T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DOĞU ANADOLU BÖLGESİNDE YAŞAYAN FMF TANILI ÇOCUKLARDA PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sefer ÜSTEBAY

Tez Yöneticisi

Doç.Dr. Celalettin KOŞAN

Uzmanlık Tezi

ERZURUM-2011

İÇİNDEKİLER

ONAY ---------- **III**
TEŞEKKÜR ---------- **IV**
ÖZET ---------- **V**
ABSTRACT ---------- **VII**
TABLOLAR ---------- **IX**
ŞEKİLLER ---------- **X**
KISALTMALAR VE SİMGELER ---------- **XII**
1.GİRİŞ VE AMAÇ ---------- **1**
2. GENEL BİLGİLER ---------- **5**
2.1.Ailevi Akdeniz Ateşi ---------- 5
2.1.1 Tanım ---------- 5
2.1.2. Tarihçe ---------- 5
2.1.3. Epidemiyoloji ---------- 6
2.1.4. Genetik ---------- 6
2.1.5. Patogenez ---------- 7
2.1.6. Klinik Bulgular ---------- 8
2.1.6.1. Karın ağrısı ---------- 9
2.1.6.2. Ateş ---------- 10
2.1.6.3. Eklem Bulguları ---------- 10
2.1.6.4. Göğüs Ağrısı ---------- 11
2.1.6.5. Erizipel Benzeri Eritem ---------- 12
2.1.6.6. Skrotal Tutulum ---------- 12
2.1.6.7. Kas Bulguları ---------- 12
2.1.6.8. Vaskülit ---------- 13
2.1.6.9. Nörolojik Tutulum ---------- 13
2.1.6.10. Pelvik Tutulum ---------- 14
2.1.6.11. Karaciğer- Dalak Tutulumu ---------- 14
2.1.6.12. Oftalmik Tutulum ---------- 14
2.1.6.13. Amiloid ---------- 14

❖ ----------2
.1.7. Laboratuar Bulguları----------15
❖ ----------2
.1.8. Tanı----------16
2.1.9. Hastalık Ağırlık Skorlaması----------19
2.1.10. Ayırıcı Tanı ----------21
2.1.11. Tedavi----------22
2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres ----------24
2.3. Serbest Radikallere Karşı Antioksidan Savunma ----------26
2.3.1. Vücudun Önemli Antioksidan Sistemleri ----------28
2.3.1.1. Paraoksonaz ----------28
2.3.1.2. Arilesteraz ----------31
2.4. Fmf 'te Oksidatif Stres ----------31
3. MATERYAL METOD ----------33
4.BULGULAR----------36
4.1.Hasta ve Kontrol Gruplarına İlişkin Demografik Veriler ----------36
4.2.Hasta ve Kontrol Gruplarının Antioksidan Enzim Düzeyleri ----------40
4.3. FMF Hastalarında ve Kontrol Grubunda Antioksidan Enzim Düzeylerinin Diğer Parametrelerle Karşılaştırılması ve Korelasyonları----------42
4.4. FMF Hastalarında Ağırlık Skoru Puanlamasına Göre Antioksidan Enzim Düzeyleri ----------54
5. TARTIŞMA----------55
6. SONUÇLAR ----------64
7. KAYNAKLAR ----------65
Ek 1-Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu----------79
Ek-2-Hasta Takip Formu----------80
Ek-3-Fizik Muayene Formu:----------83

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 01.02.2011 tarih ve 67 sayılı yazısı ile **'Doğu Anadolu Bölgesinde Yaşayan FMF Tanılı Çocuklarda Paraoksonaz ve Arilesteraz Seviyelerinin Değerlendirilmesi'** adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr.Sefer ÜSTEBAY tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 11.02.2011 tarihli ve 2 sayılı oturumunda 5 karar numarası ile Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 26.01.2011 tarih ve 1 sayılı oturumunda 8 sayılı karar numarası ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'na iletilmiştir.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini aktaran kıymetli hocam, tez danışmanım sayın Doç.Dr. Celalettin KOŞAN'a, ayrıca Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU'nun şahsında tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, her zaman beraber çalışmaktan mutlu olduğum uzman, asistan, hemşire ve personele, laboratuar çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen sayın Doç.Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a, teşekkür ederim.

Hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan sevgili anneme ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Sefer ÜSTEBAY

ÖZET

Ailesel Akdeniz ateşi otozomal resesif kalıtımla geçiş gösteren, periyodik ateş, karın ağrısı, artrit/artralji ve erizepel benzeri deri döküntüsü şeklinde klinik bulgu veren bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde genetik geçiş ve çevresel faktörler önemli olmakla beraber hastalığın patogenezi halen net olarak açıklanabilmiş değildir. FMF' de nötrofiller, lenfositler ve makrofajların aktivasyonu sırasında bu hücrelerden sitokinler ve ROS salgılanır. Ortaya çıkan bu ROS tüm hücresel yapılara ve dokulara zarar verebilir. Atak dönemlerinde aktive olmuş enflamatuar hücrelerin dokulara göçü sonrası oluşan serbest oksijen radikallerinin FMF patofizyolojisinde önemli bir etken olduğu bildirilmektedir. FMF hastalığında artmış inflamasyon, sitokinler ve oluşan ROS vücudun oksidan yüklenmesine sebep olmaktadır. Oluşan bu oksidatif stres vücudumuzda endojen ve ekzojen kaynaklı birçok antioksidan tarafından dengelenmektedir.

Endojen antioksidan enzimlerden olan paraoksonaz1 (PON_1) ve arilesteraz (ARE) düzeyleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda oksidatif stresin oluştuğu ve ROS 'un arttığı durumlarda PON_1 ve ARE düzeylerinde düşüklük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada FMF hastalarında oksidatif stresin bir göstergesi olabileceğini düşündüğümüz endojen antioksidan enzimlerden serum PON_1 ve ARE düzeylerinin FMF 'teki düzeylerini araştırdık. Çalışmamıza atak döneminde olmayan FMF tanılı 77 çocuk hasta ve 70 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu olmak üzere

toplam 147 olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olguların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, serum PON_1 ve ARE düzeylerine bakıldı. Atak döneminde olmayan FMF hastalarının ve kontrol grubundaki olguların bakılan serum PON_1 ve ARE düzeylerinin yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlığından etkilenmediği görüldü. FMF hastalarının serum PON_1 ve ARE düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı.

Çalışmada bakılan serum PON_1 ve ARE enzim düzeylerinin FMF hastalarında birbirleriyle korele şekilde azaldığı tespit edildi. Sonuç olarak, FMF hastalarında atak dönemi dışında bakılan serum PON_1 ve ARE enzim düzeylerindeki düşüklüğün; FMF hastalarında atak dönemi dışında da oksidatif stresin işareti olabileceğini ve buna yanıt olarak bu antioksidan enzimlerin azaldığını düşünmekteyiz. Bununla birlikte kesin kanıya varmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, reaktif oksijen türevleri, oksidatif hasar, paraoksonaz, arilesteraz.

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessively inherited disease presenting with periodic fever, abdominal pain, arthritis/arthralgia and erysipelas like rashes. Although genetic inheritance and environmental factors are significant in the pathogenesis of the disease, pathogenseis has not been explained clearly, yet. In FMF, cytokines and reactive oxygen species (ROS) are released from neutrophils, lymphocytes and macrophages during activation of these cells. Those ROS may injure all cellular structures and tissues. Free oxygen radicals formed following migration of activated inflammatory cells to tissues during attacks are known to be an important factor in pathophysiology of FMF. Increased inflammation, cytokines and ROS lead to oxidant load in FMF. This oxydative stress is balanced by many exogenous and endogenous antioxidants.

Many studies have been conducted about paraoxonase (PON1) and arylesterase (ARE) levels which are endogenous antioxidant enzymes. In these studies, PON1 and ARE levels were shown to reduce under conditions that oxidative stress develops and ROS increases. In this study, we investigated endogenous antioxidant enzymes, PON1 and ARE levels that are considered to be indicators of oxidative stress in FMF patients. A total of 147 subjects of whom 77 were pediatric FMF patients not in attack period and 70 healthy children as control group were included in the study. All subjects were investigated in terms of age, gender, height, body weight, serum PON1 and ARE levels.

Serum PON1 and ARE levels of FMF patients who are not in attack period and control subjects were seen not to be affected from age, gender, height and body weight. Serum PON1 and ARE levels of FMF patients were found significantly lower compared to healthy controls.

In this study, PON1 and ARE levels were detected to reduce parallelly in FMF patients. In conclusion, we consider that reduced PON1 and ARE levels examined out of attack period could be the indicator of oxidative stress also out of attack period and these antioxidant enzymes decrease as response to this. Nevertheless more comprehensive studies are needed to make a certain opinion.

Key words: Familial Mediterranean Fever, reactive oxygen species, oxidative injury, paraoxonase, arylesterase

TABLOLAR

Tablo **Sayfa**

Tablo 1. Tel-Hashomer FMF tanı kriterleri 17

Tablo 2. Livneh ve arkadaşlarının FMF tanı kriterleri 18

Tablo 3. Pras ve ark. FMF Hastalığı Ağırlık Skorlaması 20

Tablo 4. Tekrarlayan Periyodik Ateş Sendromları 21

Tablo 5. Reaktif Oksijen Partikülleri 24

Tablo 6. Artmış Reaktif Oksijen Partiküllerinin Zararları 26

Tablo 7. Antioksidan Savunma Sistemi.....28

Tablo 8. FMF ve Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı 36

Tablo 9. FMF ve Kontrol grubundaki olguların ağırlık ve boy uzunluklarının karşılaştırılması 37

Tablo 10. FMF ve kontrol grubundaki olguların ARE ve PON1 düzeylerinin karşılaştırılması 40

Tablo 11. Tüm olgular içerisinde kız ve erkekler arasında ARE ve PON1 düzeyleri 42

Tablo 12. FMF grubundaki erkek ve kız olgularda ARE ve PON1 düzeylerinin karşılaştırılması 44

Tablo 13. Kontrol grubundaki erkek ve kız olgularda ARE ve PON1 düzeylerinin karşılaştırılması 44

Tablo 14. FMF'li olguların ağırlık skorlamasına göre ARE ve PON1 düzeylerinin karşılaştırılması 54

ŞEKİLLER

Şekil **Sayfa**

Şekil 1. FMF Patofizyolojisi 8

Şekil 2. İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı 30

Şekil 3. FMF ve Kontrol grubundaki vaka sayısı 36

Şekil 4. FMF ve Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı 37

Şekil 5. FMF ve Kontrol grubundaki hastaların minimum ve maksimum boy uzunlukları 39

Şekil 6. FMF ve Kontrol grubundaki hastaların minimum ve maksimum vücut ağırlıkları 39

