

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**GUTLU HASTALARDA MEFV GEN MUTASYON SIKLIĞI VE
KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. AYŞE BALKARLI

**DANIŞMAN
PROF. DR. VELİ ÇOBANKARA**

DENİZLİ - 2013

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**GUTLU HASTALARDA MEFV GEN MUTASYON SIKLIĞI VE
KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR.AYŞE BALKARLI

**DANIŞMAN
PROF. DR. VELİ ÇOBANKARA**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 23.03.2012 tarih ve 2012TPF041 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2013

Prof.Dr.Veli ÇOBANKARA danışmanlığında Uzm.Dr.Ayşe BALKARLI tarafından yapılan “Gutlu Hastalarda MEFV Gen Mutasyon Sıklığı ve Klinik Bulgularla İlişkisi” başlıklı tez çalışması .../.../... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı YAN DAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Veli Çobankara



ÜYE

Ali Keskin.



ÜYE

Ali Berkant Avcı



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../....

Prof. Dr. Hasan HERKEN

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekan

TEŞEKKÜR

Tüm eğitim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, uzmanlık eğitimim süresince akademik ve hayata dair tecrübelerini paylaşarak en iyi eğitimi almama sağlayan çok değerli hocam Prof.Dr.Veli ÇOBANKARA'ya, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon rotasyonumda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Füsun Ardiç başta olmak üzere Prof. Dr. Oya Topuz, Doç. Dr. Füsun Şahin, Doç. Dr. Necmettin Yıldız, Doç. Dr. Nilgün Şimşir Atalay, Doç. Dr. Nuray Akkaya, Yrd. Doç. Dr. Hakan Alkan, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Sarsan, Yrd. Doç. Dr. Gülin Fındıkoğlu'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez süresince yardımını esirgemeyen, tezimin her aşamasında yardımcı olan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyesi Doç.Dr. Emre TEPELİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum diğer araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Beni yetiştiren ve daima destek olan sevgili aileme, uzun ve yorucu çalışma periyotları süresince sevgisini ve sabrını benden esirgemeyen, çalışmamda bana en büyük desteği sağlayan canım eşim ve yol arkadaşım Dr. Hüseyin BALKARLI'ya ve hayatımın anlamı oğullarım Ahmet Bilgehan ve Fatih Emre'ye en derin sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	x
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyopatogenez	2
2.1.4. Genetik.....	3
2.1.5. Ailesel Akdeniz Ateşi Kliniği.....	5
2.1.6. Laboratuvar	6
2.1.7. Tanı	6
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	8
2.2. GUT.....	8
2.2.1. Tanım	8
2.2.2. Tarihçe	9
2.2.3. Epidemiyoloji	10
2.2.4. Etiyopatogenez	10
2.2.4.1. Ürat Fizyolojisi, Pürin Metabolizması ve Hiperürisemi	10
2.2.4.2. İnflamasyon.....	13
2.2.4.4. Spontan Rezolüsyon.....	14
2.2.4.5. Tofüs	14
2.2.5. Klinik	16
3. HASTALAR ve YÖNTEM	19

3.1. HASTALAR.....	19
3.2. MOLEKÜLER ANALİZ	20
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	28
5. SONUÇLAR	37
KAYNAKLAR	38

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
MEFV	: Familial Mediterranean Fever
MSU	: Monosodyum urat
CRP	: C-Reaktif protein
SAA	: Serum amiloid A
DD	: Death domain
DED	: Death effector domain
HSP	: Hönöch-Schönlein Purpurası
PAN	: Poliarteritis Nodoza
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
TRAPS	: Tümör Nekroz Faktör Reseptör ile İlişkili Periyodik Sendrom
HIDS	: Hiperimmunglobulin D Sendromu
MWS	: Muckle-Wells Sendromu
FCU	: Ailesel Soğuk Ürtikeri
CINCA	: Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Eklem Sendromu
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati
HGPRT	: Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz
PRPP	: Fosforibozil pirofosfat
TLR	: Toll Like Reseptör
MyD88	: Myeloid diferansiyasyon faktör 88
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Pirin inflamazom hipotezi	4

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Tel-Hashomer kriterleri.....	7
Tablo 2. Yalçınkaya ve Özen'in önerdiği AAA kriterleri.....	7
Tablo 3. Hiperürisemi nedenleri ve sınıflaması	12
Tablo 4. Hasta grubunun (n=71) özellikleri	22
Tablo 5. Hasta grubunda (n=71) tetikleyici olabilecek risk faktörleri ve eşlik eden komorbid durumlar	23
Tablo 6. İlk atak yeri	23
Tablo 7. Hastaların (n=71) laboratuvar değerleri	24
Tablo 8. Hasta (n=71) ve kontrol grubunda (n=50) MEFV mutasyon dağılımı	25
Tablo 9. Hasta grubunda mutasyon varlığına göre çeşitli özelliklerin ve eşlik eden komorbid durumların karşılaştırılması	26
Tablo 10. Hasta grubunda mutasyon varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	27
Tablo 11. MEFV gen mutasyon varlığına göre yıllık atak sayısı.....	27

ÖZET

Gutlu Hastalarda MEFV Gen Mutasyon Sıklığı ve Klinik Bulgularla İlişkisi

Uzm. Dr. Ayşe BALKARLI

Gut artmış serum ürik asit düzeyi ile beraber monosodyum urat kristallerine karşı gelişen inflamatuvar yanıtın yol açtığı hastalıktır. Gut patogenezinde rol oynayan en önemli inflamatuvar sitokin IL-1 β 'dir. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA); MEFV geninde mutasyonlar sonucunda oluşan ve otozomal resesif geçiş gösteren, kalıtsal bir otoinflamatuvar hastalıktır. MEFV gen mutasyonu artmış IL-1 β aktivasyonu ile gut patogenezinde katkı sağlıyor olabilir. Çalışmaya gut tanısı olan 71 hasta (yaş: 61.73 \pm 11.73, K/E: 14/57) ile 50 (yaş: 61.48 \pm 11.97, K/E: 10/40) olan sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Çalışma sırasında kronik böbrek yetmezliği olan ve gut için yetersiz medikal tedavi alan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. AAA kliniği veya şüphesi olanlarla, ailesinde AAA öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan izole edilen genomik DNA kullanılarak MEFV geni 2. ve 10. eksonun dizilenmesi yapıldı. Gut hastalarının 24 (%33,8)'ünde, sağlıklı kontrol grubunun ise 13 (%26)'ünde MEFV gen mutasyonu saptandı. Hasta grubunda MEFV gen mutasyon sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla saptanmış olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.473). Her bir mutasyon tek tek değerlendirildiğinde de istatistiksel anlamlı farklılık gösteren mutasyon saptanmadı (p>0.05). MEFV gen mutasyonu saptanan hasta grubunda ilk iki atak arası sürenin daha kısa olduğu (p=0.014), trombosit sayısının ise daha yüksek olduğu (p=0.026) görüldü. MEFV gen mutasyonu olan hasta grubunda tofüsü olan hasta sayısı (%8,5'e karşılık %1,4) daha fazla saptandı (p=0.005). Mutasyon saptanan hasta grubunda yıllık atak sayısının daha fazla olduğu görüldü (p<0.001). Gut hastalarında MEFV gen mutasyon sıklığında artış olmamakla birlikte MEFV gen mutasyon varlığı gut hastalığı klinik seyrini etkiliyor gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Gut, Ailesel Akdeniz Ateşi, MEFV gen mutasyonu

SUMMARY

Frequency of MEFV gene mutation and correlatin of MEVF gene Mutation with Clinical Symptoms in Patients with Gout

Uzm.Dr.Ayşe BALKARLI

Gout is a clinical syndrome that occurs as an inflammatory response to increased concentration of uric acid and monosodium urate crystals. IL – 1B is the most important cytokine in gout pathogenesis. Familial mediterranean fever (FMF) is a hereditary autoinflammatory disease with autosomal resessive inheritance. MEFV gene mutation may contribute to gout pathogenesis with increased IL-1B activation. Seventy one consecutive patients (age: 61.73 ± 11.73 , F/M: 14/57) with the diagnosis of gout disease and 50 sex and age matched (age 61.48 ± 11.97 , F/M: 10/40) healthy control were enrolled into the study. Patients who had chronic renal failure and who took inadequate medical treatment for gout were not included into the study. Patients with the diagnosis of FMF or who had FMF related symptoms were excluded from the study. A family history of FMF was another exclusion criteria. FMF gene's 2. and 10. line up was studied using genomic DNA isolated from both patients and healthy control group. MEFV gene mutations were detected in 24 (33,8 %) gout patients and in 13 (26%) healthy control group. Although the frequency of MEFV gene mutations in patients group was higher than in healthy control group, the difference was not statistically important ($p=0.473$). The comparison of each mutation did not show any statistical important difference ($p>0.05$). The second gouty arthritis attack occurred in shorter time in patient with MEVF gene mutation than the patient without mutation. The difference was statistical signifiant ($P=0.014$). Thrombocyte level was higher in patients with MEFV gene mutation ($p=0.026$). The number of patients having tophus was higher in patients with MEFV gene mutation (%8,5) than the patients without MEVF gene mutation (% 1,4) ($p=0.005$). The frequency of acute gouty arthritis attack was higher in patients with MEVF mutation ($p<0.001$). Although there is not any increase in frequency of MEFV gene mutation in patients with gout but the presence of MEFV gene mutation may influence the clinical progress of gout.

Key Words: Gout, Familial mediterranean fever, MEFV gene mutation

1. GİRİŞ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA); ateş, peritonit, sinovit ve plörit atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli sebebi tam bilinmeyen bir hastalıktır (1). Hastalık karakteristik olarak kendisini sınırlayan inflamasyon ataklarına neden olur.

AAA'dan sorumlu gen 16. kromozomun kısa kolunda klonlanmış olan MEFV (*Familial Mediterranean Fever*) genidir. MEFV genindeki herhangi bir mutasyon pyrin proteininin antiinflamatuvar görevini engellemekte ve sonuçta hastalık bulguları ortaya çıkmaktadır. MEFV gen mutasyonu sonucu apoptozis tetiklenir ve apoptozis proteinlerinden Caspas 1 ve Caspas 5 aktive olur. Caspas 1'in aktive olması inflamasyonunun en önemli sitokinlerinden olan IL-1 β 'nin aktivasyonuna neden olur. AAA hastalarında IL-1 β , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin sadece atak dönemlerinde değil ataklar arasındaki dönemde de sağlıklı insanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (1). Ülkemizde MEFV mutasyonlarının heterozigot taşıyıcılık oranı %9–20 olarak bildirilmiştir (2,3). Bu nedenle MEFV mutasyonlarını heterozigot taşıyor olmanın diğer inflamatuvar hastalıkların seyrine etkisinin olup olmadığının belirlenmesi önemlidir.

Gut artmış ürik asit konsantrasyonu ile birlikte monosodyum urat (MSU) kristallerine karşı oluşan inflamatuvar yanıtın yol açtığı klinik bir sendromdur. İnflamatuvar yanıtta nötrofiller önemlidir ve nötrofil aktivasyonu lokal olarak üretilen sitokinlere bağlıdır. Burada IL-1 olasılıkla önemli faktördür ve gut patogenezinde major rol oynar. MEFV gen mutasyonlarının proinflamatuvar sitokinlerin en önemlilerinden olan IL-1'i artırdığı bilindiğinden, AAA ilişkili mutasyonları heterozigot olarak taşıyıcı olma durumunun gut patogenezine katkısının olabileceği varsayılabilir. Amacımız gut patogenezine AAA mutasyonları için taşıyıcı olmanın etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1. Tanım

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA); ateş, peritonit, sinovit ve plörit atakları ile karakterize, otosomal resesif geçişli, sebebi tam bilinmeyen bir hastalıktır. Hastalık kendini sınırlayan ataklar ile seyreder. Bazı hastalarda deri lezyonları, vaskülit ve amiloidoz da görülebilir (4). Hastalık ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından, 16 yaşında rekürren ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan Yahudi bir kızda “*An unusual paroxysmal peritonitis*” adı ile tanımlanmıştır (5). Ailesel Akdeniz ateşi dışında Periodik Ateş, Periodik Hastalık, Periodik Peritonit, Familial Paroksizmal Poliserozit gibi isimler de kullanılmıştır (4).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz ateşi en sık Kuzey Afrika Sefardik ve Irak Yahudileri, Türk, Ermeni ve orta doğudaki Arap halklarında sık görülür (4). 20. yüzyılda Avrupalılar arasında göçten dolayı dünyada yaygın görülen bir hastalıktır. Hastalık Kuzey Afrika’daki Sefardik Yahudileri’nde 1/250–1/1000’lik prevalansa sahiptir (1) Türkiye’de AAA prevalansı bölgesel özellik göstermektedir. Sivas, Tokat, Kastamonu gibi orta Anadolu bölgesinde % 0.88 (6) gibi yüksek prevalansta görülürken, Denizli’de 1/3400 görülmektedir (7).

2.1.3. Etiyopatogenez

Ailesel Akdeniz ateşi atak döneminde C-Reaktif Protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarının arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle AAA’nın akut faz yanıtından sorumlu tutulan sitokinler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda atak döneminde İnterlökin-2 (IL-2), IL-6, IL-8 ve Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (8). TNF- α ’nın hem hipotalamustaki ateş merkezini uyararak, hem de IL-1 yapımını artırarak vücut ısısını yükselttiği, nötrofilleri aktive ettiği ve endotel hücre düzeyinde adezyon kuvveti molekül ekspresyonunu indükleyerek, endotel hücrelerine lökosit

adezyonunu artırdığı gösterilmiştir (9). Öte yandan TNF- α , IL-6 salınımını, akut faz yanıtlarını ve lökotrien oluşumunu da indükler. IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın atak sırasında ve ataklar arasında normal kişilerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kolşisinin bu sitokinleri baskıladığı gösterilmiştir. AAA'da hücreler arasındaki eriyebilir yapışma molekülü-1 (sICAM-1) ve IL-8 seviyelerinin yüksek olduğu saptanmış ve lökosit endotel yüzeyine yapışmasının arttığı gösterilmiştir (10).

