



TC.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ İLE TAKİP EDİLEN ÇOCUK
HASTALARDA MIF-173 G/C GEN POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NURŞEN ÇAKAN

TOKAT-2016



TC.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ İLE TAKİP EDİLEN ÇOCUK
HASTALARDA MIF-173 G/C GEN POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NURŞEN ÇAKAN

TEZ DANIŞMANI

Doç Dr. RESUL YILMAZ

TOKAT-2016

TOKAT – 2016

“Ailevi Akdeniz Ateşi ile Takip Edilen Çocuk Hastalarda MIF-173 G/C Gen Polimorfizminin Araştırılması” başlıklı bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Bölümü’nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tezin Kabul Ediliş Tarihi:

Danışman

Doç. Dr. Resul Yılmaz

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her tŸrlŸ desteği veren, bilgi ve deneyimlerini her daim bizimle paylaŐan, tezimin hazırlanma sŸrecinde bŸyŸk katkısı olan değerli hocam ve tez danıŐmanım sayın Doç.Dr. Resul Yılmaz'a, bilgi ve tecrŸbeleri ile yetiŐmemde bŸyŸk emekleri olan hocalarım Sayın Yrd. Doç.Dr. Erhan Karaaslan, Doç. Dr. Őahin Takçı, Yrd. Doç. Dr. Samet Őzer, Yrd. Doç. Dr. ErgŸn SŸnmezgŸz, Yrd. Doç. Dr. Ali GŸl ve Yrd. Doç. Dr. Tuba Kasap'a, buradan ayrılmıŐ olsalar da eğitimimde bŸyŸk katkısı olan Doç. Dr. Deniz Anuk İnce ve Yrd. Doç. Dr. Vehbi Doğan'a teŐekkŸr ederim.

Tez çalıŐmamda bana her tŸrlŸ desteği veren ve yardımlarını esirgemeyen Tıbbı Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında Doç.Dr. Hacı Őmer Ateş ve ArŐ. Gör. Nihan Bozkurt'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı Yrd. Doç.Dr. Osman Demir'e çok teŐekkŸr ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, fedakar anne ve babama, yoğun asistanlık yıllarımda çocuklarıma yokluğumu aratmayan kayınvalideme, tŸm zorlu sŸreçlerde sevgisini ve desteğini yanı baŐımda hissettiğim eŐim Dr. Mehmet Çakan'a, hayatımıza anlam katan ikizlerime ve minicik yŸređi ile anlayıŐ gŸsteren Zeynep'ime teŐekkŸrŸ bir borç bilirim.

ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş ve seröz zarların iltihabı ile karakterize ataklar halinde seyreden otoenflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalıkların patogenezinde, inflamasyon ve apoptoz olaylarını düzenleyen bazı proteinleri kodlayan genlerde tanımlanan mutasyonlar rol oynamaktadır.

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF), doğal ve uyarlanmış immün cevapların önemli bir modülatörü olup, glukokortikoidler tarafından baskılanmak yerine arttırıldığı bilinen tek stokindir. Glukokortikoidlerin immunsupresif etkilerini düzenlemede ve immün yanıtın derecesinin kontrolünde görev yapmaktadır. MIF geninin önce promotör bölgesi içerisinde yer alan -173 pozisyonundaki tek nükleotid polimorfizminin bulunması ve -794 pozisyonundaki CATT tetranükleotid mikrosatellit dizisindeki polimorfizmin görülmesi sonucu enflamatuvar hastalıklar içerisinde bu polimorfizmlerin araştırılmasının gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada, AAA ile takipli çocuk hastalarda MIF-173 G/C gen polimorfizminin genotipik ve allel sıklığının belirlenmesi, hastalık ağırlık skoru ve mevcut MEVF mutasyonları ile ilişkisinin araştırılması ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal – Metod: Bu çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde Tel-Hashomer kriterlerine göre Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı olarak izlenmekte olan 98 çocuk hasta ve polikliniğimize başvuran, herhangi bir hastalığı olmayan 157 sağlıklı gönüllü çocuk dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan onam alınmıştır. Genotipleme MIF geni -173 G/C promotör bölgedeki polimorfizm için yapılmıştır. MIF-173 G/C gen polimorfizmi, genotipik ve allel sıklığı, hastalık ağırlık skoru, mevcut MEVF mutasyonları ile ilişkisi araştırılmış ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Klinik özellikler geriye dönük olarak hasta dosyalarının taraması ile elde edilmiştir. Bu bireylerin genotipi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarlarında tayin edilmiştir.

Bulgular: MIF 173 G/Cgenotipiyle AAA sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. CC genotiplerine sahip olan bireyler AAA hastalığına yatkın olarak görünmektedir. Ancak allel frekansı açısından değerlendirildiğinde AAA hasta grubu ve kontrol grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: MIF 173 C/C polimorfizmi gende fonksiyon kazandıran mutasyon gibi durmaktadır. MIF 173 C/C polimorfizmi aşırı inflamasyon ve immün yanıt ile ilişkili olduğundan AAA hastalığına yatkınlığa yol açabilir.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, Hastalık Ağırlık Skoru, MIF 173G/C Gen Polimorfizmi

ABSTRACT

Aim of the study: Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessively inherited auto inflammatory disease, characterized by recurrent attacks of fever and aseptic inflammation of serous membranes. Mutations, identified in genes encoding certain proteins regulating inflammation and apoptosis, play a role in the pathogenesis of this disease.

MIF is an important modulator of natural and adapted immune response and it is known as the only one cytokine, which is increased rather than suppressed by glucocorticoids. It arranges immunosuppressive effects of glucocorticoids and controls the degree of the immune response. MIF gene has got single nucleotide polymorphism located at position -173 which was in the promoter region before. And polymorphisms has seen in the squence of CATT tetranucleotide microsatellite in 794 position. As a consequence of these, a research for these polymorphisms among inflammatory diseases has seen necessary.

The aim of this study is to determine (identify) the phenotypic and allele frequencies of MIF-173 G / C polymorphism, severity of disease and to investigate its relationship with the current FMF mutation (and to compare it with a control group), in children diagnosed with FMF.

Material and Method: In this study 98 children who were followed up in Gaziosmanpasa University Medical Faculty departments of pediatrics and diagnosed with Familial Mediterranean Fever according to Tel-Hashomer criteria were included. 157 (One hundred and fifty seven) children who admitted to hospital with no complain and found healthy included in control group. Genotyping was done for polymorphism in a promoter region of MIF gene (G/C at -173). The MIF -173G/C gene polymorphism and the clinical features of FMF, proteinuria, the disease severity score (DSS) and the healthy control group were investigated. Data for the clinical features were obtained retrospectively from the patients files. All of the genotyping of blood samples were done in Medical Genetic laboratory.

Results: There was a statistically significant relationship between the prevalence of FMF according to MIF 173 G/ C genotype. Individuals with the CC genotype seem to be predisposedtothe FMF. However, when evaluated in terms of allele frequencies there were no significant differences between the FMF patient group and the control group.

Conclusion: The MIF 173 C / C polymorphism seems to function gaining mutations in the gene. MIF 173 C/C polymorphism is associated with excessive inflammationandimmune response, it can lead to susceptibility to FMF disease.

Key words: Familial Mediterranean Fever, Disease Severity Score, IL-6, Gene Polymorphism

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1 Kalıtsal otoenflamatuar hastalıkların genel özellikleri	9
Tablo 2.1 Farklı toplumlara ait AAA MEFV mutasyon dağılımı	23
Tablo 2.2 Farklı toplumlarda AAA hastalarında görülen semptomların sıklığı	25
Tablo 2.3 Çocuklar için modifiye edilmiş Pras Skorlaması.....	35
Tablo 2.4 AAA ayırıcı tanısı	36
Tablo 4.1 AAA hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.....	47
Tablo 4.2 Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Tampon ve Solüsyonu.....	48
Tablo 4.3 Primer Baz Dizileri ve Restriksiyon Enzimleri	49
Tablo 4.4 MIF 173 G/C Polimorfizminin Belirlenmesinde Kullanılan PZR Karışımı	50
Tablo 4.5 MIF 173 G/C Polimorfizmlerin Belirlenmesinde Kullanılan PZR Programı	50
Tablo 5.1 AAA hasta grubuna ait nitel değişkenlerin genel dağılımı	52
Tablo 5.2 AAA hasta grubuna ait nicel değişkenlerin genel dağılımı	53
Tablo 5.3 Hasta ve kontrol grubunun MIF 173G/C genotipleri.....	54
Table 5.4 MIF genotiplerinin ve allelerinin dağılımı ve klinik bulgular	55
Tablo 5.5 Gruplara göre hastalık ağırlık skoru dağılımı	56
Tablo 5.6 Gruplara göre mutasyon dağılımları ve MIF -173 G/C genotipi ile ilişkisi.....	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Otoenflamatuar hastalıklarda bulunan mutasyonların sayısı	6
Şekil 2.1 16. kromozomda MEFV geninin bulunduğu bant	18
Şekil 2.3 MEFV geninin yapısı ve yaygın olarak görülen mutasyonların gen üzerindeki dağılımı.....	22
Şekil 3.1 MIF ve glukortikoid ilişkisi	40



KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
AOSD	: Yetişkin Stil Hastalığı (Adult-onset still's disease)
ASC	: Apoptozis- associated speek like protein containing
ASIS	: Ailesel soğuk ilişkili sendrom (FCAS)
CANDLE	: Kronik atipik nötrofilik dermatit
CAPS	: Kriyopyrin ilişkili periyodik sendrom
CARD	: Caspase Cecruitment Domain
CINCA	: Kronik infantil nörolojik kutanöz artropati
cPLA2	: Sitoplazmik fosfolipaz A2
CRMC	: Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit
CRP	: C reaktif protein
CXCR	: Kemokin reseptörü
DAMP	: Endojen hasar ilişkili moleküler paterni
ERK	: Ekstraseluler sinyal düzenleyici kinaz
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HİDS	: Hiperimmünglobulinemi D ile seyreden periyodik sendrom
HSP	: Henoch-Schönlein purpurası
JAB-1	: c-Jun activating domain binding protein
LPS	: Lipopolisakkarit
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
MEFV	: MEditerranean FeVer (Ailevi Akdeniz Ateşi Geni)
MIF	: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör
MMPs	: Matrix metalloproteinazlar
MVK	: Mevalonatkinaz
MWS	: Muckle-Wells sendromu
NFκB	: Nükleer faktör kappa B
NLR	: NOD-like reseptör
NLRP3	: NOD-like reseptör 3
NO	: Nitroz Oksit
NOD2	: Nükleotid-binding oligomerizasyon domain protein 2
NSAİİ	: Nonsteroid antiienflamatuvar

PAMP	: Pathogen-associated molecular patterns
PAMPs	: Patojen ilişkili moleküler patern
PAN	: Poliarteritis nodoza
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PFAPA	: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu
PKD1	: Erişkin başlangıçlı polikistik böbrek hastalığı geni
PRR	: Patern tanıma reseptörler
PSTPIP1	: Proline-Serine-Threonine Phosphatase Interacting Protein 1
RA	: Romatoid Artrit
SAA	: Serum Amiloid A
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TNFR	: Tümör nekrozis faktör reseptör
TRAPS	: TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom
TSC2	: Tuberskleroz geni

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR	IX
İÇİNDEKİLER.....	1
GİRİŞ	3
GENEL BİLGİLER.....	5
1.OTOENFLAMATUAR HASTALIKLAR	5
1.1 Tümör Nekrozis Faktör Reseptör-1 ile ilişkili Periyodik Sendrom.....	10
1.2 Hiperimmünglobülin D Sendromu	10
1.3 Kriopyrin İlişkili Periyodik Sendrom	11
1.4 Muckle-Wells Sendromu	12
1.5 Kronik İnfantil Nörolojik Kütanöz ve Artiküler Sendrom	12
1.6 Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenopati Sendromu	12
1.7 Blau Sendromu	13
2. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ	14
2.1 Tanım.....	14
2.2 Tarihçe	14
2.3 Epidemiyoloji	16
2.4 Patogenez.....	17
2.4.1 MEFV Geni.....	17
2.4.2 Pysin proteini yapısı ve fonksiyonu	19
2.4.3 MEFV Geni Mutasyonları ve Genotip-Fenotip İlişkisi	21
2.5 Klinik Bulgular	24
2.6 Laboratuvar Bulguları.....	32
2.7 Tanı	32
2.8 Ayırıcı Tanı.....	36
2.9 Tedavi	37
3. MAKROFAJ MİGRASYON İNHİBİTÖR FAKTÖR.....	39

3.1 Tanım.....	39
3.2 MIF Geni ve Proteini.....	39
3.3 Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör Etki Mekanizması	41
3.4 MIF ‘in İlişkili Olduğu Hastalıklar.....	43
4. MATERYAL VE YÖNTEM	47
4.1. Çalışma Grubu.....	47
4.2 Yöntem	48
4.2.1 Genomik DNA İzolasyonu.....	48
4.2.2 DNA’nın Kalitatif Tayini.....	48
4.2.3 DNA’nın Kantitatif Tayini.....	48
4.2.4 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	49
4.2.5 Primerler	49
4.2.6 DNA Polimeraz Enzimi ve Tamponu	49
4.2.7 PZR Karışımı	49
4.2.8 PZR Programı	50
4.2.9 Agaroz Jel Elektroforezi	51
4.2.10 İstatistiksel Analizler.....	51
5. BULGULAR	52
6. TARTIŞMA	58
7. KAYNAKLAR.....	62
ÖZGEÇMİŞ	70

GİRİŞ

Sistemik otoenflamatuar hastalıklar herhangi bir patojen uyarısı olmaksızın ortaya çıkan enflamatuar olaylar sonucu, yineleyen enflamatuar ataklarla belirginleşen hastalıklar grubudur. Bu grup hastalıklarda, otoimmün hastalıklarda olduğu gibi yüksek titreli herhangi bir otoantikor veya antijene özgü T hücre varlığı gösterilemediği için bu tanım kullanılmaktadır [1]. Farklı klinik özellikleri olan birçok otoenflamatuar hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıklar içerisinde en sık görülen ve en iyi bilinen Ailevi Akdeniz Ateşi'(AAA) dir.

Ailevi Akdeniz Ateşi; otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş ve seröz zarların iltihabı ile karakterize otoenflamatuar bir hastalıktır [2]. Özellikle Doğu Akdeniz kökenli etnik gruplarda, Yahudiler, Ermeniler Türkler ve Araplar arasında sık olarak görülür [3]. Klinik tablo kendini sınırlayan tekrarlayıcı karakterde ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji ve erizipel benzeri deri lezyonu ile ortaya çıkmaktadır [4].

AAA'dan sorumlu gen (MEFV geni) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. 1997 yılında iki ayrı araştırma grubu tarafından yürütülen çalışmalar sonucu MEFV geni klonlanmıştır [5, 6]. 15 kb'lık bir bölgeyi kapsayan MEFV geni, 10 ekzondan oluşmakta ve 781 amino asitlik bir protein olan pyrini kodlamaktadır. Pyrin normal koşullarda enflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan bir proteindir. Lökositlerin enflamasyon alanına kemotaksisini engeller ve aşırı immun yanıtı baskılar. Bu nedenle MEFV geninde oluşacak mutasyonlar pyrinin görevini yapamamasına ve enflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olur [7].

İlk kez T hücresi ürünü olarak saptanan MIF; alerjik rinitte makrofajların rastgele göçünü önleyen bir faktör olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda MIF'in T hücreleri dışında da çeşitli hücrelerce immünregülatör bir protein olarak üretildiği gösterilmiş ve MIF'in birçok yeni immünolojik ve hormonal fonksiyonları tanımlanmıştır. MIF, doğal ve uyarlanmış immün cevapların önemli bir modülatörü olup, glukokortikoidler tarafından baskılanmak yerine arttırıldığı bilinen tek stokindir. Glukokortikoidlerin immunsupresif etkilerini düzenlemede ve immün yanıtın derecesinin kontrolünde görev yapmaktadır.

Gen mutasyonları ve polimorfizmlerinin saptanması ile ilgili tekniklerinin yakın zamanlarda daha da gelişmesi insanlarda hastalıkların patogenezinde polimorfizm ve mutasyonların rolünün daha belirgin olarak ortaya çıkarılmasını sağlamıştır.

Bazı genlerin promotor bölgesindeki polimorfizmlerin enflamatuar olayın önlenmesi, uyarılması ve idamesinde rol aldığı gösterilmiştir [8, 9]. Polimorfizm sıklıklarının ırklar ve etnik gruplar arasında farklılık göstermesi nedeni ile bu çalışmada, AAA ile takipli çocuk

hastalarda MIF-173 G/C gen polimorfizminin genotipik ve allel sıklığının belirlenmesi, hastalık ağırlık skoru ve mevcut MEVF mutasyonları ile ilişkisinin araştırılması ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu tür çalışmalar ile AAA hastalığının patogeneğinde MIF geninin rolünün anlaşılması sayesinde etkinliği yüksek yeni farmakolojik hedeflerin geliştirilmesine öncülük etmek amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

1.OTOENFLAMATUAR HASTALIKLAR

Tanım

Sistemik otoenflamatuar hastalıklar herhangi bir patojen uyarısı olmaksızın ortaya çıkan enflamatuar olaylar sonucu, yineleyen enflamatuar ataklarla belirginleşen hastalıklar grubudur.

Bu grup hastalıklarda, otoimmün hastalıklarda görülen yüksek titreli herhangi bir otoantikör veya antijene özgü T hücre varlığı gösterilemediği için otoenflamatuar tanımı kullanılmaktadır [1].

1999 yılında tanımlanan bu hastalık grubunun en temel komponenti Mendelyan tipte geçiş göstermeleri, seröz zarların enflamasyonu ve ateşle birliktelik gösteren ataklara çeşitli kas, eklem ve cilt bulgularının eşlik etmesidir [10].

Genel bilgi

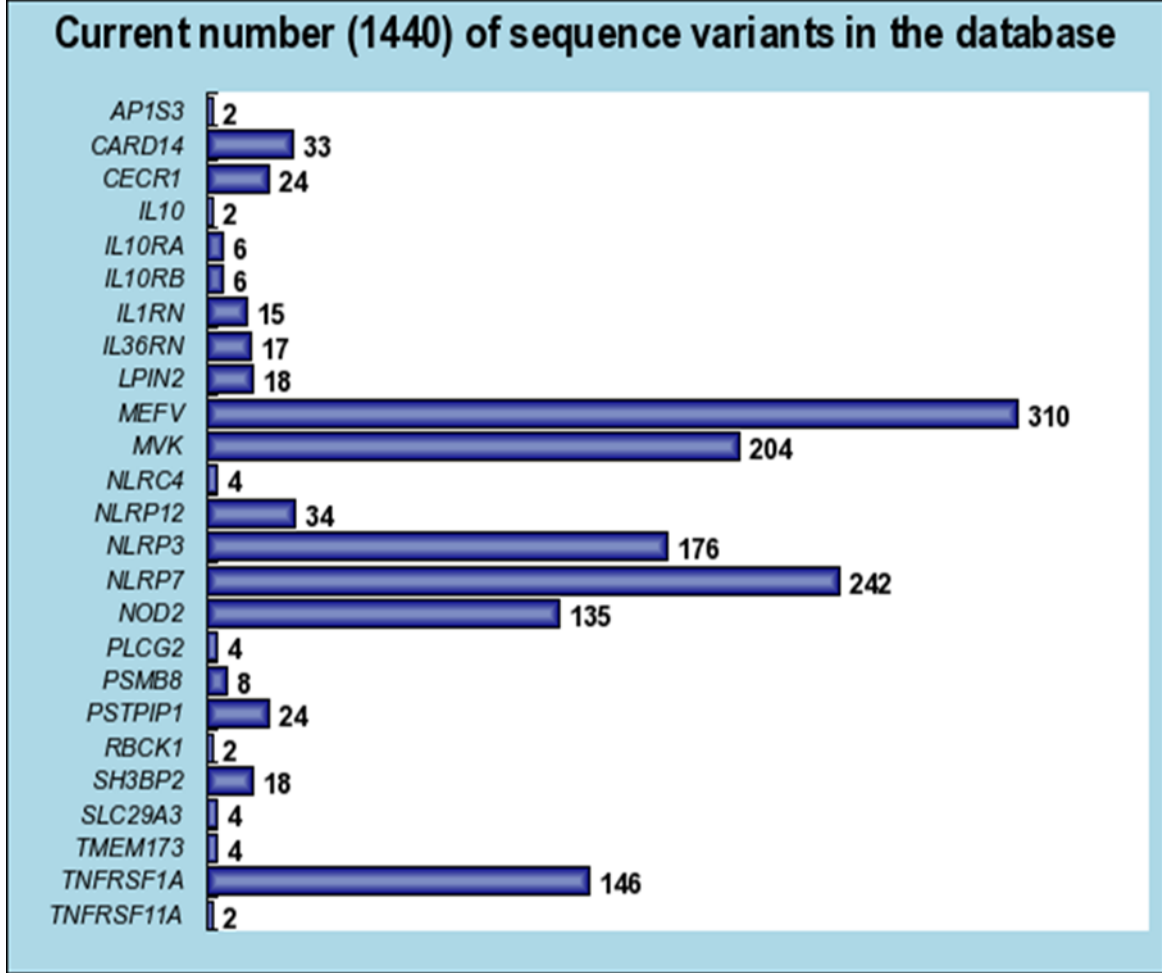
Otoenflamatuar hastalıklarda doğal immün sistem, otoimmün hastalıklarda ise edinsel immün sistem ile ilgili problemler mevcuttur [11]. Doğal immün yanıtın primer disfonksiyonu olarak tanımlanan bu hastalık grubu, lipopolisakkarit ve peptidoglikan gibi patojenler ile ilişkili moleküler düzenlemelere (PAMPs) verilen anormal, sapsmış cevaplar ile kan ve dokularda göze çarpan nötrofil, enflamatuar sitokin veya onların reseptörlerinin disregülasyonunu kapsamaktadır [12]

Farklı klinik özellikleri olan otoenflamatuar hastalıklar tanımlanmıştır. Başlıcaları; AAA (Familial Mediterranean Fever, FMF), TRAPS (TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom), HİDS (Hiperimmünglobulinemi D ile seyreden periyodik sendrom), ASIS (Ailesel soğuk ilişkili sendrom), MWS (Muckle-Wells sendromu), CINCA (Kronik infantil nörolojik kutanöz artropati) dir.

Her birinde başlangıç yaşı, atak süresi, eşlik eden klinik belirtiler, hastaların etnik kökeni gibi farklı özellikler olmasına rağmen, klinik tabloya dayanarak aralarında ayırıcı tanı yapmak oldukça zordur [13]. Otoenflamatuar hastalıklar kalıtsal olup, sorumlu gen tespit edilmiştir. Hastaların sıklıkla benzer özelliklerde hastalığı olan birinci ve ikinci derece akrabaya sahip olmaları ailesel özelliği göstermektedir. Ayrıca enflamatuar cevabın düzenlenmesinde sorumlu gen proteinlerinde mutasyon tespit edilmiştir. Tüm bu özelliklerden dolayı monojenik veya herediter ya da ailesel otoenflamatuar hastalık olarak ta tanımlanmaktadır [14].

Günümüzde sınıflamada tam olarak yerini bulamamış birçok romatizmal hastalık bu başlık altında yer almaktadır.