Şekil 7. FMF ve kontrol grubunda ARE düzeyinin dağılımı 41

Şekil 8. FMF ve kontrol grubunda PON1 düzeyinin dağılımı 41

Şekil 9. Tüm olgularda ARE ve PON1 düzeyleri arasındaki korelasyon 43

Şekil 10. FMF 'li olgularda ARE ve PON1 düzeyleri arasındaki korelasyon 45

Şekil 11. FMF 'li olguların PON düzeyleri ve yaşları arasındaki korelasyon 46

Şekil 12. FMF 'li hastaların PON1 düzeyleri ve vücut ağırlıkları arasındaki korelasyon 47

Şekil 13. FMF 'li hastaların PON1 düzeyleri ve boy uzunlukları arasındaki Korelasyon 47

Şekil 14. FMF 'li olguların ARE düzeyleri ve yaşları arasındaki korelasyon 48

Şekil 15. FMF 'li hastaların ARE düzeyleri ve vücut ağırlıkları arasındaki korelasyon 49

Şekil 16. FMF 'li hastaların ARE düzeyleri ile boy uzunlukları arasındaki korelasyon 49

Şekil 17. Kontrol grubundaki çocukların PON1 düzeyi ile yaşları arasındaki korelasyon 50

Şekil 18. Kontrol grubundaki çocukların PON1 düzeyi ile boyları arasındaki korelasyon 51

Şekil 19. Kontrol grubundaki çocukların PON1 düzeyleri ile vücut ağırlıkları arasındaki korelasyon 51

Şekil 20. Kontrol grubundaki çocukların ARE düzeyi ile yaşları arasındaki korelasyon 52

Şekil 21. Kontrol grubundaki çocukların ARE düzeyleri ile vücut ağırlıkları arasındaki korelasyon 53

Şekil 22. Kontrol grubundaki çocukların ARE düzeyleri ile boyları arasındaki korelasyon 53

KISALTMALAR VE SİMGELER

ARE	: Arilesteraz
Ark.	: Arkadaşları
AFR	: Akut faz reaktanı
CRP	: C- Reaktif protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetikasit
ESR	: Eritrosit Sediantasyon Hızı
FMF	: Ailevi Akdeniz ateşi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
H_2O_2	: Hidrojen peroksit
HSP	: Henoch Shönlein Purpurası
IL	: İnterlökin
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IL-1b	: İnterlökin 1-b
IFN-a	: İnterferon alfa
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MDA	: Malonaldehid
MEFV	: Mediterranean fever
MVK	: Mevalonaz kinaz

NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NADH : Nikotinamid adenin dinükleotit

NSAİİ : Non steroid antiinflamatuar ilaç

OH^- : Hidroksil Radikali

O_2^- : Süperoksit Anyonu

PAN : Poliarteritis Nodosa

PID : Pelvik inflamatuar hastalık

PMNL : Polimorf nüveli lökosit

PON : Paraoksonaz

ROS : Reaktif oksijen türevleri

SAA : Serum amiloid A

SOD : Süperoksid dismutaz

SPSS : Sosyal bilimler için istatistik paketi

TNF : Tümör nekrotizan faktör

TNF-α : Tümör nekrotizan faktör-a

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediaterranean Fever, FMF); ateşin eşlik ettiği, seröz zarların ağrılı, non-enfeksiyöz enflamasyon nöbetleri ve zamanla amiloidoz gelişimi ile karakterize bir hastalıktır (1). Hastalık otozomal resesif kalıtımla geçer ve özellikle belirli toplumlarda sık görülür (2). Yahudiler, Ermeniler ve Arapların yanı sıra Türkler hastalıktan en çok etkilenen etnik gruplardır (3–6). Hastalığa ayrıca dünyanın değişik bölgelerinde de sporadik olarak da rastlanabilir (7, 8).

Klinik belirtiler olguların % 63 - 68'inde 5 yaşın altında, olguların % 90'ında ise 20 yaşın altında belirir. Başlangıç 6 aylıkken bile olabilir (8). Klinik bulgular farklı etnik gruplarda değişiklik gösterebildiği gibi, aynı etnik gruba dâhil hastaların farklı coğrafi bölgelerde yaşayanlarında da değişik klinik bulgular görülebilmektedir. Seröz zarların tutulumu ile karın, göğüs, eklem ağrıları ortaya çıkar. FMF hastalığında tipik atak, ani başlayan ve hızla yükselen ateş ile karakterizedir. Atakların süre ve sıklığı kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte atak süresi 12 – 96 saat, sıklığı ise haftada bir ile yılda bir arasında değişebilmektedir (7). Nöbet esnasında veya nöbetten çok kısa bir süre sonra akut faz reaktanları belirgin şekilde artar. Akut epizotlar arasında hastalar genellikle asemptomatiktir ve rutin laboratuar testleri normaldir. Etkilenen bölgeye bakılmaksızın atakların özellikleri çok benzerdir; semptomların hızla oluşması, kısa süresi, yüksek ateş, dayanılmaz ağrı, spontan remisyon ve tam düzelme olması karakteristiktir (9).

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı tanısı için özgün bir laboratuar testi ve tanı koydurucu fizik muayene bulgusu yoktur (10-12). Genetik analiz FMF tanısında tanıyı desteklemekle birlikte kesin tanı koydurucu bir kriter değildir. Hastalığın tanısı için

yapılan birçok çalışmalar sonucu tüm dünyaca kabul görmüş klinik tanı kriterleri oluşturulmuştur (13, 14). Hastalığın tanısı bu tanı kriterlerine göre konur.

Hastalıkla ilgili mutasyonlar 1997 yılından itibaren tanımlanmaya başlanmıştır. Sorumlu gen olarak bildirilmiş olan pyrin geninde, bugüne kadar birçok mutasyon tanımlanmıştır. Pyrin geni, 16.kromozomun kısa kolunda haritalanmış ve yaklaşık 60 kb'lık bir genomik DNA'ya sahiptir. Türk toplumunda yapılan çalışmalarda, en sık karşılaşılan mutasyon E148Q, M680I, M694V ve V726A olarak bildirilmiştir (15, 16).

FMF genine ait literatürde yaklaşık 75 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Mediterranean fever (MEFV) geninin belirlenmesi FMF hastalığı tanısı için moleküler genetik çalışmalara olanak sağlamıştır (17).

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bilinmektedir. Taşıyıcılık oranı ise değişik araştırmalarda % 15 – 34 olarak rapor edilmiştir. Bir başka deyişle ülkemizde her 5 kişiden birisi taşıyıcı konumundadır (18, 19).

Oksidatif hücre hasarı, sıklıkla hücre ölümüne yol açan reaktif oksijen türleri (ROS)'nin neden olduğu hücresel makromoleküllerdeki birtakım değişikliklerle ilişkilidir (20). Pro-inflamatuar sitokinler, araşidonik asit metabolitleri ve kompleman sistemi gibi çeşitli faktörler tarafından aktive edilebilen nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH)-oksidaz sistemi, hücrede önemli bir reaktif oksijen türü kaynağıdır (21). Reaktif oksijen türleri, lipit peroksidasyonu, hücre membran bütünlüğünün bozulması ve endotelyal ve parankimal hücrelerde DNA hasarı gibi istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir (22). Serbest radikallerin verdiği zarara karşı ilk savunma hattı antioksidan sistemdir (23). Lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumu antioksidanlar tarafından önlenir. İnsan vücudu, paraoksonaz (PON) gibi çok sayıda

endojen antioksidan sisteme sahiptir (24). İnsanda 7. kromozomun q21–22 bölgesinde lokalize PON multigen ailesi; PON_1, PON_2 ve PON_3 diye adlandırılan üç üyeden oluşmaktadır (25). PON_1, hem PON hem de arilesteraz (ARE) aktivitesine sahip, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır. Başlıca karaciğerde sentezlenip dolaşıma salınan serum PON_1 enzimi; organofosfatlar, arilesterler ve laktonlar dahil bir çok substrat üzerine hidrolitik etkiye sahip bir proteindir (26). HDL'ye bağlı olarak bulunur ve okside lipoproteinlerdeki lipid peroksitleri hidroliz eder (27).

FMF hastalığı ülkemizde sık görülen ve patogenezi henüz net olarak aydınlatılmamış olan otoinflamatuar bir hastalıktır. FMF'te pyrin proteinin inflamasyonda down regülatör işlevi olduğu düşünülmektedir (28). Yapılan çalışmalarda FMF atağı sırasında artan akut faz reaktanlarına; interlökin–8 (IL–8), interlökin–6 (IL–6) ve tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) gibi proinflamatuar sitokin düzeylerinin de artarak eşlik ettiği tespit edilmiştir (29, 30). Sitokinlerin uyarısı ile aktive olan polimorf nüveli lökosit (PMNL)'lerden solunum patlaması sonucu vücut için oldukça zararlı etkileri olan ROS, sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan NF-κB'yi aktive eder ve sitokinler ile ROS arasında kısır bir döngünün oluşmasına yol açar (31-33). NF-κB'nin aktive olması ile apoptosis proteinlerinden kaspas–1 ve kaspas–5 aktive olur. Kaspas-1'in aktive olması interlökin 1β (IL–1β) ve apoptosis yolunu aktifleştirmektedir (30).

FMF hastalığında artmış inflamasyon, sitokinler ve oluşan ROS vücudun oksidan yüklenmesine sebep olmaktadır. Oluşan bu oksidatif stres vücudumuzda endojen ve eksojen kaynaklı birçok antioksidan tarafından dengelenmektedir. Endojen antioksidan enzimlerden olan PON_1 ve ARE düzeylerinin yapılan birçok çalışmada

ROS'un arttığı ve oksidatif stresin oluştuğu durumlarda düşük düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir (22, 34-37).

Bu çalışmada FMF tanısı konulmuş Doğu Anadolu bölgesinde yaşayan ve pediatrik nefroloji kliniğinde takip ve tedavileri devam eden hastaların serum paraoksonaz/arilesteraz düzeylerinin değerlendirilip araştırılması ve FMF hastalarında bu düzeylerin sağlıklı kontrollere göre değişip değişmediği, bu değişime etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım

FMF, esas olarak Akdeniz havzası çevresindeki popülasyonları etkileyen OR geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, artrit ve erizipel benzeri cilt hastalığı atakları ile karakterizedir (1, 2, 38). Hastalık, belli etnik grupları, ağırlıklı olarak Sefaradik Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Arapları etkiler (3, 6, 8, 39).

