

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE İZLENEN OLGULARIN ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF UPPER GASTROINTESTINAL SYSTEM SYMPTOMS OF THE FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER DIAGNOSED PATIENTS

Gizem SARI¹ Nafiye URGANCI² Gül ÖÇELİK³ Merve USTA²

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, İstanbul

²Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

³Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul

Anahtar Sözcükler: Ailesel Akdeniz Ateşi, MEFV, endoskopi, karın ağrısı

Keywords: Familial Mediterranean Fever, MEFV, endoscopy, abdominal pain

Yazının alınma tarihi: 02.10.2020

Kabul tarihi: 19.02.2021

Online basım: 24.06.2021

ÖZ

Giriş: Çeşitli gastrointestinal sistem yakınmaları ile başvuran ailesel akdeniz ateşi tanılı hastaların üst gastrointestinal sistem bulgularının değerlendirilmesi ve sonuçların, kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2012-2016 yılları arasında çocuk gastroenteroloji polikliniğimize çeşitli gastrointestinal sistem yakınmaları ile yönlendirilen, ailesel akdeniz ateşi tanısı ile takipli 85 olgu ve polikliniğimize kronik karın ağrısı yakınması ile başvuran 85 kontrol grubu olmak üzere toplam 170 olgu dahil edildi. Ailesel akdeniz ateşi tanılı hastaların atak durumu, laboratuvar sonuçları incelenerek dışlandı. Hastalar, üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları, histopatolojik inceleme sonuçları ve ailesel akdeniz ateşi gen analiz sonuçları açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunda anormal endoskopik bulgular, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Grupların histopatolojik bulgularında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ailesel akdeniz ateşi tanılı hasta grubunda, antrumda *Helikobakter Pylori* pozitifliği, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p:0,003$). Ailesel akdeniz ateşi tanılı hastaların 35' inin FMF gen analiz sonucu değerlendirildi, en sık R202Q heterozigot mutasyonuna rastlandı. Mutasyonlar ile endoskopik ve histopatolojik pozitif bulgular arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Ailesel akdeniz ateşi tanılı olguların üst gastrointestinal sistem patolojileri, kronik karın ağrısı olan olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Literatürdeki sonuçların aksine üst gastrointestinal sistem yakınmaları ile başvuran olgularda R202Q Heterozigot mutasyonu, en sık mutasyon olarak saptandı. Ailesel akdeniz ateşi ile üst gastrointestinal sistem patolojileri arasındaki ilişkiyi daha net anlayabilmek için daha fazla sayıda olgu ile yapılacak daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SUMMARY

Introduction: The objective of this study is to evaluate the gastrointestinal system findings in the children with Familial Mediterranean Fever disease and to compare the results with the control group.

Materials and Methods: One hundred and seventy (170) cases were included in the study in which the eighty five (85) of them had been followed and diagnosed with Familial Mediterranean Fever by various authorities and directed to our pediatric gastroenterology and nutrition clinic on various gastrointestinal system complaints. Likewise, eighty five (85) control group cases were chosen from the same clinical environment with chronic abdominal pain. We excluded the Familial Mediterranean Fever attack state of the Familial Mediterranean Fever diagnosed group by seeking the blood test results. The results of upper gastrointestinal tract endoscopy findings, hystopathological findings and Familial Mediterranean Fever mutation analyzes are seeked retrospectively.

Results: Abnormal endoscopy events of the upper gastrointestinal tract were observed significantly lower in Familial Mediterranean Fever diagnosed group when compared with controls. There were no statistically significant difference in abnormal hystopathological findings in the groups. The existence of *Helicobacter pylori* antrum was found significantly increased ($p=0,003$) in Familial Mediterranean Fever diagnosed group as compared with control group. We evaluate the Familial Mediterranean Fever mutation analyze results of thirty five subjects of the Familial Mediterranean Fever diagnosed group. The most widespread one was found to be the R202Q heterozygote mutation. There were not any significant correlation observed between the mutation types and the abnormal endoscopy and hystopathological outcomes.

