker D, et al. Proposed mechanism of the inflammatory attacks in Familial Mediterranean fever. Arch Intern Med. 1990; 150: 1289-91.

42. McDermott MF. A common pathway in periodic fever syndromes. Trends in İmmun. 2004; 25: 457-60.

43. Etem EO, Deveci SD, Erol D, et al. Familial Mediterranean fever: A retrospective clinical and molecular study in the east of anatolia region of Turkey. Open Rheumatol J. 2010; 4: 1-6.

44. Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA, et al. Metaraminol provocative test: A specific diagnostic test for Familial Mediterranean fever. Lancet. 1984; 24: 656-57.

45. Öztürk A. Tek taraflı mutasyon taşıyan Türk FMF hastalarında MEFV gen mutasyonlarının taranması. Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Doktora Tezi, 2009, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Nejat Akar).

46. Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı ve amiloidoz. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I. 2003; 12: 1-7.

47. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, Ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the national institutes of health. Medicine (Baltimore). 1998; 77: 268-97.

48. Gürbüz Ö. Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında karotis intima–media kalınlığı ile glutatyon-S-transferaz gen polimorfizmi arasındaki ilişki. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2013, Sivas (Danışman:Prof. Dr. Ferhan Candan)

49. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: New phenotypes. Autoimmun Rev. 2012; 12: 31-7.

50. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, 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: 272-76.

51. Koşan C. Ailevi Akdeniz ateşine tanısal yaklaşım. AÜTD. 2003; 35: 1-6.

52. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever—A review. Genet Med. 2011; 13: 487-98.

53. Lidar M, Kedem R, Mor A, et al. Arthritis as the sole episodic manifestation of Familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 2005; 32: 859-62.

54. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey. Results of a nationwide multicenter study. Medicine. 2005; 84: 1-11.

55. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçapur O, et al. Vasculitis in Familial Mediterranean fever. J Rheu. 1997; 24: 323-27.

56. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Ailesel Akdeniz ateşi. Dirim. 2006; 81: 197-205.

57. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. Clin Exp Rheumatol. 1994; 12: 67-9.

58. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic ımplications. Am. J. Hum. Genet. 1999; 65: 88-97.

59. Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai. Acute orchitis in Familial Mediterranean fever. Ann Intern Med. 1988; 109: 164-165.

60. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, et al. Protracted febrile myalgia in patients with Familial Mediterranean fever. J Rheum. 1994; 21: 1708-09.

61. Yılmaz G. Amiloidoz gelişmiş Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında adrenal bez rezerv yetmezliğinin gösterilmesi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2009, İstanbul (Danışman: Doç. Dr. Refik Demirtunç).

62. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of Familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. Arthritis & Rheum. 2001; 44: 1416-19.

63. 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.

64. Touitou I, Magne X, Molinari N, et al. MEFV mutations in Behçet's disease. Human Mutation. 2000; 16: 1-7.

65. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. Türk Pediatri Arşivi, 2006; 41: 9-17.

66. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with Familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. Br J Obstet Gynaecol. 1987; 94: 1186-91.

67. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy: Two hundred thirty-one pregnancies in patients withFamilial Mediterranean fever. Am J Reprod Immunol. 1992; 28: 3-4.

68. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. Autoimmun Rev. 2012; 12: 14-7.

69. Sarı İ, Birlik M, Kaşifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. Eur J Rheum. 2014; 1: 21-33.

70. Özdemir BH, Akman B, Özdemir FN. Amyloid goiter in Familial Mediterranean fever (FMF): A clinicopathologic study of 10 cases. Renal Failure. 2001; 23: 659-67.

71. Fietta, P. Autoinflammatory diseases: The hereditary periodic fever syndromes. Acta Bio Medica Parmense. 2004; 75: 92-9.

72. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in Familial Mediterranean fever: A controlled, double-blind study. Ann Intern Med. 1974; 81: 792-94.

73. Majeed HA, Carroll JE, Khuffash FA, Hijazi Z. Long-term colchicine prophylaxis in children with Familial Mediterranean fever (Recurrent hereditary polyserositis). J Pediatr. 1990; 116: 997-9.