Otoenflamatuvar hastalıklardan sorumlu mutasyonlar ve bunlarla ilişkili protein değişiklikleri, internet ortamında INFEVERS veri tabanında güncellenmektedir.



Şekil 1.1 Otoenflamatuvar hastalıklarda bulunan mutasyonların sayısı

<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/> (28.12.2015)

Etiyopatogenez

Otoenflamatuvar hastalıkların patogenezinde, enflamasyon ve apoptoz olaylarını düzenleyen bazı proteinleri kodlayan genlerde tanımlanan mutasyonlar rol oynamaktadır [15].

Otoenflamatuvar hastalıkların hemen tamamında ortak olarak IL-1 etkileşimi, NFκB düzenlenmesi ve apoptozis ile ilgili regülasyon bozuklukları görülmektedir. TNF reseptörleri ve Pysin ailesi üyesi olan bazı molekülleri kodlayan genlerde belirlenen mutasyonlar, apoptozis ile ilgili regülasyon bozukluklarından sorumludur. Normalde apoptoza uğraması gereken lökositlerin yaşamlarının devam etmesi sonucu, çok hafif uyaranda dahi şiddetli enflamasyon

oluşabilmektedir [16]. Yine sitokin salgılanmasıyla ilişkili sorunlar da apoptozis mekanizmasını bozarak nötrofillerin devamlı etkin halde kalmasına neden olmaktadır [17].

Ailesel otoenflamatuar hastalıklar nadir görülür ve periyodik özellik gösterir. Otoimmün hastalıklarda görülen HLA ilişkisi, antijen spesifik T hücrelerin varlığı, yüksek titrede otoantikör pozitifliği otoenflamatuar hastalıklarda görülmez. T hücrelerinin yerine monositler ve makrofajlar enflamasyondan sorumlu hücrelerdir. Olguların çoğunda IL-1 β 'nın bozulmuş regülasyonu söz konusudur. Bu tanımın ortaya çıkmasında hemen tüm hücre tiplerini etkileyen bir sitokin olan IL-1 in bulunması, enflamasyonun düzenlenmesi ile ilgili genlerin ve apoptotik sürecin belirlenmesi önemli olmuştur.

İmmün yanıt doğal ve edinseldir. Edinsel immün yanıt kendinden olanı ve olmayanı tanıır ve antijene spesifik hücresel ve sitokin yanıtı düzenler, immünolojik hafıza veya immün tolerans geliştirir. Doğal immün yanıt ise, antijen spesifik değildir, hafızası yoktur.

Doğal immün yanıtta patern tanıma reseptörleri (PRR) önemlidir. Bunlar patojen ilişkili moleküler patern (PAMP) veya endojen hasar ilişkili moleküler paterni (DAMP) tanıır. PAMP ve DAMP efektör moleküllerin enflamatuar kaskadını oluşturmak üzere intraselüler inflamazomu aktive eder. PRR önemli bir NOD-like reseptör (NLR) ailesidir. NLR moleküllerinden birisi olan NLRP3 inflamazomun önemli bir parçasıdır. Düzenlenmesi bozulan doğal immünite, ortak son yolağın NLRP3 ve inflamazom aktivasyonunun olduğu proenflamatuar bir duruma neden olur. İnflamazomun aktivasyonu ile IL-1, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17, INF- α , INF- β gibi proenflamatuar sitokinlerin üretimi artar. İnflamazom enfeksiyöz ajanlar ya da monosodyum urat kristalleri gibi metabolik stresörlerin ürettiği hücresel tehlike sinyallerini saptayabilme yeteneğine sahip olan, intraselüler multimerik protein kompleksidir, DAMP ve PAMP a hızlı cevap verir [18]. İnflamazom kaspaz-1'i aktive eder ve özellikle inaktif prointerlökin-1 β 'nın aktif IL-1 β 'ya dönüşümünde rol alır.

IL-1 β bakteriyel peptidoglikan, genotoksik stres ve kristaller gibi birçok tehlikeli sinyale cevap vermek için gereklidir. Otoenflamatuar sendromlar ile ilgili hemen tüm mutasyonlar doğal immün sistem içindeki enflamatuar sinyallerin regülasyonunu bozar ve birçok ailesel otoenflamatuar hastalığın patogenezinde pro-IL-1'in abartılı dönüşümüne yol açan inflamazomun hatalı birikimi vardır [19].

IL-1 β güçlü bir proenflamatuar sitokin olup, ateş, anoreksi ve serum enflamatuar belirteçlerinin yükselmesine neden olur. IL-1 β aktivitesi çok yüksek olduğunda eklem destrüksiyonu gibi doku hasarı gelişebilir. IL reseptör antagonisti (IL-Ra) IL-1 β ile belirgin

benzerlik gösterir ve IL-1 reseptörüne sıkı bağlanır. Böylece IL-1 in bağlanması bloke olur. Travma, enfeksiyon ve diğer enflamatuvar durumlarda hem IL-1 hem de IL-1Ra üretilir. IL-1 reseptörüne bağlanmak için yarışır. IL-1 β ve IL-1Ra arasındaki denge otoenflamatuvar hastalıklarda IL-1 aktivitesi yönünde değişir. Bu durum birçok otoenflamatuvar hastalıkta IL-1 blokaj tedavisine verilen etkili cevabı açıklayabilir [20].

Klinik

Bu hastalık grubu geniş klinik heterojeniteye sahiptir. Bireyler arası dahi değişkenlik olabilir. Soğuk maruziyeti, enfeksiyon, immunizasyon, ilaçlar, fiziksel ve emosyonel stres gibi faktörler enflamatuvar atağı başlatabilir. Ancak sıklıkla bu tetikleyici ajan saptanamaz. Tekrarlayıcı karakterde enflamatuvar epizod ve ateş tüm ailesel otoenflamatuvar hastalıklarda yaygın olarak görülürken cilt lezyonları, seröz membran tutulumu, göz, lenf nodu, gastrointestinal ve sinir sistemi tutulumu da birlikte olabilir. Bu sendromların her birinde enflamasyonun derecesi, semptomların sıklığı ve süresi değişiklik gösterir [21].

İnflamasyon atakları genellikle ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, göğüs ağrısı, akut faz reaktanlarında yükseklik, (CRP, ESR, Serum amiloid A) lökositoz ve trombositoz ile karakterizedir. Ateş tekrarlayıcı ve 39 °C üzerinde olup, PFAPA olguları dışında epizodlar arasındaki süre değişkendir. Çocuklar ateşli epizodlar arasında asemptomatiktir ve gelişimleri normaldir. Monojenik otoenflamatuvar hastalıklar genellikle erken başlangıçlı olup yaşamın ilk yılında veya erken çocukluk çağında görülür [14]. Ateşli epizodlar arasında semptomların olmaması ve laboratuvar testlerinin normal olması otoenflamatuvar hastalıkları otoimmün hastalık, neoplaziler ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi kronik seyirli hastalıklardan ayırmada yardımcıdır.

Otoenflamatuvar hastalıkların en ciddi komplikasyonu Amiloid A (TipAA) amiloidozudur. IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin sitümlasyonunu takiben karaciğerde serum amiloid A' nın üretimine bağlıdır. Bu hastalıklardaki amiloidoz riski tanıya, konakçıya ait faktörlere, mutasyonun tipine ve enfeksiyon varlığına bağlıdır [22].

Şiddetli proteinüri sonucu nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği gelişebilir. Bu nedenle asemptomatik dönemlerde bile serum AA seviyesinin yakın takibi sekonder amiloidozun önlenmesi ve erken tedavisi için gereklidir [23].

Farklı klinik özellikleri olan otoenflamatuvar hastalıklar tanımlanmıştır. En sık görülen AAA hastalığından ayrı bir bölümde daha geniş bahsedilecek olup, aşağıda diğer hastalıklar ile ilgili kısa bilgiler verilmiştir.

Tablo 1.1 Kalıtsal otoenflamatuar hastalıkların genel özellikleri [19]

(Kaynakta yer alan orijinal tablo üzerinde değişiklik yapılmıştır)

Otoenflamatuar hastalıklara genel yaklaşım						
	Klinik	Atak süresi	Kalıtım şekli	Gen	Tedavi	Amiloidoz riski
FMF (AAA)	Serözit Artrit Döküntü	<72 saat	Resesif	MEVF	Kolşisin IL-1 inhibisyon	+++
HIDS	Servikal adenopati Döküntü Artrit Baş ağrısı Aşılama ile tetiklenen ataklar	3-5 gün	Resesif	MVK	Prednizon Etancercept IL-1 inhibisyon Anti-IL-6	-
TRAPS	Miyalji Serozit Periorbital ödem Gezici döküntü	7-10 gün	Dominant	TNFRSF1A	Prednizon Etancercept IL-1 inhibisyon Anti-IL-6	++
CAPS						
FCAS	Ürtiker Eklem ağrısı	<24 saat	Dominant	NLRP3	Soğuktan kaçınma	-
MWS	Ürtiker Artrit Baş ağrısı Saç dökülmesi	5-7 gün	Dominant	NLRP3	IL-1 inhibisyon	++
NOMID	Ürtiker Artrit Baş ağrısı Saç dökülmesi Papilödem Kemik değişiklikler	Sabit	Dominant	NLRP3	IL-1 inhibisyon	+

FMF: familial Mediterranean fever
HIDS: hyperimmunoglobulin D syndrome
TRAPS: tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome
CAPS: cryopyrin- associated periodic syndrome
FCAS: familial cold autoinflammatory syndrome
MWS: Muckle-Wells syndrome
NOMID: neonatal-onset multisystemic inflammatory disorder

1.1 Tümör Nekrozis Faktör Reseptör-1 ile ilişkili Periyodik Sendrom

Özellikle İrlanda ve İskoç kökenli ailelerde görülen otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Önceden Ailesel Hibernian Ateşi olarak tanımlanan bu hastalık p55 TNF reseptör 1A (TNFRSF1A) geninde oluşan mutasyona bağlıdır. p55 TNFR, kaspaz kaskadını aktive ederek apoptozisi indükler. TRAPS'lı hastalarda TNF ile indüklenen apoptoziste defekt vardır. Bu mutasyon endoplazmik retikulumda birikime neden olur. Proenflamatuar MAP kinaz aktivasyonu sonucu stres ile indüklenen mitokondrial reaktif oksijen radikallerinin üretiminde artış görülür [24].

TRAPS'lı hastalarda ataklar bir haftadan uzundur ve üç haftaya kadar uzayabilir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nden farklı olarak atakların başlamasını bir fiziksel stres ya da travma uyarır. Ateşli ataklara, poliserozit, eklem ve cilt bulguları eşlik eder. Cilt bulgusunun genel özelliği gezici ve eritematöz döküntü ile birlikte olması, gövde ve ekstremitelere yayılmasıdır. Cilt lezyonları histolojik olarak perivasküler lenfosit ve monosit infiltrasyonu ile karakterizedir.

Kas fasyasının tutulumuna bağlı miyozit ve kronik fasiit görülebilir. Artralji, artrit daha sık görülür. Konjunktivit ve periorbital ödem hastalığın önemli bulgularındandır. Tedavisiz olgularda ve özellikle sistein mutasyonu bulunanlarda amiloidoz gelişimi daha fazladır [12].

Tedavi

Yüksek doz NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuar) ve glukokortikoidler akut atak sırasında yararlı olabilir. Ancak atak sıklığını azaltmaz ve amiloidoz gelişimini engellemez. Kolşisin, immünmodülatör ve immünsüpresif ilaçların TRAPS'ta etkinliğinin az olduğu gösterilmiştir [25].

Anti TNF ajan olan Etanercept'in akut atağın süresini ve şiddetini azaltmakta yararlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca IL-1a ajanlarla tedavinin atakları önlemede, hızlı ve uzun süreli remisyon sağlanmasında, amiloidozun önlenmesinde ve gerilemesinde belirgin olarak etkili olduğu gösterilmiştir [26].

1.2 Hiperimmünglobülin D Sendromu

Otozomal resesif geçiş gösteren Hiperimmünglobülin D sendromu (HİDS), özellikle Hollanda ve Kuzey Avrupa kökenlilerde görülür. Nonsterolizoprenoid sentezinde anahtar rol oynayan enzim olan Mevalonatkinaz (MVK) genindeki mutasyon ile ilişkilidir. Hastalığın geni 12. kromozomda yer alır ve en sık görülen mutasyonu V377I'dır.

MVK enzimidaki mutasyon sonucu enzim aktivitesi azalır ve mevalonik asidüri gözlenir. Klinik olarak epizodik ateşe ek olarak gelişme geriliği, myopati, katarakt, ataksi ve hepatosplenomegali görülebilir.

Klinik bulgular

Semptomlar çoğunlukla birinci dekatta ortaya çıkar. Ataklar ortalama 2–3 ayda bir görülen periyodik ateşe ek olarak ciddi karın ağrısı, kusma, diyare, irritabilite ve servikal adenopati ile birlikte dir. Ataklar çoğunlukla travma, enfeksiyon, aşılama gibi uyarıcı bir etkeni izleyerek ortaya çıkar. Mukokutanöz lezyonlar sıklıkla eritematöz makül, ürtiker benzeri lezyon ve daha az sıklıkla oral aftlar şeklinde gözlenir. Ateşin yükseldiği dönemde akut faz reaktanları ve IgD düzeyi de belirgin olarak yükselir (≥ 100 U/ml). Buna %80 olguda IgA seviyesinde yükselme eşlik eder. Tanı çoğunlukla idrarda mevalonik asit atılımının artması, MVK aktivitesinin azaldığının gösterilmesi ve MVK genindeki mutasyonların gösterilmesi ile konur [27].

Tedavi

Atak sırasında glukokortikoid (prednizon 1 mg/kg/gün tek doz veya 3-5 gün kısa süreli) tedavisine yanıt oldukça iyidir. Anti TNF tedavisinin bazı hastalarda atak sıklığını ve şiddetini azalttığı görülmüştür [27, 28].

1.3 Kriyopyrin İlişkili Periyodik Sendrom

Kriyopyrin, pyrin benzeri bir protein olup genellikle soğukta aktive olur. CAPS alt grubunu oluşturan, Ailesel soğuk ilişkili otoenflamatuar sendrom (ASİS, FCAS), Muckle-Well sendrom (MWS) ve kronik infantil nörolojik kütanöz ve artiküler sendrom (CINCA) otozomal dominant geçiş gösteren hastalıklardır. Kriyopyrin proteinini kodlayan gendeki farklı mutasyonlar sonucu oluşurlar. CAPS fenotipli hastaların %70'inde NLRP3 (NOD-like reseptör 3) geninde mutasyon gösterilmiştir.

Ailesel soğuk ilişkili otoenflamatuar sendrom (FCAS) da özellikle soğuk uyarısı ile ortaya çıkan ürtikeryal plaklar, ateş, artralji ve konjunktivit ile karakterizedir. Ataklar çok kısa sürelidir. Sıklıkla soğuk uyarısı ortadan kalktıktan sonra bulgular kendiliğinden düzelir.

Tedavide soğuktan kaçınma ve kortikosteroidler etkilidir.

1.4 Muckle-Wells Sendromu

Erken bebeklik döneminde görülebilen ürtikeryal döküntü ve ateş ile karakterize bir hastalıktır. Sensorinöral işitme kaybı ve artropati eşlik edebilir. Soğuğa maruz kalma ile tetiklenme durumu söz konusu değildir. AA amiloidoz, hastalığın geç döneminde ortaya çıkan en önemli komplikasyonudur.

1.5 Kronik İnfantil Nörolojik Kütanöz ve Artiküler Sendrom

Kriopyrin ilişkili hastalıkların en ağır kliniğe sahip olan grubudur. Hastalık NOMİD (yenidoğan başlangıçlı multi enflamatuar sendrom) adı ile de bilinmektedir. Ürtiker benzeri döküntü hayatın ilk haftasında görülebilir. Hastalık kalıcı ve sürekli merkez sinir sistemi ve eklem bulguları ile birlikte. Kemik erozyonuna bağlı kronik enflamatuar poliartrit görülebilir.

Kronik aseptik menenjit, intrakranial basınç artışı, serebral atrofi, ventrikülomegali, sensoriyal işitme kaybı ve kronik papil ödem sık görülen merkezi sinir sistemi bulgularıdır.

Kriopyrinin kaspaz 1 aktivasyonu ile olan ilişkisi ve IL-1 β 'nin patogenezdaki rolünden dolayı anti IL-1 tedavisi bu hastalık grubunda oldukça etkilidir. Recombinant IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) kullanımının FCAS ve Muckle-Well hastalarında döküntü ve diğer semptomların kontrolünde oldukça etkili olduğu görülmüştür. CINCA hastalarında ise 1mg/kg/gün dozunda subkutan başlanan Anakinra tedavisinden sonra 1 hafta içinde semptomların tamamen düzeldiği, akut faz reaktanlarının normalleştiği görülmüştür [29, 30].

1.6 Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenopati Sendromu

Çocukluk çağında sık görülür. Yaklaşık 4 haftada bir yineleyen ve ortalama 4-5 gün devam eden ateş atakları ile karakterizedir. Ateşe aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenopatiler eşlik edebilir. Ağız içi yaralar çok belirgin ve ağrılıdır. Tanı da PFAPA sendromu tanı kriterleri kullanılmaktadır.

PFAPA sendromu tanı kriterleri

1. Erken yaş başlangıçlı olarak yineleyen ateş atakları
2. Üst solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın oluşan bulgular (aşağıdakilerden herhangi birisi)
 - a. Aftöz stomatit
 - b. Servikal adenit
 - c. Farenjit

3. Siklik n6tropeni ve diğer kalıtsal periyodik ateşlerin dışlanması
4. Atak arasında tamamı ile sağlıklı çocuklar
5. Normal sınırlarda büyüme ve gelişme

Tedavi atak döneminde tek doz (2 mg/kg prednizolon) glukokortikoid uygulaması ve tonsillerin cerrahi olarak çıkarılmasını kapsar [1, 31].

1.7 Blau Sendromu

Genellikle sistemik granüloatozis olarak adlandırılan, otozomal geçiş gösteren, cilt, göz ve eklemlerde granüloatoz enflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Blau sendromu NOD2 (nükleotid-binding oligomerizasyon domain protein 2) genindeki mutasyon ile ilişkilidir. NOD2, nükleer faktör kappa B'yi (NFκB) aktive ederek apoptozisin regülasyonunda önemli rol oynar. Bu mutasyon Crohn hastalığı gibi granüloatoz enflamatuvar hastalıklarda da görülür [32].

Periyodik ateş sendromu ve NLRP 12 sendromu, Lipodistrofi ve artmış vücut ısısı ile birlikte görülen kronik atipik nötrofilik dermatit (CANDLE) , İnterlökin 1 reseptör antagonisti eksikliği, Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit (CRMC), İnfantil başlangıçlı vaskülopati ilişkili STING, daha az sıklıkta görülen otoenflamatuvar hastalıklardır.

2. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.1 Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi; otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş ve seröz zarların iltihabı ile karakterize otoenflamatuar bir hastalıktır [2].

Özellikle Doğu Akdeniz kökenli etnik gruplarda, Yahudiler, Ermeniler Türkler ve Araplar arasında sık olarak görülür [3]. Klinik tablo kendini sınırlayan tekrarlayıcı karakterde ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji ve erizipel benzeri deri lezyonu ile ortaya çıkmaktadır [4].

Secunder Amiloidozis ile komplike olabilen AAA kalıtsal periyodik ateş sendromları olarak da bilinen otoenflamatuar hastalıkların en sık görülenidir [33]. İltihabi atakların ortaya çıkmasına neden olan bilinen bir patojen ya da otoantikor veya antijene özgü T hücre olmadığı için otoenflamatuar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [1].

2.2 Tarihçe

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) Akdeniz havzasının hastalığıdır. İlk gözlemler Musevi (Sefarad) ve Ermeni hastalardan gelmiştir, daha sonra Türkler ve Araplar arasında da saptanmıştır. Museviler arasında ise özellikle Kuzey Afrika ve Irak Musevilerinde sık, Doğu Avrupa Musevilerinde seyrek. Bu topluluklar dışında (örneğin İtalya, İskandinav ülkeleri, İskoçya, Japonya) AAA'ne nadiren rastlanmaktadır.

Sefarad ve Aşkenazi ayırımı ortaçağda ortaya çıkmıştır: Kültürel kökleri Babil'e dayanan ve çevresindeki Müslüman-Arap kültürü ile etkileşen Sefaradlar (İspanya'nın İbranice adı) ve Roma-Filistin geleneğini izleyen Aşkenaziler (Almanya'nın İbranice adı). Anadolu'da yaşayan Musevilerin büyük çoğunluğu Sefaraddır.

Tıp literatüründe yayınlanmış ilk hasta 1908'de Janeway ve Mosenthal tarafından tanımlanan 16 yaşında tekrarlayan ateş, abdominal ağrı ve lökositozu olan bir Musevi kızdır [34].

1945'de Siegal, toplam 10 hastadan oluşan bir serinin bulgularını "benign paroksizmal peritonit" adı altında yayınlarak AAA'nin günümüzde de geçerliliğini koruyan ilk doğru ve ayrıntılı klinik tanımlamasını yapmıştır. Yazar hastalığın periton dışında plevra ve sinoviyayı da tutabileceğini, olayın yineleyen akut serositis olabileceğini bildirmiş, ayırıcı tanıda anjioödem ve Henoch-Schönlein purpurasından (HSP) söz etmiş ve etyopatogenezinde allerjinin rolü olabileceğini öne sürmüştür [35].

1948 yılında Reiman “periyodik hastalık tanımlanmasını kullanmıştır [36]. Mamou ve Kattan tarafından 1951’de genetik geçiş ve amiloidozla ilişkisi gösterilmiş ve böylece hastalığın ilk izlenimlerden farklı olarak öldürücü potansiyeli belirlenmiştir [37].

İsrail’li araştırmacı Heller 1955-1958 yıllarında hastalığı ayrıntılı olarak tanımlamış ve 1958 yılında ilk kez Heller ve Sohar “Ailevi Akdeniz Ateşi” tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında yine aynı yazarlar hastalığın otozomal resesif geçiş gösterdiğini tespit etmişlerdir [38].

Türkiye’de ilk AAA vakası 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından “garip bir karın ağrısı sendromu” adı altında Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası’nda yayınlanmıştır. Siegal’ın yazısını okuduğunu belirten yazar, literatürde ilk kez AAA hastalığında “prodrom“ dönemin varlığını ve hastaların bunu farkettilerini bildirmiş, hastalığın hemen her zaman çocukluk veya ilk gençlik yaşlarında başladığını ve ailevi olabileceğini söylemiştir [39].

İlk kez 1972 yılında Goldfinger tarafından kolşisinin AAA ataklarını engellediğinin gösterilmesi ve ardından düzenli kolşisin kullanan hastalarda amiloidoz riskinin pratik olarak ortadan kalktığının saptanmasıyla büyük bir çığır açılmış oldu [40]. Emir Özkan isimli türk hekimi Goldfinger’den daha önce ve daha çok sayıda hastadan benzer olumlu sonuçları elde etmesine rağmen verilerini ancak İstanbul Üniversitesi Tıp Mecmuasında yayımlayabildiği için uzun yıllar Türk meslektaşları dahil kimsenin ilgisini çekememiştir [41].