Conclusions: In our study, we did not observe any significant difference in abnormal findings of the upper gastrointestinal tract in Familial Mediterranean Fever diagnosed group when compared with the group complained of chronic abdominal pain. Unlike the findings in literature, the most frequent mutation was found to be the R202Q heterozygote mutation in the cases with upper gastrointestinal tract complaints. Prospective studies on a larger scale with higher number of cases are required in order to clarify the correlation between Familial Mediterranean Fever and upper gastrointestinal system pathologies in detail.

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), özellikle doğu akdeniz toplumunu etkileyen, otozomal resesif geçişli sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır (1,2). Tekrarlayan, kendi kendini sınırlayan poliserozit ile ilişkili ateş alevlenmeleriyle karakterizedir (3). Bugüne kadar kırktan fazla mutasyonun hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu mutasyonlar taşıyıcı kromozomların %80-85'inde bulunmaktadır. Ailesel Akdeniz Ateşine yol açan gen (MEFV geni) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. 1997 yılında MEFV geni klonlanmıştır (4, 5). MEFV genindeki mutasyonlar, aşırı inflamasyon artışına sebep olan interlökin-1 β artışı ile ilişkilidir (6-8). Hastalık, tipik olarak ateşle birlikte ortaya çıkan peritonit, artrit ve plörit gibi tekrarlayan poliserozit atakları ile karakterizedir. Atakların süre ve sıklığı kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte, atak süresi en sık 12 ile 96 saat (nadiren bir haftadan uzun), sıklığı ise genellikle haftada iki kez ile iki ayda bir olmak üzere kabaca bir hafta ile bir yıl arasında değişebilmektedir (8, 9). Karın ağrısına çoğunlukla bulantı, kusma ve kabızlık da eşlik edebilir (10,

11). Tedavide kolşisin dozu 1-2 mg/gün arasında değişmektedir (6-9,12-18). Tedavi ile AAA'lı hastalarda hem atak şiddeti, hem de atak sıklığı belirgin olarak azalmaktadır. Tedavi ile ancak hastaların yaklaşık yarısında ataklar tamamen kaybolurken, % 30-40 kadarında kısmi baskılanma sağlanmakta, % 10 kadarında ise ataklar kontrol altına alınamamaktadır (18-20). Olguların %5-10' unda ise kolşisin etkisiz olabilmektedir.

Çalışmamızda kolşisin tedavisine rağmen karın ağrısı yakınması devam eden ve bu nedenle üst gastrointestinal sistem yakınmaları olan AAA tanılı olgularda AAA gen mutasyonu ile üst gastrointestinal sistem endoskopi bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 2012-2016 yılları arasında hastanemizin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümü pediatrik nefroloji polikliniğinden AAA tanısı ile takipli, kolşisine rağmen karın ağrılarının süregenliği ile pediatrik gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilen 4 -18 yaş, 58'i kız 85 hasta alındı. Çalışmaya

alınan olgulara AAA tanısı, Livneh kriterlerine göre konuldu (21). Olguların tümü en az 6 aydan beri kolşisin (1-2 mg/gün) tedavisi ile izlenen, tedaviye rağmen karın ağrısı, dispepsi, retrosternal yanma, ağza acı su gelmesi, kusma, kilo alamama ve büyüme gelişme geriliği yakınmalarından herhangi biri olması nedeni ile çocuk gastroenteroloji polikliniğine gönderilmiş olan hastalardı. Çalışmaya alınan olguların başvuru yakınmaları, üst gastrointestinal sistem endoskopi ve biyopsi sonuçları, genetik analiz sonuçları retrospektif olarak dosya kayıtlarından değerlendirildi. Pediatrik gastroenteroloji polikliniğinde dispepsi yakınması ile izlenen ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 85 olgu da kontrol grubunu oluşturdu.

Ailesel Akdeniz Ateşi ile izlenen 35 olgunun genetik analiz sonuçlarına ulaşıldı. MEVF geni 2, 3, 5 ve 10. ekzonları PCR yöntemi ile amplifiye edildikten sonra DNA dizi analizi yöntemi ile çalışıldı.