2.1.2. Tarihçe

FMF ilk kez 1945 yılında, benign paroksismal peritonit adı altında, ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır (40). Dünya literatüründe ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tekrarlayan ateş, abdominal ağrı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kız olgu yayınlamışlardır. 1945 yılında Siegal, **'Benign Paroksismal Peritonitis'** ve 1948 yılında Reiman **'Periyodik hastalık'** adı altında hastalığı tanımlamışlardır. 1951 yılında ilk kez Catton ve Mamou hastalığın ailevi olduğunu düşünmüş ve 1956 yılında FMF'li hastalarda amiloid gelişebileceğini bildirmişlerdir. Heller ve Sohar 1958 yılında ilk kez **'Ailevi Akdeniz Ateşi'** tanımını kulllanmışlar ve 1961 yılında hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir. Türkiye'de ise ilk FMF hastası **'Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu'** adı ile 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır (41).

2.1.3. Epidemiyoloji

Bu hastalıktan etkilenen topluluklar Ermeniler, Araplar, Non Ashkenazi Yahudiler ve Türklerdir. Az sayıda hasta İspanya, Fransa ve İtalya'dan bildirilmiştir. Türk FMF çalışma grubunun sonuçlarına göre Türklerde prevalansın 1–3/1000, taşıyıcılık oranının ise 1/3–5 gibi yüksek değerlerdedir. Bu çalışma grubunun verilerine göre mutasyon tipleri değerlendirildiğinde %51,4 M694V, %14,4 M680I ve %8,6 V726A allelleri bulunmuştur. Bu üç mutasyon tipi toplam mutasyon tipleri içinde %75'lik oranı oluşturmaktadır (42, 43). Sefardik yahudilerinde prevalansın 1/256–1/1000, taşıyıcılık oranının 1/8–16; Doğu Avrupa kökenli yahudilerde (Ashkenazi) prevalansın 1/73.000, taşıyıcılık oranının 1/135; Ermenilerde prevalansın 1/500, taşıyıcılık oranının 1/7; Araplarda prevalansın 1/2600, taşıyıcılık oranının ise 1/50 olduğu görülür. (3, 44).

2.1.4. Genetik

1992 yılında hastalıktan sorumlu genin 16. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmiştir. 1997 yılında birbirinden bağımsız ve eş zamanlı olarak uluslar arası bir konsorsiyum ve Fransız konsorsiyumu tarafından 16. kromozomun kısa kolundaki bu gen klonlandı. MEFV geni olarak adlandırılan bu gen 16. kromozomun kısa kolunda (16p) 13,3 bölgesinde 10 ekzonluk, 15 kilobazlık ve 3505 nükleotidden oluşmaktadır. Bugüne kadar 75 mutasyon tanımlanmıştır. En yaygın olarak 10. ekzonda mutasyonlar tespit edilmiştir. En sık görülen 5 mutasyondan 4'ü ekson 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I) bir tanesi ise ekzon 2'de (E148 Q) yer almaktadır. Özellikle ekzon 10'daki mutasyonlara farklı oranlarda da olsa hastalık riski taşıyan hastaların tümünde rastlanmıştır. Bu genin kodladığı 781 aminoasitlik proteine 'pirin / marenostrin' (ateş /

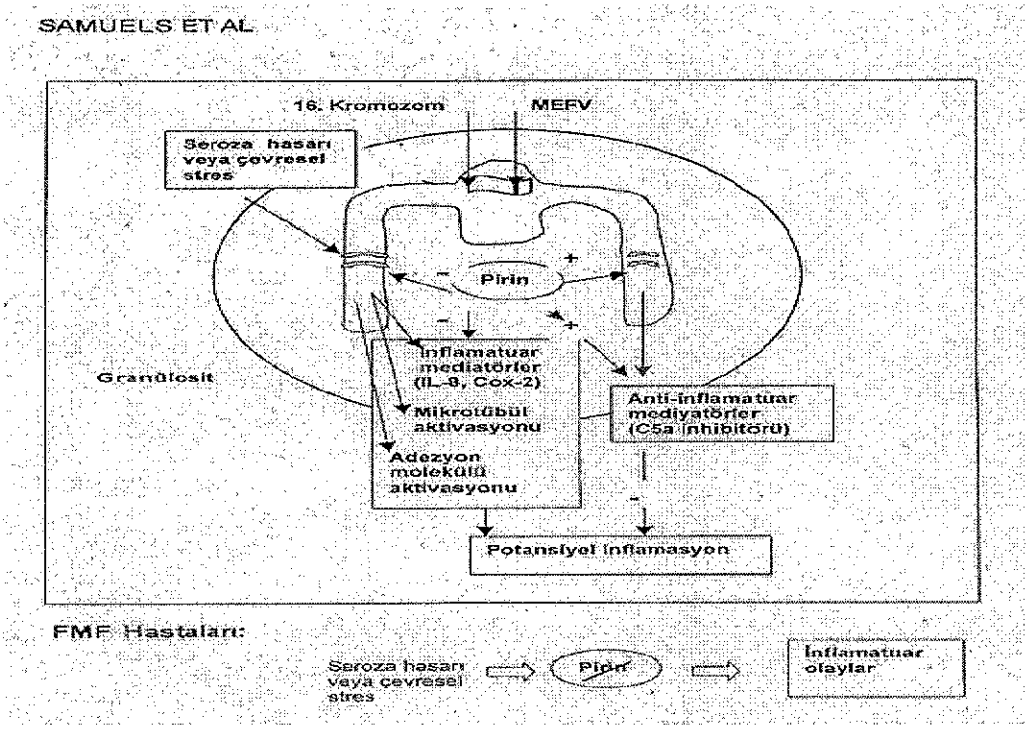
bizim deniz) ismi verilmiştir. Pirin sınırlı doku ekpresyonu olan, özellikle nötrofil aktivasyonunu dolayısıyla inflamasyonu baskılayan düzenleyici bir proteindir. MEFV genindeki mutasyonlar sonucunda gelişen pirin disfonksiyonunun FMF etyopatogenezinde önemli olduğu gösterilmiştir. Nötrofil baskılayıcı bir ajan olan kolşisinin uzun vadede kullanımı FMF atak sıklığı ve şiddetini azaltarak amloidozun oluşumunu önler (19, 41, 45–50). FMF klasik olarak OR iletilir ancak nadir durumlarda dominant iletim tarif edilmiştir (51).

2.1.5. Patogenez

Akut FMF ataklarının kesin patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. FMF'te bazı immunolojik anormalliklerin olduğu bildirilmiştir. Bir hipoteze göre FMF hastalarında ataklarda pirin disfonksiyonu sonucu oluşan kompleman C5a (C5a) inhibitör eksikliği suçlanmıştır. FMF hastalarında peritoneal ve sinovyal sıvıda inaktive edici bir enzim olan C5a inhibitör eksikliği saptanmıştır. C5a komplemen sisteminin bir parçasıdır, anaflotaksin ve potent bir kemotaktik ajandır. Normal de serozal boşluklara az miktarda C5a inhibitörü salınabilir ve inflamasyona neden olmadan inaktive edici enzim tarafından nötralize edilirler. FMF hastalarında C5a inhibitör eksikliği sonucu peritoneal ve sinovyal sıvıda C5a birikmekte ve ataklara neden olmaktadır (8, 52). FMF atakları enfeksiyonlar, adet kanaması, soğuğa maruz kalma, duygusal veya fiziksel stres gibi faktörler tarafından tetiklenebilir (53).

FMF geninin kodladığı pirin, 781 aminoasitlik bir proteindir. Bu protein lökositler, monositler ve az miktarda da fibroblastlarda bulunur. Pirin lökositler üzerinde otoregülatuardır. Bu proteinle, inflamasyon da önemli rol oynayan IL 1β gibi bazı sitokinler ve apoptosisten sorumlu NF-κB gibi sinyal molekulleri arasında ilişki

olduğu düşünülmektedir. FMF'de MEFV genindeki mutasyon, IL 1β yapımını uyararak inflamasyona ve apoptozisi baskılayarak inflamatuar atakların ortaya çıkmasına neden olur (54). FMF hastalığının tam olarak aydınlatılamamış olan patogenezinde sitokinlerin rol oynadığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Nötrofillerden salınan sitokinlerin hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı öne sürülmüştür. Hastalığın atak döneminde TNF-α düzeylerinin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin lökosit sayısı, CRP, ESR ve fibrinojen gibi AFR ile pozitif koralasyon gösterdiği saptanmıştır (30). Hastalığın atak döneminde TNF-α yüksekliğine IL–8, IL–6 gibi proinflamatuar sitokinlerin yüksekliğinin eşlik ettiği gösterilmiştir (29).



Şekil 1. FMF Patofizyolojisi

2.1.6. Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz ateşi belirgin ateş ve ağrı atakları ile karakterizedir. Hastalığın klinik tablosunu yineleyen ateş ve poliserozit atakları oluşturur. Atakların sıklığı

değişken olup atak aralarında hasta tamamen sağlıklıdır. Hastalar uzun bir dönemi ataksız geçirebilirler. Hastaların % 90'ında ilk atak 20 yaşından önce ortaya çıkar (55, 56). Hastaların % 50'sinde yaşamın ilk on yılı içerisinde , % 5'inde de 30 yaşından sonra hastalık belirtileri görülebilir (10) Atağın süresi çoğunlukla 2–4 gün arasında değişmesine rağmen daha uzun veya daha kısa süren nöbet şekilleri olabilir (54).

Tetikleyici etmenler genellikle bilinmemekle birlikte enfeksiyonların veya stresin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ataklar çocuğu okuldan alıkoyacak kadar şiddetli olabilir (55). Ataklar çoğunlukla herhangi bir bulgu vermeksizin ani olarak ortaya çıkar ve daha sonra kendiliğinden kaybolur (54). Bazı hastalarda sinirlilik, baş dönmesi, iştah artışı, tat duyusunda değişiklikler gibi çeşitli duyusal, fiziksel şikâyetler ve rahatsızlıklar prodromal belirtiler olabilir (13). Ataklarda bulunan klinik bulgular çeşitli şekillerde olabilmesine karşın en sık görülen nöbet birleşimi ateş, karın ağrısı ve eklem bulgularının bir arada olduğu nöbet şeklidir (54).

2.1.6.1. Karın ağrısı

FMF'de % 95 hastada en sık görülen özellik karın ağrısıdır. Karın ağrısı yatak istirahati gerektirecek kadar şiddetli veya hafif, peritoniti taklit edecek kadar diffüz veya lokalize olabilir (13). Genellikle karın ağrısı ateş başlamadan birkaç saat önce başlar ve ateş düştükten sonra 1–2 gün daha devam eder (38). Bazı hastalarda akut karın tablosu olabilir bu da pek çok hastaya gereksiz yere apendoktomi ve laporotomi yapılmasına neden olur (38, 47, 55, 56). Serozal membraların peritoneal irritasyonu veya cerrahi işlemler sırasında bazen FMF atakları tetiklenebilir. Çoğu hastada ataklar sırasında kabızlık, ishal, bulantı veya kusma görülebilir (38, 47, 56). Atak sonrasında belirginleşen ishal hastalığın önemli klinik bulgularından birisidir. Bu olguların

yarısında bu dönemde dışkıda gizli kan pozitifliği bulunabilmektedir (47). FMF'te tekrarlayan peritonit nadiren yapışıklıkların oluşmasına neden olur (38).