1992 yılında Pras ve ark. AAA ya neden olan genin (MEFV) 16. kromozomun kısa kolunda olduğunu saptamıştır [42]. Sonrasında İsrail, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya’dan katılan çalışma grupları Uluslararası AAA Konsorsiyumu’nu kurmuşlardır. Aynı dönemlerde İsraili araştırmacılar ve birkaç Fransız laboratuvarı birlikte çalışarak ikinci bir konsorsiyum olan Fransız AAA Konsorsiyumu’nu kurmuşlardır.

1997 yılında her iki grup birbirinden bağımsız olarak çalışmalarını Kudüs’te yapılan 1.Uluslararası AAA Hastalığı Konferansında sunmuşlar ve bu gene MEFV geni adı vermişlerdir. 16p13.3’de yerleşik olan bu genin pozisyonel klonlama tekniği ile moleküler dizisi ve bu gen tarafından kodlanan protein (pyrin/meranostrin) eşzamanlı olarak keşfedilmiştir (İnternational FMF Consortium, 1997). Bu hastalık için geçmişte “periyodik ateş”, “periyodik hastalık”, “periyodik peritonit”, “familial proksimal poliserözit” isimleri kullanılmış olsa da günümüzde epidemiyolojik çalışmalar sonucunda Akdeniz orjinli populasyonlarda yaygın olarak görülmesinden dolayı “Ailevi Akdeniz Ateşi”(Familial Mediterranean Fever (FMF)) ismi kullanılmaktadır [43].

1997 yılında MEFV geninin keşfi sonrasında 5 ayrı mutasyonun varlığının saptanması, bu mutasyonların değişik toplumlarda farklı sıklıkta dağılımları ve amiloidoz riski ile olası bağlantıları hastalığı daha da ilginç hale getirmiştir.

2.3 Epidemiyoloji

AAA özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşayan halklarda artmış sıklıkla görülmektedir. En sık Sefardik Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar etkilenmektedir. Prevalansı en yüksek olan periyodik ateş sendromudur. Günümüze kadar yapılan çalışmalar göz önünde bulundurularak AAA hastalığının farklı populasyonlardaki tahmini prevalansı hakkında bilgi verilebilmektedir. Sefardik Yahudilerde AAA prevalansı 1/250 den 1/500 e kadar değişmektedir [44]. Türk populasyonunda ise bu rakam 1/1075 ve Orta Anadolu'daki yaygınlığı ise 1/395 olarak bulunmuştur [45].

Ermenistan da AAA prevelansı 1: 500 olarak tahmin edilmektedir. Dünyanın değişik bölgelerinde de sporadik olarak rastlanabilen bir hastalık olup, Kuzey Afrika ülkelerinde, Almanya, Yunanistan, Fransa, İtalya ve Amerikada da AAA rapor edilmiştir. Son yıllarda Japonyada 100 kadar AAA hastalığı rapor edilmiştir. Bunların yanında AAA hastalığı rapor edilmeyen Etiyopya, Yemen, Hindistan, Tayland gibi ülkeler de bulunmaktadır [2].

Türkiye'nin belli bölgelerinden köken alan kişilerde hastalığa daha fazla oranda rastlanmaktadır. İsmindeki Akdeniz tanımlamasının aksine AAA daha çok İç Anadolu (Sivas, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadeniz iç kesimleri (Gümüşhane, Bayburt) Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da (Ağrı, Kars, Erzurum, Malatya) görülmektedir. Akraba evliliğinin fazla olduğu bölgelerde ortaya çıkma riski yüksektir. [46]. Akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan AAA'da akraba evliliği sıklığı %30-40 civarındadır [44].

Taşıyıcılık frekansı ise populasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Türklerde 1/5, Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/6-8, Irak Yahudilerinde ise 1/ 13,3 ve İsrail'de 1/11 ve Ermenilerde taşıyıcılık frekansı 1/6-7, Araplarda 1/ 4,3 olarak saptanmıştır [4].

2.4 Patogenez

AAA'dan sorumlu gen (MEFV geni) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. 1997 yılında iki ayrı araştırma grubu tarafından yürütülen çalışmalar sonucu MEFV geni klonlanmıştır [5, 6]. Bu genin kodladığı proteine Fransız grubu "Mare nostrum: Bizim deniz"; diğer grup ise "Pyrin: Ateş" ismini vermiştir.

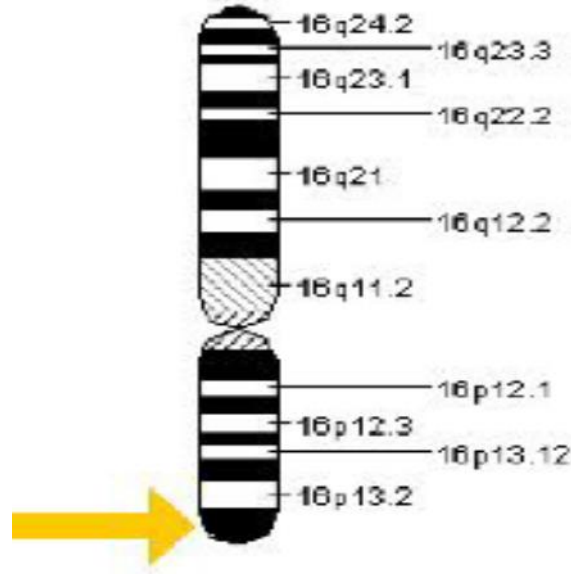
Pyrin normal koşullarda enflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan bir proteindir. Lökositlerin enflamasyon alanına kemotaksisini engeller ve aşırı immun yanıtı baskılar. Bu nedenle MEFV geninde oluşacak mutasyonlar pyrinin görevini yapamamasına ve enflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olur [7]. Normal pyrin varlığında eklemlerde olan minör travmalar ve çeşitli sitokinlere bağlı stresin neden olduğu enflamatuar yanıt inhibe edilebilirken, AAA'lı hastalardaki mutant pyrinin varlığında bu yanıtın kontrolü bozulmaktadır [47, 48]. Ayrıca enflamasyon ataklarının periyodik olarak gelişmesi bu proteinin normal şartlarda görevini yerine getirebilirken stres durumunda yerine getirememesine bağlı olduğu düşünülmektedir [49].

Pyrin özellikle lökositler, monositler ve bir miktar da fibroblastlarda belirgin şekilde bulunur ve lökositler üzerinde 'otoregülatuar' bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu proteinin IL-1 β gibi enflamatuar olaylarda önemli rolü olan bazı sitokinlerle ve NF κ B gibi apoptozisten sorumlu sinyal molekülleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [33].

MEFV genindeki mutasyon sonucu hem enflamasyonun en önemli araçlarından biri olan IL-1 β 'nin yapımı uyarılır hem de apoptozis baskılanır. Böylece ufak uyarılar sonucu abartılı iltihabi yanıtlar ortaya çıkar [33]. Notarnicola ve arkadaşları, mutasyon nedeniyle pyrinin görev yapamaması, kontrolsüz nötrofil aktivasyonuna ve bu hücrelerin de serözal dokulara göçüne neden olabileceğini öne sürmüştür [50].

2.4.1 MEFV Geni

MEFV geninin, 1992 yılında AAA hastaları ve aileleri kullanılarak yapılan bağlantı analiz çalışmaları sonucunda 16. kromozomun p kolunun 13.3 bandında bulunduğu saptanmıştır [42]. 1997 yılında klonlanan MEFV geni, 10 ekson ve 9 intron içeren 15 kb'lık bir gen olup 781 amino asitlik bir proteini kodlamaktadır.



Şekil 2.1 16. kromozomda MEFV geninin bulunduğu bant

MEFV geni polimorfonükleer lökositler ve monositlerde kendini göstermekte olup lenfositlerde bulunmaz ve ekspresyonu olgun granülositlerde gerçekleşir [51]. MEFV geninin ayrıca dendritik hücrelerde ve sinovyal fibroblastlarda da ifade edilmekte olduğu bilinmektedir [52]. Bu gen ifadesi bazal ifade seviyesi olup, ifadede ki artış tetiklenme ile gerçekleşmektedir. Monositlerde ise MEFV ifade düzeyi değişken olup proenflamatuar ajanlar olan interferon (IFN) γ , tümör nekrozis faktör (TNF), lipopolisakkarit (LPS) ile inkübasyon sonucu 24. saatte artarken, IL-4, IL-10 ve TGF- β gibi antienflamatuar sitokinler ile inkübasyon da azalmaktadır [53].

Sinovia, periton ve ciltte bulunan fibroblastlarda IL-1 β ve forbol miristat asetat (PMA) ile MEFV gen ekspresyon artışının görülmesi AAA'daki serozal, sinovyal ve cilt enflamasyonuna yatkınlığı açıklamaktadır [54].

Notarnicola ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, MEFV geninde bulunan mutasyonların tipi ile MEFV geninin ifade seviyesi arasında bağlantı tespit edilmiştir. Bu çalışmada sağlıklı mutasyonsuz kontrol grubunda yüksek seviyede MEFV geni ifadesi görülürken, sağlıklı ama taşıyıcı grubunda orta seviyede ifade görülmüştür. Mutasyonlu hasta grubunda ise MEFV geni ifadesi anlamlı seviyede düşük bulunmuştur. Ayrıca M694V mutasyonunun MEFV geninin ekspresyonunu düşürdüğü ortaya konulmuştur [50].

Ustek ve arkadaşları ataksız dönem ve ataklar sırasında MEFV geninin ifade seviyesi arasında farklılık olduğunu tespit etmişlerdir. Akut atak zamanı MEFV geni mRNA seviyesi ataksız dönemdeki seviyeye oranla düşük bulunmuştur [55].

2.4.2 Pysin proteini yapısı ve fonksiyonu

MEFV geni tarafından kodlanan, 781 aminoasitten oluşan, 86 kDa'luk arjinin ve lizin aminoasitlerince zengin, pozitif yüklü bir proteindir. Pysin proteini enflamatuvar cevabın kontrolünde ve hafifletilmesinde önemli role sahiptir. Pysin esas olarak doğal bağışıklık sisteminin temel hücreleri olan nötrofiller ve monositlerde kendini göstermektedir.

Pysin proteini, yapısal olarak beş fonksiyonel domain (bölge) içermektedir (Şekil 2.3) [56].

1. Amino (N) ucu PYRIN domaini (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir)
2. bZIP (transcription factor basic domain)
3. α -helical (Coiled coil) domain
4. B-box zinc finger domain (BB-ZF)
5. Karboksi (C) ucu B30.2 domain (PRYSPRY)

Pysin proteininin enflamasyonda “down regulator” işlevi olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, pyrin proteininin, otoenflamatuvar hastalıklardan sorumlu olduğu bilinen diğer bazı proteinler ile interaksiyona girdiği gösterilmiştir.

Amino (N) ucu PYRIN domaini olup bu domain: PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilmektedir. PyD bölgesi 95 aminoasitten oluşur ve ölüm bölgelerini (Death Domain : DD), ölüm etkili bölgeleri (Death Etketör Domaini : DED) ve kaspaz bölgelerini (Caspase Recruitment Domain : CARD) içine alan Death Fold süperfamilyasının bir üyesidir. Bu ailenin üyeleri olan bütün bu domainler apoptoz ve enflamasyonda görev alan birçok homotipik protein-protein etkileşimlerine katılırlar [57]. Protein-protein etkileşim domainleri hücre içi sinyal iletiminde önemli rol oynarlar [58].

Pysin, N-terminali PYRIN domaini aracılığı ile etkileşimde olduğu bir başka protein ASC (Apoptosis associated speck like protein with a CARD) 'dir. ASC; ilk olarak apoptotik hücrelerde “speck” şeklinde ifade edilen agregatların oluşumuna sebep olan protein olarak tanımlanmıştır [59] ASC, 195 aminoasitten oluşan, amino ucunda pyrin domaini (PyD), karboksi ucunda CARD (caspase recruitment domain) içeren adaptör bir proteindir [60].

ASC, PyD domaini sayesinde diğer PyD içeren proteinlerle, protein-protein etkileşimine katılmaktadır. CARD domaini ise ASC'nin fonksiyonel aktivitesinde önemli olup, IL-1 β 'nin işlenmesi ve salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1'in oluşturulması ve aktivasyonunda rol alan

domainidir [51]. Ayrıca ASC, apoptozis ve enflamatuvar cevabın başlaması ve yayılmasında görevli bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B aktivasyonunda da rol almaktadır [59].

ASC, prokaspaz-1'e (IL-1 β converting enzim) bağlanarak onun agregasyonunu ve otoaktivasyonunu sağlamaktadır. Aktif kaspaz-1, pro-IL-1 β 'yı IL-1 β 'ya çevirmekte ve salgılanan IL-1, kendi reseptörüne bağlanarak enflamasyonu başlatmaktadır. Pysin proteininin fonksiyonel olduğu zaman, ASC'ye bağlanarak, ASC- prokaspaz-1 ilişkisini engellediği ve bu sayede IL-1 işlenmesini baskıladığı ve makrofaj apoptozuna izin vererek antienflamatuvar bir molekül olarak görev yaptığı düşünülmektedir [61].

Ayrıca, pyrin proteini kendisi de kaspaz-1 enzimi tarafından iki parçaya ayrılmaktadır. Bu iki parçadan N-ucunu içeren pyrin proteini parçası çekirdeğe taşınmaktadır. Burada enflamasyonda görevli sinyal proteini olan NF- κ B'nin (Nuclear Factor- κ B) ekspresyonunun artmasına neden olmaktadır. Pysin proteininin bunu bir DNA bağlanma bölgesi olarak işlev gördüğü bilinen bZIP (basic leucine ZIPper, bazik lösin fermuarı) domaini aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir [62].

Pysin proteininin C-ucunda bulunan B30.2 domaininin işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte, pyrinin enflamatuvar süreçte aralarında kaspaz-1'in de bulunduğu çeşitli proteinlerle ilişki kurmakta görevli bir domain olduğu düşünülmektedir [63]. B30.2 domaininde yer alan mutasyonlar AAA patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Yapılan bir çalışmada B30.2 domaininde ki peptid bağlanmasından sorumlu olduğu düşünülen aminoasitlere denk gelen mutasyonların AAA klinik bulgularına neden olan mutasyonların üçte ikisine neden olduğu tespit edilmiştir [64]. Ayrıca B30.2 domaini inflamazomun bir komponenti olan kriyopyrin/NALP3 ile etkileşimden sorumludur [65]. B30.2'nin intrasellüler patojen ilişkili moleküler protein (PAMP) sensörü olarak hareket ettiği düşünülmektedir.

Pyrinin monositlerde sitoplazmada, sinovial fibroblastlar ve nötrofillerde ise çekirdekte yerleştiği, bulunduğu hücreye göre farklı proteinlerle etkileşime girerek, farklı işlevleri üstlendiği gösterilmiştir [52].

Pysin proteininin, PSTPIP1 (Proline-Serine-Threonine Phosphatase Interacting Protein 1) isimli, başka bir otoenflamatuvar hastalık olan PAPA (Piyojenik Artrit, Piyoderma gangrenozum, Akne) Sendromundan sorumlu protein ile etkileşimi olduğu bilinmektedir [66]. Ayrıca Pysin proteininin MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) yolağında görev yapan 14.3.3 proteini ile de etkileşime girdiği gösterilmiştir [67].

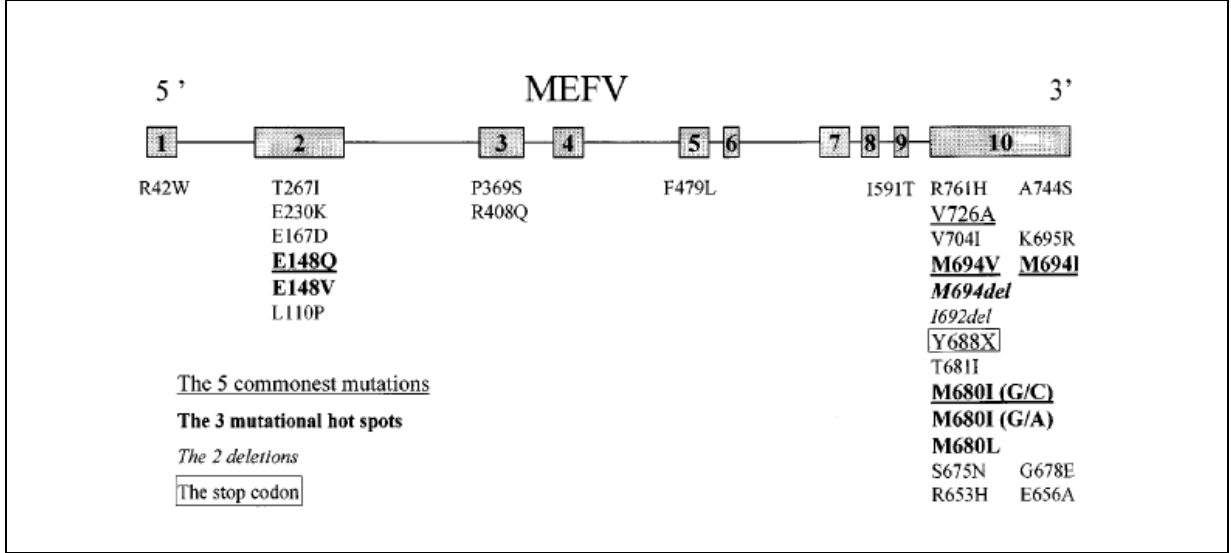
Mutant pyrin proteini muhtemelen, IL-1 üretimi ve lökosit apoptozunun inhibisyonu ile kontrolsüz enflamasyona neden olmaktadır. Ancak bu hipotezi desteklemeyen bildiriler de bulunmaktadır. Gumicio ve arkadaşları, normal ve mutant pyrinin ASC proteini ile interaksiyonu ve hücre ölümü üzerine etkileri arasında fark olmadığını bildirmiştir[59]. Özen ve arkadaşları, FMF atakları sırasında nötrofillerde apoptozun arttığını göstermiştir [68]. Artmış nötrofil apoptozu, enflamasyonun durdurulmasına bir cevap olarak gerçekleşebilir ve atakların spontan olarak ortadan kaybolmasını açıklayabilir.

2.4.3 MEFV Geni Mutasyonları ve Genotip-Fenotip İlişkisi

AAA ilişkili mutasyonların çoğu missense mutasyonlar (yanlış anlamlı, aminoasit değişimi) şeklinde olup az bir kısmında tek aminoasit duplikasyon/delesyon mutasyonları bildirilmiştir. Oluşan bu mutasyonlar sonucunda aminoasit dizisinde değişiklik olmakta ve proteinin yapısı ve fonksiyonu değişmektedir [56].

Hastalıkla ilişkili mutasyonlar genellikle genin 10, 5, 3 ve 2. ekzonlarında saptanmıştır. Fransız AAA konsorsiyumu kendi çalışma grubunda taşıyıcı kromozomların %85' inde hastalıkla ilgili 4 mutasyon tanımlanmıştır (M694V, M680I, M694I, V726A). 1998 yılında bu mutasyonlara ekson 10'da dört tane daha nadir görülen yeni mutasyon; 692'de delesyon, Lys695Arg, Ala744Ser, Arg761His eklenmiştir. Daha sonra ekzon 2, 3, 5, 1 ve 9 da 36 mutasyon belirlenmiştir [69].

Bütün mutasyonlar ve polimorfizmlerin bulunduğu en son listeye INFEVERS veri tabanından ulaşılabilir (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers>). Buna göre şu ana kadar 310 mutasyon, polimorfizim veya DNA sekans varyantının tanımlandığı bildirilmiştir. Bu 310 değişiklikten 100 tanesi ekzon 2'de, 90 tanesi ekzon 10 üzerinde bulunmaktadır. (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/> (28.12.2015)



Şekil 2.3 MEFV geninin yapısı ve yaygın olarak görülen mutasyonların gen üzerindeki dağılımı [43]

Bu mutasyonların %85'i 10. ekzonda, B30.2 etki bölgesinde bulunur ki, bu bölge AAA patogenezinde önemli bir bölgedir. En yaygın görülen mutasyonlar M694V, M680I, V726A M694I ve 2. ekzonda oluşan E148Q 'dir [70]. AAA'lı hastalar genellikle homozigot veya karma homozigot (2 alelde 2 farklı mutasyon taşıyan"compaund" heterozigot) olarak karşımıza çıkmaktadır [43]. Mutasyonların farklı etnik gruplarda görülme sıklığı da değişken olup, mutasyon dağılımı birçok çalışma ile gösterilmiştir [71].

Tablo 2.1 Farklı toplumlara ait AAA MEFV mutasyon dağılımı [71]

	Allel Sayısı	M694V (%)	V726A (%)	M680I (%)	M694I (%)	E148Q (%)	Diğer (%)
Türkler	1390	626 (45)	153 (11)	181 (13)	97 (6,9)	28 (2)	305 (21,9)
Araplar	706	141 (19,9)	99 (14)	49 (6,9)	85 (12)	42 (5,9)	290 (41)
Ermeniler	6000	2586 (43,1)	1140 (19)	955 (15,9)	20 (0,3)	112 (1,8)	1187 (19,7)
Lübnanlılar	1116	194 (17,3)	124 (11,1)	47 (4,2)	82 (7,3)	53 (4,7)	616 (55,1)
Yahudiler	1302	847 (65)	39 (2,9)	13 (0,9)	0	65 (4,9)	137 (10,5)
Yunanlılar	304	80 (26,3)	21 (6,9)	39 (12,8)	8 (2,6)	19 (6,2)	137 (45)
Tunuslular	278	29 (10,4)	5 (1,7)	34 (12,2)	14 (5)	19 (6,8)	177 (63,6)
Fransızlar	86	4 (4,6)	0	0	4 (4,6)	6 (6,9)	72 (83,7)
İtalyanlar	62	10 (16,1)	3 (4,8)	6 (9,6)	5 (8)	11 (17,7)	27 (43,5)
Giritliler	142	39 (27,4)	7 (4,9)	0	10 (7)	20 (14)	66 (46,4)
Kıbrıslılar	68	12 (17,6)	7 (10,2)	0	2 (2,9)	5 (7,3)	37 (54,4)
Ürdünlüler	110	27 (24,5)	15 (13,6)	10 (9)	2 (1,8)	5 (4,5)	51 (46,3)
Suriyeliler	166	76 (45,7)	23 (13,8)	16 (9,6)	8 (4,8)	10 (6)	33 (19,8)
İspanyollar	100	12 (12)	1 (1)	0	4 (4)	5 (5)	78 (78)
TOPLAM	11830	4683 (39,5)	1647 (13,9)	1350 (11,4)	341 (2,8)	400 (3,3)	3409 (28,8)

Türk AAA grubunun 2001 yılında yapmış olduğu çalışmada, Türk AAA hastalarında Mutasyon oranları; M694V için %51.55, M680I için %9.22, E148Q için %3.55, V726A için %2.88, M694I için %0.44 olarak belirlenmiş [72] ve Türk popülasyonundaki AAA taşıyıcılığı %20 olarak tespit edilmiştir. [72, 73]

M694V mutasyonu, Türkler, Ermeniler ve Yahudiler’de daha sık olmak üzere, %20-65 oranlarla tüm popülasyonlarda en sık görülen mutasyondur [43]. MEFV geni 2080. nükleotidde, adeninin yerini guaninin alması ile metiyonin aminoasidinin yerine valinin gelmesi sonucu ortaya çıkan missense mutasyondur.