Tüm olguların üst gastrointestinal sistem endoskopisi, bir gecelik açlığı takiben. 0,1 mg/kg/doz (maksimum 0,3 mg/kg/doz) midazolam ile sedasyon sağlanarak Olympus Q260 veya Olympus GIF P30 fiberoptik gastroskopi kullanılarak yapıldı. Her olgunun üst GİS endoskopi işlemi sırasında özofagus, mide fundus, korpus, antrum, pilor, bulbus ve duodenumdan 2'şer biyopsi örneği alındı. Biyopsi örnekleri %10' luk formaldehit içinde fikse edilerek aynı patoloj tarafından incelendi. Gastrit Sydney sınıflamasına göre değerlendirildi. (22) Helicobacter pylori yoğunluğu; saptanmadı, hafif, orta veya yoğun olarak değerlendirildi.

Çalışmamız için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulundan, 17.12.2019 tarihli 2583 sayılı etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişken ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hastaların yaş ortalamaları $11,1 \pm 3,5$ yıl, kontrol grubunun ise $11,5 \pm 3,8$ yıl idi. Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hasta grubunun 27/85 (31,7 %) 'si , kontrol grubunun 36/85 (42,3 %) 'sı erkekti. Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı olguların polikliniğe başvuru şikayetleri en sık, tedaviye rağmen devam eden karın ağrısı (%69,4), dispepsi yakınmaları (%22,4), retrosternal yanmaydı (%22,4). Olguların % 32,9'unda birden fazla şikayet saptandı.

Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hastaların ve kontrol grubundaki hastaların endoskopik bulguları değerlendirildiğinde AAA tanılı hastalardaki en sık bulgu özofajit, kontrol grubunda ise özofagogastrit idi. Hastaların histopatolojik bulguları değerlendirildiğinde, her iki grupta da en sık özofajit saptandı. (Tablo 1) Hasta ve kontrol grubundaki olguların biyopsi örnekleri incelendiğinde korpusta Helikobakter Pylori pozitiflik oranlarında anlamlı fark saptanmazken, antrumda H.Pylori pozitifliği AAA'lı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. (Tablo 2) Gen analizde sık saptanan mutasyon R202Q mutasyonuydu. R202Q mutasyonu olan hasta grubunda en sık başvuru yakınması, tedaviye rağmen devam eden karın ağrısıydı. (Tablo 3) Bu grupta en sık saptanan endoskopi bulgusu özofajit ve histopatolojik incelemede özofajitti. (Tablo 4).

TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşi, ateş ve seröz zarların iltihabı ile ortaya çıkan, yineleyen ataklarla seyreden ve ikincil amiloidoz ile komplike olabilen, herediter periodik ateş sendromlarının en sık görünenidir. Abdominal ağrı ve değişken gastrointestinal bulgular, AAA' ya bağlı veya inflamatuvar barsak hastalığı, vaskülit gibi AAA ilişkili hastalıklara bağlı olarak yada amiloidoz gibi AAA komplikasyonlarına bağlı olarak görülebilir. Ailesel Akdeniz Ateşinde gastrointestinal bulguların bu kadar sık görülüyor olmasına rağmen literatürde üst gastrointestinal sistem patolojileri ile AAA arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle biz çalışmamızda, atak dışı dönemde, çeşitli üst gastrointestinal sistem yakınmaları ile başvuran AAA tanılı hastaların üst gastrointestinal sistem bulgularını inceledik.

Tablo 1. Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hasta grubu ve kontrol grubunun endoskopi ve biyopsi bulgularının karşılaştırılması

Endoskopi bulguları	Hasta (n:85) n (%)	Kontrol (n:85) n (%)	p	Biyopsi bulguları	Hasta (n:85) n (%)	Kontrol (n:85) n (%)	p
Normal	5 (5,88)	0 (0)	0,059	Özofajit	57 (67,05)	47 (55,29)	0,116
Özofajit	46 (54,11)	76 (89,41)	<0,001	Inaktif kronik gastrit	55 (64,70)	43 (50,58)	0,063
Özofagogastrit	38 (44,70)	79 (92,94)	<0,001	Aktif kronik gastrit	37 (43,52)	40 (47,05)	0,644
Duodenit	22 (25,88)	62 (72,94)	<0,001	Duodenit	11 (12,94)	11 (12,94)	1,000
Özofagogastroduodenit (Pangastrit)	29 (34,11)	59 (69,41)	<0,001	Duodenal ülser	1 (1,17)	1 (1,17)	1,000

Tablo 2. Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hasta grubu ile kontrol grubu Corpus ve Antrum H.Pylori mevcudiyet durumunun karşılaştırılması