2.1.6.2. Ateş

Sadece ateş ile seyreden nadir ataklar olabilmesine karşın çoğunlukla diğer klinik bulgularla birlikte görülür. Ateş atak boyunca yüksek kalır (54). Hemen hemen bütün hastalarda nöbetlerinin bir döneminde ateş vardır. Ancak az sayıda hasta da ateşsiz nöbet de tanımlanmıştır. Ateşin şiddeti hafiften 40°C'ye kadar değişebilir. Ateş birkaç saatten dört güne kadar yüksek kalabilir, fakat genellikle 24 saatte düşer (1). Bazı hastalarda ateş çok yükselmeyebilir ve bu yüzden gözden kaçabilir. Aynı hastanın bazı nöbetlerinde yüksek, bazılarında ise normal değerler ölçülebilir. Eklem ataklarında sistemik ateş görülmeyebilir (54). Kolşisin tedavisi alan hastaların nöbetlerinde ateş görülmeyebilir (1).

2.1.6.3. Eklem Bulguları

Ateş ve karın ağrısından sonra en sık (% 75) görülen 3. klinik bulgudur. Ateş ve karın ağrısı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Eklem tutulumu % 70 olguda artrit, % 30 olguda ise artralji şeklinde görülür. Klasik olarak artrit gezici olmayan, eklemde tahribat yapmayan, sekel bırakmayan, mono ya da oligoartiküler tarzdadır. Genel olarak büyük eklemleri ve en sık alt ektremite eklemlerini tutar. Eklem tutulumunda en sık ayak bileği ve diz eklemleri etkilenirken, hemen hemen her eklem de tutulabilir. Genellikle birkaç gün veya bir-iki hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Ayak bileğinde oluşan artritlerin % 50'sinde ayak sırtında eritem gözlenir (1, 47). Artrit insidansı Türkler,

Araplar ve Ermenilerde Yahudilere göre anlamlı derecede düşüktür (10). Hastaların % 95'inde akut artrit atakları görülürken % 5'inde kronik artrit görülebilir (41).

Küçük travmalar, uzun yürüyüş gibi olaylar atakları provake edebilir. Akut atakta sinovyal sıvı sterildir, eklemdeki sinovitin şiddetine göre görünümü hafif bulanıktan pürülana kadar değişebilir (1). Birkaç ay ya da bir yıla kadar uzayan spontan ve sekelsiz kaybolan kronik seyirli artritlerin % 5 kadarında geriye dönüşümü olmayan hatta artroplasti yapılmasını gerektirecek değişiklikler görülebilir (47). Kronik artritlerde genellikle kalça, diz eklemi etkilenirken ayak bileği, temporomandibuler ya da sternoclaviculer eklemleri de tutabilir (1, 57). FMF'de sakroiliak eklemlerin tutulduğu seronegatif spondiloartropati görülebilir (47). Spondiloartropati ve üst ektremite eklemlerinde uzun süren artriti olan hastaların küçük bir bölümünde FMF ile birliktelik bildirilmiştir (13).

2.1.6.4. Göğüs Ağrısı

Göğüs ağrısı hastalarda % 30 oranında rapor edilmiştir (13). Plörezi nedeniyle tipik göğüs ağrıları tek taraflı ve şiddetlidir. Fizik muayanede effüzyona bağlı oskültasyonda akciğer seslerinde azalma, bazen frotman veya perküsyonla dolgunluk alınabilir, ancak belirgin bir fizik muayane bulgusu yoktur (1). Hastaların % 0-5'inde tekrarlayan perikardit vakaları bildirilmiştir. FMF perikarditi hastalığın geç aşamalarında görülme eğilimindedir (38). Hastaların çekilen akciğer grafilerinde geçici effüzyonlar, efüzyonlara bağlı kostafrenik sinüste küntleşme ve nadiren atelektaziler görülebilir (1, 38).

2.1.6.5. Erizipel Benzeri Eritem

FMF'te en karakteristik cilt lezyonu erizipel benzeri eritemdir. Erizipel benzeri eritem sıklığı % 3–46 olarak bildirilmiştir (4). En sık alt ektremitede bacağın ön yüzünde, ayak bileği, ayak sırtında ya da malleol üzerinde tek taraflı pembe mor renkli, yaklaşık 10–15 cm çapında ciltten hafif kabarık eritem şeklindeki döküntülerdir. Lezyonun bulunduğu cilt bölgesi gergin, ödemli ve ısı artışı mevcuttur (38, 41, 56). Döküntüye genellikle eklem ağrısı ve ateş eşlik edebilir. Semptomlar genellikle 2–3 gün içerisinde kendiliğinden geriler (38, 41). Erizipel benzeri döküntü dışında alt ektremitede oluşan purpura, cilt altı nodül, makülopapüler döküntü ve ürtiker de görülebilir (54).

2.1.6.6. Skrotal Tutulum

Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülür. 20 yaşından sonra nadiren görülür. Şişlik, kızarıklık ve hassasiyet ile kendini belli eder. Anatomik sekel bırakmadan 12–24 saat içerisinde kendiliğinden geçer. Skrotal atak tek başına veya abdominal atakla birlikte görülebilir. Testisde tunica vaginalisin enflamasyonu sonucunda genelde tek taraflı oluşur. Erkek hastalarda sadece skrotal şişlik FMF'in ilk belirtisi olabilir (1, 56). Tekrarlayan orşitlerde ayırıcı tanıda FMF akla gelmelidir (54).

2.1.6.7. Kas Bulguları

FMF hastalarının %25'inde kas ağrıları ortaya çıkabilir. Hastada oluşan kas ağrıları kendiliğinden geçen, egzersiz kaynaklı oluşan ve uzamış febril miyalji sendromu şeklinde klinik prezentasyon oluşturabilir (17, 56). Myalji atakları en fazla 3 hafta sürebilir. Myalji çok nadiren FMF'in tek kliniği olabilir (38). Nadir de olsa 6

haftaya kadar süren kas ağrıları olan vakalar bildirilmiştir (56). Klasik FMF miyaljisinde, uzamış febril miyaljiden farklı olarak ağrı, hassasiyet ve fonksiyon kaybı daha az şiddetlidir (1). Uzamış febril miyaljide çoğunlukla eklem bulgusu olmaz ve kas enzimleri, elektromiyografik incelemeler ve kas biyopsisi normal olarak saptanır (54). FMF'in nadir dramatik bir klinik belirtisi olan uzamış febril miyalji kolşisin tedavisine rağmen oluşabilir ve kortikosteroid ile tedavi gerektirir (54, 56).

2.1.6.8. Vaskülit

FMF hastalığı ile birlikteliği olan önemli bir hastalık grubunun vaskülit olduğu bilinmektedir. Vaskülit tablosu ile FMF atağı klinik ve laboratuvar sonuçları yönünden benzerlik göstermesi nedeniyle vaskülitler hem ayırıcı tanıda hem de FMF ile birlikte görülebileceği akılda tutulmalıdır (41). Poliarteritis Nodosa (PAN) ve Henoch-Schönlein purpurası (HSP) FMF tanılı hastalarda tanımlanmıştır (41, 54, 56, 58). FMF'te en sık görülen vaskülit HSP'dir. HSP geçiren hastalar iyi sorgulandıklarında birçoğunda FMF olduğu ortaya çıkmaktadır. Normal topluma göre FMF'te daha sık görülen diğer bir vaskülit tablosu PAN'dır. Çocukluk ve gençlik dönemlerinde ortaya çıkan PAN'da FMF mutlaka sorgulanmalıdır (54).

2.1.6.9. Nörolojik Tutulum

Nörolojik tutulum FMF atakları sırasında nadir de olsa olabilir. Nörolojik tutulumda en sık görülen bulgu baş ağrısıdır. Nadiren aseptik menenjit atakları görülebilir ve kolşisin tedavisine duyarlı pseudotümör serebri ve kranial sinir tutulumu olan vakalar da rapor edilmiştir (54, 56).

2.1.6.10. Pelvik Tutulum

Kadın FMF hastalarında fertilite olumsuz olarak etkilenebilmektedir. Bunun nedeninin oluşan inflamasyona sekonder gelişen pelvik yapışıklıklar veya abdominal ataklar sonucu gelişen düşükler olduğu sanılmaktadır (59, 60). FMF hastalarında pelvik bölgeye sınırlı atakların pelvik inflamatuar hastalık (PID) oluşumunu stimüle ettiği bilinmektedir (56).

2.1.6.11. Karaciğer- Dalak Tutulumu

Akut hepatit ve tekrarlayan hiperbilirubinemi kolşisin ile tedavi edilen FMF hastalarında bildirilmiştir (56). Hastaların %30-50'sinde splenomegali tarif edilmiştir. Bakılan rektal biopsilerin çoğunun amiloid için negatif olması dalak büyümesi sonucunda amiloid birikimi olmadığını düşündürmektedir (38).

2.1.6.12. Oftalmik Tutulum

Optik nörit FMF'in nadir bir klinik belirtisi olarak bildirilmiştir (56).

2.1.6.13. Amiloid

FMF hastalığının prognozunu belirleyen en temel özellik amiloidozun varlığıdır. Serum amiloid A (SAA) olarak adlandırılan bu proteinin karaciğer tarafından üretildiği; enfeksiyon, malignite, doku hasarı, FMF atağı ve diğer inflamatuar olaylar sırasında oluşturulan bir akut faz reaktanının parçalanma ürünü olduğu tahmin edilmektedir (12, 18). FMF ile ilgili amiloidozun ilk klinik belirtisi proteinüridir (12, 13). Proteinüri zamanla nefrotik sendrom gelişimi, üremi ve sonunda böbrek nakli veya son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Hastalar genellikle normotansif ve non-

hematüriktir. Kolşisin tedavisinin yaygın kullanımı nedeniyle, FMF hastalarının sadece az bir kısmında amiloidoz oluşur. Çalışmalar etnik köken, kalıtım ve çevre şartlarının amiloidoza yakalanma riskini etkileyen faktörler olduğunu ortaya koymuştur (12, 18, 55, 61, 62).