Etiyopatogeneizde immünolojik anormalliklerin ilişkisi araştırılmış; Ailesel Akdeniz ateşinin primer otoimmün bir hastalık olmadığı, saptanan immünolojik değişikliklerin inflamasyona ikincil ortaya çıkan nonspesifik bulgular olduğu belirtilmiştir.

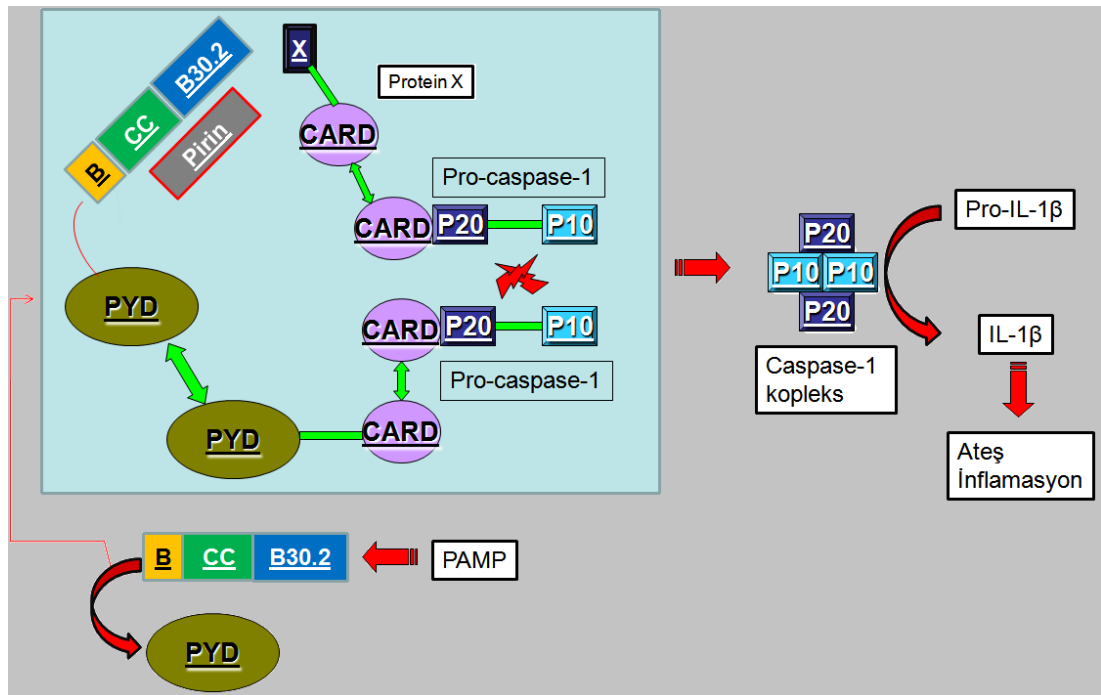
2.1.4. Genetik

1997 yılında AAA'dan sorumlu gen, uluslararası AAA Konsorsiyumu ve Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından birbirinden bağımsız olarak 16. kromozomun kısa kolunda klonlandı ve AAA taşıyan kromozomlarda 4 nokta mutasyonu belirlendi (11,12). Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının %43'ünde aile öyküsü vardır. Uluslararası AAA Konsorsiyumu AAA'dan sorumlu MEFV genine, Pyrin, Fransız konsorsiyumu, Marenostin ismini vermişlerdir. Pyrin-Marenostin geni (MEFV gen) 10 kb uzunluğunda olup, 10 exondan oluşmuştur ve 781 aminoasitli pyrin proteinini kodlamaktadır. Pyrin proteini 4 farklı domain içerir. N- terminal ucunda yaklaşık 92 aminoasitlik PYD/pyrin domaini, C-terminal ucunda B30.2/rfp/SPYD domaini ve bu iki domain arasına sıkışmış B-box ve CC (coiled-coil) segmentleridir (13). Bu proteinin inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (14). Pyrin-Marenostin proteini özellikle nötrofillerde yer almakta ve her dokuda bulunmamaktadır. Pyrin-Marenostin proteininin görevi, nötrofil aktivasyonunu baskılayarak inflamasyonu inhibe etmektir. MEFV genindeki herhangi bir mutasyon pyrin proteininin antiinflamatuvar görevini engellemekte, sonuçta hastalık bulguları ortaya çıkmaktadır (15). Bu proteinin inflamasyonu baskılamadaki rolü araştırılırken pirinin apoptozisi uyardığına dair bulgular saptanmıştır. Pyrin parçası (PYD) özellikle apoptoziste görev alan *death domain* (DD), *death effector domain* (DED) ve *caspase recruitment domain* (CARD) bölümlerine benzemektedir. AAA ile ilgili

mutasyonların çoğu B30.2 bölümünü etkilemektedir. Pirin parçası ‘*apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain*’ (ASC, apoptozis nokta benzeri protein) ile etkileşim halindedir. Pirin parçası ASC proteinin pyD bölümüne bağlanır. Böylece apoptozis tetiklenir ve NF-kappa B aktive olur. Apoptozis proteinlerinden Caspas 1 ve 5 aktive olur. Caspas 1’in aktive olması inflamasyonun en önemli sitokinlerinden olan IL-1 β ’nın aktivasyonunu ve böylece apoptozis yolunun aktif hale gelmesini sağlar. Sonuç olarak pirin proteininin ASC ile ilişkisi bozulur ve apoptozis olamaz ve inflamasyon baskılanamaz (şekil 1) (16).

Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada en sık M694V (%51,4) mutasyonu saptanmış olup M680I mutasyonu %14,4 ve V726A mutasyonu %8,6 sıklığında bildirilmiştir (3). M694V mutasyonu doğu Akdeniz’den ilk olarak İspanya ve oradan Sefardik Yahudilerinin göçü ile kuzey Afrika’ya yayılmıştır. Bu mutasyon Türkiye, Irak ve Ermenistan’a uzanır. V726A mutasyonu Askenazi Yahudileri ile yine bu ülkelere ve doğu Avrupa’ya yayılmıştır (17).

Şekil 1. Pirin inflamazom hipotezi



2.1.5. Ailesel Akdeniz Ateşi Kliniği

Ailesel Akdeniz ateşi, periton, plevra ve sinovyum gibi seröz zarların akut inflamasyonu, ateş yüksekliği ve genelde 12–72 saat içinde kendi kendini sınırlayan ataklarla seyreden bir hastalıktır (4). Ataklar arası süre düzensiz olup, atakların önceden kestirilmesi zordur. Hastalık ilk kez çocukluk veya genç erişkinlik çağlarında ortaya çıkar. Hastaların %75’inde yaşamın ilk 10 yılında ilk atak olur. İkinci dekatın sonuna kadar %90 hastada ataklar başlamış olur (4). Hastalığın 40 yaşından sonra başlaması çok nadirdir.

Ailesel Akdeniz ateşinde en sık görülen semptomlar peritonit, ateş, artrit, plörit, myalji, erizipel benzeri eritem olup Türk AAA grubu tarafından yapılan çalışmada peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6, erizipel benzeri eritem %20,9 sıklığında saptanmıştır (3). Hastalık başlangıç yaşı 18 yaştan küçük olan hastalarda artrit, artralji, myalji, erizipel benzeri eritem semptomlarından oluşan ataklar daha siktir (3).

Ailesel Akdeniz ateşinde cilt altı nodüller, ürtiker purpura, saçlı deride, alında, el-ayak tabanlarında ödem bildirilmiştir. Ailesel Akdeniz ateşi seyrinde vaskülit de olabilir. Hastaların %7’sinde Hönöch-Schönlein Purpurası (HSP) ve %1’inde Poliarterit Nodaza (PAN) görülebilir (18). Bu oran genel populusyona göre oldukça yüksektir. Patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immun kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır (19). Ailesel Akdeniz ateşli hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ortaya çıkmaya ve perirenal hematomla komplike olmaya meyillidir, myalji ve deri altı nodüller daha sık görülür. PAN’lı hastalar değerlendirilirken altta yatan bir AAA hastalığı olabileceği akla getirilmelidir.

Splenomegali sıklığı %40’tır. Amiloidoz gelişmiş ise splenomegali hemen daima vardır. Hepatomegali sıklığı %20, lenfadenopati (LAP) sıklığı ise %6’dır. LAP biyopsisi nonspesifik reaktif hiperplaziyi gösterir. Nadiren rekürren aseptik menenjit vakaları vardır (20). Orşit, çocuk ve prepubertal erkeklerde görülebilmekte hatta AAA’nın ilk bulgusu olabilmektedir. Tunika vajinalisin inflamasyonu sonucu gelişen skrotal ödem ve şişlik 12–24 saatte sekel bırakmaksızın kendiliğinden iyileşmekte, bazen komplikasyon olarak testis torsiyonu gelişebilmektedir (4).

Perikard tutulumu nadir olmasına karşın literatürde ekokardiografik olarak hastaların %27'sinde perikardial efüzyon bildirilmiştir. Ailesel Akdeniz ateşi seyrinde kısırlık ve gebelikte fetal kayıplar olabilir. Ailesel Akdeniz ateşi tanısı olup tedavi almayan hastaların %30'unda kısırlık bildirilmiştir. Kolşisin tedavisi altında bile gebelik sırasında ölü doğum riski %25 civarındadır (21).

2.1.6. Laboratuvar

Ailesel Akdeniz ateşi atakları sırasında nonspesifik bir akut faz yanıtı olur: eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum CRP, serum Amiloid A (SAA), fibrinojen, α_2 ve β globülin düzeyleri artar, lökositoz olur. Akut faz yanıtı amiloidoz gelişmiş hastalarda daha abartılıdır. Amiloidozun en erken bulgusu mikroalbuminüri ve proteinürüdür. AAA seyrinde mikroskopik hematüri ve atak sonrasında gaytada gizli kan saptanabilir (4).

Eklem sıvısının viskozitesi azalmıştır, mürün pıhtısı ise iyidir. Sinoviyal sıvı lökosit sayısı değişkendir. Bazen septik artriti düşündürecek kadar lökosit sayısı yüksek olup parçalı hâkimiyeti vardır. Kültürde üreme olmaz, sinoviyal biyopsi ise nonspesifiktir. Atak sırasında peritoneal veya plevral sıvı, fibrin, protein ve lökosit zengin steril bir eksuda niteliğindedir.

2.1.7. Tanı

Ailesel Akdeniz ateşi tanısı için kullanılacak spesifik bir test olmadığı için klinik tanı kuraldır. Uygun klinik bulgular uygun etnik gruptan olma, kolşisine yanıt ve başka bir nedene bağlı olmayan AA tipi amiloidoz, tanı için önemlidir. MEFV geni mutasyonu, sadece şüphelenilen hastalarda tanının desteklenmesi için kullanılır. Mutasyonların gösterilmesi AAA tanısını göstermez. Ailesel Akdeniz ateşi tanısı için kliniğin olması gerekir. Bununla birlikte kolşisin tedavisine cevap veren AAA hastalarından MEFV geni mutasyonları gösterilemeyenler de vardır (22).

Ailesel Akdeniz ateşi için ilk tanı kriterleri 1967'de Sohar ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Sonrasında Dilşen ve arkadaşları, Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen kriterler geliştirilmiştir. Tel-Hashomer kriterleri tablo 1'de gösterilmiştir (23). Yalçinkaya ve Özen'in AAA'da yeni tanı kriterlerinin gözden

geçirilmesi çalışması son dönemdeki en önemli tanısal çalışmadır. Bu çalışma Tel-Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısal yaklaşımda eksiklikleri nedeniyle yapılmış olup, hastaların klinik tanı almasını kolaylaştırmıştır (24) (tablo 2). Fransız AAA çalışma grubu Yalçinkaya ve arkadaşlarının önerdiği 2 kriter değil 3 kriter esas alındığında spesifitenin attığını göstermiştir.

Tablo 1. Tel-Hashomer kriterleri

Majör Kriterler	
Tipik atak	
1. Peritonit	
2. Plevrit (unilateral ve perikardit)	
3. Monoartrit (Kalça, diz, AB)	
4. Ateş	
Minör Kriterler	
Aşağıdaki 1-3' üncü kriterlerden bir veya fazlasının atipik atağı	
1. Karın ağrısı	
2. Göğüs ağrısı	
3. Eklem tutulumu	
4. Egzersiz sonrası bacak ağrısı	
5. Kolşisine yanıt olması	
Destek Kriterleri	
1. Ailede AAA öyküsü	
2. Uygun etnik gruptan olmak	
3. Şikâyetlerin başladığında 20 yaşında küçük olmak	
4. Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması	
5. Atakların kendiliğinden geçmesi	
6. Ataklar arasının semptomsuz olması	
7. Geçici inflamatuvar cevabın, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibrinojenden bir veya birkaçı ile gösterilmesi.	
8. Proteinüri veya hematürinin epizodik varlığı	
9. Sonuçsuz laparotomi girişimi veya beyaz apendiksin alınması	
10. Ebeveynlerin akraba olması	

Tanı için: 1'den fazla majör kriter, veya 2'den fazla minör kriter, veya 1 minör ve 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve ilk 5 destekleyici kriterden 4 veya fazlasının olması gerekir.