	Hasta n:85(%)	Kontrol n:85(%)	p
Antrum H.Pylori			
negatif	26 (30,58)	45 (52,94)	0,003
pozitif	59 (69,41)	40 (47,05)	
Corpus H.Pylori			
negatif	50 (58,82)	55 (64,70)	0,430
pozitif	35 (41,17)	30 (35,29)	

Tablo 3. MEFV gen analizi sonuçlarına göre, başvuru yakınmaları

	R202Q Heterozigot (n:11) n / (%)	R202Q Homozigot (n:2) n / (%)	M694V Heterozigot (n:3) n / (%)	M694V Homozigot (n:2) n / (%)	E148Q Heterozigot (n:7) n / (%)	M761H Heterozigot (n:1) n / (%)	M694I Homozigot (n:1) n / (%)
Başvuru yakınması	6 (54,54)	1 (50)	3 (100)	2 (100)	3 (42,85)	1 (100)	1 (100)
Tedaviye rağmen devam eden karın ağrısı	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	2 (28,57)	0 (0)	0 (0)
Dispepsi bulguları	2 (18,18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (42,85)	0 (0)	0 (0)
Retrosternal yanma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,28)	0 (0)	0 (0)
Ağza acı su gelmesi	4 (36,36)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (14,28)	0 (0)	0 (0)
Kronik ishal	1 (9,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kusma	1 (9,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kilo alamama	1 (9,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Büyüme ve gelişme geriliği	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Kanlı ishal	1 (9,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tablo 4. MEFV gen analizi sonuçlarına göre, endoskopi ve biyopsi bulgularının ve *Helicobacter Pylori* mevcudiyet durumunun karşılaştırılması

		R202Q Heterozigot (n:11)		R202Q Homozigot (n:2)		M694V Heterozigot (n:3)		M694V Homozigot (n:2)		E148Q Heterozigot (n:7)		M761H Heterozigot (n:1)		M694I Homozigot (n:1)	
		n / (%)	P ₁	n / (%)	n / (%)	P ₂	n / (%)	n / (%)	n / (%)	n / (%)	P ₃	n / (%)	n / (%)	n / (%)	n / (%)
ENDOSKOPİ	Normal	1 (9,09)	0,536	0 (0)	1 (33,33)	0,166	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Özofajit	4 (36,36)	0,452	2 (100)	0 (0)	0,234	0 (0)	2 (100)	2 (100)	5 (71,42)	0,207	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Özofagogastrit	6 (54,54)	0,283	0 (0)	2 (66,66)	0,551	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (28,57)	0,676	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Duodenit	2 (18,18)	0,447	0 (0)	1 (33,33)	1,000	0 (0)	1 (50)	1 (50)	1 (14,28)	0,644	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
	Özofagogastrroduodenit (pan-gastrit)	2 (18,18)	0,447	2 (100)	0 (0)	0,542	0 (0)	1 (50)	1 (50)	4 (57,14)	0,155	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Özofajit	7 (63,63)	1,000	2 (100)	1 (33,33)	0,541	1 (33,33)	2 (100)	2 (100)	3 (42,85)	0,383	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
	İnaktif kronik gastrit	5 (45,45)	0,258	2 (100)	2 (66,66)	1,000	2 (66,66)	2 (100)	2 (100)	4 (57,14)	1,000	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
BIYOPSİ	Aktif kronik gastrit	4 (36,36)	0,721	1 (50)	2 (66,66)	0,565	1 (50)	1 (50)	1 (50)	5 (71,42)	0,112	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
	Duodenit	0 (0)	0,157	0 (0)	0 (0)	1,000	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,28)	1,000	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
	Duodenal ülser	0 (0)		0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Antrum <i>helicobacter pylori</i>														
	Negatif	3 (27,27)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	1 (50)	1 (50)	1 (14,28)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Pozitif	8 (72,72)		2 (100)	3 (100)		3 (100)	1 (50)	1 (50)	6 (85,71)		1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
	Corpus <i>helicobacter pylori</i>														
	Negatif	8 (72,72)		1 (50)	2 (66,66)		2 (66,66)	2 (100)	2 (100)	2 (28,57)		1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
	Pozitif	3 (27,27)		1 (50)	1 (33,33)		1 (33,33)	0 (0)	0 (0)	5 (71,42)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

pi: R202Q heterozigot olanlar ile diğer mutasyonlara sahip olan tüm olguların karşılaştırılması; p2: M694V heterozigot olanlar ile diğer mutasyonlara sahip olan tüm olguların karşılaştırılması; p3: E148Q heterozigot olanlar ile diğer mutasyonlara sahip olan tüm olguların karşılaştırılması.