M694V homozigot genotipine sahip bireylerde, erken başlangıç yaşı, kısa aralıklarla atakların sık tekrarlanması, artrit sıklığında artış, erizipel benzeri eritem ve yüksek sıklıkta amiloidoz gelişimi arasında ilişki görülmüştür. Yüksek doz kolşisin ile kontrol altına alınabilen, hastalığın ağır seyrine yol açan önemli bir mutasyondur [74].

M680I mutasyonu, MEFV geni 2040. nükleotidde, metiyonin aminoasidinin yerine izolösinin gelmesi sonucu ortaya çıkan mutasyondur. İlk olarak Ermeni bir FMF hastasında tanımlanmıştır [6]. Ermenilerde yaygın olan M680I mutasyonunun, Türklere görülme sıklığı %12 bulunmuştur [75].

V726A mutasyonu, MEFV geni 2177. nükleotidde, valin aminoasidinin yerine alanin gelmesi sonucu ortaya çıkan mutasyondur. İlk olarak Dürzi bir ailede tanımlanmıştır [6]. Türklere %11,1 oranında görülen mutasyon daha çok Askenazi ve Irak Yahudilerinde yaygındır [75]. V726A mutasyonunun tanımlandığı bu etnik guruplarda düşük bulunan amiloidoz düzeyi, bu mutasyonun amiloidoza karşı koruyucu etkisini düşündürmektedir [47]

E148Q mutasyonu, MEFV DNA genomunda ekzon 2'de lokalizedir, glutamik asit yerine glutamin geçmesi sonucu olduğu bildirilmiştir. E148Q mutasyonu hastalığın daha hafif formuyla ilişkilendirilmiştir [76]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu mutasyon sıklığının AAA hastaları ve sağlıklı bireylerde aynı olduğunun gösterilmesi üzerine gerçek bir mutasyon olup olmadığı konusunda şüpheler uyanmıştır [77]. Ancak M694V gibi güçlü mutasyonlarla birlikte olduğunda hastalığa ait kliniği değiştirici etki gösterip daha ağır fenotipe ve amilodoza neden olduğu şeklinde görüşler de mevcuttur [74]. Askenazi Yahudileri ve Dürzi'lerde düşük penetransa sahip olan V726A ile E148Q'nun aynı kromozom üzerinde bulunduğu nadir allelik durumlarında ciddi fenotip ve yüksek penetrans bildirilmiştir [78].

Sonuç olarak E148Q tek mutasyon olarak saptandığında hastalık tanısı koydurmamaktadır.

AAA'da birden fazla mutasyonun varlığında (homozigot ya da birleşik heterozigot) heterozigot olanlara göre kliniğin daha ağır seyrettiği tespit edilmiştir [74].

2.5 Klinik Bulgular

Ailesel Akdeniz Ateş'li hastaların %90'ında klinik bulgular çocukluk çağında ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar. Yaklaşık %75'inde ilk on yıl içerisinde ilk atak görülür. Genellikle 2 yaş sonrasında semptomlar daha rahat ifade edilmekle birlikte, literatürde bilinen en erken vaka 3 aylık bir kız hastadır [79]. Bazı yanınlarda hastalığın daha çok erkek çocuklarda görülebileceği bildirilmiş olmasına rağmen ülkemizde kız ve erkek hasta oranları birbirine eşittir [46].

Hastalığın bilinen tipik klinik tablosunu, tekrarlayan ateş ve poliserözit (peritonit, plörezi ve artrit) atakları oluşturur [80]. Daha seyrek olarak perikardit, epididimoorşit, miyozit ve menenjit ile birlikte olan ataklar da görülebilir [81].

Atağın süresi sıklıkla 12-72 saat arasında değişmekle birlikte, bu süre artrit ve miyaljide daha uzundur. Ataklar, çoğunlukla herhangi bir ön bulgu vermeksizin ani olarak ortaya çıkar ve daha sonra kendiliğinden kaybolur. Mensturasyon, fiziksel aktivite, cerrahi, enfeksiyon ve emosyonel streslerle tetiklenebilmektedir. Atak sırasındaki belirti ve bulgular kişiler arasında ve ataktan atağa farklılık gösterebilir. Ataklar arasında kişi genellikle asemptomatiktir. Yaş ilerledikçe atak sıklığı azalır, ileri yaştaki hastalarda daha hafif seyir bildirilmiştir [7, 82].

AAA hastaları klinik olarak üç fenotipe ayrılır.

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

Fenotip 2 ise tipik AAA atakları olmadan amiloidoz gelişimi ile karakterizedir [72, 83].

Fenotip 3 ise; hastada AAA kliniği olmamasına rağmen MEFV gen mutasyonunun bulunmasıdır.

Farklı toplumlarda klinik özelliklerin sıklığı değişiklik gösterebilmektedir

Tablo 2.2 Farklı toplumlarda AAA hastalarında görülen semptomların sıklığı [2]

	Türk	Yahudi	Arap	Ermeni	İtalyan	Japon	Girit Adası
Hasta Sayısı	2838	470	192	100	71	80	71
Ateş	%92,5	%100	%100	%100	%92	%98	%80
Peritonit	%93,7	%95	%82	%96	%91	%55	%76
Plörit	%31,2	%40	%43	%87	%52	%61	%21
Artrit	%47,4	%77	%37	%37	%63	%27	%38
Erizipel benzeri eritem	%20,9	%46	%3	%8	%22	%10	%11

Türk AAA çalışma grubu tarafından, 2838 hastadaki klinik bulgular ateş (%92,5), peritonit (%93,7), artrit (%47,4), plörezi (%31,2) ve erizipel benzeri eritem (%20,9) olarak rapor edilmiştir [46].

Ateş

AAA hastalarının en sık görülen klinik bulgusu olup yalnız ateş ile seyreden nadir ataklar olabilmesine karşın çoğunlukla diğer klinik bulgular ile birlikte görülür. Tekrarlayan ateş, çocukluk çağında tek belirti olabilir. Genellikle 38,5-40 °C olup, atak süresince yüksek kalır ve 1-3 günde kendiliğinden sonlanır. Kolşisin alan hastalarda ataklar sırasında ateş görülmeyebilir [4, 84].

Karın ağrısı

AAA'lı hastalarda ateşten sonra en sık görülen ikinci bulgudur. Hastaların ortalama %95'inde bulunur, %50'sinde ise ilk semptom olarak ortaya çıkar. Karın ağrısının nedeni peritonda oluşan aseptik serözittir. Ağrı, sıklıkla bir kadrandan başlar daha sonra tüm karına yayılır. Karın ağrısının şiddeti hafif bir ağrıdan, jeneralize peritonit tablosuna kadar değişebilir. Bu durum klinikte sıklıkla akut batın tablosu ile karıştırılabilir. Bu nedenle hastaların ortalama % 30-40'ında tanı atlanmakta ve apendektomi uygulanmaktadır. Bu yüzden AAA'lı hastalara uygun koşullarda apendektomi yapılmasını öneren araştırmacılar da vardır. Peritoneal enflamasyon peristaltizmi yavaşlattığı için hastalar sıklıkla kabızlıktan yakınır, buna karşılık çocuklarda atak sonrasında ishal belirginleşir ve olguların yarısında bu dönemde dışkıda gizli kan bulunmaktadır [85]. AAA tedavisinde kullanılan kolşisinin kendisi de (%10-20) ishal ve karın ağrısına neden olabilir.

AAA'daki tekrarlayan karın ağrısı ataklarının diğer karın ağrısı nedenleri ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. AAA'daki karın ağrısı 24-72 saatte düzelirken diğer hastalık durumlarında olan karın ağrıların çoğunda bu süre daha uzundur [85].

Eklem bulguları

Ateş ve karın ağrısından sonra AAA'nın en sık görülen üçüncü klinik bulgusudur. Kuzey Afrikalı Yahudi hastaların yaklaşık %75'inde görülürken diğer etnik gruplarda daha düşük sıklıkla görülmektedir. Türklerde bu oran %47,4 olarak bildirilmiştir [2]. Artrit hastaların %50'sinden fazlasında 10 yaşın altında ve yaklaşık %16'sında ilk semptom olarak başlar. Eklem tutulumu % 70 olguda artrit, % 30 olguda ise artralji şeklinde görülür. Artrit, çoğunlukla alt ekstremiteye yerleşen, sekel bırakmayan, gezici olmayan, hasara yol açmayan akut bir monoartrittir. En çok ayak bileği ve dizler etkilenirken, sırası ile kalça, el

bileği, omuz ve dirsekler de hastalığa katılabilir. Tutulan eklem oldukça şiş ve kızarıklık görünümündedir ve ayak bileğinde oluşan artritlerin % 50'sinde ayak sırtında eritem görülür.

Eklem rahatsızlığı, şişlik ve ısı artışı olmaksızın şiddetli eklem ağrısı ile karakterize artritler artralji olarak da görülebilir.

Genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Ancak AAA hastalarının %5'inde diğer tüm sistemik bulgular ortadan kalktığı halde eklem bulgularının gerilemediği aylarca hatta yıllarca gibi uzun bir süre devam ettiği kronik artrit görülebildiği bildirilmiştir. Bu vakalarda geriye dönüşümsüz değişiklikler ortaya çıkabilir, hatta artroplasti dahi gerekli olabilir.

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin ilginç eklem tutulumlarından birisi sakroilyak eklemlerin de tutulduğu seronegatif spondilartropati tablosudur. Bu olguların çoğunda HLAB27 negatiftir [86].

Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki artrit atakları en sık akut romatizmal ateş ve juvenil kronik artrit ile karıştırıldığı için ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır [87]. Eklem sıvısı incelendiğinde, polimorfonükleer lökositlerden zengin olduğu, protein düzeyinin yüksek ve kültürün steril olduğu görülür. Akışkanlığı azalmıştır ancak mürsün pıhtısı parçalanmaz. Bu durum, AAA akut artritinde yüzeysel bir sinovit olduğunu gösterir [46]

MEFV gen incelemelerinde de M694V homozigot olan hastalarda, diğer mutasyonlara göre daha sık artrit görüldüğü tespit edilmiştir [88].

Göğüs ağrısı

Plörite veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Plörite genellikle unilateral nadir olarak bilateral göğüs ağrısına neden olup hastaların %20-45'inde görülür. %5 olguda AAA' nın ilk bulgusu olup, 7 güne kadar uzayabilir [47]. Peritoneal ataklar gibi ani başlangıçlı ve önceden belirlenemeyen tekrarlarla seyrettiğinden akut bir tablo ile karıştırılabilir. Genellikle tek taraflı, göğüs alt yarısına ve dış yana yerleşen, nefes alıp vermekle değişen bir ağrı olur ve etkilenen tarafta solunum sesleri azalır. Atak sırasında çekilen grafide plevral sıvı görülebilir. Bu sıvı atak geçtikten sonra kaybolur, bu da tanıyı destekleyici bir bulgudur [47]. Bazı çalışmalarda plöritin daha ağır seyirli hastalıkla ilişkili olduğu ve amiloidoz gelişimi için risk oluşturabileceği gösterilmiştir [89]. Ayrıca M694V homozigot gen mutasyonuna sahip olan hastalarda, diğer mutasyonlara göre daha sık plevra tutulumu bildirilmiştir [88]

Perikard tutulumu oldukça nadirdir. Vakaların %1'inden azında görülür. Ağrı genellikle göğüs ön duvarında olur ve bazen omuza yayılım gösterir. Perikardit ataklarında EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardial efüzyona ait bulgular veya göğüs radyogramında kalp gölgesinde geçici genişleme görülebilir. Ekokardiyografi bulguları olguların %25'inde belirlenebilir. Bu atakların sıklığı çeşitli etnik kökenler arasında farklılık göstermekte olup, Ermenilerde en sık (%87), Türk'lerde (%35) ve Arap'larda (%33) daha azdır [90]. Nadiren akut perikardiyal tamponat gelişebilir. Plörit ve perikardit sekel bırakmaz.

Cilt bulguları

AAA'lı hastalarda görülen en tipik cilt lezyonu erizipel benzeri eritem olup hastaların %3-46'sında mevcuttur [4]. Çoğunlukla tek taraflı, ayak sırtında, malleollar üzerinde ve tibiya ön yüzünde ortaya çıkan 10-15 cm boyutlarında kızarıklık, sıcak, şiş ve ağrılı bir lezyondur. Genellikle 2-3 gün içinde solar. Döküntü sıklıkla ayak bileği artritine eşlik eder.

Erizipel benzeri eritem dışında ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodosum da AAA'da görülebilen mukokütanöz lezyonlardır. Ayrıca yüz, gövde ve ekstremitelerde multipl eritemler görülebilir [47].

Vaskülit

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin seyri sırasında belirgin olarak artmış sıklıkta vaskülitlere rastlandığı yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde en sık görülen vaskülit Henoch-Schönlein purpurasıdır. Özdoğan H. ve arkadaşları kendi serilerinde HSP sıklığını %7,2 olarak bildirmişlerdir [91]. HSP ile birlikteliği gözlenen AAA vakalarında HSP kliniği çoğu zaman AAA kliniğinden önce başlar. İzole HSP'ye göre, AAA ile birlikte olan HSP'nin daha erken yaşlarda başladığı, fakat vaskülitin seyri açısından anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir. Buradaki vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immun kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır [91].

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda HSP'li hastalarda MEFV gen mutasyon sıklığının normal popülasyona göre yüksek olduğu gösterilmiş olup, Özakar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %34 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada MEFV geninde mutasyon olan HSP'li hastalarda klinik ve laboratuvar özellikleri açısından önemli farklılıklar saptanmıştır. MEFV geninde mutasyon olan HSP'li hastaların daha küçük yaşta olduğu ve sıklıkla bu hastalarda ödem ve artrit eşlik ettiği bildirilmiştir [92].

Normal topluma göre AAA'da artmış sıklıkta görülen diğer bir vaskülit tablosu ise poliarteritis nodoza'dır. Sıklığı ise %0.8 olarak bildirilmiştir. Poliarteritis nodoza (PAN) çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkmaktadır. Çocukluk ve gençlik çağlarında ortaya çıkan PAN'da AAA sorgulanmalıdır [91].

AAA ile birlikte olan PAN' da, başlangıç yaşı klasik PAN'a göre daha erken ve genel olarak seyirlerinin daha iyi olduğu bildirilmiştir [68].

Bu olgularda perirenal hematoma sık rastlanmaktadır. Ani başlayan karın ağrısı, karında palpabl kitle, hipotansiyon ve hemoglobin düşmesi perirenal hematomun önemli belirtileridir. Erken yaşta gelişen PAN ve perirenal hematoma birlikteliğinde mutlaka AAA araştırılmalıdır [93].

AAA ve Behçet hastalıklarının benzer bazı özellikleri olduğu ve birlikte görüldüklerine dair yayınlar mevcut olup bu oranın, normal popülasyondaki Behçet hastalığı görülme sıklığına göre 40 kat yüksek olduğu belirtilmektedir [94]. Türkiye'de ise AAA ve Behçet birlikteliği %0,5 olarak bildirilmiştir [46].

Miyalji

AAA'nın sık görülen bulgularındandır, çoğunlukla el ve ayakları etkiler ve artrit ile birlikte olabilir. Türklere AAA hastalarında miyalji sıklığı %11,5- 39,6 olarak bildirilmiştir [46]. Miyalji atakları; spontan miyalji (%8), egzersiz ile tetiklenen miyalji (%81) ve uzamış febril miyalji (%11) olmak üzere 3 farklı formda görülebilir [95]. Uzamış febril miyalji sendromu, Ailesel Akdeniz Ateşi'nde saptanan bir diğer vaskülitik tablo olup ilk kez 1994 yılında tanımlanmıştır [96].

Bu sendrom periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı, ateş, miyalji, yüksek sedimentasyon (ESR) oranı, lökositöz ve hipergamaglobülinemi ile kendini gösterir. Çoğunlukla eklem bulgusu olmaz, kas enzim düzeyleri, elektromiyografi ve kas biyopsisi normaldir [85].

Sıklıkla M694V homozigot mutasyona sahip hastalarda saptanmaktadır. Altı haftayı bulan, kolşisine ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara (NSAID) yanıt vermeyen, steroide hızlı yanıtı olan bir miyaljidir.

Diğer Bulgular

AAA da orşit nadir görülen, tunika vaginalis testis'in enflamasyonu sonucu oluşan klinik durumdur. Sıklıkla tek taraflı olup, etkilenen bölgede ateş, hassasiyet ve kızarıklığın

izlendiği, birkaç saat ile 4 güne kadar devam edebilen takibinde kendiliğinden düzelen atak şeklidir [95]. Testis torsiyonu mutlaka ekarte edilmeli ve tekrarlayan orşit ataklarında ayırıcı tanıda AAA düşünölmelidir. Nörolojik tutulum olarak en sık görölen bulgu baş ağrısıdır. Nadiren hastalığın seyri sırasında aseptik menenjit atakları görölebilir.

Askenazi olmayan Yahudilerdeki İnflamatuar Barsak Hastalığı ile AAA birlikteliği %0,5, Türklerde ise %0,1 olduğu ve bu durumun genel popölasyona göre yüksek olduğu bildirilmiştir [46].

Hastaların %30 ila %50'sinde splenomegali tanımlanmıştır ve bu hastaların rektal biopsilerinde amiloidoz negatif bulunmuştur. Splenomegali nadiren amiloidoza sekonder gelişebilmektedir [4].

Karaciğer tutulumu ise hemen tamamen amiloidozise sekonderdir. Karaciğer tutulumu AL tipi amilodiaziste AA tipi amiloidozise göre belirgin olarak daha fazladır. %5 oranında kolestatik sarılık gelişebilir ve prognozu kötüdür [97].

Gebelik ve Fertilité

AAA hastalarında gebelik seyri değişkendir. Bazı hastalarda komplet semptomatik remisyon sağlanırken, bazılarında atak sıklığının arttığı gözlenmiştir. Gebelikte atakların kontrol altına alınması önemlidir. Peritonit sonucu uterusun erken kontraksiyonu ve abortus oluşabilir [48].

İnfertilite kolşisin kullanmayan kadınların %30'unda görölrken, peritoneal enflamasyona bağlı gelişmesi beklenen tubal adezyon seyrek olarak tanımlanmıştır. Tedavisiz vakaların %20-30'unda abortus gözlenir, kalan gebeliklerin %90'ı 38 hafta üzerinde sonlanır [98].

Kolşisin tedavisinin fertilité, abortus, gebelik süresi ve doğum ağırlığı üzerine olumsuz etkisi yoktur [99, 100]. AAA'da erkek fertilitesi etkilenmez. Kolşisinin sperm yapımı ve fonksiyonu üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte deneysel çalışmalarda kolşisinin rutin plazma düzeylerinin 3000 katında sperm motilitesi üzerinde inhibitör etkisi saptanmıştır [99].

Amiloidoz

AAA hastalığının en önemli ve prognozu belirleyen komplikasyonudur. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde oluşun ikincil amiloidoz AA tipinde olup, öncü proteini akut faz reaktanlarından serum amiloid A'dır. Karakteristik olarak fibriler yapıda olan bu proteinin

hücre dışı alanda birikimi sonucu kütle etkisi göstererek organ bütünlüğünün bozulmasına neden olur [101].

Pyrin proteinindeki mutasyon mikrotübüler aktivasyona ve nötrofillerin enflamatuar bölgeye göçüne neden olmaktadır. İnflamatuar yolların aktivasyonu ve artmış IL-1 β düzeyleri karaciğerde özellikle de C-reaktif protein (CRP) ve Serum Amyloid A (SAA) protein artışına yol açmaktadır. Normalde fizyolojik olarak SAA'nın parçalanması sırasında küçük peptidlere ayrılması beklenirken, enflamasyonda substratın düzeyi sistemin parçalama kapasitesini aştığında yetersiz yıkım amiloidojenik yapıların oluşumu ile sonuçlanır [102].

Bugüne kadar yapılan çalışmalar AAA'da amiloidoz gelişiminde etnik, çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermiştir. Tedavide kolşisin kullanımından önce 40 yaşının üzerindeki AAA hastalarında amiloidoz görülme oranı %75 olarak bildirilmiş ancak kolşisin kullanılmaya başlandıktan sonra bu oran %5'e kadar gerilemiştir [3, 101].

Ailede amiloidoz, AAA öyküsü bulunması, erkek cinsiyet ve akraba evliliğinin olması, hastalığın erken yaşta başlaması, tanıda gecikme durumunda amiloidoz gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir [103-105]. Ayrıca amiloidoz gelişen AAA hastalarında, amiloidoz gelişmeyen gruba göre göğüs ağrısı, artrit, erizipel benzeri eritemin daha sık görüldüğü saptanmıştır [89].

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde oluşan amiloidozun nöbet sayısı, tipi ve şiddeti ile ilişkisi bulunmamaktadır. Yapılan gen çalışmaları sonucu amiloidozun en sık homozigot M694V mutasyonunda ortaya çıktığı gösterilmiştir [106].

Birçok çalışmada penetransı düşük olarak bildirilen E148Q varyantını homozigot olarak taşıyanlarda amiloidozun gelişmediği, M694V ile birleşik heterozigot (M694V/E148Q) taşıyanlarda amiloidoz görüldüğü belirtilmiştir [84]. Yine V726A mutasyonunun, E148Q ile kompaund heterozigot, kompleks homozigot olarak taşıyan hastalarda da (E148Q/V726A,V726A-E148Q/V726A-E148Q) amiloidoz geliştiği bildirilmiştir [106, 107]. Bu çalışmalar E148Q'nın benign bir polimorfizmden daha çok hastalıkla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Hastalık moleküler yapısından bağımsız klinik olarak tanımlandığında iki farklı şekilde ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Fenotip I, bilinen ataklardan sonra amiloidozun ortaya çıktığı tablodur. Fenotip II ise, ailesinde AAA olan bireylerde tipik ataklar olmaksızın hastalığın amiloidoz ile başladığı tablodur. Amiloidoz tanısında renal ya da rektal biyopsi kullanılmaktadır. Kolşisin tedavisi altında amiloidozun gelişmediği ve hatta gerilediği bildirilmektedir. Amiloidozlu hastaların klinik, proteinürik, nefrotik ve üremik dönem olmak

üzere üç aşamada gözlenir. Amiloidozlu hastalara kronik böbrek yetersizliği döneminde transplantasyon yapılabilen ve kolşisin transplante böbreği sekonder amiloidozdan korumaktadır [46].

2.6 Laboratuvar Bulguları

AAA hastalığı için kesin tanı koydurucu ve özgül bir laboratuvar testi mevcut değildir. Tanı, klinik özellikler, aile öyküsü, kolşisin tedavisine yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ile konulabilmektedir. En önemli laboratuvar özellik; atak sırasında akut faz proteinlerinde (CRP, tam kandaki lökosit sayısı, ESR, fibrinojen, SAA, seruloplazmin, haptoglobulin) belirgin yükselme olması ve ataksız dönemde ya normale dönmesi ya da atakların üçte ikisinde normale dönmese de anlamlı düşüş göstermesidir. Atak sırasında trombositoz görülmez, ferritin düzeyi normaldir [108].