Tablo 2. Yalçinkaya ve Özen'in önerdiği AAA kriterleri

Kriter	Tanımlama
Ateş	Aksiler >38° C, 6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Karın ağrısı	6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Artrit	6-72 saat boyunca, ≥3 atak, oligoartrit
Ailede AAA öyküsü	

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Yüksek ateş ve karın ağrısı, akut apandisit başta olmak üzere tüm akut karın nedenleri ile karışabilir. Tekrarlayan karın ağrısı atakları, tekrarlayan pankreatit, porfiri ile karıştırılabilir. Plevral ataklar tekrarlayan pulmoner emboli, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar veya enfeksiyöz nedenlerle ayırıcı tanıya girer. Eklem bulgularının varlığında palindromik romatizma, septik artrit ve kristal artropatiler mutlaka dışlanmalıdır. Özellikle çocuklarda, juvenil idiopatik artrit, akut romatizmal ateş, SLE, PAN ve HSP düşünülmesi gereken hastalıklardır (25). Özellikle çocuklarda olmak üzere bazı hastalarda AAA yalnızca artrit atakları ile de presente olabilir. Beta hemolitik streptokok enfeksiyonunun sık görüldüğü Doğu Akdeniz ülkelerinde, AAA hastalarına yanlılıkla Akut Romatizmal Ateş (ARA) tanısı konulmaktadır (26). Önceden yanlış tanı alan hastaların çoğunda bu nedenle amiloidoz sıklığı yüksektir.

Hereditör periyodik ateş sendromları AAA dışında, Tümör Nekroz Faktör reseptör ile ilişkili Periyodik Sendromu (TRAPS), Hiperimmunoglobulin D Sendromu (HIDS), Muckle–Wells Sendromu (MWS), Ailesel Soğuk Ürtikeri (FCU), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Eklem Sendromu (CINCA) ve Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati (PFAPA) Sendromunu içerir. AAA'nın bu hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

2.2. GUT

2.2.1. Tanım

Gut artmış ürik asit konsantrasyonu ile birlikte monosodyum urat kristallerine karşı oluşan inflamatuvar yanıtın yol açtığı klinik bir sendromdur. Kristal formasyonu artmış serum ürik asit değerleri ile ilişkilidir ve hiperüriseminin bir sonucudur. Hiperürisemi serum ürik asit düzeyinin yetişkin erkeklerde 7 mg/dl, premenopozal kadınlarda ise 6 mg/dl'nin üzerinde olmasıdır (27). Her ne kadar gut için uzun süreli hiperürisemi gerekliyse de, hiperürisemili bireylerin çoğu yaşamları boyunca asemptomatik olarak kalmakta ve gut tablosuna yol açmamaktadır (28).

2.2.2. Tarihçe

Gut, klinik bir antite olarak tanımlanan en eski hastalıklardan biridir. Gut hastalığının tarihsel imgesini yiyeceklerle dolu bir masanın kenarında, bir ayağı tabure üzerinde, elinde bir bardak şarap olan bir erkek modeli oluşturur. Kralların hastalığı olarak bilinir. Eski Mısır dönemine ait iskeletlerde gut hastalığına ilişkin kanıtlar bulunmakla birlikte bilinen en eski kayıtlar Hipokrat'ın çalışmalarında bulunmuştur. Hipokrat tarafından erkek baskınlığı ve aşırı şarap tüketimi ile ilişkisi fark edilmiştir.

Milattan sonra 1.yüzyılda Seneca hastalığın ailesel özelliğinden bahsetmiştir. Tofüs ise ilk defa 3.yüzyılda Galen tarafından tanımlanmıştır. Yüzyıllar boyunca bilim adamları gut artritinin zenginlikle ilişkisini vurgulamışlardır. Gut Latince olarak damla anlamına gelmektedir. Bu isimlendirme ilk defa 13.yüzyılda kullanılmaya başlanmıştır. Akut gut atağının bilinen en erken ve en kesin tanımı 1683'te kendisi de bir gut hastası olan İngiliz hekim Sydenham tarafından yapılmıştır. Ürik asit ise 1776'da Scheek tarafından keşfedilmiştir. 19.yüzyıl başlarına kadar kronik gutun romatoid artrit ve diğer romatizmal hastalıklardan ayırımı tartışma konusu olmuştur. Londre Beavais ve Heberden gutun ayrı bir durum olduğunu tanımlamışlardır. Gutun klinik ayırımı ise Sir Alfred Garrod ve oğlu Sir Archibald tarafından yapılmıştır. 20. yüzyıl ortalarında aşırı ürat oluşum ve atılımındaki azalmanın hiperürisemi patogenezindeki rolü belirlenmiştir. 1961'de McCarty ve Hollander gut hastalarının sinovyal sıvılarındaki monosodyum ürat kristallerini keşfetmişler ve akut guttaki önemini doğrulamışlardır. 1967'de hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) eksikliği, 1972'de ise fosforibozil pirofosfat sentetaz (PRPPS) aktivite artışı saptanmış ve bunların ürat birikimine neden olduğu bulunmuştur.

Günümüzdeki gut ile ilişkili en önemli buluş ise böbrekte ürat taşınması ve dolaşımdaki ürat düzeyinin belirlenmesinin temelini oluşturan ve SLC22A12 tarafından kodlanan bir ürat taşıyıcısı olan URATE1 ve UAT1'in tanımlanmasıdır (28-30).

2.2.3. Epidemiyoloji

Gut gelişmiş ülkelerde ve özellikle erkeklerde en sık görülen inflamatuvar artritir. Gut hastalığı görülme olasılığı genç yaş grubu erkeklerde daha fazladır. Ancak kadınlarda 45 yaş civarında ürikozürik etkisi olan östrojen düzeylerinin azalması ile birlikte gut riski artmaya başlar. Her iki cinste gut insidansı 60 yaştan sonra hemen hemen eşit hale gelmektedir (31-33). Oysaki 65 yaş altı bireyler arasında erkeklerde kadınlardan 4 kat fazla bir prevalansa sahiptir. Tüm dünyada insidans ve prevalansı artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 75 yaş üzerindeki erkeklerde gut görülme oranı 1990'da %2.1 iken, 1999'da 4.1'dir. (34). Yaşam süresinde uzama, diyet ve yaşam biçimindeki değişiklikler, tıbbi bakımda iyileşme, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gibi komorbid durumların prevalansında artış hiperürisemi ve gut ilişkisini artırmaktadır (28). Ayrıca bu komorbid durumların tedavisinde sıklıkla reçete edilen diüretikler, böbrekten ürik asit reabsorbsiyonunu arttırarak hiperürisemiye yol açabilmektedir. Hiperürisemiye yol açabilecek ilaçlar arasında düşük doz aspirin, siklosporin, pirazinamid, etambutol ve niasin sayılabilir. Hiperürisemi ve gut organ transplantasyonlarından sonra sık olarak görülen komplikasyonlar arasındadır. Bu hastaların %50'inde hiperürisemi, %13'ünde yeni başlangıçlı gut atağı görülmektedir. Burada glomerül filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak ürik asit sekresyonunda düşme, tedavide kullanılan diüretik, siklosporin ve takrolimus gibi immünsüprese ilaçların hiperürisemi ve gut tablosuna yol açtığı öne sürülmektedir (35-37).

2.2.4. Etiyopatogenez

2.2.4.1. Ürat Fizyolojisi, Pürin Metabolizması ve Hiperürisemi

İnsanlarda pürin yıkımının son ürünü ürik asittir. Diğer memelilerde ürik asit ürikaz ile daha çözünür olan allantoina çevrilir. Ancak insanlarda ürikaz enzimi bulunmadığı için ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür. Pürin bileşikleri canlı hücreler için esansiyeldir. Dokuz atomlu bir pürin halkası ile primidin ve imidazol halkalarının füzyonu sonucunda oluşur. Pürin bazları olan adenin, guanin ve hipoksantin N-glikozid bağı ile pentoz (riboz) halkasına bağlanarak adenozin ve

guanozin nükleozidlerini oluşturur. Fosfat grubunun eklenmesi ile nükleozidlerin fosfat esterleri olan nükleotidler oluşur.

Pürin nükleotidlerinin hem yapım hem de yıkımı denge içerisinde. Pürin nükleotidlerinin sentezi biyokimyasal olarak '*de novo*' ve '*salvage*' mekanizmaları ile gerçekleştirilir. De novo sentez yolağında; pürin halkası küçük moleküllü prekürsörlerden sentezlenir. Salvage yolağı ise bir kurtarma mekanizmasıdır.

Pürin nükleotid ve nükleozidlerinin pürin bazlarına yıkımı sonucu ürat öncülleri olan hipoksantin ve guanin oluşur. Hipoksantin ve guanin, hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) enzimi aracılığıyla yürütülen kurtarma/salvage reaksiyonlarında fosforibozil prifosfat (PRPP) ile birlikte büyük ölçüde tekrar kullanılır. Guaninin geri kalanı deaminasyonla ksantine çevrilirken, hipoksantin ise oksidasyonla ksantine çevrilir. Daha sonra ksantinler tekrar oksidasyonla ürata dönüştürülür. Hipoksantini ksantine, ksantini ise ürik asite çeviren enzim ksantin oksidaz enzimidir.

Ürik asit pKa: 5.75 olan zayıf bir asittir. Fizyolojik pH'ta hücre dışı kompartmanda ürik asitin %98'i ürik asit (iyonize form) ve sodyumla birleşmiş olarak (monosodyum ürat, MSU) bulunur. Bu bileşik suda daha fazla eriyebilmekte ve ısı yükseldikçe eriyebilirliği artmaktadır. Eriyebilirlik sınırı aşıldığında MSU, dokularda ve eklem sıvılarında iğne ya da çubuk şekilli kristaller oluşturarak birirmektedir. MSU, renal tubul boyunca asidifiye olarak idrarda daha az çözünen ürik asit biçiminde atılmaktadır (27,38).

Ürat glomerüllerden nerede ise tamamen filtre olmakla birlikte, yetişkinlerde ortalama ürik asit klirensi kreatinin klirensinin yalnızca %7-12'si kadardır (28,38). Bu durum filtre edilmiş olan üratın yaklaşık %90'ının renal tübüler reabsorbsiyona uğradığını gösterir. Çalışmalar sonucunda ürik asitin renal düzenlenmesini açıklayan dört kompartman modeli öne sürülmüştür. Modelde glomerüler filtrasyona ek olarak proksimal tübülde ortaya çıkan üç süreç yer alır. Bunlar üratın reabsorbsiyonu, reabsorbe olmuş üratın sekresyonu ve sekresyon sonrası tekrar reabsorbsiyonu şeklinde sıralanırlar (39).

Son yıllarda üratın renal taşınmasında rol oynayan URAT1 ve UAT1 olarak adlandırılan bazı spesifik taşıyıcılar belirlenmiştir (40,41). URAT1, proksimal tübül epitel hücrelerinin apikal membranlarında bulunur. Bu protein, sodyum voltaj bağımlı olmayan değişimine aracılık etmekte ve ürat reabsorbsiyonunun en önemli belirleyicilerinden biri olarak rol oynamaktadır. URAT1'i kodlayan SLC22A12 geninde mutasyon saptanan bireylerde hipoürisemi ve hiperürükozüri saptanması (42) bu görüşü destekler ve normal bireylerde böbrekler tarafından serum ürik asit düzeylerinin nasıl ayarlandığı hakkında bilgi verir (42). UAT1 bir diğer ürik asit taşıyıcısıdır. URAT1'e göre dokularda daha yaygın dağılmıştır ve böbreklerde özellikle ürik asit sekresyonunda rolü olduğu bildirilmiştir. Hiperürisemi ile gut hastalığında bunlar ve başka taşıyıcıların rolleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir (38,43-47). Östrojenin URAT1 ekspresyonunu baskılama kapasitesi ürikozürük etkisinde önemli bir rol oynamaktadır. Hiperürisemi gelişimine sebep olan faktörler ne olursa olsun sonuçta iki mekanizma üzerinden etkili olurlar: böbrekten ürik asit atılımında azalma ve/veya ürik asit üretiminde artış. Hiperürisemi nedenleri tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hiperürisemi nedenleri ve sınıflaması

	Primer Nedenler	Sekonder Nedenler
Aşırı yapım	İdiyopatik HGPRT eksikliği PRPP sentetaz aktivitesinde artış	Hemolitik anemi Myeloproliferatif hastalıklar Lenfoproliferatif hastalıklar Psöriazis Paget hastalığı Egzersiz G6P eksikliği Glikojen depo hastalığı
Azalmış atılım	İdiyopatik	Renal yetmezlik Hipertansiyon Asidoz İlaç kullanımı Salisilat Diüretikler Alkol Siklosporin Levodopa Fenilbutazon Etambutol Pirazinamid Nikotinik asit Sarkoidoz Kurşun zehirlenmesi Beriliozis

2.2.4.2. İnflamasyon

MSU kristallerinin nötrofiller tarafından fagositozu akut gut atağında ana bir role sahiptir. Deneysel hayvan modelinde nötrofillerin vinblastin ile MSU kristal enjeksiyonundan önce tüketilmesi inflamasyonu engellemiştir (48). Bu gibi tedaviler diğer hücre tiplerini de etkilemektedir. Sinoviyal hücreler, monositler ve endotelial hücrelerin MSU'yu fagosite ettiği ve inflamasyon için çeşitli mediatörler saldığı gösterilmiştir (49-56). MSU kristallerinin sinoviyal duvar hücreleri tarafından fagositozu in vivo şekilde nötrofil göçüne neden olur (57,58).

MSU kristallerinin makrofajlar tarafından fagositozu ve bunu izleyen sitokin salınımı da kalıtsal immün sistemin hücre yüzey reseptörleri varlığını gerektirmektedir. Bazı faregil model sistemlerinde toll like reseptörlerin (TLR) varlığı, TLR-2 veya TLR-4, myeloid diferansiyasyon faktör 88 (MyD88) veya TLR-2 ve TLR-4 tarafından paylaşılan adaptör protein (CD14) in vitro ve in vivo proinflamatuvar sitokin üretimi ile ilişkili bulunmuştur (59,60). Ancak MSU kristalleri intraperitoneal enjekte edildiğı diğer faregil modelinde MyD88 sinyalleri kritik olarak önemli bulunsa da TLR'lerin inflamatuvar cevapta bir rolü olmadığı gösterilmiştir (61).