Akman ve arkadaşları, çalışmalarında AAA tanısı ile takipli, kolşisin tedavisine rağmen devam eden karın ağrısı olan 48 hastayı incelemiş, bu hastaların 46'sının MEFV mutasyonu incelenmiş ve 41'ine üst GİS endoskopisi yapılmış. Gastroduodenit, en sık bulgu olarak saptanmış. En sık mutasyon, E148Q heterozigot mutasyonu olarak saptanmış. Hastalık ciddiyet skoru yüksek olan grupta GİS inflamasyon bulgularının daha ciddi olduğu sonucuna varılmış (23). İkinci ve arkadaşları, çalışmalarında 103 AAA tanılı hastayı ve 100 kontrol grubunu retrospektif olarak Roma 4 kriterleri ile, Fonksiyonel GİS hastalıkları yönünden değerlendirmişler. Ailesel akdeniz ateşi tanılı hastalarda, akut faz reaktan yüksekliğinin eşlik etmediği karın ağrısı yakınmasının fonksiyonel GİS hastalıklarına bağlı olabileceğini, fonksiyonel GİS hastalıklarının AAA'lı hastalarda daha sık görüldüğünü öne sürmüşler. Çalışmalarında AAA tanılı hasta grubunda en sık mutasyon M694V homozigot mutasyonu olarak saptanmış (24). Elif Sağ ve arkadaşları, çalışmalarında AAA tanılı hastaların 35'ine üst GİS endoskopik yapmışlar, kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış. En sık MEFV mutasyonu M694V mutasyonu olarak saptanmış (25). Bizim çalışmamızda, AAA li hasta grubunda en sık endoskopik bulgu özofajit, kontrol grubunda ise özofagogastrit. Histopatolojik çalışmada, her iki grupta da en sık bulgu özofajitti ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Biz çalışmamızda hastalık ciddiyet skorunu incelemedik. Bizim çalışmamızda en sık saptanan MEFV mutasyonu R202Q Heterozigot mutasyonu idi.

Ödül E ve ark.'nın yaptığı, daha sonra FMF tanısı alan 10 hastayı retrospektif olarak inceledikleri bir çalışmada, ishal yakınması olan ve bu nedenle kolonoskopi ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 10 AAA hastası değerlendirilmiş. Yedi hastada kolonik mukozada hiperemi, ülser saptanmış, üç hastada total lenfoid nodüler hiperplazi saptanmış fakat aynı hastalara yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopilerinde patolojik bulgu saptanmamış (26). Bizim çalışmamızda ishal yakınması ile başvuran AAA tanılı hastaların üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemelerinde, bu hastaların %36,36'sında özofajit, %36,36'sında özofagogastrit, %36,36'sında duodenit, %9,09'unda pangastrit saptandı. Aynı

hastaların histopatolojik incelemelerinde %81,81' inde özofajit, %54,54' ünde inaktif kronik gastrit, %36,36'sında aktif kronik gastrit, %9,09' unda duodenit saptandı. Bizim çalışmamızda, ishal yakınması olan AAA tanılı hastalar sorgulandığında yakınmalarının kolşisin dozunun azaltılması ile gerilediğinden olgularımızda inflamatuvar barsak hastalığı düşünülmedik ve kolonoskopi yapmadık.

Ozaltın F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AAA tanılı hastalarda seroloji ve üre nefes testi ile H.Pylori pozitif olan hastalar saptanmış. H.Pylori pozitif olan 13 olguya üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılabilmüş ve bu hastalarda H.Pylori mevcudiyetine bağlı endoskopik ve histopatolojik değişikliklere rastlanmış. H.Pylori pozitif olan grupta, atak dönemlerinde ve atak dışı dönemlerde akut faz reaktanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış ve aynı çalışmada, H.Pylori eradikasyon tedavisi sonrası akut faz reaktanlarının önceki değerlere göre anlamlı olarak düşük saptandığı bulunmuştur (27). Biz çalışmamızda, atak dışı dönemde olan ve çeşitli gastrointestinal sistem yakınmaları ile başvuran FMF tanılı hasta grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında özellikle antrumdaki H. Pylori düzeylerini anlamlı olarak yüksek saptadık.