FMF'te görülen amiloidoz tipik olarak AA tipi sekonder (ikincil, reaktif) amiloidozdur. Son 30 yılda hastalığa erken tanı koymak ve kolşisinle erken tedaviye başlamakla, FMF ilişkili amiloidoz insidansı giderek azalmıştır (45). Amiloid yavaş yavaş çeşitli organ ve dokularda birikir, böbreklerdeki birikim organ disfonksiyonunun en belirgin halidir (13). Tanı anında amiloidoz gelişmemişse kolşisin tedavisiyle ortalama yaşam beklentisi sağlıklı bir kişi ile hemen hemen aynıdır (55). FMF'de inflamatuar olayın şiddeti ile amiloidoz sıklığı arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Amiloidoz gelişmiş olan FMF hastalarının bir kısmında geçmişe ait herhangi bir atak öyküsü bulunmamakta ve kendini nefropati ile göstermektedir. Bu durum hastalarda subklinik bir inflamasyon varlığını ve akut atak olmadan amiloidoz ve nefrotik sendrom gelişimini açıklamaktadır (45, 61-63). Amiloid tanısı tutulan organın biopsisinde amiloid birikiminin gösterilmesi ile konur. En sık renal ve rektal biopsi kullanılmaktadır (41). FMF hastalarında kalıcı proteinüri, diyaliz tedavisi veya böbrek nakli gereken son dönem böbrek hastalığı olan hastalar da kolşisin tedavisine en az 2 mg/gün devam edilmelidir (13).

2.1.7. Laboratuar Bulguları

FMF için tanı koydurucu hiçbir laboratuar test yoktur. Akut ataklar sırasında yapılan rutin kan testi sonuçları spesifik değildir. Atak sırasında lökositoz, ESR, CRP, fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4 ve SAA da dahil olmak üzere yükselmiş AFR

bulunmaktadır. Atak sırasında belirgin yükselme gösteren AFR ataksız dönemde ya normale dönmekte ya da atakların en az üçte ikisinde normale dönmese de anlamlı düşüş göstermektedir. CRP atak döneminde hastaların tümünde yükselmekte, ESR %90'ında, fibrinojen %60'ında artmakta ve lökositoz ise hastaların %50'sinde ortaya çıkmaktadır. FMF'de IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF gibi inflamasyon mediatörlerin salgılanmasının atak sırasında arttığı, interferon aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Serozal sıvılarda özellikle periton boşluğu ya da sinovyanın C5a inhibitörü aktivitesi azalmıştır. Atak sırasında trombositoz görülmemekte ve ferritin düzeyleri artmamaktadır. Hastanın akut atağı sırasında bakılan eklem sıvısında protein artışı ve nötrofil hakimiyeti mevcuttur. PAN veya glomerulonefrite ikincil hastaların %5'inde hematüri ortaya çıkar. Proteinüri renal amiloidoz olasılığını gündeme getirmelidir. FMF atağı sırasında geçici hematüri ve albüminüriye rastlanabilmektedir (29, 38, 54, 56, 64, 65).

2.1.8. Tanı

FMF hastalığı için kesin tanı koydurucu muayene bulgusu ve özgün bir laboratuar testi yoktur. FMF tanısı konmasında klinik bulgular, aile öyküsü, biyokimyasal ve genetik laboratuar verileri, tedaviye yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ile konmaktadır. Genetik analiz FMF hastalığı tanısında tanıyı desteklemekle birlikte kesin tanı koydurucu bir kriter değildir. Hasta eğer atak sırasında görülmüşse atağa eşlik eden inflamatuar bulgularının varlığı (lökositoz, ESR, CRP ve fibrinojen yükselmesi) ve bu testlerin atak sonlanınca normal değerlere inmesi tanıya yardımcı olur. Bu testlerin pozitif bulunmasının FMF'e özgü olmadığı, sadece

vücutta inflamasyonun varlığına işaret ettiği unutulmamalıdır. Klinik pratikte hastalığın tanısını koymak için kabul edilmiş bazı tanı setleri kullanılmaktadır (13, 14, 64, 65).

Tablo 1. Tel-Hashomer FMF tanı Kriterleri (14)

Majör kriterler • Poliserözit ile seyreden tekrarlayan ateş atakları • Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz • Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör kriterler • Yineleyen ateşli ataklar • Erizipel benzeri döküntü • Birinci derece akrabada FMF varlığı

Olası Tanı: 1 majör + 1 minör kriter

Kesin Tanı: 2 major veya 1 majör + 2 minör

Tablo 2. Livneh ve arkadaşlarının FMF tanı kriterleri (13)

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

5. İnkomplet abdominal ataklar

Minör Kriterler:

1–3.İnkomplet bir ya da daha fazla aşağıdaki atakları içeren

1.Göğüs

2.Karın

3.Eklem

4.Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı

5.Kolşisinle tedaviye iyi yanıt

Destekleyici Kriterler:

1. Ailesinde FMF 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 (lökositoz, ESR, fibrinojen, SAA artışı)

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 bulunması gerekir.

Tipik ataklar:

≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12–72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olmasıdır.

Tipik olmayan atak:

1. Vücut ısısının normal veya 38°Cnin altında olması
2. Atak süresinin beklenenden daha uzun veya kısa olması (6 saat–1 hafta)
3. Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların (peritonit) olmaması
4. Abdominal atakların lokalize olması
5. Beklenen eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulmuş olması.

2.1.9. Hastalık Ağırlık Skorlaması

FMF hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla Pras ve arkadaşarı tarafından aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir. Bu ağırlık skorlamasında 3–5 puan hafif, 6–8 puan orta hastalığı ve 9 puan ve üzeri ağır hastalığı yansıtmaktadır (66).

Tablo 3. Pras ve ark. FMF Hastalığı Ağırlık Skorlaması (66)

1. Başlangıç yaşı

31 yaş üstü: 0 puan

21–31 yaş arası: 1 puan

11–20 yaş arası: 2 puan

6–10 yaş arası: 3 puan

6 yaş altı: 4 puan

2. Atak sıklığı

Ayda ikiden fazla atak: 3 puan

Ayda 1–2 atak: 2 puan

Ayda bir ataktan az: 1 puan

3. Atakları kontrol eden kolşisin dozu

>2mg/gün: 4 puan

2 mg/gün: 3 puan

1,5 mg/gün: 2 puan

1mg/gün: 1 puan

4. Eklem tutulumu

Uzamış artrit: 3 puan

Akut eklem tutulumu: 2 puan

5. Erizipel benzeri eritem

Varsa: 3 puan

6. Amiloidoz

Varsa: 3 puan

2.1.10. Ayırıcı Tanı

FMF hastalığı klinik ve laboratuar benzerliği nedeniyle birçok hastalıkla karıştırılabilmesine rağmen, iyi bir klinisyen için tipik atakların kliniği ile basitçe konabilir (13). FMF hastalığı ayırıcı tanısı esas olarak kalıtsal periyodik ateş sendromları dikkate alınarak yapılır. Kalıtsal periyodik ateş sendromları, tekrarlayan ateş ve inflamatuar ataklarla karakterize, otoantikorların yanı sıra antijene spesifik T hücrelerinin de kanda bulunmadığı bir grup otoinflamatuar hastalıktır. Bu grup içinde ilk tanımlanan, en sık bilinen ve görülen hastalık FMF'dir (67).

Tablo 4. Tekrarlayan Periyodik Ateş Sendromları

1.Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)
2.Hiperimmünglobülinemi D Periyodik Ateş Sendromu (HIDS)
3.Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuar Hastalık/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom (NOMID/CINCA)
4.Ailesel Soğuk-Ürtiker İlişkili Sendrom (ASİS/FCAS)
5.Muckle-Wells Sendrom (MWS)
6.Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenosum, Akne İlişkili Sendrom(PAPA)
7.Periyodik Ateş,Aftöz Stomatit,Farenjit (PFAPA)'dır.

Bu hastalık grubunda bulunan ASİS-FCAS, MWS, NOMİD-CINCA hastalıkları ''Cryopyrin ilişkili periyodik ateş sendromları'' adı altında da tarif edilir ve CIAS1 gen mutasyonu ile karakterizedirler (11). Ülkemizde en sık görülen ve prognozu yönüyle en önemli periyodik ateş FMF'dir. Ülkemiz için hasta kliniği FMF dışında diğer periyodik ateş sendromlarından hangisine uyarsa uysun mutlaka FMF dışlanmalıdır (68).

2.1.11. Tedavi

FMF hastalığının tedavisinde 1972 yılına kadar kullanılan ilaç tedavileri başarısız olmuş ve tedavi yöntemleri sadece atak sırasındaki ağrının hafifletilmesi ile sınırlı kalmıştır (69, 70). İlk defa 1972 yılında Goldfinger uzun süreli kolşisin kullanımının FMF'li hastalarda atakları engellediğini göstermiştir (13, 41, 56, 69, 70). Aynı yıl Emir Özkan ve arkadaşları takip ettikleri 14 FMF'li hastalarında düzenli kolşisin kullanımının atakları azalttığını bildirmişlerdir (41). Bitkisel kökenli bir fenantren derivesi olan kolşisin mitoza metafazda etki ederek hücre bölünmesini durdurur, monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltır. Lökosit cAMP düzeyini arttırarak lizozomal degranülasyonu inhibe eder ve hücre duvarını sağlamlaştırır. Akut faz proteinlerinden SAA düzeyini azaltır (54, 69, 71).

Düzenli kolşisin tedavisi FMF hastalarının büyük çoğunluğunda atakların sayısı ve şiddetini azaltmasının yanında tüm hastalarda amiloid gelişimini önlediği gösterilmiştir (41, 55). Kolşisinin esas etkisi sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır ve yaşam boyu kullanılması etkinliği için zorunludur (54). Kolşisin ile tedavi; yaş ya da vücut ağırlığına bakılmaksızın 1 mg/gün kolşisin ile başlatılır. Remisyon elde edilene kadar bu doz 0,5 mg/gün artışlar olacak şekilde 1,5 mg veya 2 mg'a kadar arttırılır. 1.5 mg ve daha yüksek dozlarda tedavi gün içinde ikiye bölünerek verilmelidir, fakat bazen uyum için tek doz 1,5 mg/gün olarak verilebilir (13, 70). Dozların vücut ağırlığı veya yüzey alanına göre ayarlanmasını önerenler de vardır (70). Çocuklarda kullanılabilecek kolşisin dozu hakkında çok belirgin bir fikir birliği yoktur, vücut yüzey alanı $1m^2$'den fazla olan çocuklar için erişkin dozu bölünmüş dozlarda kullanılabilir (55). Çocuklarda etkin doz 0,02–0,03 mg/kg/gün (maksimum 2 mg/gün)'dür (8, 56). FMF tedavisinde sadece bir günlük tedavi ihmali bile yeni bir FMF

atağına neden olabilir (70). Günlük kolşisin tedavisine düzenli uymak FMF hastalarının % 65'inde atakların tam remisyonla sonuçlanmasını sağlar. Bununla birlikte, hastaların % 30'luk kısmında atak sıklığında anlamlı azalma olduğu görülür. Tedavi edilen hastaların % 5'inde atak sıklığı ve şiddeti değişmeden kalmasına rağmen bu hastalarda amiloidoz oluşumunun önlenmesi için 2 mg/gün kolşisin tedavisine devam edilir (70). Kolşisin amiloidoz oluşan hastalara da verilmelidir. Renal amiloidoz gelişen hastalarda kolşisin 2 mg/gün dozunda verilmelidir ayrıca böbrek nakli yapılmış olan sekonder amiloidozlu hastalarda kolşisin tedavisine devam edilmelidir (55).