Monositler ve sinovisitler in vitro olarak MSU kristallerine cevap olarak interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktör (TNF) salar (62,63-65). Artmış IL-6, IL-8 ve TNF değerleri in vivo gut dokularında gösterilmiştir (63-65). Hayvan modellerinde MSU ile indüklenen inflamasyonun IL-8 veya TNF blokajı ile engellendiğı gösterilmiştir (66-67). MSU kristalleri, gen transkripsiyonu ve mRNA stabilizasyonunu ile sitokin ve kemokin üretimine neden olmaktadır (68).

Son dönem böbrek hastalığı (SDBY) olan hastaların monositlerinden MSU kristal ile indüklenen IL-1, IL-6 ve TNF salınımı azalmıştır (69). Bu sitokinler üretiminde azalma hem hemodiyaliz tedavisi alan hem de almayan SDBY'i hastalarında gösterilmiştir. Bu fenomen SDBY hastalarında ciddi hiperürisemiye rağmen neden nadiren gut kliniğı geliştirdikleri gözlemini kısmen açıklayabilir (69). Ancak azotemi ya da diyaliz tedavisinin MSU kristal nükleasyon ya da büyümesini etkileyip etkilemediğı bilinmemektedir.

Nötrofillerin göçü ve aktivasyonu lokal olarak üretilen sitokinlere bağlı gibi durmaktadır (70,71). IL-1 reseptörü olmayan sıçanlarda yabani tip hayvanlardaki kadar şiddetli inflamatuvar cevap oluşmamaktadır (61,72). Bu nedenle İnterlökin 1 olasılıkla patogeneizde önemli bir faktördür. Ayrıca IL-1 antagonistleri ile yapılan klinik deneyler de IL-1'in gut patogenezinde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir (73,74).

2.2.4.4. Spontan Rezolüsyon

Tedavi olmasa bile tipik bir akut gut birkaç hafta içerisinde rezolüsyona girer. İnflamatuvar durumu sınırlayan birkaç feedback mekanizması vardır, bunlar arasında inflamatuvar mediatörlerin inaktivasyonu, inflamatuvar hücrelerin ölümü, deaktivasyonu veya diferansiyasyonu ve transforming büyüme faktör beta (TGF- β), IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) ve peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR γ) gibi antiinflamatuvar mediatörlerin upregülasyonu söz konusudur (75-77).

MSU kristallerine monosit-makrofaj hücrelerinin farklı yanıtları erken ve geç inflamasyonda aydınlatıcıdır. Lökositler deneysel olarak indüklenen büllöz deri lezyonlarından 16 saat sonra predominant olarak proinflamatuvar sitokinler salgılamaktadır (örneğin TNF), lökositler travmadan 40 saat sonra antiinflamatuvar sitokin TGF beta salmaya başlamışlardır (75).

Ürat kristallerinin fagositler ürünleri ile (süperoksid de dahil) dissolüsyonu da inflamasyonu azaltabilmektedir (78). Ancak akut gut atağının rezolüsyonu kristaller hala varken de olabilir. Kristallerin fiziksel özellikleri inflamasyon ile değişebilir. Gerçekten de nötrofil ürünleri MSU kristallerinden IgG'yi uzaklaştırarak daha az inflamatuvar hale getirmektedir (79). Daha önemli olarak, artan antiinflamatuvar ApoB'ler MSU kristallerine daha fazla oranlarda bağlanmaktadır (80).

2.2.4.5. Tofüs

Tofüsler, granümatöz inflamasyon ile çevrelenmiş MSU kristal depolarıdır. En sık eklem, kemik, kıkırdak ve deride bulunurlar ancak nadir olarak parenkimal organlarda da görülebilirler. Tofüse doku reaksiyonu genellikle kronik inflamatuvar tiptedir, hem kalıtsal immünite hem de adaptif immünite katılır. Akut inflamasyon

kliniği özellikle tofüste görülebilse de tofüse eşlik eden ödem genellikle kristalin kendi kitlesine bağlıdır.

12 gut hastasından alınan cerrahi tofus materyali sayısal immunohistokimyasal olarak analiz edilmiştir (81). Tofüsün koronal zonlarında (çevreleyen fibrovasküler zonlara nazaran) daha fazla CD68+ mononükleer makrofaj, multinükleer CD68+ hücreler ve plazma hücreleri vardır, buna karşılık daha az nötrofil görülmüştür. CD20+ B hücreleri az sayıda olsa da fibrovasküler zonda bulunmuştur, hem mast hücreleri hem de T hücreleri ortalama sayılarda her iki alanda da görülmüştür. Belirtmek gerekir ki IL-1 beta sıkça CD68+ hücrelerde korona kısmında görülmüştür ve IL-1 beta eksprese eden sayıca mononükleer hücreler antiinflamatuvar TGF-beta1 eksprese edenler ile ilişkili bulunmuştur.

Bu bulgular ile tofüsün urat kristal depolarına karşı kompleks ancak organize bir kronik inflamatuvar cevap olduğu, hem kalıtsal immunité hem de adaptif immunitenin katılımcı olduğu görülmektedir. Hem pro hem de antiinflamatuvar faktörlerin bu lezyonlarda ekspresyonu ile tofus inflamasyonu ve rezolüyonu döngüdedir.

Görünür ya da palpabl tofus genellikle tekrarlayan akut gut atakları olan hastalarda bildirilmiştir. Ancak sinoviyumun akut gut hastalarında mikroskopik değerlendirilmesi ile mikro-tofüsü saran ince bir fibrosit tabakası görülebilir (82). Henüz ispatlanmamış olsa da akut gut atağının başlaması MSU kristallerinin mikro-tofüsten sinoviyal sıvıya salınması ile ya da dokuda başlayabilmektedir. Dokudan başlama mekanizması semptom başlamasından hemen sonra alınan eklem sıvısında kristal olmaması ile desteklenmektedir, ancak daha sonraki günlerde aspirasyon materyalinde florid pozitif bulunmaktadır (83). Post travmatik akut gut bu mekanizmaya dahil olabilir.

Tofüsteki MSU kristalleri IgG ve diğer proteinler ile ilişkilidir (53). Biyolojileri olasılıkla komplekstir (84,85). Tofüsün özellikli de kemik, kıkırdak ve yumuşak dokularda erozyona neden olmasının arkasındaki patoloji anlaşılmış değildir.

2.2.5. Klinik

Gut hastalığının doğal seyri tipik olarak dört dönemde incelenir: asemptomatik hiperürisemi, akut gut atağı, akut gut atakları arasındaki asemptomatik intervaller ve kronik gut artriti (27,28,86).

Serum ürik asit seviyesi yüksek olduğu halde guta ait bulguların, tofus veya ürik asit taşlarının henüz ortaya çıkmadığı döneme asemptomatik hiperürisemi denir. Farklı popülasyonlarda hiperürisemi tanımına ve popülasyona bağlı olarak hiperüriseminin prevalansı değişmektedir. İngilizlerde hiperürisemi sıklığı erkeklerde %4, premenopozal kadınlarda %0.4, postmenopozal kadınlarda %2'dir. Ortalama kan ürik asit düzeyleri toplumlar arasında farklılık göstermektedir ve Polinezyalı'larda yüksektir (87). Birkaç dekattan beri nerede ise tüm etnik gruplarda hiperüriseminin cinsiyet, obezite ve alkol kullanımı ile ilişkisi araştırılmış ve anlamlı ilişki saptanmıştır (88). Bu dönem yaşam boyunca bir sorun olmadan devam edebilir. Ancak serum ürik asit konsantrasyonu 6.8 mg/dl üzerine çıktığında ürik asit birikmeye başlar. Serum ürik asit konsantrasyonunun yükselmesi ile akut guta olan eğilim artar. Böbrek taşı oluşma riski yine serum ürik asit değerinin yükselmesi ve günlük ürik asit atılımının fazlalaşması ile artar. Hiperüriseminin tek başına kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olması ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır (89,90). İskemik kalp hastalığı ve hiperürisemi arasındaki ilişkinin obezite ve hipertansiyon nedeniyle olduğu düşünülmektedir (89,91,92). Ayrıca kalp hastalığında aspirin ve diüretik reçetelenmesi ile de hiperürisemi riski artmaktadır.

Asemptomatik hiperüriseminin ilaçla tedavi edilmesinin faydası yoktur. Ancak diyet, kilo verilmesi ve alkolün yasaklanması ürik asit düzeylerinin düşürülmesinde olumlu olacaktır. İlk gut atağı ya da nefrolitiazis oluşumu ile bu dönem sonlanmaktadır. Ancak sadece bunlar gut tanısı için yeterli değildir. Gut tanısı urat kristallerinin depolandığı ve artrit bulgularının geliştiği durumlarda konmalıdır (86).

Çoğunlukla gut, akut monoartrit şeklinde prezente olur. Hastalığın alt ekstremitelere eklemlerine eğilimi vardır ve genellikle birinci metatarsofalangeal eklemden (podagra) başlar, bu da hastalığın ayırıcı özelliği olarak kabul edilir. Hastalık olgularının yarısında diğer eklemlerden başlar. En sık tarsal ve subtalar eklem,

ayak bileği, diz, el bileği, metakarpopalangeal veya interfalangeal eklemlerde görülür. Aşıl tendonu ve olecranon bursa tutulumları da sıktır. Hastaların %10'unda oligoartiküler tutulum olabilir. Postmenopozal kadınlarda poliartriküler tutulum nadir değildir. Gut ataklarıyla seyreden bir hastalıktır. Gut atakları arasında uzun interkrik dönemler olur ve bu dönemlerde hastalar asemptomatiktir. Hastalık ilerledikçe gut atakları daha sık görülmeye başlar, diğer eklemler de etkilenecek poliartriküler hale gelebilir, dahası palpabl tofus de görülebilir. Daha nadir olarak persistan oligoartrit veya poliartrit şeklinde görülebilir. Bu nedenle romatoid atrit, spondiloartropati gibi kronik inflamatuvar eklem hastalıkları ile karıştırılabilir. Gut için sık görülmeyen eklem tutulumları arasında kalça ve akromioklaviküler eklem tutulumu sayılabilir. Ancak gut hemen her eklemi tutabilir. Aksiyel iskelette gut çok nadir de olsa görülebilir.

Gut inflamasyonu şiddetli ve çok ağrılıdır. Hastalığın bir özelliği olarak maksimum inflamasyona birkaç saat içerisinde ulaşılır ancak gut artriti ağrısız da olabilir. Periferik eklem ya da bursa tutulumunda eritem sıktır. Şiddetli inflamasyonun şiddeti ve deriye yakınlığı ile yakından ilişkilidir. Eritematöz deri birkaç gün sonra deskuame olabilir. Şiddetli inflamasyona bağlı olarak lokal ödem ve eritem sık görülür. Büyük eklemler tutulduğunda ya da poliartriküler olduğunda guta ateş eşlik edebilir ve septik bir süreç başlayabilir. Gut inflamasyonu aynı zamanda daha az akut olabilir ve düşük grade kronik artrit de oluşabilir. Diüretik kullanan daha yaşlı hastalarda gut orta dereceli inflamasyona neden olarak Heberden ve Bouchard nodüllerini taklit edebilir. Prostetik eklemlerde de gut bildirilmiştir.

Tofüs palpabl olan ve eklemlere yakın bulunan nodüllerdir. Klinik olarak tanınabilir tofus gutun ilk klinik özelliği olsa da uzun süreli tanı almamış veya yetersiz tedavi edilmiş gutta da görülebilmektedir. Toföz gut, gutun farklı bir formu değildir, sadece gecikmiş tanı ya da yetersiz tedaviyi düşündürmektedir. Dolu tofus eklem deformasyonuna neden olabilir. Aynı zamanda subkutanöz doku, deri ve helix dış kenarında bulunmaları da karakteristiktir. Ayrıca tofusler eklem hareketini kısıtlayabilir. İntraosseöz tofus varlığında radyolojik erozyonlar gutun bir özelliğidir. Tofüs çok farklı vücut bölgelerinde olabilir, bu şekilde bir bütün olarak değerlendirme yapılmadığında değişik klinik problemleri düşündürtebilir. Tofüsün

bir iğne ile aspirasyonunda kar beyazı tebeşirimsi madde çıkar, bu da nodül doğası açısından yönlendiricidir ancak polarize mikroskop ile kristallerin kesin tanımlanması gerekmektedir.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Etik kurulun 23.03.2012 tarih ve 2012TPF041 nolu dosya onayı sonrasında, Nisan 2012 ve Temmuz 2013 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda gut hastalığı tanısı ile izlenmekte olan 98 hasta değerlendirildi ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 71 hasta çalışmaya alındı. Dâhil edilme kriterleri şu şekilde belirlendi

1. American College of Rheumatology (ACR) Gut Tanı Kriterleri'ne göre gut tanısı almış olmak
2. Gut hastalığı tanı anında bilinen kronik böbrek yetmezliği öyküsünün olmaması
3. AAA kliniği açısından şüpheli öykü ve fizik muayene bulgusunun olmaması
4. Ailede AAA öyküsü olmaması
5. Takip ve tedaviye uyumlu olması
6. En az iki yıldır gut tanısı ile takip ediliyor olması
7. Çalışmaya katılmaya gönüllü olması

Hipotezimizi test edebilmek amacıyla çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan gönüllü 71 (14 kadın, 57 erkek) gut hastası ve kontrol grubu olarak yaş-cinsiyet eşleştirmeli sağlıklı 50 (10 kadın, 40 erkek) gönüllü alındı. Tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirildi. Yapılacak genetik inceleme ve çalışmanın gerekliliği anlatıldı. Her iki grubun da gönüllü olur formunu onaylamasından sonra 10 cc EDTA'lı vakumlu tüpe venöz kanları alındı. Kanlar -20°C'de saklandı. Hastaların klinik bulguları ve laboratuvar verileri standart bir form kullanılarak kaydedildi. Atak dönemi dışındaki laboratuvar verileri alındı.