Keleşoğlu ve ark.'nın 570 AAA tanılı hastanın gen mutasyonunu inceledikleri çalışmada, hastaların %8,1' inde AAA gen mutasyonu negatif saptanmış. M694V heterozigotluğu %16,8 ile en sık görülen mutasyon olarak saptanmış ve onu %12,3 ile E148Q mutasyonu, %11,2 ile M694V homozigotluğu, %10,4 ile R202Q heterozigotluğu, %5,7 ile M680I G/C heterozigotluğu ve %5,1 ile M694V/ M680I compound heterozigotluğunun takip ettiği görülmüş. Aynı çalışmada, homozigot M694V mutasyonu olan grupta, diğer gruplarla karşılaştırıldığında CRP, nötrofil/ lenfosit oranı ve trombosit/ lenfosit oranlarında anlamlı yükseklik bulunmuş. Aynı çalışmada, ekzon 10'da homozigot mutasyonu olanların CRP düzeyleri diğer ekzonlarda mutasyonu buunlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (28). Uslu ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada, AAA tanılı hastalarda inflamatuvar barsak hastalığı sıklığını araştırmış ve AAA-Inflamatuvar barsak hastalığı birlikteliği olan hastalarda en sık görülen mutasyonun M694V mutasyonu (%41,7) oldu-

ğunu saptamışlardır (29). Beser ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada, inflamatuvar barsak hastalığı tanılı 53 hasta incelenmiş ve bu hastaların 14' üne AAA tanısı konulmuş. Hastalara yapılan gen analizi ile %50 oranda, en sık M694V homozigot mutasyonuna rastlanmış, bunu %14,3 ile M694V heterozigot mutasyonu izlemiş (30). Tufan ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları çalışmada, entezopati görülen AAA hastalarında M694V mutasyonunun daha sık görüldüğünü saptamışlardır (31). Biz çalışmamızda, FMF tanısı ile takipli hasta grubumuzun 35' inin MEFV gen analizi değerlendirdik, literatürden farklı olarak, en sık görülen mutasyonu %31,42 (n:11) ile R202Q Heterozigot mutasyonu olarak saptadık. M694V Heterozigot mutasyonunu % 8,57 (n:3), M694V Homozigot mutasyonunu %5,71 (n:2) oranında saptadık.

Biz, çalışmamızda, R202Q Heterozigot mutasyonu saptanan olgularımızda H.Pylori pozitifliğini de % 72,72 olarak anlamlı yüksek saptadık. R202Q Heterozigot mutasyonu saptanan hastaların başvuru şikayetlerinde kolşisin tedavisine

rağmen devam eden karın ağrısı yakınmasının (%54,54) daha sık olduğunu saptadık.

Çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısının az olması, Ailesel Akdeniz Ateşi gen analizi sonucuna ulaşılabilen hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlayıcı yönleriydi.

Çalışmamızda, üst gastrointestinal sistem yakınıması ile başvuran AAA tanılı hasta grubunda R202Q Heterozigot mutasyonunu daha yüksek oranda saptarken, aynı zamanda R202Q Heterozigot mutasyonu saptanan grupta H.Pylori pozitifliğini de yüksek olarak saptadık. İlginç olarak, aynı gruptaki hastaların başvuru yakınmalarında, kolşisin tedavisine yanıtızlık oranının da yüksek olması dikkat çekiciydi. Bu konuda net bir yorum yapamamakla birlikte, daha geniş serilerde, bu mutasyonu taşıyan olguların gastrointestinal sistem bulguları ve kolşisin tedavi yanıtızlığı yönünden yakından izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nature Reviews Rheumatology* 2011; 7(8): 469-78.
2. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nature Reviews Rheumatology* 2014; 10(3): 135-47.
3. Group TFS. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005; 84(1): 1-11.
4. Consortium FF. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics* 1997; 17(1): 25.
5. Consortium IF. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997; 90(4): 797-807.
6. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30. 2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006; 103(26): 9982-7.
7. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2000; 14(3): 477-98.
8. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology*. 2005; 17(5): 586-99.
9. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Current Opinion in Rheumatology*. 2006; 18(1): 108-17.
10. Majeed H, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *European Journal of Pediatrics*. 1989; 148(7): 636-41.
11. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003; 98(12): 2594-604.

12. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *The Lancet*. 1998; 351(9103): 659-64.
13. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, Grandemange S, Hoffman H, Manna R et al. Autoinflammatory syndromes. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006; 24(1): S79.
14. Ozen S. Familial Mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *European Journal of Pediatrics*. 2003; 162(7-8): 449-54.
15. Tunca M, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2003; 21(4; SUPP/30): S49-S52.
16. Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*. 2005; 4(1): 77-80.
17. Van der Hilst J, Simon A, Drenth J. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clinical and Experimental Medicine*. 2005; 5(3): 87-98.
18. Ben-Chetrit E, Levy M, editors. Colchicine: 1998 update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 1998; 28(1): 48-59.
19. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England Journal of Medicine*. 1972; 287(25): 1302.
20. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003; 62(10): 916-9.
21. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever *Arthritis Rheum* 1997; 40(10): 1879-85.
22. Price A, Misiewicz J. Sydney classification for gastritis. *The Lancet*. 1991; 337(8734): 174.
23. kman S, Yazici S, Ozturk C. Gastrointestinal evaluation in colchicine-treated familial Mediterranean fever patients with chronic abdominal pain: Cases series. *Archivos Argentinos de Pediatria*. 2018; 116(5): e649-e54.
24. Ekinci RMK, Balci S, Akay E, Tumgor G, Dogruel D, Altintas DU et al. Frequency of functional gastrointestinal disorders in children with familial Mediterranean fever. *Clinical Rheumatology*. 2019; 38(3): 921-6.
25. Sağ E, Demir F, Saygın İ, Kalyoncu M, Çakır M. Endoscopic Findings of Children with Familial Mediterranean Fever. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2018; 21(4): 271-7.
26. Gurkan OE, Dalgic B. Gastrointestinal mucosal involvement without amyloidosis in children with familial Mediterranean fever. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013; 57(3): 319-23.
27. Ozaltin F, Bakkaloglu A, Saltik IN, Demir H, Duzova A, Bulun A, et al. Helicobacter pylori infection in Turkish children with familial Mediterranean fever: is it a cause of persistent inflammation? *Clinical Rheumatology*. 2004; 23(2): 186-7.
28. Kelesoglu FM, Aygun E, Okumus NK, Ersoy A, Karapinar E, Saglam N, et al. Evaluation of subclinical inflammation in familial Mediterranean fever patients: relations with mutation types and attack status: a retrospective study. *Clinical Rheumatology*. 2016; 35(11): 2757-63.
29. Uslu N, Yüce A, Demir H, Saltik-Temizel IN, Usta Y, Yilmaz E et al. The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children. *Digestive Diseases and Sciences* 2010; 55(12): 3488-94.
30. Beşer ÖF, Çokuğraş FÇ, Kutlu T, Erginöz E, Gülcü D, Kasapçopur Ö et al. Enflamatuar bağırsak hastalığı tanılı Türk çocuklarında Ailevi Akdeniz Ateşi birlikteliği. *Türk Pediatri Arşivi* 2014; 49(3): 198-202.
31. Tufan A, Mercan R, Tezcan ME, Kaya A, Bitik B, Ozturk MA et al. Enthesopathy in patients with familial Mediterranean fever: increased prevalence in M694 V variant. *Rheumatology International* 2013; 33(8): 1933-7.

Sorumlu yazar

Gizem SARI (Uzman Doktor)
İstanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği,
Tel: 0536 3119506
E-posta: gizemakca@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-6602-5946

Nafiye URGANCI (Prof. Dr.) ORCID: 0000-0003-4854-507X
Gül ÖÇELİK (Uz. Dr.) ORCID: 0000-0001-9394-2977
Merve USTA (Doç. Dr.) ORCID: 0000-0002-5086-6270