Atak sırasında geçici albüminüri ve hematüri olabilmekte, devam eden proteinüri varlığında ise amiloidoz akla gelmelidir [109]. Hastanın mutlaka atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekmektedir, çünkü ataksız dönemde AAA'lı çocukların %30'unda subklinik enflamasyon işareti olabilecek en az bir akut faz reaktanı yüksekliği saptanmıştır [110].

Sinovial sıvı incelendiğinde bulanık ve milimetreküpte 100 000 düzeyine ulaşan, çoğunluğu polimorfonükleer hücrelerden oluşan beyaz küre hakimiyeti görülebilir.

Laboratuvar bulgularında olduğu gibi hastalığa özgül görüntüleme yöntemi veya bulgusu yoktur. Amiloidozlu böbrekler normalden daha büyüktür. Bilgisayarlı Tomografide böbrekler, nefrotik dönemde hipodens, üremik dönemde ise hiperdens olarak görüntülenir [98].

2.7 Tanı

Klinik Tanı

AAA hastalığının tanısında klinik bulgular, aile öyküsü, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisin tedavisine oluşan yanıt önemlidir. Bu amaçla Tel-Hashomer kriterleri, Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler kullanılmaktadır [80, 111]. Şüphelenilen olgularda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilir. Bunlar da hastalık lehine bulgu saptanırsa kolşisin ile atak sıklığına göre 3-6 ay süreyle test tedavisine başlanır. Bu süre sonunda atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma olursa ya da ataklar tamamen kaybolursa AAA tanısı konulur.

Tel-Hashomer tanı kriterleri:

Major Kriterler:

1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör Kriterler:

1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritemin varlığı
3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör +2 minör kriter

Muhtemel tanı: 1 majör + 1 minör kriter [111]

Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler:

Majör Kriterler:

Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması)

1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Yalnızca ateş

Minör Kriterler: Aşağıdaki bölgelerden herhangi birini ya da ikisini etkileyen inkomplet ataklar

1. İnkomplet göğüs atakları
2. İnkomplet artrit atakları
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi yanıt
5. İnkomplet abdominal ataklar

İnkomplet ataklar:

- Vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması
- Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta)
- Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması
- Lokalize abdominal ataklar
- Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu

Destekleyici Kriterler:

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

Kesin tanı :

1 major kriter veya; en az 2 minör kriter veya; 1 minör 5 destekleyici kriter veya; 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin olması gerekir [80].

Yalçinkaya ve arkadaşlarının 2009 yılında Türkiye'de yaptığı bir çalışmada MEFV mutasyonu pozitif AAA grubu hastalar ile AAA kliniğini taklit eden, tekrarlayan ateş atakları olan kontrol grubu hastalar incelenmiş. AAA tanı kriterindeki karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit veya aksiller $>38^{\circ}\text{C}$ ateş olan üç ve üzeri ataklar tanıda kriter olarak kabul edilmiş. Her iki grup arasında ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve ailede AAA hikayesi açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Bu beş kriterden en az 2 tanesinin olmasının AAA tanısı için en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu, bu nedenle de AAA klinik tanısı için bu 5 kriterden en az 2'sinin olması gerektiğini bildirmişlerdir [112].

Genetik Tanı

Tipik klinik tablo ile başvuran hastalarda genetik çalışma yapılması tanı için gerekli değildir. Ancak atipik bulgularla gelen hastalarda genetik analiz tanıya yardımcı olabilmektedir. Nedeni bilinmeyen ateş veya etiyolojisi belirlenememiş nefrotik sendromlu olgularda AAA genetik analizi önerilmektedir [113].

Sık görülen 4 mutasyon hastaların%80-85'inde bulunmaktadır. Şüphelenilen bir hastada bu mutasyonların bileşik heterozigot ya da homozigot olarak bulunması tanı lehine kabul edilmektedir. Klinik olarak AAA olan hastaların %15-20 kadarında tek mutasyon bulunmakta, % 5-10 kadarında ise bilinen mutasyonlardan hiç birine rastlanmamaktadır. Bu hastalarda gen mutasyonu negatif olsa da henüz tespit edilememiş olan mutasyonların varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca serbest toplumda taşıyıcılık oranı çok yüksek olduğu için sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir. Dolayısı ile AAA günümüzde hala klinik verilere dayalı tanı almaktadır [114].

Hastalık Ağırlık Skorlaması

AAA hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla çocuklar için modifiye edilmiş Pras skorlaması olarak da bilinen aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir

Tablo 2.3 Çocuklar için modifiye edilmiş Pras Skorlaması [111]

1. Başlangıç yaşı	4. Erizipel benzeri eritem
<6 yaş: 4 puan	Varsa: 2 puan
6-10 yaş arası: 3 puan	5. Amiloidoz
>10 yaş: 2 puan	Varsa 3 puan
2. Atak sıklığı	6. Atakları kontrol eden kolşisin dozu
Ayda ikiden fazla atak: 3 puan	Uygun dozdan* düşük doz: 0 puan
Ayda 1-2 atak: 2 puan	Uygun doz: 1 puan
Ayda bir ataktan az: 1 puan	Uygun dozdan yüksek doz: 2 puan
3. Eklem tutulumu	*Uygun doz: <5 yaş için 0,5 mg/gün
Uzamış artrit: 3 puan	5-10 yaş için 1 mg/gün
Akut eklem tutulumu: 2 puan	>5 yaş için 1,5 mg/gün
Skorlama:	
Hafif hastalık 3-5 puan Orta ağırlıkta hastalık 6-9 puan Ağır hastalık 9 puan üstü	

Farklı toplumlarda yapılmış çalışmalarda M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyan hastalarda hastalığın daha ağır seyrettiğini gösteren yayınlar mevcut olup, ülkemizde yapılmış çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir [115].

2.8 Ayırıcı Tanı

Birçok sistemle ilgili belirti ve bulguları olması ve bunların farklı kombinasyonları ile kendini göstermesi nedeniyle AAA ayırıcı tanısında birçok hastalık düşünülmelidir [116] (Tablo 2.4).

Tablo 2.4 AAA ayırıcı tanısı

Ateş + karın ağrılı ataklar	Ateşsiz karın ağrılı ataklar
Piyelonefrit İdrar yolu enfeksiyonları Kolesistit Pelvik enflamatuvar hastalık Pankreatit Behçet Hastalığı İnflamatuvar barsak hastalıkları Hiper IgD sendromu Kronik divertikulit / Apandisit	Nefrolitiazis Kolelitiazis Peptik ülser Ovulasyon/ Menstruasyon Orak hücreli anemi Abdominal epilepsi Hereditör anjioödem Porfiri Abdominal anjina
Sadece ateşli ataklar	Göğüs ağrısı atakları
PFAPA HIDS Crohn hastalığı Alerjik reaksiyon Siklik nötropeni Lenfoma Malarya	İnfeksiyöz plöroperikardit Otoimmün plöroperikardit Rekürren benign perikardit Rekürren pulmoner emboli Plöropnömoni
Eklem atakları	Skrotal ataklar
Behçet hastalığı Gut Reiter sendromu Menisküs yırtığı Spondiloartropati Septik artrit Sarkoidoz Romatizmal ateş Juvenil idiyopatik artrit	Testis torsiyonu Epididimit Orşit Behçet hastalığı

Ayırıcı tanıda yukarıdaki listede görüldüğü gibi birçok hastalık olmasına rağmen kalıtsal tekrarlayan ateş sendromları ile ayırıcı tanısı özellikle önemlidir. Otoinflatuar hastalıklar başlığı altında bu hastalık grubunun önemli özellikleri tartışıldı.

2.9 Tedavi

AAA tedavisinde kullanılan en etkili ilaç kolşisinidir. 1970'li yıllara kadar çeşitli tedavi yöntemleri tanımlanmış olsa da bu tarihten itibaren hastalığın tek tedavi ajanı kolşisindir. Kolşisinin, AAA tedavisinde ancak sürekli kullanılırsa etkili olabileceği ilk kez Emir Özkan [117] ve sonrasında SE Goldfinger [40] tarafından 1972'de bildirilmiştir. Colchium, çayır safranının Latince adı olup, kolşisin ismini Gürcistan'daki Colchis vadisinden almaktadır. Tarihte ilaç olarak kullanıldığına dair ilk kayıt Bizans hekimi Aleksander'in (525-605) eklem kaynaklı ağrılarda yararlı etkilerini bildirmesidir. Ayrıca gut ve ödem tedavisinde de kullanılmıştır [41].

Bitkisel kökenli bir fenantren derivesi olan kolşisin mitozu metafazda keserek hücre bölünmesini durdurur. AAA'da etkisinin henüz tam olarak bilinmemesine karşın lizozomal degranülasyonu engellemek ve hücre duvarını sağlamlaştırmak yolu ile olduğu sanılmaktadır [118]. Kolşisin yüksek konsantrasyonda bulunarak nötrofil mikrotübüllerini tespit eder ve yeni mikrotübüllere polimerizasyonu, hücre içi taşınımı, mitozu, sitokin salınımını ve kemotaksisi önler [119]. Ayrıca membran üzerindeki adezyon moleküllerinin ifadesini azaltarak nötrofillerin hedef serozal dokulara bağlanmasını engeller [120].

Akut faz proteinlerinden serum amiloid A düzeyini baskılaması da önemli bir etkisidir. Günlük kolşisin tedavisi ile AAA'lı hastalarda hem nöbet şiddeti, hem de nöbet sıklığı belirgin olarak azalmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında nöbetler tamamen kaybolurken, % 30-40 kadarında kısmi cevap alınmakta, % 10 kadarında ise ataklar devam etmektedir. Uygun dozda atakları kontrol etmede başarısız bile olsa amiloidozu engellemektedir [121]. Hatta oluşmuş olan amiloidozu bile geri çevirebilmektedir [122]. Kolşisin esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır, bu nedenle hastaların tedaviye uyumları önemlidir.

Kolşisinin tedavide kullanılacak en düşük dozu 1 mg/gün ve en yüksek dozu ise 2 mg/gün olmalıdır. Kolşisin genellikle iyi tolere edilir ve çocuklarda kullanımı güvenlidir. Karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır. Bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal ve çok nadiren geçici lökopeni ve trombopeni, miyozit, aminotransferazlarda yükselme, saç dökülmesi gibi yan etkileri görülebilmektedir. Genellikle yüksek doz ilaç alımına bağlı ortaya çıkan ishal

durumunda doz azaltımına gidilebilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması yapılmaz ise geri dönüşlü miyopati ve nöropatiye yol açabilir [48, 118]. Çocuklarda büyüme geriliği veya seksüel gelişim bozukluğu yapmadığı gösterilmiştir [47].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, düzenli kolşisin tedavisi altındaki AAA'li çocuklarda büyüme hızının, serum insulin benzeri growth faktör 1 düzeyinin yaşlılarından farklı olmadığı, fakat serum IGFBP-3 düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır [123].

AAA'da kolşisin tedavisi ile atakların kontrol altına alınmadığı vakalarda (%5-10), IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) ve IL-1 β monoklonal antikoru (canakinumab) gibi biyolojik ajanlar da kullanılabilir [124]. Her iki ilaç da subkutan uygulanmakla birlikte anakinra günlük, canakinumab'ın ise 8 haftada bir uygulanması gerekmektedir.

Yine kolşisin tedavisine yanıtız AAA hastalarını içeren bir çalışmada oral kolşisin tedavisine ilaveten haftalık intravenöz kolşisin verildiğinde atak sıklığı ve şiddetinde azalma olduğu gösterilmiştir. Böylece azalmış biyoyararlanım nedeni ile düşük seviyelerde olan serum kolşisin seviyesini artırmak ve ilacın mononükleer hücrelerdeki konsantrasyonunu yükseltmek amaçlanmıştır. Bu çalışmada parenteral kolşisin uygulaması güvenli bulunmuştur. Ancak yinede parenteral kolşisin tedavisinin oral tedaviden daha toksik olduğu bilinmektedir [125].

Tunca ve arkadaşları kolşisin tedavisine yanıtız hastalarda atak sırasında, semptomları İnterferon- α (INF- α) ile kontrol altına almayı başarmışlardır (Tunca M et all 1997). Aynı grup tarafından INF- α tedavisinin atak sırasındaki yararlı etkileri yakın zamanlı çift kör bir çalışma ile tekrar değerlendirilmiş ancak konfirme edilememiştir [126]. Konjenital diseritropoetik anemisi olan 7 yaşında bir AAA hastasında allogenik kemik iliği nakli AAA için küratif olmuştur [127].

Ailesel Akdeniz Ateşi'ne bağlı olarak ortaya çıkan artritlerde kolşisin tedavisine ek olarak non-steroid antienflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar indometazin ve ibuprofendir. Hastalığa sekonder olarak ortaya çıkan vaskülitlerde ise tedaviye steroidler ve özellikle PAN'da siklofosfamid gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar eklenebilir.

Amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği gelişen hastalarda diyaliz ve böbrek transplantasyonu tedavi seçenekleri arasındadır. Transplant böbreğinde amiloidoz gelişimini önlemek amacı ile 1.5 mg/gün dozunda kolşisin kullanılmalıdır [47]. Renal transplantasyonun uzun dönem sonuçlarının genel renal transplantasyon sonuçları ile benzer olduğu görülmüştür [48].

3. MAKROFAJ MİGRASYON İNHİBİTÖR FAKTÖR

3.1 Tanım

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF); proenflamatuar, hormonal ve enzimatik aktivitelere sahip, enflamasyonda makrofajların aktivitesi ile önemli görevleri olan bir proteindir.

Makrofaj inhibitör faktör, ilk kez 1966 yılında keşfedilmiş olup bu dönemde T lenfositlerden salınan ve makrofajların rastgele migrasyonunu önleyen immun aktiviteye sahip bir sitokin olarak tanımlanmıştır [128]. 1989 yılında ise insan MIF cDNA'sı izole edilmiş, günümüzde ise MIF klonlanmış ve gelişen yöntemler ile moleküler yapısı tam olarak gösterilmiştir. MIF sitokin, hormon, ve enzim özelliklerine sahip molekül ağırlığı 12,5 kDa olan ve 115 aminoasitten oluşan mediyatör bir proteindir [129, 130].

3.2 MIF Geni ve Proteini

MIF geni insanlarda 22. kromozomun q kolu üzerinde (22q11.2) lokalize, 94 ve 188 baz çiftlik iki intron ile ayrılan; 66, 107 ve 172 baz çiftlik 3 eksona sahip 1 kilobazdan küçük bir genidir [131].

MIF geninin 5' promotor bölgesi; aktifleştirici protein 1(AP-1), nüklear faktör κ B (NF- κ B.) ve spesifikleştirici protein I (SP-1) gibi MIF geninin regülasyonunda görevli transkripsiyon faktörleri için DNA ya bağlanma bölgeleri içerir [132]. Bu 5' promotor bölgesi 4 nükleotidlik CATT mikrosatellit tekrarlar içerir ve bu tekrar sayısının MIF'in ekspresyon miktarının artışı ile doğrudan ilişkili olduğu ortaya konulmuştur [133].

1996'da yapılan bir çalışma ile Bucala, R. tarafından MIF proteininin kristal yapısı gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre MIF proteini 115 aminoasitten oluşan homotrimer yapısındadır [134]. Her bir MIF monomeri α -heliks ve β -kırmalı tabakalar halinde düzenlenerek homotrimeri oluşturur. Üç β -kırmalı tabaka ile altı α -heliks tabakası homotrimerin merkezinde çapraz bağlantılı bir kanal ile dairesel bir protein halini almaktadır [131].

MIF proteini, T ve B lenfositler, eozinofil, nötrofil ve mast hücreleri gibi immun yanıtta görevli olan hücrelerin yanı sıra birçok organın (kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, beyin) epitel ve parankim hücreleri tarafından üretilir [135, 136]. MIF, doğal ve uyarlanmış immün cevapların önemli bir modülatörü olarak [137] TNF α ve interferon gama (IFN γ) gibi enflamatuvar uyaranlara yanıt olarak aktive T lenfositlerden ve makrofajlardan salınır, bu

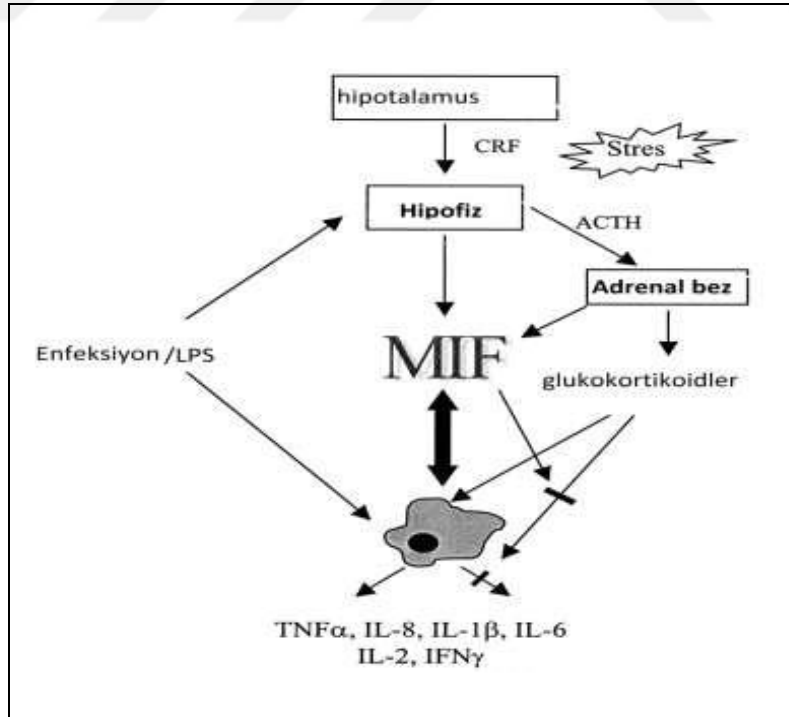
hücrelerin proenflamatuvar aktivitesini artırarak $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-8$, nitrik oksit ve siklooksijenaz-2 gibi çok sayıda proenflamatuvar molekülün üretimini sağlar [138-140].

Glukokortikoidler tarafından baskılanmak yerine arttırıldığı bilinen tek stokin olan MIF, glukokortikoidlerin immunsupresif etkilerini düzenlemede ve immun yanıtın derecesinin kontrolünde görev yapmaktadır [141].

Ekspresyon profili açısından diğer sitokinlerden farklılık göstermektedir. Normalde sitokinler uyarı sonrasında salınmakta iken, MIF yapısal olarak devamlı eksprese edilmekte olup, ön hipofiz hücrelerinde ve mononükleer hücrelerde depolanmaktadır [141].

Ön hipofiz bezinde kortikotrop hücreler içinde bulunan MIF kortikotropin release hormon (CRH) uyarısı ile salınmaktadır [130].

Aynı şekilde CRH uyarısı ile salınan ACTH ise glukokortikoidlerin salınımını tetiklemektedir. Glukokortikoidler ise çok düşük konsantrasyonlarda makrofajlardan MIF salınımını uyarmaktadır [130]. Proenflamatuvar stokin olan MIF, antiinflamatuvar özellikteki glukokortikoidlerin uyarısı ile salınması ve onun etkilerini inhibe etmesi ile glukokortikoidlerin tek zıt düzenleyecisi olarak tanımlanır (şekil 3.3).



Şekil 3.1 MIF ve glukortikoid ilişkisi

Enfeksiyona veya strese yanıt olarak ön hipofiz hücrelerinden ve makrofajlardan salınan MIF, glukokortikoidlerin antienflamatuar etkilerini baskılamakta ve proenflamatuar sitokinlerin sentezine neden olmaktadır.

3.3 Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör Etki Mekanizması

MIF in etki mekanizması hakkında henüz yeterli bilgiye ulaşılamamıştır. Normalde sitokinler hedef hücre membranında bulunan reseptör aracılığı ile sinyal iletimini ve etkilerini gerçekleştirirler [142]. Ancak MIF için böyle bir spesifik reseptör henüz tanımlanmamıştır. MIF tarafından oluşturulan pleotropik biyolojik ve katalitik aktivitelerin kompleks sinyal iletim mekanizması ile ilgili olduğu düşünülmektedir [131].

MIF' e bağlı olayların hücreSEL ERK (ekstraseluler sinyal düzenleyici kinaz) aktivasyonu ve JAB-1 (c-Jun activating domain binding protein) aracılığı ile geliştiği düşünülmektedir. Ancak primer sinyal iletim mekanizmasının bir transmembran protein aracılığı ile mi, yoksa hücre zarından direk sinyal iletim mekanizması ile mi olduğu bilinmemektedir [130].

Muhtemel sinyal iletimi MIF 'in CD74 e bağlanarak reseptör bağımlı MAPK' ı (mitojen aktive edici protein kinaz) aktive etmesi ile meydana gelmektedir. Son yapılan çalışmalarda transmembran protein olan CD44'ün MIF-CD74 kompleksinin sinyal iletiminde güçlü bir aksesuar protein olarak gerekliliği ortaya konmuştur.

MIF-CD74-CD44 kompleksinin oluşumu MAPK ailesinden olan ERK1/ERK2 i aktive etmektedir. MIF, ERK1-ERK2-MAPK yolağının geçici ve kalıcı fosforilasyonunu ve aktivasyonu uyarır. Aktive olmuş ERK1/2 sitozolik proteinlerin ve proenflamatuar kaskadın önemli bir komponenti olan sitoplazmik fosfolipaz A2(cPLA2) nin fosforilasyonunu sağlar.

PLA2 proenflamatuar yolakların aktivasyonunda önemli bir hücre içi aracı moleküldür ve glukokortikoidlerin antienflamatuar etkilerinin gösterilmesinde hedef proteindir. MIF'in steroidler üzerindeki immun baskılayıcı etkilerini ERK1/ERK2 aracılı PLA2 aktivasyonu ile açıklamak mümkündür [136].

cPLA2 nin ürünü olan araşidonik asid (AA) prostoglandin ve lökotrienlerin prekürsörüdür. Ayrıca AA, TNF- α ve diğersitokinlerin mRNA translasyonunu sağlayan JUN N-terminal kinazı (JNK) aktive eder [131].

MIF'in kemokin reseptörü-2 (CXCR2)ve kemokin reseptörü-4 (CXCR4) için fonksiyonel bir bağlacıyı olduğu ve bu yolak ile enflamatuar ve atherojenik lökosit göçünü düzenlediği gösterilmiştir [143].

CXCR2 ve CD74 etkileşimi MIF sinyal iletiminin fonksiyonel CXCR-CD74 kompleksi ile de ilişkili olduğunu gösterir. Bu sinyalizasyon kalsiyum akışı, MAPK aktivasyonu veya Gα–bağımlı integrin aktivasyonu gibi hücre içi olayları başlatır [131].

Kleemann ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MIF'in aktivatör protein-1 (AP-1) in transkripsiyonel aktivitesinden sorumlu genleri JAB-1 aracılığı ile direk etkilediği bulunmuştur. AP-1 Fos ve Jun onkoproteinler ile birlikte DNA ybağlayan transkripsiyon faktörüdür. JAB-1 AP-1 bağlanma noktalarına bağlanarakAP-1-c-jun kompleksini stabilize eder. Ayrıca hücre bölünme döngüsünde rol alan protein p27kip1 e bağlanır ve parçalanmasını sağlar [144].