Kolşisin ve metabolitleri idrar ve safra yoluyla vücuttan atılır ve nispeten güvenli bir ilaçtır (56). Kolşisinin yan etkileri oldukça nadir ve genellikle hafiftir. En yaygın olarak görülen yan etkiler ise gastointestinal kramp, karın ağrısı, ishal ve mide bulantısıdır ve özellikle yüksek dozlarda kullanıldığında ortaya çıkar (13, 55, 56, 70, 71). Bu yan etkiler, doz azaltılması, diyet ve gastrointestinal ilaçlar ile kolayca kontrol altına alınabilir (70, 71). Kolşisin FMF hastalarının önemli bir kısmında laktoz malabsorbsiyonuna neden olur ve bu ilacın gastointestinal yan etkilerinin bir kısmından sorumludur (70). Kolşisin toksisitesnin en sık bildirilen yan etkileri; kemik iliği baskılanması, akut böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz ve nöromyopatidir (55, 56). Çoklu organ yetmezliği, konvülsiyonlar, koma ve ölüm şiddetli kolşisin toksisitesinin sonuçlarıdır. Kolşisin ile indüklenen toksisite genellikle böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığına sahip hastalarda görülür, bu nedenle bu hastalarda ve yaşlılarda doz azaltılması önerilmektedir (56). Artrit tedavisinde kolşisine ek olarak NSAİİ eklenmelidir (54). Kolşisin tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, intravenöz kolşisin, interferon-alfa (IFN-a), tedavisi kullanılabilir (13, 56, 70). Alternatif tedavi yaklaşımları IL–1 antagonistleri ve anti-TNF tedaviyi içermektedir (71). Etanersept, İnfliksimab

kullanımının FMF ataklarında düzelme yaptıkları gösterilmiştir. Talidomid küçük bir hasta grubunda etkili bulunmuş fakat periferik nöropati ve teratojenite gibi yan etkileri kullanımını sınırlandırmıştır (13, 71).

2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller, bir atomun yörüngesinde bulunan elektrik yüklü moleküllerdir (72, 73). Serbest radikallerin elektronları etrafta başka bir elektron bulup eşleşmeye çalışmaktadır. İlk reaksiyonda serbest radikalin nötrleşmesine rağmen bu olayda ortaya çıkan diğer bir serbest radikal olayın zincirleme olmasını sağlamaktadır (72). ROS tanımı serbest radikalleri de içeren tüm yüksek reaktif oksijen içeren molekülleri anlatan bir terimdir. ROS çeşitleri hidroksil radikali (OH^-) , süperoksid anyon radikali (O_2^-), hidrojen peroksid (H_2O_2), nitrik oksit (NO), tekli oksijen, hipoklorid radikalini (HOCL) ve çeşitli lipit peroksitlerini içermektedir (72, 74). Tüm bunlar membran lipitleriyle, nükleik asitlerle, protein-enzim ve diğer küçük moleküllerle tepkimeye girmeye meyillidir ve bu tepkimeler hücresel hasara yol açmaktadır (72). ROS organizmalar tarafından hücre içinde mitokondriyal elektron transport zincirinde (ETZ), hücre dışında özellikle de fagositler tarafından oluşturulur (73).

Tablo 5. Reaktif Oksijen Türleri (74)

1 - Radikaller:	**2 - Radikal olmayanlar:**	**3 - Singlet oksijen**
Süperoksit radikal (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)	
Hidroksil radikal (OH^-)	Lipid hidroperoksit (LOOH)	
Alkoksil radikal (LO^-)	Hipoklorik asit (HOCL)	
Peroksil radikal (LOO^-)		

Çoğu oksidanlar; hücrelerin oksijenin yaklaşık %90'ını kullandıkları normal aerobik metabolizma sonucu ETZ'de, oksidazlar ile tek elektron transferinde, yabancı proteinlerin denatüre edildiği bakteri ve virüslerin öldürüldüğü fagositoz mekanizmasındaki oksidatif yanma ile ve ksenobiyotik mekanizma ile oluşur. Bu nedenle metabolizmayı hızlandıran egzersiz, kronik inflamasyon, enfeksiyonlar, allerjene maruziyet, ilaç ve sigara gibi toksinlere maruziyet, kirlilik, iyonize radyasyon ve diğer hastalıklar vücudun oksidan yüklenmesine sebep olabilir (72, 74, 75).

Serbest radikaller ayrıca moleküldeki bağların hidrolitik olarak parçalanması sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde kalmasıyla oluşabilir (72). ROS vücutta; lipooksigenaz, siklooksigenaz, ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz ve sitokrom P–450 gibi birçok enzimin aktivitesinin bir sonucu olarak da üretilmektedir (76). Organizmada serbest radikallerin ortamda oluşum hızı ile bunların temizlenme hızı bir denge içerisindedir. Bu oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden zarar görmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortamdan temizlenme hızında bir azalma olması bu dengenin bozulmasına neden olur ve bu durum '**Oksidatif stres**' olarak adlandırılır. Yüksek ya da dengesiz miktarda ROS lipid peroksidasyonunu arttırır, oksidatif strese yol açar bu da çeşitli metabolik fonksiyon bozukluğuna, DNA'yı içeren biyolojik moleküllerin hasarına ve geniş bir hastalık çeşitlemesinin patogenezinde yer alır (34, 72, 77, 78).

Tablo 6. Artmış Reaktif Oksijen Partiküllerinin Zararları (74)

-Hücre organelleri ve membranmdaki lipid ve protein yapısını bozarlar, -Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler, DNA'yı tahrip ederler, -Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar, -Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipooksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler, -Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar, Trombosit agregasyonunu arttırırlar, -Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar, -Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar.

2.3. Serbest Radikallere Karşı Antioksidan Savunma

Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerinin hedef dokularda yapacaklarını önleyen, geciktiren veya meydana gelen hasarın tamirinde görev alan maddelerdir (79).

İnsan vücudu hücre ve organ sistemlerini reaktif oksijen türlerine karşı korumak için yüksek oranda gelişmiş bir antioksidan sisteme sahiptir. Bu antioksidan sistem diyetle alınan vitaminlere, minerallere ayrıca endojen antioksidan bileşenlerin üretimine dayalıdır (72, 80). ROS'un zararlı etkileri enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar ile dengelenir (79, 81). Enzimatik antioksidanlar; süperoksit dismutaz, katalaz, paraoksonaz ve glutatyon peroksidaz, non-enzimatik antioksidanlar ise vitamin E (alfa-tokoferol, Vit E), vitamin C (askorbik asit, Vit C), vitamin A (ß-Karoten, Vit A), selenyum, transferin ve laktoferrindir. Antioksidanlar sıklıkla intrasellüler bazen de ekstrasellüler olabilirler. Serbest radikal ve antioksidanlar arasındaki dengenin

bozulması sonucunda oksidatif stresin artabileceği, DNA dizisinde kırıklar oluşturarak kansere ve diğer pek çok hastalığa neden olabileceği bilinmektedir (72, 79).

Çok çeşitli bileşenleri içeren antioksidan sistem enteraktif ve sinerjist olarak çalışarak serbest radikalleri nötralize ederler (72). Antioksidanlar ayrıca süpürücü (scavenger) ya da koruyucu (preventive) olarak da sınıflanabilir (72, 81). Vit C'nin ekstrasellüler sıvılarda bulunan, suda eriyebilen en önemli antioksidan olduğu düşünülmektedir. Vit C, ROS'u daha lipit peroksidasyonu başlamadan likit fazda nötralize etmektedir. Vit E yağda eriyebilen major bir antioksidandır, en etkili zincir kırıcı antioksidandır ve membranda bulunan yağ asitlerini peroksidasyondan korur. Beta karoten ve diğer karetenoitlerin antioksidanları yağdan zengin dokulardan korumayı sağladıklarına inanılır. Tam tahıllı ve yüksek kaliteli meyve ve sebzeler Vit C ve karotenoitlerin, saf elde edilmiş ve korunan bitkisel yağlar da Vit E'nin ana kaynaklarıdırlar. Fitokimyasal ya da fitogıda olarak bilinen bitkisel kaynaklı çoğu maddenin antioksidan etkinliği vardır. Flavonoitlerin antienflamatuar, antialerjik, antiviral, yaşlanma karşıtı ve antikarsinojenik etkileri gösterilmiştir. Fitogıdaları almanın en iyi yolu taze meyve ve sebzeleri içeren bir diyet uygulamaktır (72).

Antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz, katalaz, paraoksonaz, süperoksit dismutaz oksidatif toksik ara ürünleri metabolize ederler ve optimum katalitik etkinlik için mikro düzeyde alınan selenyum, demir, bakır, çinko, kalsiyum ve manganez gibi kofaktörlere ihtiyaç duyarlar (72, 82). Suda çözünebilen diğer önemli bir antioksidan glutatyondur. Glutatyon lipit peroksit gibi ROS'ları direkt inhibe eder ve ksenobiyotik metabolizmasında önemli rol alır. Lipoik asit ve onun zayıf hali dihidrolipoik asit (DHLA) hem yağ hem de su kaynaklı serbest radikalleri yakarlar ve evrensel antioksidanlar olarak tanımlanırlar (72). Koruyucu antioksidanlar yeni ROS oluşumunu

engelleyen proteinlerdir. Bu gruptaki; albümin, seruloplazmin, ferritin, miyoglobin, transferin, laktoferin, metallotiyonein serbest demir ve bakır iyonlarını bağlayarak oksidatif reaksiyonlardan korurlar ve antioksidan işlev görürler (72, 81).