74. Kaşifoğlu T, Bilge ŞY, Sarı İ, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with Familial Mediterranean fever: A multicentre study. Rheumatology. 2014; 53: 741-5.

75. Samuels J, Özen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: Evaluation of the patient with recurrent fever. Curr Opin Rheumatol. 2006; 18: 108-17.

76. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The Role of amyloidosis in Familial Mediterranean fever. A population study. Isr J Med Sci. 1968; 4: 995-9.

77. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, et al. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to Familial Mediterranean fever. Kidney Int. 1993; 44: 834-6.

78. Tishler M, Pras M, Yaron M. Abdominal fat tissue aspirate in amyloidosis of Familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol. 1988; 6: 395-7.

79. Livneh L, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in Familial Mediterranean fever. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000; 14: 477-98.

80. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997; 40: 1879-85.

81. Yalçınkaya F, Özen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean fever. Rheumatol. 2009; 48: 395-8.

82. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with Familial Mediterranean fever. Am J Med Genet. 1998; 75: 216-9.

83. Erdağ GÇ, Akın Y, Ağzıkuru T, ve ark. Ailesel Akdeniz ateşi tanılı olgularımız. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2008; 19: 131-7.

84. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısıroğlu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with Familial Mediterranean fever: Evidence for mutation-independent amyloidosis. Rheumatol (Oxford). 2000; 39: 67-72.

85. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, et al. Autoinflammatory syndromes. Clin Exp Rheumatol. 2006; 24: 79-85.

86. Padeh S. Periodic fever syndromes. Pediatric Clinics of North America. 2005; 52: 577-609.

87. Demir AD. Çocukluk çağı Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında klinik ve epidemiyolojik özelliklerin belirlenmesi ve bu özelliklerle sık görülen mutasyonlar arasındaki ilişkilerin araştırılması. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2007, İstanbul (Danışman: Dr. Gönül Aydoğan).

88. Özkan E, Okur O, Ekmekçi A, et al. A new approach to the treatment of periodic fever. Med Bull Istanbul. 1972; 5: 44-9.

89. Tunca M, Özdoğan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005; 4: 77-80.

90. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with Familial Mediterranean fever: Literature review and consensus statement. Pediat. 2007; 119: 474-83.

91. Zemer D, Livneh A, Danon YL, et al. Long-term colchicine treatment in children with Familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1991; 34: 973-7.

92. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. Joint Bone Spine. 2006; 73: 672-8.

93. Özen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: Familial Mediterranean fever and next-of-kin. Nat Rev Rheumatol. 2014; 10: 135-47.

94. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, et al. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean fever (FMF) with colchicine or analogues: An update. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005; 4: 117-24.

95. Tüzmen Ş, Schechter AN. Genetic diseases of hemoglobin: Diagnostic methods for elucidating β-thalassemia mutations. Blood. 2001; 15: 19-29.

96. Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, et al. Talasemiler. Bakırköy Tıp Dergisi,2006; 2: 33-40.

97. Muncie LH, Campbell JS. Alpha and beta thalassemia. Am Fam Physician. 2009; 80: 339-44.

98. Karakaş Z, Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. Pediatri. 4. Baskı. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010; 1297-310.

99. Apak H. Hemoglobinopatiler ve talasemiler. Anemiler Semp. 2001; 149-62.

100. Günçağ D, Pekçelen Y, Atamer T. Talasemi. Editör: Günçağ D. Klinik Hematoloji. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2003: 137-47

101. Canatan D. Talasemi ve hemoglobinopatilerin dünyada ve Türkiye'de durumu. J Hem Onc-Spec Topics. 2010; 3: 1-4.

102. Rund D, Rachmilewitz E. β talasemi. N Engl J Med. 2005; 353: 1135-46.

103. Aksoy M, Dinçol G, Erdem Ş. Survey on Hb variants, β-thalessemia, G-6PD deficiency and haptoglobin types in Turkish people living in Manavgat, Serik and Boztepe (Antalya). Hum Hered. 1980; 30: 3-6.

104. Aksoy M, Kurtlar A, Kurtlar F, et al. Survey on hemoglobin variants, beta-thalessemia, glucose-6-phosphate dehyrogenase deficiency, and haptoglobin types in Turks from Western thrace. J Med Genet. 1985; 22: 288-90.