Hastalar düzenli olarak kolşisin 0,5 mg 3x1 ve ürikoliz 300 mg 1x1 tedavisi alıyordu.

3.2. MOLEKÜLER ANALİZ

DNA Ekstraksiyonu:

Hasta ve kontrollere ait genomik DNA'lar periferik kandan DNA Ekstraksiyon Kiti kullanılarak izole edildi.

MEFV Geni 2. Ekson PCR Protokolü

Başlangıç Denatürasyonu:	95°C	3 dk.	
Denatürasyon	95°C	30 sn.	} 30 cycle
Annealing	60°C	30 sn.	
Extension	72°C	30 sn.	
Final Extension	72°C	7 dk.	

MEFV Geni 10. Ekson PCR Protokolü:

Başlangıç Denatürasyonu:	95°C	3 dk.	
Denatürasyon	95°C	30 sn.	} 30 cycle
Annealing	60°C	30 sn.	
Extension	72°C	30 sn.	
Final Extension	72°C	7 dk.	

PCR Sonrası Pürifikasyon:

PCR reaksiyonundan sonra elde edilen PCR ürünlerinin kit yardımı ile pürifikasyonları yapıldı.

Cycle Sequencing Reaksiyonu:

Thermal Cycle Programı

96°C	20sn	}	30 cycle
50°C	20sn		
60°C	4 dak.		

Dizi Analizi Cihazına Örneklerin Yüklenmesi:

Cycle sequencing reaksiyonundan çıkan ürünler, alkol çöktürme işlemi uygulandıktan sonra, formamide kullanılarak cihaza yüklendi ve yürütülme işlemleri yapıldı.

MEVF Geni 2. ve 10. Ekzonların Değerlendirilmesi:

Dizi analizinde yürütülen örnekler, cihazın kendi programı ile analiz edildi. Analiz sırasında özellikle 2. ekzonda: E148Q ve R202Q tanımlı mutasyonları ile, 10. ekzonda: M680I, I692del, M694V, M694I, K965R, V726A, A744S ve R761H tanımlı mutasyonları incelendi.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 20 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Çalışmanın güven aralığı %95 olarak tespit edildi. Gruplar arası anlamlılıklar nitel veriler için Ki-Kare testi, nicel veriler için Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Nicel veriler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda gut tanısı ile izlenmekte olan 71 hasta dahil edildi. Gut hastalığı tanı anında kronik böbrek yetmezliği tanısı olan ve gut medikal tedavisine uyumsuz olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tarama aşamasında hastaların tamamı AAA kliniği açısından sorgulandı. Şüpheli AAA klinik öyküsü olan hastalar ve/veya ailede AAA öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların 14'ü (%19.8) kadın, 57'si (%81.3) erkekti. Yaş ortalaması 61.73±11.73 yıl idi. Kontrol grubunun 10'u (%20) kadın, 40'ı (%80) erkekti. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet açısından benzerdi ($p>0.05$). Vücut kitle indeksi açısından değerlendirildiğinde hastaların 8'i (%11.3) normal kilolu, 42'si (%59.2) fazla kilolu, 21'i (%29.6) obezdi. İlk atak yaşı ortalama 53.93±12.65 yıl idi. İlk iki atak arası süre (ikinci atağa kadar geçen süre) ise 8.55±6.22 ay idi (tablo 4).

Tablo 4. Hasta grubunun (n=71) özellikleri

Parametre	Ortalama ± standart sapma
Yaş, yıl	61.73±11.734
Boy, cm	168.07±6.413
Kilo, kg	78.27±11.66
BMI	28.9±3.66
Sistolik KB, mmHg	122.89±11.85
Diyastolik KB, mmHg	74.3±10
İlk atak yaşı	53.93±12.65
İlk iki atak arası süre, ay	8.55±6.22

Hastalar eşlik eden obezite, diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, iskemik kalp hastalığı gibi komorbid durumlar ve ilaç kullanımı (aspirin, diüretik), travma, cerrahi, aile öyküsü gibi tetikleyici faktörler açısından değerlendirildi (tablo 5).

Tablo 5. Hasta grubunda (n=71) tetikleyici olabilecek risk faktörleri ve eşlik eden komorbid durumlar

Obezite n, (%)	24 (33.8)
Diyabetes mellitus n, (%)	13 (18.3)
Hipertrigliseridemi n, (%)	24 (33.8)
Hipertansiyon n, (%)	30 (42.3)
Koroner arter hastalığı n, (%)	15 (21.1)
Renal taş n, (%)	11 (15.5)
Gut aile öyküsü n, (%)	11 (15.5)
Aspirin kullanımı n, (%)	17 (23.9)
Diüretik kullanımı n, (%)	14 (19.6)
Tofüs n, (%)	7 (9.9)

İlk atak yeri 57 (%80.3) hastada metatarsafalangeal (MTF) eklem, 7 (%9.9) hastada ayak bilek, 4 (%5.6) hastada diz, 2 (%2.8) hastada dirsek ve 1 (%1.4) hastada el bilek ekleminde idi (tablo 6).

Tablo 6. İlk atak yeri

MTF n, (%)	57 (80.3)
Ayak Bilek n, (%)	7 (9.9)
Diz n, (%)	4 (5.6)
Dirsek n, (%)	2 (2.8)
El bilek n, (%)	1 (1.4)

MEFV mutasyon varlığının gut klinik bulguları üzerine etkisini net değerlendirebilmek amacıyla tedaviye kısmi veya tam uyumsuz hastalar çalışmaya dahil edilmedi. etkin doz medikal tedavi altında iken yıllık atak sayısı 31 (%43.7) hastada ≤ 1 kez, 27 (%38) hastada 2 kez, 13 (%18.3) hastada ise ≥ 3 kez idi. Hastaların gut tanısı öncesinde asemptomatik hiperürisemi varlığının olup olmadığı çeşitli faktörler (hastanın öncesine ait tahlil sonucu olmaması, dış merkezde tanı almış olması vb.) nedeniyle değerlendirilemedi. Hastaların cinsiyetleri de göz önüne alınarak tedavi altındaki serum ürik asit düzeyleri değerlendirildi. Kadınlarda serum ürik asit değerinin 6 mg/dl, erkeklerde ise 7 mg/dl üzerinde olması hiperürisemi olarak tanımlandı. Hastaların 37'inde (%52,1) kan ürik asit (cinsiyete göre

tanımlanmış) düzeyi yüksekti. Hastaların tam kan sayımı ve biyokimyasal değerleri tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların (n=71) laboratuvar değerleri

Parametre	Ortalama±Standart Sapma
WBC, K/uL	7.715±2.286
PLT, K/uL	249.370±79.358
Hb, g/dl	14.03±1.59
Hct, %	42.53±4.42
ESR, mm/h	17.9±10.67
CRP, mg/dl	0.35±0.25
TSH, uIU/mL	2.18±1.01
Ca, mg/dl	9.54±0.434
ÜA, mg/dl	7.04±2
BUN, mg/dl	19.79±13.61
KREAT, mg/dl	0.79±0.33
AKŞ, mg/dl	97.76±20.64
T.KOL, mg/dl	193.76±51,8
HDL, mg/dl	46.79±16.76
LDL, mg/dl	112.15±44.74
TG, mg/dl	175.56±93
T.PROT, g/dl	6.97±0.38
ALB, g/dl	4.47±0.33
AST, UI/L	24.59±8.13
ALT, UI/L	27.01±15.23

Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan izole edilen genomik DNA kullanılarak MEFV geni 2. ve 10. Eksonun dizilenmesi sonucunda hastaların 24’ünde (%33.8), kontrol grubunun ise 13’ünde (%26) MEFV mutasyonu saptandı. Mutasyon dağılımı sağlıklı kontroller ile karşılaştırmalı olarak tablo 8’de gösterilmiştir. Hasta grubunda MEFV mutasyon taşıma sıklığı kontrol grubuna göre daha fazla (%33,8’e karşılık %26) saptanmış olmakla birlikte aradaki fark istatistiki anlamlılık sınırına ulaşmadı ($p=0.473$). Her bir mutasyon tek tek değerlendirildiğinde de istatistiksel anlamlı farklılık gösteren mutasyon saptanmadı ($p>0.05$). Toplumda ve AAA hastalarında sık görülen ve klinik belirti verme oranı daha yüksek (daha penetran) olan M694V,

M680I (G/C) ve V726A mutasyonlarının sıklıkları karşılaştırıldığında hastaların 6'ında (%8,5), kontrol grubunun 2'inde (%4) bu mutasyonlardan biri vardı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.468$).

Tablo 8. Hasta (n=71) ve kontrol grubunda (n=50) MEFV mutasyon dağılımı

Mutasyon	Hasta n, (%)	Kontrol n, (%)	p
R202Q\K965R	0	1 (2)	0.413
E148Q\K965R	0	1 (2)	0.413
M680I\-	4 (5.6)	1 (2)	0.403
M694V\-	1 (1.4)	0	1.000
K965R\-	5 (7)	4 (8)	1.000
V726A\-	1 (1.4)	1 (2)	1.000
E148Q\-	3 (4.2)	1 (2)	0.642
R202Q\R202Q	2 (2.8)	0	0.511
R202Q\-	8 (11.3)	4 (8)	0.759
Toplam	24 (33.8)	13 (26)	0.964

MEFV mutasyon sıklığının hasta grubunda cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde kadınların 6'ında (%57.14), erkeklerin 18'inde (%31.57) MEFV mutasyon varlığı saptandı. Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı ($p=0.533$). MEFV mutasyonu olan ve olmayan hasta grubunun çeşitli özellikleri ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında mutasyon saptanan hasta grubunda ilk iki atak arası sürenin daha kısa olduğu ($p=0.014$, tablo 9), trombosit sayısının ise daha yüksek olduğu ($p=0.026$, tablo 10) görüldü. MEFV mutasyonu olan hasta grubunda tofusü olan hasta sayısı (%8.5'e karşılık %1.4) daha fazla saptandı (tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunda mutasyon varlığına göre çeşitli özelliklerin ve eşlik eden komorbid durumların karşılaştırılması

Parametre	Mutasyon yok n=47	Mutasyon var n=24	p
Cinsiyet, K/E	8/39	6/18	0.553
Boy, cm	167.96±5.65	168.29±7.82	0.837
Kilo, kg	78.96±11.15	76.92±12.73	0.489
VKİ	29.15±3.5	28.42±3.98	0.493
Sistolik kan basıncı, mmHg	123.3±12.69	122±10.2	0.730
Diastolik kan basıncı, mmHg	74.15±9.79	74.58±10.62	0.830
İlk atak yaşı	55.21±12.9	51.42±12.02	0.235
İlk iki atak arası süre, ay	9.7±6.43	6.29±5.196	0.014
Obezite n, (%)	17 (23.9)	7 (9.9)	0.376
DM n, (%)	7 (9.9)	6 (8.5)	0.606
HL n, (%)	14 (19.7)	10 (14.1)	0.427
HT n, (%)	19 (26.8)	11 (15.5)	0.663
KAH n, (%)	12 (16.9)	3 (4.2)	0.238
Renal taş n, (%)	6 (8.5)	5 (7)	0.490
Cerrahi n, (%)	4 (5.6)	3 (4.2)	0.739
Gut aile öykü n, (%)	7 (9,9)	4 (5,6)	1.000
Diüretik kullanımı n, (%)	11 (15,5)	3 (4,2)	0.355
Aspirin kullanımı n, (%)	13 (18,3)	4 (5,6)	0.386
Tofüs varlığı n, (%)	1 (1,4)	6 (8,5)	0.005
ÜA yüksekliği n, (%)	26 (36,6)	11 (15,5)	0.465
İlk iki atak arası süre, ay	6.29±5.196	9.7±6.43	0.014

Tablo 10. Hasta grubunda mutasyon varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Mutasyon Yok	Mutasyon Var	p
WBC	7400±2129	8310±2507	0.118
PLT	234510±64.58	278460±97420	0.026
Hb	14.10±1.52	13.89±1.73	0.599
Hct	42.77±4.29	42.09±4.7	0.522
ESR	16.81±10.98	20.04±9.91	0.230
TSH	2.2±0.79	2.16±1.36	0.872
Ca	9.5±0.434	9.61±0.43	0.326
ÜA	7.2±2.02	6.72±1.97	0.347
BUN	19.57±13.02	20.2±14.97	0.674
KREAT	0.75±0.37	0.68±0.42	0.496
AKŞ	96.68±17.37	99.88±26.19	0.922
T.KOL	192.34±47.47	196.5±60.38	0.749
HDL	46.11±14.57	47.99±20.69	0.658
LDL	113.04±37.87	110.42±56.74	0.817
TG	173.28±89.84	180±100.9	0.846
T.PROT	7.02±0.404	6.88±0.336	0.153
ALB	4.52±0.332	4.38±0.336	0.090
AST	23.87±6.08	26±11.15	0.301
ALT	26.45±14.34	28.13±17.1	0.664

Mutasyon saptanan ve mutasyon saptanmayan hasta grubu yıllık atak sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$, tablo 11). Bu farklılığın hangisinden kaynaklandığını anlamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda mutasyon olmayan hasta grubunda yıllık atak sayısının ≤ 1 , mutasyon olan grupta ise ≥ 3 olma sıklığının artmış olduğu görüldü (tablo 11).