2.3.1. Vücudun Önemli Antioksidan Sistemleri

Tablo 7. Antioksidan Savunma Sistemi (72)

Enzimatik Antioksidanlar	**Sentetik Antioksidanlar**
Katalaz, Paroksonaz	N-asetilsistein, Deferoksamin
Süperoksit Dismutaz, Glutatyon Peroksidaz	Allopürinol, Probakol, Penisilamin
	Butil Hidroksitoluen
Scavenger Antioksidanlar	**Preventive Antioksidanlar**
Vit C, Vit E Vit A,	Transferin, Albümin,
Tiyoller, Ürik asit, Flavanoidler, Ko enzimQ	Seruloplasmin, Ferritin

2.3.1.1. Paraoksonaz

PON enzimi ilk olarak böcek ilacı olan parathionun toksik metaboliti paraoksonu hidrolize edebilme özeliğinden dolayı organofosfor zehirlenmesine karşı koruyucu özelliği ile tanımlanmıştır ve bu özelliğinden dolayı paraoksonaz adını almıştır. İlk olarak 1946 yılında Abraham Mazur tarafından bulunan enzim sonra insan serum paraoksonazı (PON_1) olarak adlandırılmıştır. Sonraki yıllarda bu enzim hakkında oldukça fazla sayıda araştırma yapılmış olup sahip olduğu fonksiyonlar ve hastalıklardaki rolü hakkında ilerlemeler kaydedilmiştir (83-86). Glikoprotein yapıda, kalsiyum bağımlı arildialkilfosfataz sınıfı bir ester hidrolaz olan PON, hem ARE (E.C.3.1.1.2) hem de PON (E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip bir enzimdir (22, 35, 83, 84, 87-89).

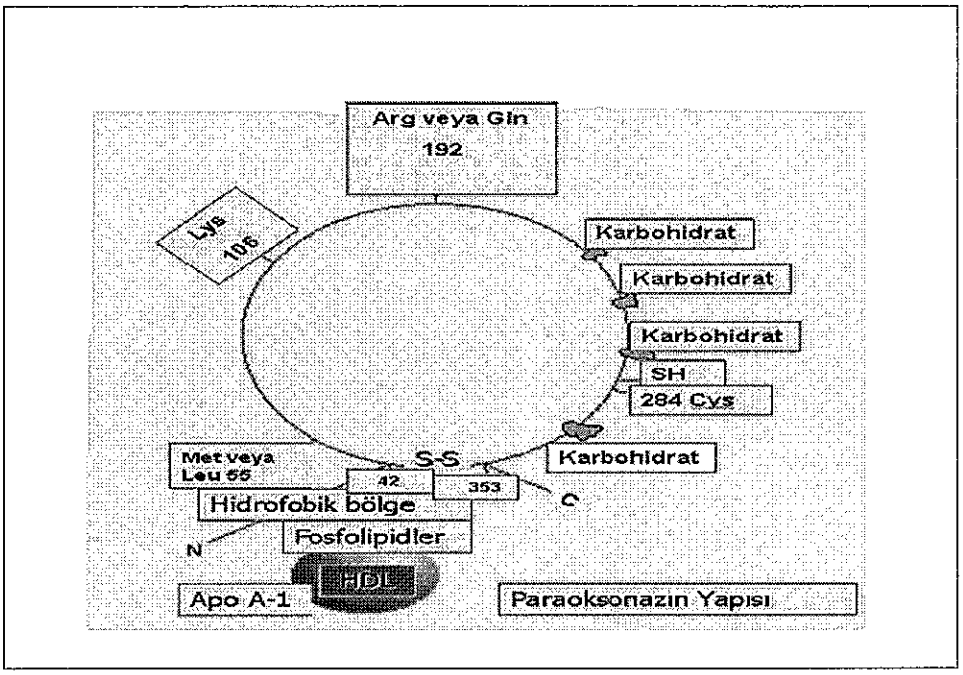
PON gen ailesi insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda 7q 21.3–22.1 bölgesinde bulunan gen tarafından kodlanmaktadır ve birbirleriyle bağlantılı PON_1, PON_2 ve PON_3 şeklinde üç gruptan oluşmaktadır (25, 85, 90).

İnsanda karaciğerden sentezlenip kana karışan PON_1, 43 Kda moleküler ağırlığına sahip 354 aminoasitten oluşan bir protein olup serumda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'nin apoprotein A-1'ine hidrofobik N-terminal kısmıyla sıkıca bağlıdır ve HDL'nin parçası gibi görünür. PON_1 insan vücudundaki serbest radikal temizleme sisteminin endojen antioksidan bir elemanıdır. PON_1 enzimi düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'i oksidasyondan koruma, in vivo ve in vitro lipit peroksit birikimini önlemesi özelliklerinin yanı sıra hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme yeteneğine sahip bir antioksidandır. PON_1 karaciğer dışında ayrıca böbrekler, beyin, kalp, ince bağırsak ve akciğerde de bulunmaktadır. Çoğunlukla karaciğerde eksprese olan PON_3 düşük miktarda böbreklerde de bulunur ve HDL ile ilişkilidir. Serumda saptanamayan ancak beyin, karaciğer, böbrek ve testis gibi birçok dokuda eksprese olan PON_2'nin pek çok mRNA formu vardır. Serum PON_3 seviyelerinin çok düşük olması ve PON_2'nin serumda bulunmaması nedeniyle şimdiye kadar sadece PON_1 üzerine geniş klinik çalışmalar yapılmıştır (83, 88, 89, 85, 91-95).

Paraoksonaz polimorfizm gösteren bir enzim olup; enzim aktivitesi yüksek ve düşük iki allelin genetik kontrolü altındadır. Enzim polimorfizmine ait bu değişiklik molekülün 192. ve 55. pozisyonundaki aminoasit farklılığından kaynaklanmaktadır (88, 91, 92). PON_1 aminoasit polimorfizmi 55. pozisyonda (lösin/ metionin, L/M) diğeri ise 192. pozisyonda (glutamin/arjinin, Q/R) olarak bulunmaktadır (83, 84, 96).

İnsan PON_1 192 Q/R polimorfizmi için yapısal olarak arjinin varlığı yüksek PON_1 aktivitesi (B tipi alloenzim-R), glutamin varlığı düşük PON_1 aktivitesi (A tipi

alloenzim- Q) gösterirken, 55 L/M polimorfizminde ise; MM homozigot bireylerde LL homozigot bireylere göre paraoksona karşı daha düşük PON_1 aktivitesi bulunmaktadır. PON_1 geninin 55 (L/M) pozisyonunda olan polimorfizmi, 192 (Q/R) polimorfizmine göre PON_1 aktivitesini daha az etkiler (83, 98).



Şekil 2. İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı (97)

İnsan PON_1 192 Q/R polimorfizmi için yapısal olarak arjinin varlığı yüksek PON_1 aktivitesi (B tipi alloenzim-R), glutamin varlığı düşük PON_1 aktivitesi (A tipi alloenzim- Q) gösterirken, 55 L/M polimorfizminde ise; MM homozigot bireylerde LL homozigot bireylere göre paraoksona karşı daha düşük PON_1 aktivitesi bulunmaktadır. PON_1 geninin 55 (L/M) pozisyonunda olan polimorfizmi, 192 (Q/R) polimorfizmine göre PON_1 aktivitesini daha az etkiler (83, 98).

PON_1 aktivitesi polimorfizmleri bireyler arasında farklılıklar gösterir. PON_1 aktivitesini polimorfizme bağlı olarak paraoksonun hidrolizi belirler. İnsan serum PON_1

aktivitesi cinsiyet ve yaşa bağlı değişiklik göstermez. PON_1 aktivitesinin ve düzeyinin diyet, sigara, akut faz proteinleri ve gebelik durumlarında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Artmış oksidatif stresin eşlik ettiği diyabet, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklarda azalmış PON_1 aktivitesi tespit edilmiştir (89).

2.3.1.2. Arilesteraz

ARE enzimi PON ile aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan, lipofilik antioksidan özelliklere sahip olan esteraz grubu bir enzimdir. PON_1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine rağmen ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir (88, 89, 99, 100). ARE, PON gibi aktivitesi için kalsiyum gerektiren aromatik esteraz grubu bir enzimdir. ARE aktivitesi için substrat olarak en sık fenilasetat kullanılmasına rağmen diğer bir çok aromatik esterleri (o-p-nitrophenylacetate, beta-napthylacetate, vinylacetate ve thiophenylacetate) hidrolize etme özelliği vardır (101).

2.4. Fmf 'te Oksidatif Stres

FMF'te akut atak süresince laboratuar bulgularından inflamatuar olayın göstergesi olan lökosit, ESR, CRP ve diğer akut faz reaktanlarında artış görülür. Ataklar sırasında genellikle nötrofili ve etkilenen dokulara PMNL akışı olur (102). FMF atakları sırasında PMNL'lerde apopitozun arttığı gösterilmiştir (103).

FMF atakları sırasında PMNL'in aktive olması ile ortaya çıkan solunum patlamasında rol alan NADPH oksidaz, SOD, NOS ve myeloperoksidaz (MPO) gibi enzimler; O_2^-, H_2O_2, NO ve HCL gibi reaktif ürünlerin ortaya çıkmasına yol açar. Sitokinlerin uyarısı ile aktive olan PMNL'den kaynaklanan ROS, sitokinlerin

transkripsiyon faktörü olan NF-κB'yi aktive ederek, sitokinler ve ROS arasında kısır bir döngünün oluşmasına yol açar (31). Aktive olan nötrofillerin neden olduğu solunum patlaması sonucunda yüksek reaktif hidroksil radikali gibi serbest radikalleri kapsayan reaktif oksijen türleri oksidatif DNA hasarına yol açmaktadır (32, 33).

FMF hastalarında monosit ve nötrofillerde oksidatif patlamalar atak dışı dönemlerde de ortaya çıkabilir ve bu subklinik bir inflamasyonun devam ettiğini göstermektedir (71, 102). Sitokinler inflamasyon sırasında akut faz proteinlerinin oluşumunda esas mediatörlerdir. FMF atağında IL–8, IL–6 ve TNF-α'nın arttığı ve kolşisin tedavisi ile bu sitokin düzeylerinin baskılanamadığı gösterilmiştir (29). FMF hastalarında serum TNF düzeyindeki yükselme AFR ile pozitif korelasyon gösterir (30). FMF'te reaktif oksijen türleri gelişen böbrek hastalığının patogenezinde rol oynamaktadır. Sistemik ve lokalize amiloidoziste serbest radikallerin amiloid gelişiminde sorumlu olduğu invivo ve invitro çalışmalarda gösterilmiştir (104, 105).

3. MATERYAL METOD

Çalışmamız için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 11.02.2011 tarihli ve 2 sayılı oturumunda 5 karar numarası ile onay alınmış olup, çalışma Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalar ve kontrol grubu için ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve 'Bilgilendirilmiş onam' formları yazılı olarak alınmıştır.

Yapılan çalışmada hasta grubunu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik nefroloji polikliniğinde FMF tanısıyla takip ve tedavileri devam eden hastalar oluşturmuştur. Hastaların tümü pediatrik nefroloji bölümümüzce takipleri yapılan, 2–16 yaş arası olan ve düzenli kolşisin tedavisi alan hastalardı.