105. Canatan D, Bor S, Arcasoy A, Yeşil N. Elbistan yöresinde anormal Hb ve $HbA_2$ yüksekliği ile karekterize β-talasemi taşıyıcı taraması. Tr J Med Sci. 1990; 14: 555-61.

106. Kürkçüoğlu M, Dağcı A, Gençelli Y, Arcasoy A. β-thalassaemia and abnormal hemoglobin in East Anatolia. DoğaTıp ve Ecz Dergi. 1986; 10: 3-9.

107. Bircan I, Sisli S, Güven A, et al. Hemoglobinopathies in the district of Antalya, Turkey. Pediatr Hematol Oncol. 1993; 10: 289-91.

108. Koçak R, Alparslan ZN, Ağrıdağ G, et al. The frequency of anemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the South of Turkey. Europ J Epidemol. 1995; 11: 181-4.

109. Dönbak L. İnsan hemoglobin (Hb) varyantları. J Sci Eng. 2005; 8: 13-22.

110. Altay Ç. The frequency and distribution pattern of β-thallasemia mutations in Turkey. Türk J Haematol. 2002; 19: 309-15.

111. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010; 11: 1-15.

112. Wikispaces Classroom [İnternet]. Hemoglobin, RespiratoryCaseStudy-7; [Erişim Tarihi: 27 Haziran 2015]. Web Sayfası: http: //respiratorycasestudy-7. wikispaces. com/Hemoglobin.

113. Logothetis J, Economidou J, Constantoulakis M, et al. Cephalofacial deformities in thalassemia major (Cooley's Anemia). A correlative study among 138 cases. Am J Dis Child. 1971; 121: 300-6.

114. Melody J, Cunningham MD. Update on thalassemia: Clinical care and complications. Pediatr Clin N Am. 2008; 55: 447-60.

115. Ünal Ş. Beta talasemi kliniği ve tanısı. J Hem Onc-Special Topics. 2010; 3: 14-7.

116. Canatan D, Talasemi transfüzyonunda prensipler. Talasemi ve Hemoglobinopatiler. 2007; 101-7.

117. Günçag D. Hemolitik Anemiler. In: Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Sargın D, Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK, editors. Klinik Hematoloji. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2003; 87-152.

118. Weatherall DJ. The thalassemias. In Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, editors. Molecular basis of blood diseases. 2nd ed. Baskı. Phildelphia: WB Saunders; 1994. 157-205.

119. Cappellini MD, Cohen A,Eleftheriou A, et al.Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2nd revised ed. Thalassaemia Inter Fed. Nicosia: TIF; 2008.

120. DeBaun MR, Frei-Jones M, Vichinsky E. Thalassemia Syndromes. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Pediatri. Türkçe çeviri; Doç. Dr. Teoman Akça: İstanbul: Nobel Tıp; 2008; 1614-34.

121. Borgna-Pignatti C, Galanello R. Thalassemias and related disorders-quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In Wintrobe"s Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams δ Wilkins; 2004; 1319-65.

122. Weatherall D. The Thalassemias- The role of moleculer genetics in an evolving global health problem. Am J Hum Genet. 2004; 74: 385-92.

123. Kattamis C, Panayotis L, Metaxotou-Mavromati A, Matsaniatis NJ. Serum iron and unsaturated iron binding capacity in beta-thalassemia trait their relation to the level of haemoglobins A, $A_2$ and F. Med Gen. 1974; 9: 154-9.

124. Wasi P, Disthasongchan P, Na-Nakorn SC. The effect of iron deficiency on the levels of haemoglobin $A_2$. J Lab Clin Med. 1968; 71: 85-91.

125. Keser İ, Manguoglu E, Kayıslı ÖG. Prenatal diagnosis of β-talassemia in the Antalya province. Turk J Med Sci. 2005; 35: 251-3.

126. Soycan LY. Çocukta anemiye yaklaşım: Sınıflama ve ayırıcı tanı. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemi Semp. 2001; 127-35.