Tablo 11. MEFV gen mutasyon varlığına göre yıllık atak sayısı

	0 ve 1 atak	2 atak	3 ve daha fazla atak	p
Mutasyon yok	28	16	3	<0.001
Mutasyon var	3	11	10	

5. TARTIŞMA

Gut artmış ürik asit konsantrasyonu ile birlikte monosodyum urat kristallerine karşı oluşan inflamatuvar yanıtın yol açtığı klinik bir sendromdur. Çoğunlukla gut, akut monoartrit şeklinde prezente olur. Hastalığın alt ekstremit eklemlerine eğilimi vardır ve sıklıkla birinci metatarsofalangeal eklemd e başlar. Gut ataklarla seyreden bir hastalıktır. Gut atakları arasında uzun interkritik dönemler olur ve bu dönemlerde hastalar asemptomatiktir.

Gut erkeklerde daha sık görülür ve yaşla birlikte sıklığı artar (93). Bununla birlikte 60 yaş üstü kadınlarda gut insidansı erkeklere eşdeğer olabilir (94). Bizim çalışmamızda da erkek hasta sayısı fazlaydı ve kadın hastaların tamamı postmenopozal dönemde gut tanısı almıştı. Postmenopozal dönemde, özellikle ilerleyen yaşla birlikte kadınlarda da gut görülme sıklığı artar. Bu nedenle kadın gut hastaları eşlik eden komorbid hastalıklar açısından daha yüksek prevalansa sahip olma eğilimindedir. Amerika'da yapılmış toplum temelli yeni bir çalışmada kadın gut hastalarının erkeklerden daha yaşlı olduğu ve erkeklere göre kadın gut hastalarında eşlik eden komorbid hastalıkların daha fazla olduğu bildirilmiştir (94). Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada ise kadın hastalarda diyabet ve diüretik kullanımı daha yaygın olarak bildirilmiştir (95). Bizim hasta grubumuzda eşlik eden komorbid hastalıklar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadın ve erkek hasta grubunda farklılık saptamadık. Ancak eşlik eden bu komorbid durumlardan biri olan obezite istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte anlamlılık sınırına yakın olarak ($p=0.058$) kadınlarda daha fazlaydı. İki küçük çalışmada ise kadın hastalarda klinik takipte poliartiküler hastalık ve tofus varlığı olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (96,97). Ancak biz hastalarımızı ilk tanı anındaki eklem tutulumuna göre değerlendirdik. Hastalığın seyri boyunca eklem tutulumu hakkında değerlendirme yapmamış olmamız nedeniyle bu konuda bilgi sahibi değiliz. Ancak tofusü olan 7 hastamız cinsiyet açısından değerlendirildiğinde farklılık olmadığı görüldü ($p=1.000$). Kadın ve erkeklerde hipertansiyon ve diüretik kullanımı gibi risk faktörlerinin varlığının farklı olduğu bildirilmektedir (94). Hastalarımızı kadın ve erkek cinsiyete göre değerlendirdiğimizde hem eşlik eden komorbid hastalıklar hem de aspirin, diüretik gibi riskli ilaç kullanımı açısından farklılık saptamadık ($p>0.05$).

Tüm hastalarda diüretik kullanım oranı önceki çalışmalar ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda (%19,6) daha düşük olduğu görüldü. Ancak bizim verilerimiz ilk gut atak öncesi diüretik kullanımını değil tanı sonrası dönemde halen diüretik kullanıp kullanmadığına dair verilerdir. Gut tanısı konulan her hastada değiştirilebilir risk faktörleri (diyet, kilo, alkol, ilaç gibi) gözden geçirilmeli ve mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Özellikle tiyazid grubu diüretik kullanımının kan ürik asit konsantrasyonunu arttırdığı bilinen bir gerçektir. Eşlik eden iskemik kalp hastalığı gibi ek risk faktörleri nedeniyle diüretik kullanımını gerektiren durumlar dışında hipertansiyonu olan hastalarımıza mümkünse diüretiksiz antihipertansif tedavi vermekteyiz. Bizim hasta grubumuzda diüretik kullanım oranının düşük olması verilerimizin tanı sonrası veriler olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hastalarımıza eşlik eden komorbid durumlar azalan sıklıkla hipertansiyon (%42,3), obezite (%33,8), hipertrigliseridemi (%33,8), koroner arter hastalığı (%21,1) ve diyabet (%18,3)'ti. Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada eşlik eden komorbid durumların bölgesel farklılıklar gösterdiği belirtilmiştir (95). Bunun yaşam tarzı ve bölgesel beslenme farklılıklarından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (95). Bu bilgi de göz önüne alınarak verilerimiz bu çalışmadaki Ege bölgesi verileri ile karşılaştırıldığında benzerlik göstermektedir. Yine bu çalışmadaki verilere benzer şekilde hastalarımızda en yaygın eşlik eden komorbid durum hipertansiyondu (%42,3).

Gut uzun dönem ailesel hastalık olarak kabul edilmiştir. Ancak gutta genetik etkiler çoğunlukla multigenetiktir. Yapılan çalışmalarda hastaların %10-80'inde pozitif aile öyküsü raporlanmıştır (98,45). Önceki çalışmalardaki bu geniş oran (dağılım) muhtemelen popülasyon temelli çalışmalardaki farklılığı yansıtmaktadır. Hastalarımızın %15.5'inde gut aile öyküsü vardı. Bu daha önce Türkiye'den bildirilen tek veri olan %12,2 ile benzerdir (95). Gut atakları ile ilişkili faktörleri belirlemek için yapılan çeşitli toplum tabanlı çalışmalarda kronik hiperürisemi gut gelişimi için en önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve gut atak sıklığı ile serum ürik asit seviyeleri arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (93). Belirttiğimiz gibi biz çalışmamızda ilk gut atağı öncesinde hastaların asemptomatik hiperürisemilerinin

olup olmadığı hakkında kesin bilgiye sahip değiliz. Ancak tedavi altında iken hiperürisemisi olan hastalar normal ürik asit düzeyine sahip hastalar ile karşılaştırıldığında ilk atak yaşı ($p=0.329$), ilk iki atak arası süre ($p=0.972$) ve atak sıklığı ($p=0.557$) açısından farklılık saptamadık. Yine bu hasta grubunda MEFV mutasyon sıklığı değerlendirildiğinde hiperürisemi grubunda artmış bir sıklık saptamadık ($p=0.613$). Bu grupta her bir MEFV mutasyonu tek tek değerlendirildiğinde de anlamlı farklılık gösteren mutasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA); periton, plevra ve sinovyum gibi seröz zarların akut inflamasyonu, ateş yüksekliği ve genellikle 12-72 saat içinde kendi kendini sınırlayan ataklarla seyreden bir hastalıktır (4). Ataklar arası süre düzensiz olup, atakların önceden kestirilmesi zordur.

AAA'da en sık rastlanan atak tipi karın ağrısıdır. Artrit ise ikinci sıklıkta görülen atak tipi olup bazı olgularda özellikle de çocuklarda eklem yakınmaları yıllarca hastalığın tek bulgusu olabilir (4). AAA'da %5 oranında kronik gidişli eklem tutulumu da görülebilmekle birlikte eklem tutulumu çoğunlukla akut veya subakut formda kısa süreli artritir. AAA artritinin 3 karakteristik özelliği vardır:

1. İlk 24 saatte genellikle artrite ateş eşlik eder
2. Çoğunlukla ayak bileği, diz ve kalça gibi alt ekstremitenin büyük eklemlerinden birini etkiler
3. Bulgular ve şikâyetler sıklıkla 24-48 saat içinde zirveye ulaşır sonra hızla düzelir ve iz bırakmazlar

Tutulan eklem oldukça ağrılı ve kısıtlıdır. Ataklar genelde 3-5 gün içinde geriler. Ancak bazen 1-4 hafta kadar sürebilir. Hastaların %3-46'ında genellikle diz ve ayak bileği arasındaki deri bölgesinde lokalize bazen de ayak sırtı üzerinde erizipel benzeri bir kızarıklık olur ve AAA için oldukça tipiktir (3).

Gut inflamasyonu şiddetli ve çok ağrılıdır. Hastalığın bir özelliği olarak maksimum inflamasyona birkaç saat içerisinde ulaşılır. Periferik eklem ya da bursa tutulumunda eritem sıklıdır. Eritemin şiddeti inflamasyonun şiddeti ve deriye yakınlığı

ile yakından ilişkilidir. Eritematöz deri birkaç gün sonra deskuame olabilir. Şiddetli inflamasyona bağlı olarak lokal ödem ve eritem sık görülür. Bu özellikleri nedeniyle AAA ve gut kliniği birbirine benzemektedir. Her ikisinde de artrit kliniği ön plandadır ve ataklar halinde seyreder. Atakların olmadığı dönemlerde hastalar asemptomatiktir. Klinik aniden başlar ve herhangi bir şey yapılmasa da günler içinde hastalık kendini sınırlar. Her ikisinde de atak dönemlerinde akut faz proteinlerinde belirgin artış görülür.

Her iki hastalıkta da nötrofillerin göçü ve aktivasyonu lokal üretilen sitokinlere bağlı gibi durmaktadır (70,71). Gut patogenezinin yönelik yapılan deneysel çalışmalarda IL-1 reseptörü olmayan sıçanlarda yabani tip hayvanlardaki kadar şiddetli inflamatuvar yanıt oluşmamaktadır (61,72). Bu nedenle her iki hastalığın etiopatogenezinde IL-1'in önemli faktör olduğu düşünülmektedir. Ayrıca IL-1 antagonistleri ile yapılan klinik çalışmalar her iki hastalığın patogenezinde de IL-1'in önemli rolü olduğunu desteklemektedir (73,74). IL-1 β 'nin ana fonksiyonlarından biri özellikle kan monositlerinde pirojenik sitokin olmasıdır. IL-1 β sentez ve salınımı çok sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (99). İmmün sistem çeşitli mekanizmalar ile bu kontrolü yapmaktadır. Çeşitli proteinlerin (özellikle de CARD içeren proteinler ve pirin) IL-1 β üretimini kaspaz-1 aracılı etkilediği düşünülmektedir (100-102).

Ateş, anemi ve artmış akut faz proteinleri ile karakterize hastalıkların pek çoğu artmış IL-1 β üretimi ve biyoaktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (103). Dahası bu gruptaki hastalıklar kriyopirinopatide gösterildiği gibi birkaç Nod like reseptörler (NLR), sinyal yollarında anomali taşımaktadır. Nod like reseptörler, hücre içerisinde bulunmakta olup, NOS ve NALP (NACHT:NTPaz ailesi, NAIP [*neuronal apoptosis inhibitor protein*]-CIITA [*major histocompatibility complex (MHC) class II transactivator*]-HET-E [*incompatibility locus protein from Podospora anserine*]-TP1 [*telomerase-associated protein*] domain, leucine-rich repeat protein [LRR] domain and pyrin domain [PYD]) olmak üzere başlıca 2 alt gruba ayrılırlar (104). NOD ailesinin 5 üyesi (NOD1-5) bulunmakta iken, NALP ailesinin 14 üyesi (NALP1-14) bulunmaktadır. IPAF (IL-1 β -converting enzyme protease activating factor), NAIP ve CIITA NLR'lerin diğer önemli üyeleridir.

İnflamazom, NLR'lerden birinin (NALP1, NALP3, IPAF, NAIP) ligandı ile uyarılması neticesinde oluşan bir komplekstir (104,105). Yapısında NLR dışında adaptör protein (*apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain* [CARD]: ASC) ve inflamatuvar kaspaz (kaspaz-1, 4, 5) bulunur. Adaptör protein ASC, PYD ve CARD olmak üzere 2 kısımdan oluşur. İnflamazom kompleksleri yapılarında bulunan NLR'ye göre adlandırılır. Bu bağlamda insanlarda 3 farklı kompleks tanımlanmıştır: NALP1, NALP3 ve IPAF. NALP1 ile kaspaz-1 ve kaspaz 5 aktive olurken, NALP3 ve IPAF ile kaspaz-1 aktive olmaktadır. Bunların hücrel dağılımları farklıdır. Granülositler, T hücreleri, B hücreleri ve dentritik hücrelerde NALP1 ve NALP3; akciğer, mide ve bağırsak epitelinde NALP1; orofarinks, özofagus ve ektoserviks epitelinde NALP3 ifade edildiği gösterilmiştir (99,104).

Bugüne kadar üzerinde en çok araştırma yapılmış olan inflamazom kompleksi NALP3 inflamazom kompleksidir. Çalışmalar TLR ve NALP3 inflamazom kompleksinin işbirliği içerisinde çalışarak IL-1 β ve IL-18 üretimi sağladıklarını göstermiştir (106).

NALP3 proteini (*cryopyrin*) kodlanan gende (NALP3\CIA1 [*cold-induced autoinflammatory syndrome*]) mutasyon olması kriyopirinopati veya CAPS (*cryopyrin associated periodic syndromes*) olarak adlandırılan ve çok nadir görülen bir grup otoinflamatuvar hastalığa (FCAS, MWS ve NOMID\CINCA) neden olmaktadır (107). Otozomal dominant kalıtılan NALP3 mutasyonu ile inflamazom kompleksinin aktivasyonu ve IL-1 β üretilmesinde artış meydana gelir (108).

NALP3 inflamazom kompleksinin aktivasyonunda düzenleyici rol oynayan moleküller de bulunmaktadır. Bunlardan MEFV geni tarafından kodlanan pyrin (marenostrin), NALP3 ve ASC proteinleri ile etkileşime girebilen bir proteindir (109). Bu molekülün PYD kısmı ile ASC proteinin PYD kısmının etkileşimi, kaspaz-1 aktivasyonunu engelleyerek IL-1 β üretiminde negatif düzenleyici rol oynar (110). MEFV genindeki mutasyon pyrin proteininin yapısını ve dolayısı ile fonksiyonunu bozduğundan, NALP3 inflamazom kompleksinin aktivitesini arttırarak anormal IL-1 β üretilmesine neden olur. NALP3 inflamazom kompleksinin aktivasyonunda düzenleyici rolü olan diğer bir protein ise PSTPIP1 (*proline serine threonine*

phosphase-interacting protein 1) olup, aynı adlı gen tarafından kodlanmaktadır (111). Otozomal dominant kalıtılan PSTPIP1 mutasyonu ise PFAPA sendromuna neden olmaktadır.