MIF'in JAB-1 e bağlanması p27kip1 in parçalanmasının azalması ile sonuçlanır. MIF'in aşırı ekspresyonu ise fibroblastlarda JAB-1' in büyümeyi hızlandırıcı özelliklerini inhibe eder.

AP-1'in bazı proenflamatuar genlerin en önemli düzenleyicisi olması, MIF' in proenflamatuar özelliğinin tartışmaya açılmasını sağlayan ilk verilerdir. Benzer şekilde başka araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda ise MIF'in hücre büyümesini tetikleyici etkisinin bulunması MIF'in etki mekanizmasındaki tartışmalara neden olmaktadır. MIF'in çan eğrisi şeklinde doz bağımlı etkisi onun karakteristik özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Düşük seviyesi ile yüksek seviyesi arasında düzenleyeci etkisi bakımından belirgin fark vardır [128].

Bucala'nın yapmış olduğu çalışmada yüksek MIF konsantrasyonlarda MIF'in tipik enzimatik etkisi ve makrofajlardan TNF ve Nitröz oksit (NO) salınımını direk uyararak reseptör aracılı olmayan JAB-1- MIF sinyalizasyonu ile ilişkili olduğunu; düşük konsantrasyonlarda ise reseptör aracılı sinyalizasyonu kullandığını iddia etmiştir [142].

İlaveten MIF NO–indüklü p53ün intrasellüler akümüasyonu süprese eder ve bu da p53 aracılı apoptozisinhibisyonu ile sonuçlanır. p53 ü inhibe etmek için MIF in ERK1/2,PLA2, siklooksijenaz 2(COX2) ve PGE2 nin seri aktivasyonuna ihtiyaç duyar [131].

MIF tarafından p53 aracılı apoptozisin inhibisyonuna ek olarak MIF aracılı AKT (serin/tirionin spesifik protein kinaz) yolağının da apoptozisi engellediği gösterilmiştir. Fosfoinositol-3-kinaz(PI3K)/AKT sinyal yolağının büyüme, metabolizma, hücre göçü ve apoptozis gibi hücre fonksiyonlarını kontrol etmede önemli rolü vardır. PI3K/AKT

aktivasyonu birçok hücreyel yolağın çalışmasını başlatmakla birlikte hücrenin devamlılığını sağlayarak apoptozisi engeller. MIF aracılı AKT yolağı sinyalinin MIF reseptörü CD74, Src ve PI3K kinazlar yolu ile iletmektedir [145].

Benigni ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada MIF'in glikoliz metabolizmasını regüle ettiğini göstermişlerdir. Fare mikrotübülleri içerisine MIF enjeksiyonu sonucu önemli bir glikoliz ara bileşiğı olan früktoz -2,6-bifosfat sentezi ve hücreyel laktat seviyesi artmıştır [146]. Aynı çalışmada farelere TNF- α verildiğinde serum glikoz seviyesi azalmış, kasfrüktoz -2,6-bifosfat düzeyi artmıştır. TNF- α nın kas hücreleri üzerindeki bu katabolik etkisini MIF proteini aracılığı ile düzenlediğı gözlemlenmiştir. Ayrıca MIF 'in insülin salınımını uyardığı ve karbonhidrat metabolizmasında rol aldığı kanıtlanmıştır [146].

3.4 MIF 'in İlişkili Olduğı Hastalıklar

Romatoid Artrit(RA)

Toplumda %1 oranında görülen sistemik otoimmün bir hastalık olan RA eklem sinovyumunun kronik enflamasyonu, progresif eklem erozyonu ve yaşam kalitesinde azalma ile karakterizedir [147].

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF), çok sayıda proenflamatuvar molekül üretimini uyararak, ilerleyici enflamasyon ve anjiyogenez vasıtası ile RA patogenezinde rol almaktadır [148].

Kronik enflamasyonda MIF'in rolünü ortaya koyan en iyi kanıtlar RA hastalarında elde edilmiş olup Onodera ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada RA hastalarının tipik enflamasyon bölgesi olan sinovial sıvı içerisinde MIF proteini konsantrasyonunun osteoartrit hastaları ve normal bireylere göre 5-10 kat fazla oluşu gösterilmiştir [149].

Matrix metalloproteinazlar (MMPs) ile sinovial doku hasarı RA ' de tipik patolojik bir özelliktir. MIF, sinovyal fibroblastlarında matrix metalloproteinazlarının salınımını arttırarak RA'daki doku yıkımına katkıda bulunur [150, 151].

Yapılan çalışmalarda özellikle sinovyal sıvıdaki MIF düzeyi ile hastalık aktivitesi ilişkili bulunmuştur [139, 151].

MIF, VEGF ve IL-8 üretimini arttırarak endotelyal tüp oluşumunu artırır ve anjiyogeneze neden olur. İnflamasyonlu dokuda sinovyal proliferasyonun hızlı oluşu metabolik ihtiyacı arttırarak doku hipoksisini derinleştirir ve bu hipoksik durum MIF'in yeniden salınımına ve artışına neden olur [151].

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, RA'lı hastalarda tanımlanan aterosklerotik plak gelişimine ve plak instabilizasyonuna da etki eder ve bu hastalarda görülen artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunur [138].

Romatoid artrit bir mürin modeli olan kollajenle indüklenen artritte, anti-MİF antikörlerinin nötralizasyonu ile tedavinin, hastalığın başlangıcını geciktirdiği ve artrit sıklığını azalttığı görülmüştür [148]. Ayrıca Mikulowska ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada, anti-MİF antikörlerinin tip II kollojen kaynaklı artrite karşı oluşturulan enflamasyon cevabını baskıladığını göstermiştir [152].

Makrofaj migrasyon inhibitör faktörün hastalık aktivitesi ile olan ilişkisi RA'da potansiyel tedavi haline gelmiştir.

Ateroskleroz

Ateroskleroz, arteriyel intimada kolesterol birikiminin neden olduğu aterosklerotik plak oluşumu ile sonuçlanan enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Damarın intima tabakasındaki hasarlanma sonucunda kolesterol birikmesini takiben köpük hücre oluşumu ve düz kas hücre artışına bağlı olarak plak gelişmektedir [153].

Aterosklerotik lezyon gelişiminde dolaşımda bulunan immun hücrelerin (lenfosit, monosit, makrofaj, endotel ve fibroblast) damar duvarına göçü ve bu bölgedeki enflamasyonun varlığı önemlidir. Aterosklerozun farklı aşamalarında, lökositlerin damar duvarına göçü fonksiyonel türdeki kemokinler ile sağlanmaktadır. MIF kemokinler ile aynı fonksiyonel özelliğe sahip olduğu için kemokin benzeri fonksiyonel sitokin olarak adlandırılır ve bu fonksiyonundan dolayı aterosklerotik vasküler hastalıklarda önemli rol oynamaktadır [154].

Ateroskleroz ile yakından ilişkili olan intima media kalınlık artışı ve MIF ekspresyonu arasındaki korelasyon, şıçan aortasında lipid birikimi, atherojenik bir diyet ile beslenen tavşan ve ilerlemiş karotid arter plaklarında yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Korshunov, V, et all 2006). Makrofajların lipopolisakkarit (LPS), TNF- α ,ve interferon gama (IFN γ) ile aktive edilmesi sonucunda MIFin yüksek miktarlarda salgılandığı gösterilmiştir. Bu durum makrofaj türevli MIF 'in aterogenezdeki rolünü açıklayabilir [155].

Başka bir çalışmada apolipoprotein-E (Apo-E) eksikliği olan sıçanlarda oluşan aterosklerotik plaklarda en fazla endotel ve köpük hücrelerinde olmak üzere bol miktarda MIF ekspresyonu gözlenmiştir. MIF inhibe edildiğinde intimal makrofaj hacminin dikkat çekici bir şekilde azaldığı görülmüştür [156]. Aynı çalışmada Apo-E eksikliği olan bu sıçanlara MIF

antikoru verildiğinde ise aort duvarındaki ICAM-1, TNF- α ,CD40 ligand, matriks metalloproteaz-2 ve interlökin-12'nin lokal ekspresyonlarının azaldığı belirlenmiştir.

Bernhagen ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışmada MIF'in blokajının ilerlemiş aterosklerozlu sıçanlarda plak gerilemesine, plaklar içerisindeki T-hücrelerinin ve monositlerin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir [143].

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ağırlıklı olarak kadınları etkileyen bir otoimmün enflamatuar hastalıktır. Böbrekler, eklemler, sinir sistemi ve hematopoetik organlar başta olmak üzere multi organ tutulumu ile birlikte olan multifaktöriyel etyopatogenetik bir hastalıktır [157].

MIF, T ve B lenfositlerin ve endotelial hücrelerin aktivasyonu üzerine etkileri nedeni ile SLE' de immün aktivitenin devamında önemli bir enflamatuar mediyatör olarak kabul edilir [158].

SLE'li hastalarda MIF düzeylerinin serumda arttığı ve hastalık aktivitesi ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir [159].

Obezite ve Diyabet

Obezite, yağ dokusundaki artışın sonucudur. Yağ dokusu adiponektin, leptin gibi hormonlar ile diğer protein sinyal çeşitleri ve yağ dokusu sitokinleri (adipokinler) denilen ürünleri salgılamaktadır. Adipokinler enerji dengesi, lipit ve glukoz metabolizması, anjiyogenez, vasküler yapı ve kan basıncı regülasyonuna katılan yağ hücresi ürünleridir. Bu ürünler, visseral obezite ve enflamasyon, insülin direnci, T2DM ve aterosklerozis gelişiminde de rol alırlar [160].

Obezlerde dolaşımda bulunan MIF, IL-6, TNF α , matriks metaloproteinaz-9 (MMP-9), CRP ve bunların haberci RNA (mRNA) düzeylerinde artışlar görülmüştür [161].

Dandona ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum MIF seviyesi ve vücut kitle endeksi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve açlık MIF konsantrasyon değerinin obez kişilerde sağlıklı kişilere oranla önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir [162].

Geniş düzenleyici özelliklerinden dolayı yukarıda bahsedilen hastalıklara ek olarak septik şok, gecikmiş tip hipersensivite, astım, allerjik rinit, enflamatuar akciğer ve barsak hastalığı ve kanser gibi birçok immün ve enflamatuar hastalıkta önemli bir mediyatör olarak görev yapmaktadır. Bunların haricinde glomerulonefrit, astım, neonatal respiratuar distres

sendromu, depresif semptomlar gibi daha birçok hastalığın patogenezini de etkilemektedir [142]

Yapılan klinik çalışmalarda, şiddetli sepsis, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, akut pankreatit, romatoid artrit, tip 2 diyabet, Guillain Barre sendromu veya multipl skleroz bulunan hastalarda artmış plazma ve serum MIF düzeyleri gösterilmiştir [163]



4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Çalışma Grubu

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda AAA tanısı ile takipli 98 hastadan ve 157 sağlıklı çocuktan (toplam 255 birey) EDTA'lı tüplere 5'er ml kan örnekleri alınmıştır. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile benzer özellikte kontrol grubu oluşturulmuştur. AAA hastalarına ve kontrol bireylerine ait klinik özellikler ve demografik değerler Tablo 3.1'de verilmiştir. Bu çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 14.05.2012 tarihinde 12.GOKAEK-011 proje nolu onay alınmıştır. Çalışmanın genetik testleri Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4.1 AAA hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Demografik özellikler	AAA Hastaları n = 98	Kontrol Grupları n = 157
Yaş Ortalaması	11,01	11,5
Cinsiyet (Kız/Erkek)	50/48	70/87

Hasta grubu 98 AAA hastasından oluşturulmuştur. AAA tanısı Tel-Hashomer kriterlerine göre yapılmıştır: Kesin tanı için 2 majör veya 1 majör +2 minör kriter varlığı esas alınmıştır [111].

Hasta grubundakilerin yaşları 3-17 arasında olup hiç birinde başka bir hastalık bulunmuyordu. Kontrol grubu, Türkiye'nin aynı coğrafi bölgesinde yaşayan (87'si erkek, 70'i kız) 157 sağlıklı çocuktan oluşturulmuştur. Her hasta için hastalık ağırlık skoru (DSS) hesaplanmıştır. Hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla çocuklar için modifiye edilmiş Pras skorlaması olarak da bilinen puanlama sistemi kullanılmıştır[111]. 2-5, 6-9 ve >9 şeklindeki DSS'ler, sırasıyla, hafif, orta şiddette ve ciddi hastalık skoru olarak değerlendirilmiştir. Tanı sırasında tespit edilen MEFV gen mutasyon sonuçları hastane otomasyon sistemi kayıtlarından temin edilmiştir.

4.2 Yöntem

4.2.1 Genomik DNA İzolasyonu

Çalışmada 5 ml'lik EDTA'lı tüplere alınan kanlardan Thermo firmasına ait DNA izolasyon kiti kullanılarak her bir bireye ait 200 µl hacimde DNA'lar elde edilmiştir.

4.2.2 DNA'nın Kalitatif Tayini

0.5 g. agaroz, 50ml 0.5XTEB içerisinde kaynatılarak çözündürülmüş, 60°C'ye kadar soğutulduktan sonra 2.5µl EtBr (10mg/ml) eklenmiştir. Sıvı haldeki jel, agaroz jel elektroforez kabına dökülerek donmaya bırakılmıştır. 1-2µl DNA, toplam hacim 4µl olacak şekilde 6x yükleme tamponu ile karıştırılarak jele yüklenmiştir. Örnekler 0.5XTEB tamponu (Tablo 3.2) içerisinde, 120 V'da 30 dakika yürütüldükten sonra jel UV altında incelenmiş ve genomik DNA'nın kalitesi analiz edilmiştir.

Tablo 4.2 Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Tampon ve Solüsyonu

TAMPON/SOLÜSYON ADI	İÇERİK	SON KONSANTRASYON
5X (TEB) Tamponu (pH=8.0)	Trizma baz	445 mM
	Na ₂ EDTA	10 mM
	Borik asit	445 mM
Elektroforez Yükleme Solüsyonu	Bromofenol mavisi	2.5 mg/ml
	% 10 SDS	%1 (w/v)
	Gliserol	% 87 (v/v)

4.2.3 DNA'nın Kantitatif Tayini

Kandan izole edilen DNA'ların derişimleri, 260 nm dalga boyunda okunan OD değerinin, sulandırma katsayısı ve DNA katsayısı ile çarpılması sonucu µg/ml cinsinden belirlendi. 260nm/280nm değeri, izole edilen DNA'nın saflığının bir ölçüsü olup, 1.8 değerinde DNA'nın saf olduğu kabul edilmektedir.

$$\text{DNA } (\mu\text{g/ml}) = A_{260} \times \text{Sulandırma oranı} \times 50 \text{ (katsayı)}$$

4.2.4 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Bu çalışmada, MIF 173 G/C gen polimorfizminin belirlenmesinde kullanılan uygun primer dizileri, PZR karışımları ve amplikasyon sıcaklıkları verilmiştir.

4.2.5 Primerler

MIF 173 G/C polimorfizmini belirlemek için yapılan PZR'lerde, hedef gen bölgelerine özgün olarak kullanılan primer dizileri Tablo 3.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3 Primer Baz Dizileri ve Restriksiyon Enzimleri

	Primer Dizileri	Restriksiyon Enzimleri
MIF 173G/C	5'-ACTAAGAAAGACCCGAGGC-3' 5'-GGGGCACGTTGGTGTTTAC-3'	Alu I

4.2.6 DNA Polimeraz Enzimi ve Tamponu

Bu çalışmada, kullanılan Taq DNA polimeraz enzim konsantrasyonu 5U/ μ l'dir. (Fermentas Life Sciences). PZR tamponu olarak ise MgCl₂ içermeyen 500mM KCl, 100mM Tris-HCl (pH 8.8) ve %0.8 Nonidet P40 içeren 10X tampon kullanılmıştır.

4.2.7 PZR Karışımı

Çalışmadaki PZR karışımı, literatür bilgilerinin değerlendirilerek bazı değişikliklerin yapılması sonucu gerçekleştirilmiştir. Tablo 3.4'de MIF 173 G/C polimorfizmini belirlemek amacıyla uygulanan PZR karışımı verilmiştir.

Tablo 4.4 MIF 173 G/C Polimorfizminin Belirlenmesinde Kullanılan PZR Karışımı

PZR BİLEŞENLERİ	µl/TÜP	SON KONSANTRASYON
Steril bidistile su	16.8	-
10Xtampon	2.5	1X
MgCl ₂ (25mM)	1.5	0.375mM
dNTP karışımı (25mM)	0.3	0.3mM
Primer F (10pmol/µl)	0.8	0.8pmol
Primer R (10pmol/µl)	0.8	0.8pmol
Taq polimeraz (5U/µl)	0.1	0.5U
DNA (150ng/µl)	1	150ng
Toplam hacim	25	

4.2.8 PZR Programı

Tablo 4.5’de MIF 173 G/C polimorfizmini belirlemek amacıyla kullanılan PZR programı gösterilmiştir.

Tablo 4.5 MIF 173 G/C Polimorfizmlerin Belirlenmesinde Kullanılan PZR Programı

Program Türü	Derece	Zaman	Döngü Sayısı
İlk Denatürasyon	95 °C	10 dak	
Denatürasyon	95 °C	45 sn	35
Bağlanma	60 °C	45 sn	
Uzatma	72 °C	45 sn	
Son Uzatma	72 °C	7 dak	

4.2.9 AgaroZ Jel Elektroforezi

Elektroforez yürütme tamponu olarak hazırlanan 5XTEB ana stok, dH₂O ile 1/10 oranında sulandırılmıştır. Hazırlanan %2'lik agaroz jele, 5-6µl PZR ürünü, 1-2µl yükleme tamponu ile karıştırlarak yüklenmiş ve 120V'da 30 dakika yürütüldükten sonra jel, UV altında incelenerek MIF 173 G/C polimorfik noktalarını içeren DNA birimlerinin çoğaltılıp oğaltılmadığı incelenmiştir.

4.2.10 İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizi, Epi İno Software 3.2.2 versiyonu (CDC, Atlanta, GA) programı kullanılarak yapılmıştır. FMF hasta ve kontrol gruplarında MIF 173 G/C gen polimorfizminin dağılımı χ^2 veya Fisher testi ile karşılaştırılmıştır. p değerinin $\leq 0,05$ olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Genotip dağılımı ve Hardy-Weinberg denklıği Arlequin Software 2000 (University of Geneva, Switzerland) programı ile test edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışma grubu 48 (%49) erkek ve 50 (%51) kız hastadan oluşmakta idi. Bu hastaların ana klinik karakteristik özellikleri karın ağrısı %96,9 (n=95), ateş %88,8 (n=87), artrit%41,8 (n=41), göğüs ağrısı %34,7 (n=34) ve erizipel benzeri döküntü %5,1 (n=5) idi.

MEFV genindeki mutasyonlar açısından değerlendirildiğinde 25 hasta homozigot iken, 39 hasta heterozigot, 33 hasta ise birleşik heterozigot idi. 1 hastanın mutasyon verilerine ulaşamadı. Hastaların çoğunun MEFV geni mutasyonu açısından heterozigot olduğu görülmüştür.

Hastalara ait demografik ve klinik veriler tablo 5.1' de gösterilmiştir.

Tablo 5.1 AAA hasta grubuna ait nitel değişkenlerin genel dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Kız	50	51,0
	Erkek	48	49,0
Ateş	Var	87	88,8
Karın ağrısı	Var	95	96,9
Artrit	Var	41	41,8
Göğüs ağrısı	Var	34	34,7
Döküntü	Var	5	5,1
Apendektomi	Var	18	18,4
Kolşisine yanıt	Yok	16	16,3
	Var	82	83,7
Atak varlığı (kolşisin sonrası)	Yok	68	70,1
Atak varlığı (kolşisin sonrası)	Var	29	29,9
Aile öyküsü	Yok	62	63,3
	Var	36	36,7
Mutasyon dağılımı	m694v homozigot	11	11,2
	m680I (g/c) homozigot	2	2,0
	r202q homozigot	5	5,1
	m694v homozigot - r202q homozigot	1	1,0
	r202q homozigot - m694v heterozigot	1	1,0
	e148q homozigot - r202heterozigot	5	5,1
	m694v heterozigot	11	11,2
	e148q heterozigot	8	8,2
	r202q heterozigot	5	5,1
	r761h heterozigot	2	2,0
	r761h heteroziot	2	2,0
	v726a heterozigot	2	2,0
	m680I (g/c) heterozigot	3	3,1

	p369s heterozigot	2	2,0
	a744s heterozigot	2	2,0
	m694v heterozigot - r202q heterozigot	12	12,2
	r202q heterozigot - e148q heterozigot	1	1,0
	m680I (g/c)heterozigot - m694v heterozigot	7	7,1
	m694v heterozigot - v726a heterozigot	3	3,1
	e148q heterozigot - m694v heterozigot	2	2,0
	m680I(g/c)heterozigot - v726a heterozigot	2	2,0
	m694v heterozigot - r761h heterozigot	1	1,0
	e148q heterozigot - v726 heterozigot	2	2,0
	p369s heterozigot - m694v heterozigot	1	1,0
	e148Q heterozigot - p369s heterozigot	1	1,0
	r202q heterozigot - v726A heterozigot	1	1,0
	wild type	2	2,0
	Bilinmiyor	1	1,0

Tablo 5.2 AAA hasta grubuna ait nicel değişkenlerin genel dağılımı

	Ortalama (SD)
Hastalık ağırlık skoru	5,92 (\pm 2,22)
Yaş	11,01 (\pm 3,94)
Hastalık başlangıç yaşı	7,87 (\pm 5,03)

AAA hastaları ile sağlıklı gönüllülerde MIF 173 G/C genotiplerinin dağılımı ve allel sıklıkları Tablo 5.3’de gösterilmiştir.

Tablo 5.3 Hasta ve kontrol grubunun MIF 173G/C genotipleri

	Hasta Grubu n=98 (%)	Kontrol Grubu n=157 (%)	P değeri
MIF 174 G/C			
GG	75 (%76,5)	115 (%73,4)	0,012
GC	17 (%17,3)	41 (%26)	
CC	6 (%6,2)	1 (%0,6)	
CC/GC+GG	6 (%6,2) / 92 (%93,8)	1 (%0,6) / 156 (%99,4)	0.014
Allel Sıklığı			
G	167 (%85)	271 (%86)	0,745
C	29 (%15)	43 (%14)	

Veriler, yüzdeler parantez içinde verilmek suretiyle sayısal olarak sunulmuştur.

MIF 173G/C genotipiyle AAA sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 5.3)(p <0,05). CC genotiplerine sahip olan bireyler AAA hastalığına yatkın olarak görünmektedir. Ancak allel frekansı açısından değerlendirildiğinde AAA hasta grubu ve kontrol grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

GG, GC ve CC genotipine sahip AAA hastalarında genotip ve allel dağılımı ile klinik bulgular arasındaki ilişki tablo 5.4'te verilmiştir.