127. Lee GR, Foerster J, Lukens J. Iron deficiency and iron deficiency anemia in Lee GR Wintrobe's. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Grear JP, Rodgers GM, editors. Clinical Hematology. 10th ed. Pennsylvania: Mess Pubtications; 1999; 979-1011.

128. Dallman PR. Diagnosis of anemia and iron deficiency: Analytic and biologic variation of laboratory test. Am J Clin Nutr. 1984; 39: 937-41.

129. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. Pediatr Clin North Am. 1996; 43: 599-622.

130. Lanzkowsky P. Haemotologycal reference value. In: LanzkowskyP, editors. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5th ed. London: Academic Press; 2011; 969-94.

131. Hasan SM, Aziz M, Ahmad P, Aggarwal M. Phagocyte metabolic functions in iron deficiency anaemia of Indian children. J Trop Pediatr. 1989; 35: 5-9.

132. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. Blood Rev. 2002; 16: 87-96.

133. Means RJ. Recent developments in the anemia of chronic disease. Curr Hematol Rep. 2003; 2: 116-21.

134. Vreugdenhil G, Baltus CA, van Eijk HG, Swaak AJ. Anaemia of chronic disease: Diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron deficient rheumatoid arthritis patients. Br J Rheumatol. 1990; 29: 105-10.

135. Glossop JR, Dawes PT, Hassell AB, Mattey DL. Anemia in rheumatoid arthritis: Association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes. J Rheumatol. 2005; 32: 1673-978.

136. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. J Crit Care. 2001; 16: 36-41.

137. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. NEngl J Med. 2005; 352: 1011-23.

138. Segal R, Baumoehl Y, Elkayam O, et al. Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2004; 24: 14-9.

139. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. Am J Med. 2004; 116: 50-7.

140. van der Meer P, Lipsic E, Henning RH, et al. Erythropoietin improves left ventricular function and coronary flow in an experimental model of ischemia-reperfusion injury. Eur J Heart Fail. 2004; 6: 853-9.

141. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: İnsights from a cohort of 12065 patients with newonset heart failure. Circulation. 2003; 107: 223-5.

142. Çalışkan M, Güllü H, Yılmaz S, et al. Impaired coronary microvascular function in Familial Mediterranean fever. Atherosclerosis. 2007; 195: 161-7.

143. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. Thromb Haemost. 2003; 1: 1343-48.

144. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 1999; 26: 890–7.

145. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, et al. Serum soluble intercelluler adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 1999; 26: 1983–6.

146. Celkan T, Celik M, Kasapcopur O, et al. The anemia of Familial Mediterranean fever disease. Pediat Hema Onc. 2005; 22: 657–65.

147. Doğan A. Gaziantep ili ve çevresinde Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı olan çocukların retrospektif değerlendirilmesi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2014, Gaziantep (Danışman: Prof. Dr. Ayşe Balat).

148. Düşünsel R, Dursun I, Gündüz Z, et al. Genotype – phenotype correlation in children with Familial Mediterranean fever in aTurkish population. Pediat Int 2008; 50: 208–12.

149. Patrinos GP, Giardine B, Riemer C, et al. Improvements in the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations for population and sequence variation studies. Nucleic Acids Res. 2004; 32: 537–41.

150. Mamur AM. Elazığ ilinde beta talasemi taşıyıcılığı ve mutasyonların saptanması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Doktora Tezi, 2007 Elazığ (Danışman: Prof. Dr. M. Ferit Gürsu).

151. Acemoğlu H, Beyhun NE, Vançelik S, et al. Thalassaemia screeningin a non-prevalent region of a prevalent country (Turkey): Is it necessary? PublicHealth 2008;122: 620-4.

152. Koné Paut I, Dubuc M, Sportouch J, et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with Familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. Rheumatol. 2000; 39: 1275-9.

153. Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in Familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum. 2005; 35: 57-64.

154. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet. 2001; 9: 473-83.

155. Kaşifoğlu T. Ailevi Akdeniz Ateşi Kliniği Ve Amiloidoz. XIII. Ulusal Romatoloji Kongresi, Belek, Antalya, 13-17 Ekim 2012, RAED Dergisi, 2012;4 (Suppl): 35-37.