IL-1 β 'nin doğal antagonisti olan IL-1Ra'nın eksikliğine yol açan mutasyonlarda DIRA (*deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist*) olarak adlandırılan otoinflamatuvar hastalık meydana gelmektedir (112). Otozomal resesif kalıtılan bu mutasyonlar IL-1Ra geninde meydana gelir ve IL-1 β etkisinin artmasına neden olur.

Yapılan çalışmalar, MSU ve kalsiyum pirofosfat dihidrat kristallerinin dokuda birikmesi ile karakterize gut ve yalancı gut hastalıklarında bu maddelerin hücre içine girerek NALP3 inflamazom kompleksinin aktivasyonuna neden olduğu ve buna bağlı olarak inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir (104,113).

İnflamazomlar ve IL-1 β otoinflamatuvar bozuklukların patogenezinde yer almaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarla pirin, kriyopirin, ASC'nin hücre iskeleti, inflamasyon ve apoptozusun içinde yer aldığı bir sinyal ağı içerisinde önemli rollere sahip oldukları ortaya çıkmıştır (114). Bu sinyal ağında meydana gelen bozukluklar ile inflamatuvar sendromlar ortaya çıkmaktadır.

ASC, inflamazom denilen makromoleküler komplekslerde toplanır. İnflamazomlar iki molekül pro-kaspaz-1'i (IL-1 β dönüştürücü enzim) bir araya getirerek otokatalizine ve ardından kaspaz-1'in aktif katalitik bölgelerinin salıverilmesine yol açarlar. Ardından kaspaz-1, IL-1 β 'nin aktifleşmesini sağlar.

MEFV pyrin adı verilen 781 aminoasitlik bir proteini kodlar ve esas olarak myeloid/monositik hücrelerde yapılır. Pyrin pirojenik bir sitokin olan IL-1 β yapımını, NF-kB aktivasyonunu ve apoptozisini regüle eder. MEFV geni 10 ekzondan oluşmuş olup mutasyonların çoğu ekson 10'da yer alır. Mutasyonların çoğu missense mutasyon diye bilinen nokta mutasyonu şeklinde olup tek nükleotid değişimleri ile karakterizedir. Günümüzde otoinflamatuvar hastalıklarda rolü olan mutasyonlar için bir online veri tabanı olan Infevers'da MEFV geninde AAA ile ilişkisi olduğu düşünülen 200'den fazla varyasyon (mutasyon ve polimorfizm)

tanımlanmıştır (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers>). En sık rastlanan mutasyonlar sırasıyla M694V, M694I, M680I, V726A ve E148Q olarak bildirilmiştir (115,116). AAA etiolojisinde önemli rolü olan MEFV gen mutasyonlarının sayısı ve çeşidi toplumlar arası farklılık gösterir (3,117). Türk AAA olguları ile yapılan çalışmalarda M694V sıklığı %15,6-67,2, M680I % 1,5-19,8, E148Q %3,2-30,8 ve V726A %1,5-14 arasında bildirilmiştir (118,119). Bu mutasyonlar ile klinik bulgular arasında ilişkiye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda ağır klinik tablo, hastalığın erken yaşta ortaya çıkması, eklem tutulumu ve erizipel benzeri cilt lezyonlarının daha belirgin olması, atakların kontrolü için daha yüksek kolşisin dozlarına ihtiyaç duyulması ve amiloidoz gelişimi M694V homozigotluğu ile yakından ilgili bulunmuştur.

MEFV mutasyonlarının, AAA kliniğinden bağımsız olarak, artmış IL-1 β aktivasyonu ve inflamasyona yol açarak diğer inflamatuvar hastalıkların fenotipini etkileyebileceği daha önceden bildirilmiştir (120). Kalyoncu ve arkadaşları AAA hastası olmayan, sağlıklı bireylerde MEFV gen mutasyonu için heterozigot taşıyıcı olmanın inflamasyonun sıklığında şiddetinde artışa ve bu süreçte sağlık durumunda değişikliklere neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (121). Yine sepsis tanılı hastalar ile yapılan bir çalışmada mutasyon taşıyan hastaların, mutasyon taşımayan hastalara oranla inflamatuvar bulgular ve kötü hastalık seyri ile ilişki göstermişler ve bu farklılığın pirin fonksiyonuna bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (122). Ancak toplumda yaklaşık %20 gibi sık oranda görülen heterozigot MEFV mutasyon taşıyıcılığının gut hastalığı ile ilişkisi çalışılmamıştır.

Çeşitli hastalıkların MEFV mutasyonu ile ilişkisine yönelik yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda hem hasta hem de sağlıklı kontrol grubunda E148Q mutasyonunun sık saptandığı rapor edilmiştir. Bu nedenle E148Q mutasyonunun AAA kliniğine katkısının önemini açıklamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada E148Q mutasyonunun ılımlı bir mutasyon olduğu (123) bununla uyumlu olarak da sağlıklı kimselerde de homozigot mutasyon olarak bulunduğu bildirilmiştir (117). Bu nedenle bazı araştırmacılar hastalığın ortaya çıkması için E148Q ile birlikte farklı mutasyonların da olması gerektiğini (124) savunurken, bazı araştırmacılar ise bu mutasyonun AAA'nın patofizyolojisinde rol oynadığını

savunmaktadır (125). AAA'nın ülkemizde taşıyıcılık oranı farklı çalışmalarda %15-34 arasında rapor edilmiştir (2,115,126-128). Biz de benzer şekilde sağlıklı kontrol grubunda %26 oranında MEFV mutasyon varlığı saptadık.

Biz bu çalışmamızda genel toplumda ve AAA hastalarında en sık görüldüğü bildirilen mutasyonları çalıştık. Bunlar: 2. ekzonda bulunan R202Q, E148Q ve 10.ekzonda bulunan R761H, A744S, V726A, K965R, M694I, M694V, I692del, M680I mutasyonları. Hasta grubunda 24 (%33,8) hastada, kontrol grubunda 13 (%26) hastada bu mutasyonlardan birini saptadık. M694V mutasyonu sağlıklı kontrol grubunda hiç saptanmazken hasta grubunda sadece bir hastada vardı. 2 hastada R202Q homozigot mutasyonu varken kontrol grubunda yoktu. Hasta grubunda hiç birleşik mutasyon saptanmazken kontrol grubunda 1 (%2) kişide R202Q/K695R, 1 (%2) kişide E148Q/K965R mutasyonu saptandı. Gut hastalarında mutasyon sıklığı oran olarak sağlıklı kontrol grubunda daha sık saptanmış olmakla birlikte (%33,8'e karşılık %26) aradaki fark istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmıyordu (p=468). Ancak MEFV mutasyonuna sahip olan gut hastalarında MEFV mutasyonu taşımayan gut hastaları ile karşılaştırıldığında trombosit sayısı, ilk iki atak arası süre, yıllık atak sayısında istatistiksel anlamlı farklılık saptadık. Trombosit sayısı normal değer aralığında olmakla birlikte MEFV mutasyonu taşıyan hastalarda daha yüksekti. AAA hastalarında atak dönemlerinde belirgin akut faz yanıtı görülmektedir. Atak olmayan dönemlerde hastalar asemptomatik olmakla birlikte yapılmış bazı çalışmalarda ataksız dönem AAA hastalarında ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında akut faz proteinlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (129-131). AAA atak sırasında artmış olan akut faz reaktanlarının buz dağıнын görünen kısmı olduğu, atak olmayan dönemde bile subklinik inflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir (132). Bu nedenle MEFV mutasyonu olan hastalarda mutasyonu olmayan gut hastalarına göre trombosit sayılarında istatistiksel anlamlı artış saptanmış olması bahsedilen subklinik inflamasyonla ilişkili olabilir.

Daha önceki çalışmalarda E148Q mutasyonu düşük penetransı olan bir mutasyon ya da polimorfizm olarak değerlendirildiğinden, sadece klinik belirti verme oranı daha yüksek (daha penetran) olan M694V, M680I, V726A mutasyonlarının sıklıkları karşılaştırıldığında hasta grubunda 6 (%8,5), kontrol

grubunda 2 (%4) kişide bu mutasyonlardan biri saptandı. Hasta grubunda bu mutasyonlar iki katı artmış sıklıkta gözükmekte iken aradaki fark istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmıyordu ($p=0.468$). Bu hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

İlk iki atak arası süre MEFV mutasyonuna sahip hasta grubunda daha kısa, yıllık atak sayısı ise daha fazlaydı. Monosodyum urat kristallerinin inflamazomu aktive ederek prokaspazı kaspaza dönüştürdüğü ve kaspazın da inaktif IL-1 β 'yı aktifleştirerek inflamazomu başlattığı düşünülmektedir. Hastalarımızda sağlıklı kontrol grubuna göre artmış MEFV mutasyon sıklığı saptanmamış olmakla birlikte atak sayı ve sıklığı mutasyona sahip hastalarda artmıştı. Daha önce bu konuda yapılmış çalışma olmaması nedeniyle verilerimizi karşılaştıramıyoruz. Ancak görünen o ki MEFV mutasyonu guta yatkınlık ile ilişkili olmamakla birlikte gut hastalarında inflamasyonun başlaması ve devam etmesinde kolaylaştırıcı bir faktör olarak rol oynamaktadır. Bu verilerin öncü veriler olarak kabul edilerek MEFV mutasyon varlığının gut kliniğine etkisini aydınlatmak amacıyla daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. SONUÇLAR

Gut hastalarında MEFV gen mutasyonu sıklığının ve klinik bulgularla ilişkisinin araştırıldığı bu tez çalışmasında şu sonuçlar elde edilmiştir:

1) Gut hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre MEFV mutasyon taşıma sıklığı artmış (%33,8'e karşılık %26) saptanmış olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlılık taşııyordu ($p=0.473$).

2) Her bir mutasyonun sıklığı tek tek değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık gösteren mutasyon saptanmadı ($p>0.05$).

3) Sadece daha penetran olan M694V, M680I ve V726A mutasyonlarının sıklığı karşılaştırıldığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.468$).

4) MEFV mutasyonu olan ve olmayan hastalar yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçlar açısından benzerdi ($p>0.05$).

5) MEFV mutasyonu olan ve olmayan hastaların trombosit sayısı dışında laboratuvar verileri benzerdi. Trombosit sayısı normal değer aralığında olmakla birlikte MEFV mutasyonu saptanan hasta grubunda mutasyon saptanmayan hasta grubuna göre daha yüksekti ($p=0.026$).

6) MEFV mutasyonu olan hasta grubunda tofüsü olan hasta sayısı (%8,5'e karşılık %1,4) daha fazla saptandı ($p=0.005$).

7) MEFV mutasyonu olan hasta grubunda ilk iki atak arası süre (ikinci atağa kadar geçen süre) daha uzundu ($p=0.014$).

8) MEFV mutasyonu olan hasta grubunda yıllık atak sayısı MEFV mutasyonu olmayan hastalara göre daha fazla idi ($p<0.001$).

KAYNAKLAR

1. Celkan T, Celik M, Kasapcopur O, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Ped Hematol Oncol* 2005;22:657-665.
2. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-5.
3. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
4. Cobankara V, Balkarli A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2011;4:86-98.
5. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;69:453-462.
6. Özdoğan A ve arkadaşları. Zara Ailesel Akdeniz Ateşi Çalışma grubu. Sivas' ın Zara ilçesinde AAA prevalansı en az %0.88 dir, MEVF gen mutasyonu taşıyıcılığı oranı %44'dür. XI. Ulusal Romatoloji Kongresi 13-17 Ekim 2010 Antalya.
7. Cobankara V, Fidan G, Türk T, et al. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:27-30.
8. Baykal Y, Sağlam K, Yilmaz MI, et al. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol* 2003;22:99-101.
9. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986;163:1433-50.
10. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, et al. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1999;26:983-1986.
11. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely the cause familial Mediteranean fever. *Cell* 1997;90:797-807.
12. The French Consortium. A candidate gene for FMF. *Nature Genet* 1997;17:25-31.
13. Yu J-W, Wu J, Zhong Z, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kB, via ASC oligomerization. *Cell Death and Differentiation* 2006;13:236-249.
14. Centola M, Wood G, Frucht DM. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000;95:3223-31.
15. Kastner DL. FMF: The genetics of inflammation. *Hosp Prac* 1998;33:131-46.

16. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L, Pettersson T. The genetic background of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and other systemic autoinflammatory disorders. *Scand J Rheumatol* 2004;33:133-9.
17. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: Genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:586–599.
18. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, et al. Vasculitis In FMF. *J Rheumatol* 1997;24:323-327.
19. Flatau E, Kohn D, Schiller D et al. Schönlein-Henoch syndrome in patients with FMF. *Arthritis Rheum* 1982;25:42-47.
20. Gealia A, Zamir S Neurological manifestations in familial Mediterranean fever *Ped Neurol* 1993;9:301-302.
21. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy: Two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:245-246.
22. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006;26:489-496.
23. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. 1997. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40(10),1879-1885.
24. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB et al. A new of criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009;48:395-398.
25. Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever-a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:199-213.
26. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:473-483.
27. Terkeltaub R. Crystal deposition diseases. In: Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*. Philadelphia: Saunders El-sevier 2008;2069-78.
28. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-28.
29. Poor G, Mituszavo M. History, classification and epidemiology of crystal-related arthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al (eds). *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, 2008;1805-12.
30. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther* 2006;8(suppl 1):S1.
31. Dirken-Heukensfeldt KJ, Teunissen T, van de lisdonk E et al. ‘Clinical features of women with gout arthritis’ a systematic review. *Clin Rheumatol* 2010;29:575-82.
32. Weaver AL. Epidemiology of gout. *Cleve Clin J Med* 2008;75(suppl 5):S9-12.
33. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267-72.

34. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004;31:1582-87.
35. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006;8(suppl 1):S2.
36. Aldelrahman M, Rafi A, Ghacha R et al. Hyperuricemia and gout in renal transplant recipients. *Ren Fail* 2002;24:361-7.
37. Baroletti S, Bencivenga GA, Gabardi S. Treating gout in kidney transplant recipients. *Prog Transplant* 2004;14:143-7.
38. McLean L, Becker MA. The pathogenesis of gout. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al (eds). *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, 2008:1813-27.
39. Roch-Ramel F, Diezi J. Renal transport of organic ions and uric acid. In: Schrier RW, Gottschalk CE, eds. *Diseases of the kidney*, 6th edn. Boston: Little, Brown, 1996:231-249.
40. Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, Rappoport JZ et al. Functional reconstitution, membrane targeting, genomic structure, and chromosomal localization of a human urate transporter. *J Clin Invest* 2001;107:1103-1115.
41. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua C et al. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417:447-452.
42. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:164-173.
43. Vitart V, Rudan I, Hayward C et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 2008;40:437-42.
44. Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther* 2006;8(suppl 1):S4.
45. Choi HK, Zhu Y, Mount DB. Genetics of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:144-51.
46. Preitner F, Bonny O, Laverriere A et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:15501-06.
47. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* 2008;83:744-51.
48. Phelps P, McCarty DJ Jr. Crystal-induced inflammation in canine joints. II. Importance of polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med* 1966;124:115.
49. Tak HK, Cooper SM, Wilcox WR. Studies on the nucleation of monosodium urate at 37 degrees. *Arthritis Rheum* 1980;23:574.

50. McGill NW, Dieppe PA. The role of serum and synovial fluid components in the promotion of urate crystal formation. *J Rheumatol* 1991;18:1042.
51. Hasselbacher P. Binding of IgG and complement protein by monosodium urate monohydrate and other crystals. *J Lab Clin Med* 1979;94:532.
52. Kam M, Perl-Treves D, Caspi D, Addadi L. Antibodies against crystals. *FASEB J* 1992;6:2608.
53. Hasselbacher P, Schumacher HR. Immunoglobulin in tophi and on the surface of monosodium urate crystals. *Arthritis Rheum* 1978;21:353.
54. Cherian PV, Schumacher HR Jr. Immunochemical and ultrastructural characterization of serum proteins associated with monosodium urate crystals (MSU) in synovial fluid cells from patients with gout. *Ultrastruct Pathol* 1986; 10:209.
55. Fiddis RW, Vlachos N, Calvert PD. Studies of urate crystallisation in relation to gout. *Ann Rheum Dis* 1983;42 Suppl 1:12.
56. Wigley FM, Fine IT, Newcombe DS. The role of the human synovial fibroblast in monosodium urate crystal-induced synovitis. *J Rheumatol* 1983;10:602.
57. Schumacher HR, Phelps P, Agudelo CA. Urate crystal induced inflammation in dog joints: sequence of synovial changes. *J Rheumatol* 1974;1:102.
58. Gordon TP, Kowanko IC, James M, Roberts-Thomson PJ. Monosodium urate crystal-induced prostaglandin synthesis in the rat subcutaneous air pouch. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3:291.
59. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2936.
60. Scott P, Ma H, Viriyakosol S, et al. Engagement of CD14 mediates the inflammatory potential of monosodium urate crystals. *J Immunol* 2006; 177:6370.
61. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest* 2006;116:2262.
62. Malawista SE, Duff GW, Atkins E, et al. Crystal-induced endogenous pyrogen production. A further look at gouty inflammation. *Arthritis Rheum* 1985; 28:1039.
63. Guerne PA, Terkeltaub R, Zuraw B, Lotz M. Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes. *Arthritis Rheum* 1989;32:1443.
64. Terkeltaub R, Zachariae C, Santoro D, et al. Monocyte-derived neutrophil chemotactic factor/interleukin-8 is a potential mediator of crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 1991;34:894.

65. di Giovine FS, Malawista SE, Thornton E, Duff GW. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest* 1991;87:1375.
66. Terkeltaub R, Baird S, Sears P, et al. The murine homolog of the interleukin-8 receptor CXCR-2 is essential for the occurrence of neutrophilic inflammation in the air pouch model of acute urate crystal-induced gouty synovitis. *Arthritis Rheum* 1998;41:900.
67. Chapman PT, Yarwood H, Harrison AA, et al. Endothelial activation in monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation: in vitro and in vivo studies on the roles of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1. *Arthritis Rheum* 1997;40:955.
68. Jaramillo M, Godbout M, Naccache PH, Olivier M. Signaling events involved in macrophage chemokine expression in response to monosodium urate crystals. *J Biol Chem* 2004;279:52797.
69. Schreiner O, Wandel E, Himmelsbach F, et al. Reduced secretion of proinflammatory cytokines of monosodium urate crystal-stimulated monocytes in chronic renal failure: an explanation for infrequent gout episodes in chronic renal failure patients? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:644.
70. Roberge CJ, de Médicis R, Dayer JM, et al. Crystal-induced neutrophil activation. V. Differential production of biologically active IL-1 and IL-1 receptor antagonist. *J Immunol* 1994;152:5485.
71. Burt HM, Jackson JK. The priming action of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on neutrophils activated by inflammatory microcrystals. *Clin Exp Immunol* 1997;108:432.
72. Torres R, Macdonald L, Croll SD, et al. Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1602.
73. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:28.
74. Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, et al. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1613.
75. Yagnik DR, Evans BJ, Florey O, et al. Macrophage release of transforming growth factor beta1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2004;50:2273.
76. Akahoshi T, Namai R, Murakami Y, et al. Rapid induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human monocytes by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthritis Rheum* 2003;48:231.
77. Terkeltaub RA. What stops a gouty attack? *J Rheumatol* 1992;19:8.

78. Marcolongo R, Calabria AA, Lalumera M, et al. The "switch-off" mechanism of spontaneous resolution of acute gout attack. *J Rheumatol* 1988;15:101.
79. Rosen MS, Baker DG, Schumacher HR Jr, Cherian PV. Products of polymorphonuclear cell injury inhibit IgG enhancement of monosodium urate-induced superoxide production. *Arthritis Rheum* 1986;29:1473.
80. Ortiz-Bravo E, Sieck MS, Schumacher HR Jr. Changes in the proteins coating monosodium urate crystals during active and subsiding inflammation. Immunogold studies of synovial fluid from patients with gout and of fluid obtained using the rat subcutaneous air pouch model. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1274.
81. Dalbeth N, Pool B, Gamble G, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: A quantitative analysis. (abstract number 1947). Presented at the American College of Rheumatology Annual Scientific Sessions, October 20, 2009.
82. Agudelo CA, Schumacher HR. The synovitis of acute gouty arthritis. A light and electron microscopic study. *Hum Pathol* 1973;4:265.
83. Schumacher HR, Jimenez SA, Gibson T, et al. Acute gouty arthritis without urate crystals identified on initial examination of synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1975;18:603.
84. Stanković A, Front P, Barbara A, Mitrović DR. Tophus-derived monosodium urate monohydrate crystals are biologically much more active than synthetic counterpart. *Rheumatol Int* 1991;10:221.
85. Nagase M, Baker DG, Schumacher HR Jr. Immunoglobulin G coating on crystals and ceramics enhances polymorphonuclear cell superoxide production: correlation with immunoglobulin G adsorbed. *J Rheumatol* 1989;16:971.
86. Mandell BF. Clinical manifestations of hyperuricemia and gout. *Cleve Clin J Med* 2008;75(suppl 5):S5-8.
87. Gibson T, Waterworth R, Hatfield P, et al. Hyperuricaemia, gout and kidney function in New Zealand Maori men. *Br J Rheumatol* 1984;23:276-282.
88. Munan L, Kelly A, Petitclerc C. Population serum urate levels and their correlates. The Sherbrooke regional study. *Am J Epidemiol* 1976;103:369-382.
89. Baker JF, Krishnan E, Chen L, et al. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments and where do they leave us? *Am J Med* 2005;118:816-826.
90. Myers AR, Epstein FH, Dodge HJ, Mikkelsen WM. The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. *Am J Med* 1968;45:520-528.
91. Klein BE, Cornoni JC, et al. Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 1973;132:401-410.
92. Liu KC, Tsao HM, Chen CH, Chou P. Hypertension was the major risk factor leading to development of cardiovascular disease among men with hyperuricemia *J Rheumatol* 2004;31:1152-1158.

93. Annemans L, Spaepan E, Gaskin M, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-966.
94. Harrold LR, Yood RA, Mikuls TR, et al. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1368-1372.
95. Ozturk MA, Kaya A, Senel S, et al. Demographic and clinical features of gout patients in Turkey: a multicenter study. *Rheumatol Int* 2013;33:847-852.
96. Meyers OL, Monteagudo FS. A comparison of gout in men and women. A 10-year experience. *S Afr Med J* 1986;70:721-723.
97. Souza AWS, Fernandes V, Ferrari AJL. Female gout: clinical and laboratory features. *J Rheumatol* 2005;32:2186-2188.
98. McLean L, Becker MA (2011). Etiology and pathogenesis of gout. In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman HH (eds) *Rheumatology*, 5th edn. Philadelphia, Mosby Elsevier, pp 1841-1857.
99. Kummer JA, Broekhuizen R, Everett H, et al. Inflammasome components NALP 1 and 3 show distinct but separate expression profiles in human tissues suggesting a site-specific role in the inflammatory response. *J Histochem Cytochem* 2007;55(5):443-52.
100. Katayama T, Tachinami K, Ishiguro M, et al. The relation between Behçet's disease and interleukin-1 beta production. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1994;98(2):197-201.
101. Pay S, Erdem H, Pekel A, et al. Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behçet's disease. Does interleukin-1beta play a major role in Behçet's synovitis? *Rheumatol Int* 2006;26(7):608-13.
102. Song Q, Lu JZ, Li J. Effect of tripterygium glycosides on serum interleukin-1beta, interleukin-2, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in patients with Behçet's disease. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2010;30(6):598-600.
103. Coskun M, Bacanli A, Sallakci N, et al. Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Exp Dermatol* 2005;14(2):124-9.
104. Sidiropoulos PI, Goulielmos G, Voloudakis GK, et al. Inflammasomes and rheumatic diseases: evolving concepts. *Ann Rheum Dis* 2008;67(10):1382-9.
105. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002;10(2):417-26.
106. van de Veerdonk FL, Netea MG, Dinarello CA, Joosten LA. Inflammasome activation and IL-1 β and IL-18 processing during infection. *Trends Immunol* 2011;32:110-6.

107. Dowds TA, Masumoto J, Zhu L, et al. Cryopyrin-induced interleukin 1beta secretion in monocytic cells: enhanced activity of disease-associated mutants and requirement for ASC. *J Biol Chem* 2004;279(21):21924-8.
108. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN, et al. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2445-52.
109. Mathews RJ, Sprakes MB, McDermott MF. NOD-like receptors and inflammation. *Arthritis Res Ther* 2008;10(6):228.
110. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(5):586-99.
111. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11(8):961-9.
112. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360(23):2426-37.
113. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006;3(8):e297.
114. Leigh D Church, Graham P Cook, Michael F McDermott. Primer: inflammasomes and interleukin 1 β in inflammatory disorders. *Nature* 2008;4(1):34-42.
115. Olgun A, Akman S, Kurt I, et al. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25(4):255-9.
116. Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clin Chem* 2003;49(11):1781-2.
117. Stoffman N, Magal N, Shohat T, et al. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet* 2000;8(4):307-10.
118. Etem E. Familial Mediterranean Fever: A Retrospective Clinical and Molecular Study in the East of Anatolia Region of Turkey. *The Open Rheumatology Journal* 2010;4:1-6.
119. Papadopoulos V. MEFV heterogeneity in Turkish Familial Mediterranean Fever patients. *Mol Biol Rep* 2010;37(1):355-8.
120. McDermott MF. A common pathway in periodic fever syndromes. *Trends Immunol* 2004;25:457-60.
121. Kalyoncu M, Celiker Acar B, Cakar N, et al. Are carriers for MEFV mutations 'healthy' ? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:120-2.
122. Koc B, Oktenli C, Bulucu F, et al. The rate of pyrin mutations in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome and sepsis: a pilot study. *J Rheumatol* 2007;34:2070-5.

123. Bernot A, C da Silva C, Petit JL, et al. Nonfounder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever. *Hum Mol Genet* 1998;8:1317-25.
124. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and co localizes with actin filaments. *Blood* 2001;98(3): 851-9.
125. Ozen S, Besbas N, Bakkaloglu A, Yilmaz E. Pyrin Q148 mutation and familial Mediterranean fever. *QJM* 2002;95(5): 332-3.
126. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mutat* 2000;15(1):118-9.
127. Ozen S. Vasculopathy, Behcet's syndrome, and familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(5):393-8.
128. Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N, et al. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med* 2000; 93(10): 681-4.
129. Tunca M, Kirkali G, Soytürk, et al. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet (Research letters)* 1999;353(9162):1415
130. Drenth PH, Poland D, Livneh A, van Dijk W. Acute and chronic inflammation in FMF attacks and evidence for acute phase reaction in MEFV heterozygotes(abstract) *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:B-2.
131. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazıcı H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61:79-81.
132. Lauchmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006 Jun;45(6):746-50.