Table 5.4 MIF genotiplerinin ve allellerinin dağılımı ve klinik bulgular

Gen Polimorfizmi	Genotip	Ateş	Karın Ağrısı	Artrit	Göğüs Ağrısı	Döküntü	Apendektomi	Kolşisin Yanıtı	Atak Kolşisinden Sonra Yılda	Aile Öyküsü
MIF	GG	65/75	73/75	30/75	24/75	4/75	14/75	61/75	25/75	29/75
	GC	16/17	16/17	9/17	8/17	1/17	3/17	16/17	3/17	6/17
	CC	6/6	6/6	2/6	2/6	0/6	1/6	5/6	1/6	1/6
	Toplam	87/98	95/98	41/98	34/98	5/98	18/98	82/98	29/98	36/98
	Allele									
MIF	G	146/167	162/167	69/167	56/167	9/167	31/167	138/167	53/167	64/167
	C	28/29	28/29	13/29	12/29	1/29	5/29	26/29	5/29	8/29
	Toplam	174/196	190/196	82/196	68/196	10/196	36/196	164/196	58/196	72/196

Her klinik özellik için, $p > 0,05$

Çalışmaya dâhil edilen tüm AAA hastaları kolşisin tedavisi alıyordu. Hastalar, ateş, karın ağrısı, artrit, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri döküntü gibi klinik özellikler bakımından birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Tablo 5.4' te gösterilen klinik özelliklerden ateş varlığını örnek olarak ele aldığımızda; GG genotipine sahip 75 hastanın 65 tanesinde, GC genotipine sahip hastanın 16 tanesinde, ve CC genotipine sahip 6 hastanın 6 tanesinde ateşin mevcut olduğu görülmüştür. Allel dağılımı açısından değerlendirildiğinde G alleleline sahip 167 hastanın 146 tanesinde ve C alleleline sahip 29 hastanın 28 tanesinde ateşin mevcut olduğu görülmüştür. Her klinik özellik için, $p > 0,05$ olarak tespit edilmiştir. GG, GC ve CC genotipine sahip AAA hastalarında genotip ve allel dağılımı ile klinik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı hiçbir ilişki bulunamamıştır.

MIF 173G/C genotipinin dağılımının ve allel sıklıklarının hastalık ağırlık skoru ile ilişkisi araştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı hiçbir fark görülmemiştir.

Tablo 5.5 Gruplara göre hastalık ağırlık skoru dağılımı

		Hastalık ağırlık skoru			χ^2	p
		n	Ortalama	Çeyrekler arası fark		
MIF_KOD	GG	75	5,00	[4-7]	3,656	0,161
	GC	17	7,00	[5-9]		
	CC*	6	4,50	[4-8]		

* CC grubunda 6 kişi olduğu için parametrik test önerilmediği için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

AAA hastaları arasındaki muhtemel mutasyon-MIF genotip korelasyonlarının incelenmesi amacıyla, farklı genotip ve alleler istatistiksel analize tabi tutulmuştur.

Tablo 5.6 Gruplara göre mutasyon dağılımları ve MIF -173 G/C genotipi ile ilişkisi

		MIF_KOD			χ^2	p
		GG (n%)	GC (n%)	CC (n%)		
Mutasyon	m694v heterozigot	7(9,3)	4(23,5)	0(0)	-*	-
	m694v homozigot	10(13,3)	0(0)	1(16,7)		
	r202q heterozigot	4(5,3)	1(5,9)	0(0)		
	r202q homozigot	3(4)	1(5,9)	1(16,7)		
	m694v heterozigot-r202q heterozigot	10(13,3)	2(11,8)	0(0)		
	r761h heterozigot	2(2,7)	0(0)	0(0)		
	e148q heterozigot	7(9,3)	1(5,9)	0(0)		
	r202q heterozigot- e148q heterozigot	1(1,3)	0(0)	0(0)		
	r202q homozigot-m694v heterozigot	1(1,3)	0(0)	0(0)		
	wild type	2(2,7)	0(0)	0(0)		
	m680I (g/c)heterozigot-m694v heterozigot	4(5,3)	1(5,9)	2(33,3)		
	m694v heterozigot-v726a heterozigot	2(2,7)	1(5,9)	0(0)		
	e148q heterozigot-m694v heterozigot	1(1,3)	0(0)	1(16,7)		
	k695r heterozigot	0(0)	0(0)	0(0)		
	m694v homozigot-r202q heterozigot	0(0)	0(0)	0(0)		
	m680I(g/c)heterozigot-v726a heterozigot	2(2,7)	0(0)	0(0)		
	v726a heterozigot	2(2,7)	0(0)	0(0)		
	e148q homozigot-r202heterozigot	4(5,3)	1(5,9)	0(0)		
	r761h heterozigot	2(2,7)	0(0)	0(0)		
	m694v heterozigot-r761h heterozigot	0(0)	1(5,9)	0(0)		
	m680I (g/c) heterozigot	2(2,7)	0(0)	1(16,7)		
	m680I (g/c) homozigot	2(2,7)	0(0)	0(0)		
	p369s heterozigot	1(1,3)	1(5,9)	0(0)		

	e148q heterozigot-v726 heterozigot	2(2,7)	0(0)	0(0)		
	p369s heterozigot-m694v heterozigot	0(0)	1(5,9)	0(0)		
	e148Q heterozigot-p369s heterozigot	1(1,3)	0(0)	0(0)		
	a744s heterozigot	2(2,7)	0(0)	0(0)		
	bilinmiyor	0(0)	1(5,9)	0(0)		
	r202q heterozigot-v726A heterozigot	0(0)	1(5,9)	0(0)		
	m694v homozigot-r202q homozigot	1(1,3)	0(0)	0(0)		
1	m694v(-)	39(52)	7(41,2)	2(33,3)	1,276	0,528
	m694v(+)	36(48)	10(58,8)	4(66,7)		
2	m694v(-)	39(52)	7(41,2)	2(33,3)	5,718	0,221
	m694v homozigot(+)	11(14,7)	0(0)	1(16,7)		
	m694v heterozigot(+)	25(33,3)	10(58,8)	3(50)		
3	homozigot(+)	16(21,9)	1(6,3)	2(33,3)	3,106	0,540
	heterozigot(+)	52(71,2)	14(87,5)	4(66,7)		
	homozigot(+)-heterozigot(+)	5(6,8)	1(6,3)	0(0)		

1: M694V mutasyonu ile MIF 173G/C genotip ilişkisi

2: M694V mutasyonuna homozigot veya heterozigot sahip olan hastalarda MIF 173G/C genotip ilişkisi

3: Tüm mutasyonların homozigot, heterozigot veya hem homozigot hem heterozigot dağılım ve MIF 173G/C genotip ilişkisi

*: Mutasyonların tek tek dağılımları değerlendirildiğinde 0 gözelerin fazla olması nedeni ile χ^2 testi yapılmamıştır.

Yalnız M694V mutasyonuna sahip hastalar MIF 173G/C genotipi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca M694V mutasyonuna homozigot veya heterozigot sahip olan hastalar ile başka mutasyonlara sahip olanlar tekrar değerlendirildiğinde yine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Tüm mutasyonlar homozigot, heterozigot veya hem homozigot hem heterozigot dağılım açısından incelendiğinde de gruplar arasında fark görülmemiştir.

6. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi; otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş ve seröz zarların iltihabı ile karakterize otoenflamatuvar bir hastalıktır [2]. Bu hastalıkların patogeneğinde, enflamasyon ve apoptoz olaylarını düzenleyen bazı proteinleri kodlayan genlerde tanımlanan mutasyonlar rol oynamaktadır [15]. Bu güne kadar 310 mutasyon, polimorfizm veya DNA sekans varyantının tanımlandığı bildirilmiştir. MEFV geni 1997'de keşfedilmiş olup enflamasyonu, apoptozisi, NF- κ b aktivasyonunu ve güçlü pirojenik IL-1 β sitokinini üretimini regüle ettiği düşünülen ve pyrin ya da marenostin olarak bilinen bir proteini kodlamaktadır [164]. Pyrin, pro-IL-1 β 'nin aktif formuna dönüşmesini inhibe ederek bir antiinflamatuvar faktör görevi görmektedir. IL-1 β , IL-2, IL-6 ve TNF- α başta olmak üzere, sitokinler enflamasyonda temel rol oynamaktadır ve sitokinler ile inflamatuvar reaksiyonlarda başlıca rol oynayan pyrin arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur [165].

MIF, doğal ve uyarlanmış immün cevapların önemli bir modülatörüdür [137]. TNF α ve interferon gama (IFN γ) gibi inflamatuvar uyarılara yanıt olarak aktive T lenfositlerden ve makrofajlardan salgınır ve bu hücrelerin proenflamatuvar aktivitesini artırarak TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, nitrik oksit ve siklooksijenaz-2 gibi çok sayıda proenflamatuvar molekülün üretimini sağlar [138-140].

Glukokortikoidler tarafından baskılanmak yerine arttırıldığı bilinen tek stokin olan MIF, glukokortikoidlerin immunsupresif etkilerini düzenlemede ve immün yanıtın derecesinin kontrolünde görev yapmaktadır [141]. MIF'in glukokortikoidlere karşı bir regülatör olarak davranması ve immün yanıtın kontrolü üzerine etkilerinden dolayı otoimmun-enflamatuvar hastalıklara yatkınlık ile ilişkili bir gen olduğu düşünülmektedir. MIF geninin önce promotör bölgesi içerisinde yer alan -173 pozisyonundaki tek nükleotid polimorfizminin bulunması ve -794 pozisyonundaki CATT tetranükleotid mikrosatellit dizisindeki polimorfizmin görülmesi sonucu inflamatuvar hastalıklar içerisinde bu polimorfizmlerin araştırılmasının gerekliliği ortaya çıkmıştır [166].

Yakın zamanda bu bağlamda in vivo ve in vitro koşullarda yapılan birçok çalışmada -173C allelinin MIF ekspresyonu ile ilişkili olduğu, polimorfizmlerin transkripsiyon faktörleri için bağlanma bölgesi oluşturduğu, MIF geninin mRNA ekspresyonunu etkileyerek plazma MIF seviyesini etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca enflamasyon olayını tetikleyerek hastalıkların oluşumunda rol oynadıkları da bulunmuştur [167, 168].

Otoenflamatuvar bir hastalık olan AAA'nın ankilozan spondilit, romatoid artrit, poliarteritis nodoza, Behçet Hastalığı, multipl sklerozis, sistemik lupus eritematozis, Henoch-

Schönlein purpura, Hashimoto troidit gibi otoimmün hastalıklarla olan sık birlikteliği polimorfizm çalışmalarının bu alanda yoğunlaşmasını beraberinde getirmiştir [169-172].

Fonksiyon kaybettiren MIF mutasyonları konakta yeterli immün yanıt oluşturamamaya yol açar, fonksiyon kazandıran mutasyonlar ise aşırı enflamasyon ve immün yanıt ile sonuçlanır [173]. MIF 173 polimorfizmi MIF promotor bölgesinde aktive proteini 4 yapımını uyararak MIF ekspresyonunu artırmaktadır [174].

MIF, çok sayıda proenflamatuvar molekül üretimini uyararak, ilerleyici enflamasyon ve anjiyogenez vasıtası ile RA patogenezinde rol almaktadır [148]. Bu neden ile kronik enflamasyonda MIF'in rolünü ortaya koyan en iyi kanıtlar RA hastalarında elde edilmiştir. 2007 yılında İspanyol popülasyonunda yapılan bir çalışmada 606 yetişkin RA hastası ve 886 sağlıklı bireyde MIF geninin -173 G/C polimorfizmi ile RA hastalığının erken gelişimi arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Bu çalışma sonunda -173 pozisyonunda C alleleline sahip hastalar %16, sağlıklı bireyler %13 (p=0,01) olarak bulunmuş ve RA'de MIF geninin -173 G/C polimorfizminin hastalığın oluşumuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [175]. Aynı çalışmada RA hastalarında araştırılan serum MIF protein düzeyi sağlıklı bireylere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmasına rağmen polimorfizm alt grupları içinde değerlendirildiğinde anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür. Liu ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada GG, GC ve CC genotipine sahip bireyler ile kontrol grubundaki bireyler arasında genotip dağılımları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak homozigot GG genotipine sahip bireyler referans grubu olarak kabul edildiğinde CC genotipine sahip bireylerde RA hastalığının oluşum riskinin artış gösterdiği tespit edilmiştir (p=0,049) [176].

Juvenil İdiopatik Artrit (JIA), çocukluk çağının en sık görülen, gelişiminde immünolojik faktörlerin rol aldığı düşünülen, 16 yaşından önce başlayan ve en az 6 hafta devam eden artrit ile karakterize romatizmal bir hastalıktır. İngiliz pediatrik romatoloji grubu tarafından hastalık ve gen ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada 117 JIA hastası ve 172 sağlıklı bireyde araştırılan MIF geninin -173 bölgesindeki Guanin (G) bazından Sitozin (C) bazına değişiminin her iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturacak şekilde dağıldığı görülmüştür. Sağlıklı bireylerde -173 CC genotipine rastlanmaz iken, hasta grubunda -173 CC polimorfizm oranı %4,3 (p=0,001) saptanmıştır. Bu değişimin aktivatör bir transkripsiyon faktörü olan protein 4 (AP-4) için bağlanma bölgesi oluşturduğu tespit edilmiş ve bu değişimin MIF geni ifadesinin değişimine neden olabileceği öne sürülmüştür [167].

MIF -173 *C alleli taşıyan JIA hastalarının serum ve sinovial sıvısında, MIF -173 G alleli taşıyanlara oranla daha yüksek MIF değerlerine rastlanmıştır. MIF 173 *C alleli sistemik başlangıçlı JIA olgularında kötü sonuçlar ile ilişkili görünmektedir. C alleli taşıyanlarda günlük

glukokortikoid kullanım süresinin daha uzun, eklem içi injeksiyona klinik cevabın daha kısa, aktif artritli ve hareket kısıtlılığına sahip eklem sayısının daha fazla olduğu görülmüştür [177].

Yetişkin Stil Hastalığı (Adult-onset still's disease AOSD), yüksek ateş, tipik somon pembesi döküntü, lökositoz, artrit ve çoklu organ tutulumu ile karakterize nadir görülen sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Wang ve arkadaşları 2013 yılında 100 AOSD 'li ve 200 sağlıklı bireyde MIF geninin fonksiyonel promotor bölgesi polimorfizmleri (-173 G/C ve -794 CATT) ve plazma MIF seviyesinin hastalığın oluşumu ve kliniği ile ilişkisini araştırmışlardır. -794 CATT polimorfizm sıklığı (istatistiksel olarak anlamlı) yüksek bulunmuştur. Ayrıca -173 CC genotipine sahip hastalarda plazma MIF seviyesinin sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır [178].

Yine benzer bir durum Behçet Hastalığı'nda tespit edilmiş olup, -173 pozisyonunda C alleli bulduran hasta sayısının kontrol grubuna göre artış gösterdiği görülmüştür. CC genotipli bireylerin GG genotipli bireylerden 1,92 kat, GC genotipli bireylerden 1,78 kat daha fazla MIF mRNA'sı ifade ettiği ortaya konulmuştur. Bu bulgular ile mevcut polimorfizmin MIF geninin mRNA ekspresyonunu etkileyerek patogeneizde rol aldığı öne sürülmüştür [168].

Sistemik Lupus hasta grubunda yapılan bir MIF polimorfizm çalışmasında MIF 173*C allel dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MIF 173 C/C genotipi SLE'ye yatkınlık oluşturmaktadır [179].

Birçok araştırmada AAA hastalarında atak olmadığı dönemde de subakut enflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir [110, 180]. Rigante ve arkadaşlarının 2007 de yaptığı çalışmada kalıtsal periyodik ateş (17 AAA hastası ve 5 HIDS hastası) ile takipli 22 hastada ataksız dönemde serum MIF konsantrasyonu ve MIF -173 G/C polimorfizmi ile ilişkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak kalıtsal periyodik ateş ile takipli hasta grubunda MIF serum konsantrasyonu ve MIF 173*C allel frekansı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak AAA ile HIDS hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemesine rağmen özellikle AAA hastalarında MIF 173*C allel frekansı yüksek bulunmuştur. En yüksek serum MIF konsantrasyonu AAA ile takipli MIF 173 CC genotipine ve M694V homozigot mutasyona sahip olan iki erkek kardeşte tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmanın sonuçları olgu sayısının azlığı nedeni ile oldukça sınırlıdır.

Yaptığımız çalışmada AAA hastalığı ile MIF geni -173 G/C polimorfizmi arasındaki ilişki araştırıldı. MIF -173 G/C polimorfizmi ile ilgili GG, GC, ve CC genotipi sıklıkları sırası ile, hasta grubunda; %76,5, %17,3, %6,1 olarak, kontrol grubunda ise; %73,4, %26, %0,6 olarak tespit edilmiştir. Allel sıklıkları açısından bakıldığında hasta grubunda; G alleli %85, C alleli %15 olarak, kontrol grubunda ise; G alleli %86, C alleli %14 olarak tespit edilmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre MIF geni-173G/C polimorfizmi ile AAA sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır, CC genotiplerine sahip olan bireyler AAA hastalığına yatkın olarak görünmektedir. Bu sonuçlar daha önce RA, JIA, AOSD, SLE ve Behçet hastaları ile yapılan çalışmalarda elde edilen bulguları desteklemektedir. Ancak allel frekansı açısından değerlendirildiğinde AAA hasta grubu ve kontrol grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. MIF 173G/C genotipinin dağılımının ve allel sıklıklarının hastalık ağırlık skoru ile yapılan karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı hiçbir fark görülmemiştir. Hastalar, ateş, karın ağrısı, artrit, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri döküntü gibi klinik özellikler bakımından birbirleriyle karşılaştırılmış; GG, GC ve CC genotipine sahip AAA hastalarında genotip ve allel dağılımı ile klinik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı hiçbir ilişki bulunmamıştır.

AAA hastaları arasındaki muhtemel mutasyon-MIF genotip korelasyonlarının incelenmesi amacıyla, farklı genotip ve alleler istatistiksel analize tabi tutulmuştur. Yalnız M694V mutasyonuna sahip hastalar MIF 173G/C genotipi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca M694V mutasyonuna homozigot veya heterozigot sahip olan hastalar ile başka mutasyonlara sahip olanlar tekrar değerlendirildiğinde yine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Tüm mutasyonlar homozigot, heterozigot veya hem homozigot hem heterozigot dağılımı açısından incelendiğinde de gruplar arasında fark görülmemiştir.

Sonuç olarak MIF 173 C/C polimorfizmi gende fonksiyon kazandıran bir mutasyona benzemektedir. Aşırı enflamasyon ve immün yanıt ile ilişkili olduğundan AAA hastalığına yatkınlığa yol açabilir. Bulgularımız daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olup literatür bilgilerini desteklemektedir. MIF geninin ürünü olan MIF proteininin serumda tespiti, akut atak sırasında ve sonrasındaki serum düzeyindeki değişimlerin izlenmesi, MIF -173G/C polimorfizmi ile AAA hastalığı arasındaki ilişkinin daha doğru ve kapsamlı tespitini sağlayacaktır. Ayrıca bu tür çalışmalar AAA hastalığının patogenezinde MIF geninin rolünün anlaşılması sayesinde etkinliği yüksek yeni farmakolojik hedeflerin geliştirilmesine öncülük edebilir.

Enfeksiyonlardan sonra son dönem böbrek yetmezliğinin en sık 2. nedeni olan amiloidozun birincil nedeni AAA'nin patogenezinin açıklığa kavuşması hem ülkemiz insanı hem de bilim için büyük bir gelişme olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Padeh, S., *Periodic fever syndromes*. Pediatric Clinics of North America, 2005. **52**(2): p. 577-609.
2. Ben-Chetrit, E. and I. Touitou, *Familial Mediterranean fever in the world*. Arthritis Care & Research, 2009. **61**(10): p. 1447-1453.
3. Sohar, E., et al., *Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature*. The American journal of medicine, 1967. **43**(2): p. 227-253.
4. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Familial mediterranean fever*. The Lancet, 1998. **351**(9103): p. 659-664.
5. Consortium, F.F., *A candidate gene for familial Mediterranean fever*. Nature genetics, 1997. **17**(1): p. 25.
6. Consortium, I.F., *Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever*. Cell, 1997. **90**(4): p. 797-807.
7. Pras, M., *Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pyrin Gene: EDITORIAL REVIEW*. Scandinavian journal of rheumatology, 1998. **27**(2): p. 92-97.
8. Fishman, D., et al., *The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis*. J Clin Invest, 1998. **102**(7): p. 1369-76.
9. Settin, A., et al., *Gene polymorphisms of TNF-alpha(-308), IL-10(-1082), IL-6(-174), and IL-1Ra(VNTR) related to susceptibility and severity of rheumatic heart disease*. Pediatr Cardiol, 2007. **28**(5): p. 363-71.
10. Grateau, G., *Autoinflammatory diseases*. Acta Clinica Belgica, 2006. **61**(5): p. 264-269.
11. Kastner, D.L., *Hereditary periodic fever syndromes*. ASH Education Program Book, 2005. **2005**(1): p. 74-81.
12. Galeazzi, M., et al., *Autoinflammatory syndromes*. Clinical and Experimental Rheumatology, 2006. **24**(1): p. 79-85.
13. Simon, A., et al., *Approach to genetic analysis in the diagnosis of hereditary autoinflammatory syndromes*. Rheumatology, 2006. **45**(3): p. 269-273.
14. Federici, S. and M. Gattorno, *A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2014. **28**(2): p. 263-276.
15. Stojanov, S. and D.L. Kastner, *Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment*. Current opinion in rheumatology, 2005. **17**(5): p. 586-599.
16. McDermott, M.F. and I. Aksentijevich, *The autoinflammatory syndromes*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2002. **2**(6): p. 511-516.
17. Samuels, J. and S. Ozen, *Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever*. Current opinion in rheumatology, 2006. **18**(1): p. 108-117.
18. Cush, J.J., *Autoinflammatory syndromes*. Dermatologic clinics, 2013. **31**(3): p. 471-480.
19. Zeft, A.S. and S.J. Spalding, *Autoinflammatory syndromes: fever is not always a sign of infection*. Cleveland Clinic journal of medicine, 2012. **79**(8): p. 569-581.
20. Rubartelli, A., *Autoinflammatory diseases*. Immunology letters, 2014. **161**(2): p. 226-230.
21. Rigante, D., *The fresco of autoinflammatory diseases from the pediatric perspective*. Autoimmunity Reviews, 2012. **11**(5): p. 348-356.
22. Caso, F., et al., *Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues*. International journal of rheumatology, 2013. **2013**.
23. Obici, L. and G. Merlini, *Amyloidosis in autoinflammatory syndromes*. Autoimmunity reviews, 2012. **12**(1): p. 14-17.
24. D'Ossualdo, A., et al., *Neutrophils from patients with TNFRSF1A mutations display resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis: pathogenetic and clinical implications*. Arthritis & Rheumatism, 2006. **54**(3): p. 998-1008.

25. Aganna, E., et al., *Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes*. Arthritis & Rheumatism, 2003. **48**(9): p. 2632-2644.
26. Gattorno, M., et al., *Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*. Arthritis & Rheumatism, 2008. **58**(5): p. 1516-1520.
27. Lawrence, A., et al., *Hyperimmunoglobulinaemia D syndrome in India: report of two siblings with a novel mutation*. Annals of the rheumatic diseases, 2006. **65**(12): p. 1674-1676.
28. Ammouri, W., et al., *Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome*. Rheumatology, 2007. **46**(10): p. 1597-1600.
29. Feldmann, J.m., et al., *Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes*. The American Journal of Human Genetics, 2002. **71**(1): p. 198-203.
30. Tassi, S., et al., *Pathogen-induced interleukin-1 β processing and secretion is regulated by a biphasic redox response*. The Journal of Immunology, 2009. **183**(2): p. 1456-1462.
31. Brydges, S., B. Athreya, and D. Kastner, *Periodic fever syndromes in children*. Textbook of pediatric rheumatology, 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: p. 657-670.
32. Sfriso, P., et al., *Blau syndrome, clinical and genetic aspects*. Autoimmunity Reviews, 2012. **12**(1): p. 44-51.
33. Kasapçopur, Ö. and N. Arısoy, *Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar*. Türk Pediatri Arşivi, 2006. **41**: p. 9-17.
34. Janeway, T.C. and H. Mosenthal, *AN UNUSUAL PAROXYSMAL SYNDROME, PROBABLY ALLIED TO RECURRENT VOMITING: WITH A STUDY OF THE NITROGEN METABOLISM*. Archives of Internal Medicine, 1908. **2**(3): p. 214-225.
35. Siegal, S., *Benign paroxysmal peritonitis*. Annals of internal medicine, 1945. **23**(1): p. 1-21.
36. Reimann, H.A., *Periodic disease: a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia*. Journal of the American Medical Association, 1948. **136**(4): p. 239-244.
37. Mamou, H., *La maladie périodique*. 1956: Expansion scientifique française.
38. Heller, H., E. Sohar, and L. Sherf, *Familial mediterranean fever*. AMA archives of internal medicine, 1958. **102**(1): p. 50-71.
39. Marmaralı, A., *Garip bir karın ağrısı sendromu*. Türk Tıp Cem Mec, 1946(12).
40. Goldfinger, S.E., *Colchicine for familial Mediterranean fever*. The New England journal of medicine, 1972. **287**(25): p. 1302-1302.
41. Tunca, M., *Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihi Dünyada ve Türkiye'de Ailevi Akdeniz Ateşi*. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2006. **2**(8): p. 4-8.
42. Pras, E., et al., *Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16*. New England Journal of Medicine, 1992. **326**(23): p. 1509-1513.
43. Touitou, I., *The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations*. European Journal of Human Genetics, 2001. **9**(7): p. 473-483.
44. Özdoğan, H., *Ailesel Akdeniz Ateşi*. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Romatolojik hastalıklar 2003. **34**(1): p. 63-66.
45. Özen, S., et al., *Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study*. The Journal of rheumatology, 1998. **25**(12): p. 2445-2449.
46. Group, T.F.S., *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study*. Medicine, 2005. **84**(1): p. 1-11.
47. Doğan Avşargil, E. and G. Keser, *Ailesel Akdeniz Ateşi*. 1999. **1**(1): p. 467-474.
48. Onen, F., *Familial mediterranean fever*. Rheumatology international, 2006. **26**(6): p. 489-496.
49. Soriano, A. and E. Pras, *Familial Mediterranean fever: genetic update*. The Israel Medical Association journal: IMAJ, 2014. **16**(5): p. 274-276.
50. Notarnicola, C., et al., *Reduced MEFV messenger RNA expression in patients with familial Mediterranean fever*. Arthritis & Rheumatism, 2002. **46**(10): p. 2785-2793.

51. Centola, M., et al., *The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators.* Blood, 2000. **95**(10): p. 3223-3231.
52. Diaz, A., et al., *Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: A prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial mediterranean fever.* Arthritis & Rheumatism, 2004. **50**(11): p. 3679-3689.
53. Schaner, P.E. and D.L. Gumucio, *Familial Mediterranean fever in the post-genomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways.* Current Drug Targets-Inflammation & Allergy, 2005. **4**(1): p. 67-76.
54. Matzner, Y., et al., *Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures.* Blood, 2000. **96**(2): p. 727-731.
55. Üstek, D., et al., *Association between reduced levels of MEFV messenger RNA in peripheral blood leukocytes and acute inflammation.* Arthritis & Rheumatism, 2007. **56**(1): p. 345-350.
56. Chae, J.J., I. Aksentijevich, and D.L. Kastner, *Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy.* British journal of haematology, 2009. **146**(5): p. 467-478.
57. Fairbrother, W.J., et al., *The PYRIN domain: A member of the death domain-fold superfamily.* Protein Science, 2001. **10**(9): p. 1911-1918.
58. Pawson, T. and P. Nash, *Protein-protein interactions define specificity in signal transduction.* Genes & development, 2000. **14**(9): p. 1027-1047.
59. Gumucio, D., et al., *Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis.* Clinical and experimental rheumatology, 2002. **20**(4; SUPP/26): p. S-45.
60. Richards, N., et al., *Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis.* Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(42): p. 39320-39329.
61. Chae, J.J., et al., *Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis.* Molecular cell, 2003. **11**(3): p. 591-604.
62. Chae, J.J., et al., *The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF- κ B through its N-terminal fragment.* Blood, 2008. **112**(5): p. 1794-1803.
63. Chae, J.J., 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): p. 9982-9987.
64. Weinert, C., et al., *The crystal structure of human pyrin b30. 2 domain: implications for mutations associated with familial Mediterranean fever.* Journal of molecular biology, 2009. **394**(2): p. 226-236.
65. Papin, S., et al., *The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 β processing.* Cell Death & Differentiation, 2007. **14**(8): p. 1457-1466.
66. Shoham, N.G., et al., *Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003. **100**(23): p. 13501-13506.
67. Jéru, I., et al., *Interaction of pyrin with 14.3. 3 in an Isoform-specific and phosphorylation-dependent manner regulates its translocation to the nucleus.* Arthritis & Rheumatism, 2005. **52**(6): p. 1848-1857.
68. Özen, S., et al. *Polyarthritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF?* in *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2001. Elsevier.
69. Cattan, D. and M. Delpech, *Fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique).* Hépatogastro & Oncologie Digestive, 1996. **3**(5): p. 369-76.
70. Guz, G., M. Kanbay, and M.A. Ozturk, *Current perspectives on familial Mediterranean fever.* Current opinion in infectious diseases, 2009. **22**(3): p. 309-315.

71. Papadopoulos, V., et al., *The Population Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Meta-Analysis Study*. Annals of human genetics, 2008. **72**(6): p. 752-761.
72. Yilmaz, E., et al., *Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population*. European journal of human genetics, 2001. **9**(7): p. 553-555.
73. Yilmaz, R., et al., *Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype–phenotype correlation in children*. Journal of paediatrics and child health, 2009. **45**(11): p. 641-645.
74. Giancane, G., et al., *Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever*. Annals of the rheumatic diseases, 2015. **74**(4): p. 635-641.
75. Akar, N., et al., *MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever*. Human mutation, 2000. **15**(1): p. 118.
76. Livneh, A., et al., *MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever*. Amyloid, 1999. **6**(1): p. 1-6.
77. Marek-Yagel, D., et al., *Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation?* The Journal of rheumatology, 2009. **36**(10): p. 2372-2372.
78. Gershoni-Baruch, R., et al., *The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever*. European Journal of Human Genetics, 2002. **10**(2): p. 145-149.
79. Keskindemirci, G., et al., *Familial mediterranean fever: diagnosing as early as 3 months of age*. Case reports in pediatrics, 2014. **2014**.
80. Livneh, A., et al., *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. Arthritis & Rheumatism, 1997. **40**(10): p. 1879-1885.
81. Bakaloglu, A., *Familial mediterranean fever*. Pediatric Nephrology, 2003. **18**(9): p. 853-859.
82. Tamir, N., et al., *Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): A subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics*. American journal of medical genetics, 1999. **87**(1): p. 30-35.
83. Ben-Chetrit, E., *Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis-phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis*. Journal of nephrology, 2003. **16**(3): p. 431-434.
84. Samuels, J., et al., *Familial Mediterranean Fever at the Millennium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health*. Medicine, 1998. **77**(4): p. 268-297.
85. Mor, A., R. Gal, and A. Livneh, *Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever*. The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(12): p. 2594-2604.
86. Brik, R., et al., *The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease*. Arthritis & Rheumatism, 2001. **44**(6): p. 1416-1419.
87. İnce, E., et al., *Arthritis in children with familial Mediterranean fever*. Rheumatology international, 2002. **21**(6): p. 213-217.
88. Dewalle, M., et al., *Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF)*. European Journal of human genetics, 1998. **6**(1): p. 95-97.
89. Cefle, A., et al., *A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis*. Rheumatology international, 2005. **25**(6): p. 442-446.
90. Örün, E. and F. Yalçınkaya, *Türk Tıbinda Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz*. 2003. **12**(1): p. 1-7.
91. Ozdogan, H., et al., *Vasculitis in familial Mediterranean fever*. The Journal of rheumatology, 1997. **24**(2): p. 323-327.
92. Ozakar, Z., et al., *MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schlein purpura*. J Rheumatol, 2008. **35**(12): p. 2427-2429.
93. Kabasakal, Y., *Ailevi Akdeniz Ateşine Eşlik Eden Hastalıklar*. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2006. **2**(8): p. 27-32.
94. Schwartz, T., et al. *Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2000. Elsevier.

95. Majeed, H.A., et al. *The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever.* in *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2000. Elsevier.
96. Langevitz, P., et al., *Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever.* The Journal of rheumatology, 1994. **21**(9): p. 1708-1709.
97. Şahan, C. and K. Cengiz, *İntrahepatik kolestazla başvuran sekonder amiloidozlu Ailevi Akdeniz Ateşi olgusu.* Akademik gastroenteroloji dergisi, 2005. **4**(2): p. 117-120.
98. Düzova, A. and S. Özen, *Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı.* Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2006. **2**(8): p. 12-20.
99. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview.* Annals of the rheumatic diseases, 2003. **62**(10): p. 916-919.
100. Eroğlu, D., H.K. Beyhan, and F. YANIK, *Ailevi Akdeniz Ateşi, Kolşisin ve Gebelik: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi.* 2006. **3**(1): p. 65-69.
101. Grateau, G., *The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis.* Current opinion in rheumatology, 2000. **12**(1): p. 61-64.
102. Bilginer, Y. and A. Bakkaloğlu, *Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz.* Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2006. **2**(8): p. 33-39.
103. Saatçi, Ü., et al., *Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis.* European journal of pediatrics, 1997. **156**(8): p. 619-623.
104. Cazeneuve, C., et al., *Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever.* The American Journal of Human Genetics, 2000. **67**(5): p. 1136-1143.
105. Yalcinkaya, F., et al., *Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients.* QJM, 2000. **93**(10): p. 681-684.
106. Zaks, N., et al., *Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever.* Genetics, 2003. **5**: p. 585-588.
107. Yalçinkaya, F., N. Akar, and M. Misirlioğlu, *Familial Mediterranean fever—amyloidosis and the Val726Ala mutation.* New England Journal of Medicine, 1998. **338**(14): p. 993-994.
108. Korkmaz, C., et al., *Acute phase response in familial Mediterranean fever.* Annals of the rheumatic diseases, 2002. **61**(1): p. 79-81.
109. Akkus, S., S. Caliskan, and O. Kasapcopur, *Tubular functions in familial Mediterranean fever.* TURKISH JOURNAL OF PEDIATRICS, 2002. **44**(4): p. 317-320.
110. Çakmak, E., et al., *Ailesel Akdeniz ateşli çocuklarda atak sırasındaki ve ataksız dönemdeki akut faz yanıtlarının karşılaştırılması.* Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2013. **4**(2).
111. Pras, M. and D.L. Kastner, *Familial Mediterranean fever.* In: *Klippel JH, Dieppe PA eds. . Rheumatology*, 2nd ed, London: Mosby, 2000. **5**(23): p. 1-4.
112. Yalçinkaya, F., et al., *A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood.* Rheumatology, 2009. **48**(4): p. 395-398.
113. Grateau, G., et al., *Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever.* QJM, 2000. **93**(4): p. 223-229.
114. Pras, E., et al., *Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever.* American journal of medical genetics, 1998. **75**(2): p. 216-219.
115. Ozdemir, O., et al., *Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers.* Molecular biology reports, 2011. **38**(5): p. 3195-3200.
116. Livneh, A. and P. Langevitz, *Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever.* Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2000. **14**(3): p. 477-498.
117. Ozkan, E., et al., *A new approach to the treatment of periodic fever.* Med Bull Istanbul, 1972. **5**: p. 44-49.
118. Ben-Chetrit, E. and M. Levy. *Colchicine: 1998 update.* in *Seminars in arthritis and rheumatism.* 1998. Elsevier.
119. Ben-Chetrit, E., S. Bergmann, and R. Sood, *Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicine in rheumatic diseases: a possible new outlook through microarray analysis.* Rheumatology, 2006. **45**(3): p. 274-282.

120. Rigante, D., et al., *The pharmacologic basis of treatment with colchicine in children with familial Mediterranean fever*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2006. **10**(4): p. 173-178.
121. Özdoğan, H., *Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi ve Prognozu*. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2006. **2**(8): p. 51-56.
122. Şimşek, B., et al., *Regression of nephrotic syndrome due to amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever following colchicine treatment*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2000. **15**(2): p. 281-282.
123. Koşan, C., et al., *EVALUATION OF PHYSICAL GROWTH IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER*. EVALUATION, 2013. **21**: p. 25.
124. Akgul, O., et al., *Efficacy and safety of biologic treatments in familial Mediterranean fever*. The American journal of the medical sciences, 2013. **346**(2): p. 137-141.
125. Lidar, M., et al., *Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine*. The Journal of rheumatology, 2003. **30**(12): p. 2620-2623.
126. Tunca, M., et al., *The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: a double-blind, placebo-controlled trial*. Clinical and experimental rheumatology, 2004. **22**: p. 37-40.
127. Milledge, J., et al., *Allogeneic bone marrow transplantation: cure for familial Mediterranean fever*. Blood, 2002. **100**(3): p. 774-777.
128. Baugh, J. and S. Donnelly, *Macrophage migration inhibitory factor: a neuroendocrine modulator of chronic inflammation*. Journal of Endocrinology, 2003. **179**(1): p. 15-23.
129. Mitchell, R., et al., *Cloning and characterization of the gene for mouse macrophage migration inhibitory factor (MIF)*. The Journal of Immunology, 1995. **154**(8): p. 3863-3870.
130. Donn, R. and D. Ray, *Macrophage migration inhibitory factor: molecular, cellular and genetic aspects of a key neuroendocrine molecule*. Journal of Endocrinology, 2004. **182**(1): p. 1-9.
131. Xu, L., et al., *Current developments of macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibitors*. Drug discovery today, 2013. **18**(11): p. 592-600.
132. Esumi, N., et al., *Conserved gene structure and genomic linkage for D-dopachrome tautomerase (DDT) and MIF*. Mammalian Genome, 1998. **9**(9): p. 753-757.
133. Bucala, R., *MIF, MIF alleles, and prospects for therapeutic intervention in autoimmunity*. Journal of clinical immunology, 2013. **33**(1): p. 72-78.
134. Bucala, R., *MIF rediscovered: cytokine, pituitary hormone, and glucocorticoid-induced regulator of the immune response*. The FASEB journal, 1996. **10**(14): p. 1607-1613.
135. Imamura, K., et al., *Identification and immunohistochemical localization of macrophage migration inhibitory factor in human kidney*. IUBMB Life, 1996. **40**(6): p. 1233-1242.
136. Calandra, T. and T. Roger, *Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity*. Nature reviews immunology, 2003. **3**(10): p. 791-800.
137. Popa, C., et al., *MIF production by dendritic cells is differentially regulated by Toll-like receptors and increased during rheumatoid arthritis*. Cytokine, 2006. **36**(1): p. 51-56.
138. Sampey, A.V., et al., *Regulation of synoviocyte phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 by macrophage migration inhibitory factor*. Arthritis & Rheumatism, 2001. **44**(6): p. 1273-1280.
139. Morand, E., et al., *Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: clinical correlations*. Rheumatology, 2002. **41**(5): p. 558-562.
140. Onodera, S., et al., *Macrophage migration inhibitory factor up-regulates the expression of interleukin-8 messenger RNA in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis patients: Common transcriptional regulatory mechanism between interleukin-8 and interleukin-1 β* . Arthritis & Rheumatism, 2004. **50**(5): p. 1437-1447.
141. Denkinger, C.M., et al., *Macrophage migration inhibitory factor and its role in autoimmune diseases*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2004. **52**(6): p. 389-400.
142. Lue, H., et al., *Macrophage migration inhibitory factor (MIF): mechanisms of action and role in disease*. Microbes and Infection, 2002. **4**(4): p. 449-460.

143. Bernhagen, J., et al., *MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment*. Nature medicine, 2007. **13**(5): p. 587-596.
144. Kleemann, R., et al., *Intracellular action of the cytokine MIF to modulate AP-1 activity and the cell cycle through Jab1*. Nature, 2000. **408**(6809): p. 211-216.
145. Lue, H., et al., *Macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes cell survival by activation of the Akt pathway and role for CSN5/JAB1 in the control of autocrine MIF activity*. Oncogene, 2007. **26**(35): p. 5046-5059.
146. Benigni, F., et al., *The proinflammatory mediator macrophage migration inhibitory factor induces glucose catabolism in muscle*. The Journal of clinical investigation, 2000. **106**(10): p. 1291-1300.
147. Avouac, J., L. Gossec, and M. Dougados, *Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review*. Annals of the rheumatic diseases, 2006. **65**(7): p. 845-851.
148. Pakozdi, A., et al., *Macrophage migration inhibitory factor: a mediator of matrix metalloproteinase-2 production in rheumatoid arthritis*. Arthritis research & therapy, 2006. **8**(4): p. R132.
149. Onodera, S., et al., *High expression of macrophage migration inhibitory factor in the synovial tissues of rheumatoid joints*. Cytokine, 1999. **11**(2): p. 163-167.
150. Onodera, S., et al., *Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis*. Journal of Biological Chemistry, 2000. **275**(1): p. 444-450.
151. Kim, H.-R., et al., *Macrophage migration inhibitory factor upregulates angiogenic factors and correlates with clinical measures in rheumatoid arthritis*. The Journal of rheumatology, 2007. **34**(5): p. 927-936.
152. Mikulowska, A., et al., *Macrophage migration inhibitory factor is involved in the pathogenesis of collagen type II-induced arthritis in mice*. The Journal of Immunology, 1997. **158**(11): p. 5514-5517.
153. Fuster, V., et al., *Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(6): p. 937-954.
154. Weber, C., A. Schober, and A. Zernecke, *Chemokines key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2004. **24**(11): p. 1997-2008.
155. Calandra, T., et al., *The macrophage is an important and previously unrecognized source of macrophage migration inhibitory factor*. The Journal of experimental medicine, 1994. **179**(6): p. 1895-1902.
156. Burger-Kentischer, A., et al., *Reduction of the aortic inflammatory response in spontaneous atherosclerosis by blockade of macrophage migration inhibitory factor (MIF)*. Atherosclerosis, 2006. **184**(1): p. 28-38.
157. Crispin, J.C., et al., *Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances*. Trends in molecular medicine, 2010. **16**(2): p. 47-57.
158. Worthington, J., *Investigating the genetic basis of susceptibility to rheumatoid arthritis*. Journal of autoimmunity, 2005. **25**: p. 16-20.
159. Foote, A., et al., *Macrophage migration inhibitory factor in systemic lupus erythematosus*. The Journal of rheumatology, 2004. **31**(2): p. 268-273.
160. Vettor, R., et al., *Review article: adipocytokines and insulin resistance*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2005. **22**(s2): p. 3-10.
161. Ghanim, H., et al., *Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state*. Circulation, 2004. **110**(12): p. 1564-1571.
162. Dandona, P., et al., *Increased plasma concentration of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and MIF mRNA in mononuclear cells in the obese and the suppressive action of metformin*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(10): p. 5043-5047.

163. Cvetkovic, I. and S. Stosic-Grujicic, *Neutralization of macrophage migration inhibitory factor—novel approach for the treatment of immunoinflammatory disorders*. International immunopharmacology, 2006. **6**(10): p. 1527-1534.
164. Touitou, I., et al., *Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes*. Hum Mutat, 2004. **24**(3): p. 194-8.
165. Dundar, M., et al., *The role of TNF-alpha and PAI-1 gene polymorphisms in familial Mediterranean fever*. Mod Rheumatol, 2013. **23**(1): p. 140-5.
166. Kasama, T., et al., *Macrophage migration inhibitory factor: a multifunctional cytokine in rheumatic diseases*. Arthritis, 2011. **2010**.
167. Donn, R., et al., *British Paediatric Rheumatology Study Group: A novel 5'-flanking region polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(8): p. 1782-1785.
168. Zheng, X., et al., *Association of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms with Behçet's disease in a han chinese population*. Ophthalmology, 2012. **119**(12): p. 2514-2518.
169. Yildiz, G., et al., *Coexistence of systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever*. Internal Medicine, 2010. **49**(8): p. 767-769.
170. Aksu, K. and G. Keser, *Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever*. Rheumatology international, 2011. **31**(10): p. 1263-1274.
171. Ergul, A.B., I. Dursun, and Y.A. Torun, *Hashimoto's thyroiditis in a child with familial mediterranean fever: a case report*. Iran J Pediatr; Vol, 2013. **23**(4): p. 489-492.
172. Erten, S., I. Taskaldiran, and Z.I. Yakut, *Are systemic lupus erythematosus patients carrying MEFV gene less prone to renal involvement? Report of three cases and review of the literature*. Renal failure, 2013. **35**(7): p. 1013-1016.
173. Renner, P., T. Roger, and T. Calandra, *Macrophage migration inhibitory factor: gene polymorphisms and susceptibility to inflammatory diseases*. Clin Infect Dis, 2005. **41 Suppl 7**: p. S513-9.
174. Donn, R., et al., *A functional promoter haplotype of macrophage migration inhibitory factor is linked and associated with juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis & Rheumatism, 2004. **50**(5): p. 1604-1610.
175. Martínez, A., et al., *Macrophage migration inhibitory factor gene: influence on rheumatoid arthritis susceptibility*. Human immunology, 2007. **68**(9): p. 744-747.
176. Liu, R., et al., *Influence of MIF, CD40, and CD226 polymorphisms on risk of rheumatoid arthritis*. Molecular biology reports, 2012. **39**(6): p. 6915-6922.
177. De Benedetti, F., et al., *Functional and prognostic relevance of the -173 polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor gene in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(5): p. 1398-407.
178. Wang, F.-F., et al., *A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease*. Arthritis Res Ther, 2013. **15**(3): p. R65.
179. Sanchez, E., et al., *Evidence of association of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus*. Genes Immun, 2006. **7**(5): p. 433-6.
180. Rigante, D., et al., *Serum macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the intercritical phase of hereditary periodic fevers and its relationship with the MIF-173G/C polymorphism*. Scandinavian journal of rheumatology, 2007. **36**(4): p. 307-310.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nurşen Çakan
Doğum Tarihi - Yeri : 15.10.1977 - Artova /Tokat
İlk Öğretim : 1983-1988 Tokat Yeşilbağ İlkokulu
Orta Okul - Lise : 1988-1995 Tokat İmam Hatip Lisesi
Üniversite : 1995-2000 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi / Konya
2002-2007 Viyana Tıp Üniversitesi / Avusturya
Uzmanlık eğitimi : 2011-2016 Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Yabancı Dil : Almanca (iyi seviyede), İngilizce (orta seviyede)
Medeni Durumu : Evli ve 3 çocuk annesi