Konrol grubu için 2–16 yaş arasında olan, yapılan değerlendirme sırasında enfeksiyona ait öykü ve klinik bulguları saptanmayan, kronik bir hastalığı bulunmayan, herhangi bir medikal tedavi almayan, ailesinde FMF öyküsü, FMF gen mutasyonu taşıyıcılığı ve FMF hastası olmayan, normal fizik muayene bulgularına sahip olan sağlıklı çocuklar seçilmiştir. Kontrol grubu için çalışmaya alınan sağlıklı çocuklar ve ebeveynleriyle anket formu doldurduldu. Anket formunda olası FMF atağını düşündürecek, tekrarlayan ve sebebi bilinmeyen karın ağrısı, ateş, eklem ağrısı, döküntü, göğüs ağrısı atakları sorgulandı. FMF atağını düşündürecek şikayetleri olmayan sağlıklı çocuklar çalışmaya dahil edildi. FMF ve kontrol grubunun fizik muayeneleri yapıldı, boy uzunlukları, kiloları ölçüldü.

Doğu Anadolu bölgesinde yaşayan, pediatrik nefroloji kliniğinde takip ve tedavileri devam eden FMF tanılı 80 hasta ve FMF düşündürecek klinik şikâyeti

olmayan normal fizik muayene bulgularına sahip 80 sağlıklı gönüllü çocuktan venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüpüne alındı. Alınan örnekler 3500xg'de 5 dk santrifüj edildi ve serumları ayrılarak, analiz edilinceye kadar – 80 °C'de derin dondurucuda saklandı.

Serum PON_1 aktiviteleri, dietil-p-nitrofenilfosfatın (Sigmo Co, UK) substrat olarak kullanıldığı spektrofotometrik metotla ölçüldü. ARE aktivitesi ölçümü için fenilasetat (Sigma Co, UK) substrat olarak kullanıldı ve oluşan fenolün 270 nm'deki absorbansının ölçülmesiyle ARE aktivitesi belirlendi. PON_1 ve ARE aktivitelerinin hesaplanmasında molar absorbtivite katsayıları (sırasıyla 17100 M−1 cm−1 ve 1310 M−1 cm−1) kullanıldı. PON_1 aktivitesi için bir ünite; 1nmol 4-nitrofenol/ mL serum/dk, ARE aktivitesi için ise 1nmol fenol/mL serum/dk olarak tanımlandı.

Yeterli olgu sayısı PON_1 ve ARE sonuç ölçümlerine göre hesaplandı. ARE için daha fazla olgu gerektiğinden örneklem hesabında ARE düzeyi baz alındı. Daha önceki çalışmalarda bakılan serum ARE düzeyleri sağlıklı bireylerde ortalama 21,4 ± 4,3 U/mL, hastalarda 14,8 ± 6,1 U/mL bulunmuştur (16). Alfa yanılma payı %5, standart sapma 6 U/mL, ortalamalar arasındaki fark önemlilik derecesi 4 U/mL alındığında, sağlıklı çocuklar ve FMF tanılı hastalarda serum ARE düzeylerini % 90'lık bir güç ile hesaplamak için çalışma ve kontrol grubunda 49'ar kişi (toplam 98) yeterlidir.

Hasta ve kontrol grubundan serum PON_1 ve ARE düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubundakilerin yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, PON_1 ve ARE düzeylerinin oranları birbirleriyle karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubu olgularının yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, boy uzunluklarının serum PON_1 ve ARE düzeyleri ile olan korelasyonları ve FMF tanılı hastaların ağırlık skorlamasına göre serum PON_1 ve ARE düzeyleri ve ağırlık skorlamasına göre PON_1 ve ARE korelasyonları değerlendirildi. Çalışmaya

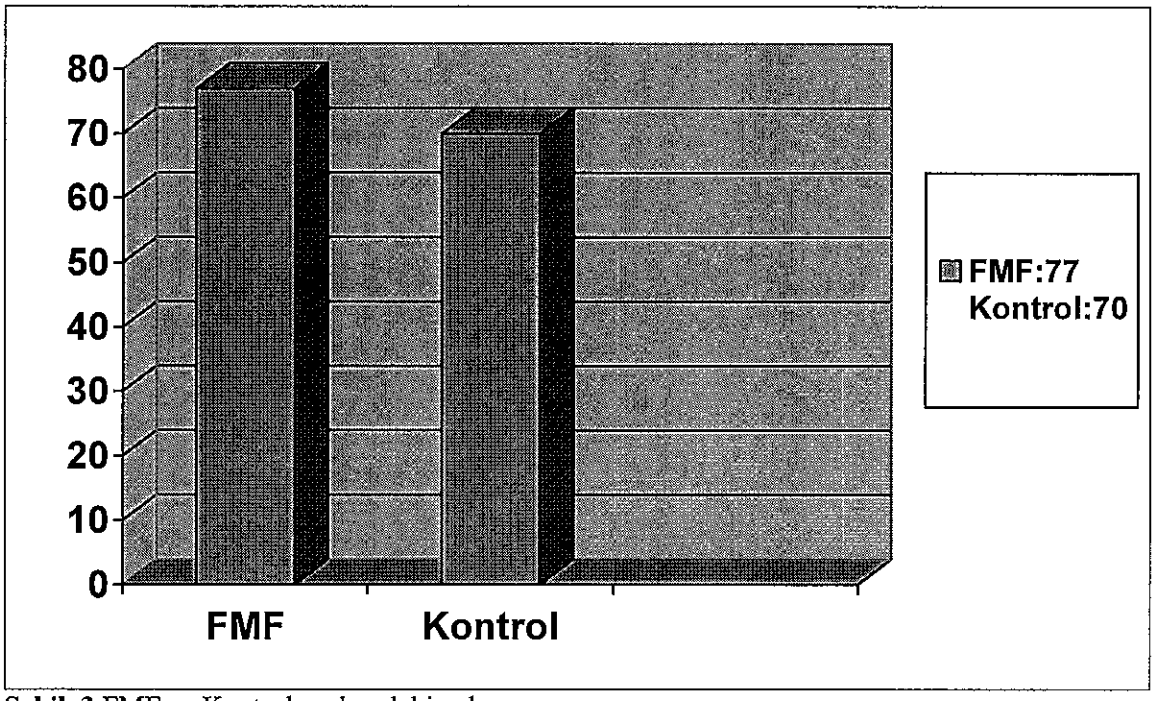
toplam 80 hasta ve 80 sağlıklı kontrol alınmış olmasına rağmen çalışma sırasında alınan numunelerden hemolizli olanlar çalışma dışı bırakılmış olup, 77 hasta ve 70 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir.

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortalama ± standart sapma (en küçük- en büyük) ya da ortanca (en küçük- en büyük) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Pearson'un Korelasyon testiyle araştırıldı. $p<0,01$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Hasta ve Kontrol Gruplarına İlişkin Demografik Veriler

Bu çalışmaya Pediatrik Nefroloji polikliniğinde düzenli takip edilen 77 hasta ve kontrol grubunda 70 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 147 olgu dahil edilmiştir (Şekil–6). FMF hastalarının yaş ortalaması 10,7±3,1 yıl iken kontrol grubunda ise 8±3 yıl'dı.



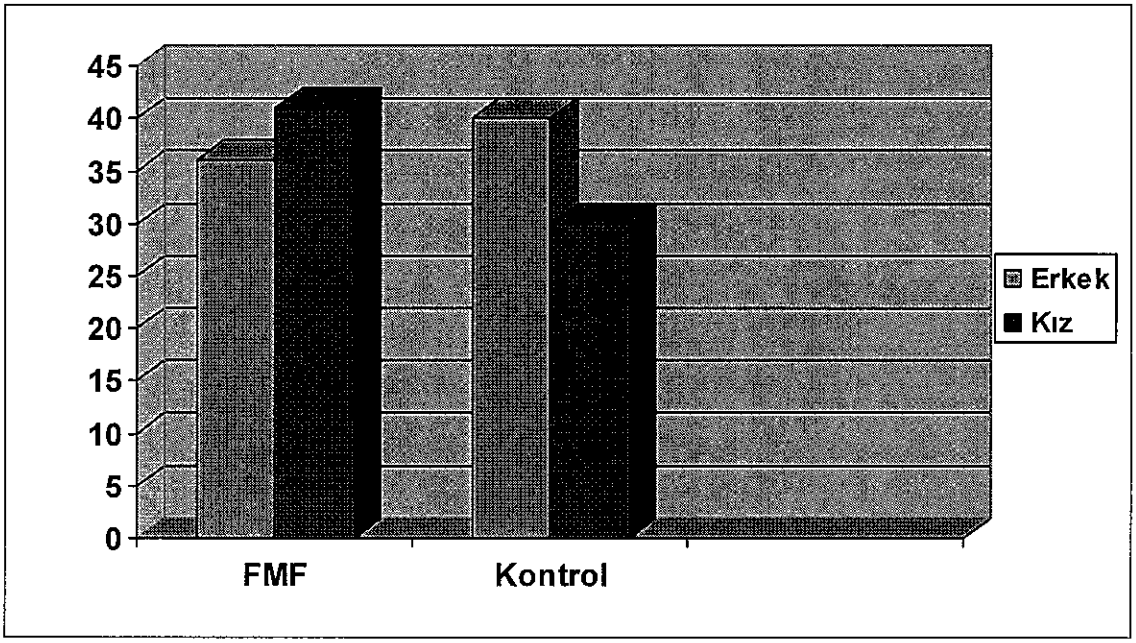
Şekil–3 FMF ve Kontrol grubundaki vaka sayısı

Tablo–8 FMF ve Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

	FMF		Kontrol		Toplam		P
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Kız	41	53,2	30	42,9	71	48,3	
Erkek	36	46,8	40	57,1	76	51,7	0,208
Toplam	77	100	70	100	147	100	

P : 0,208 (p > 0,01)

FMF ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı tablo–8 ve şekil-7'de gösterildi. FMF grubundaki hastaların 41'i (% 53,2) kız, 36'sı (% 46,8) erkekti. Kontrol grubunda ise olguların 30'u (% 42,9) kız, 40 'ı (% 57,1) erkekti. FMF grubunu daha çok kızlar oluştururken, kontrol grubunuysa daha çok erkekler oluşturuyordu. İstatistiksel olarak FMF ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık yoktu.



Şekil–4 FMF ve Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Tablo–9 FMF ve Kontrol grubundaki olguların ağırlık ve boy uzunluklarının karşılaştırılması (Ortalama±Standart Sapma)

	FMF (n:77)	**Kontrol (n:70)**	**P**
Vücut Ağırlıkları (kg)	34,8±11,7	25,7±8,6	0,001
Boy (cm)	139,1±17,9	123,7±18,6	0,001

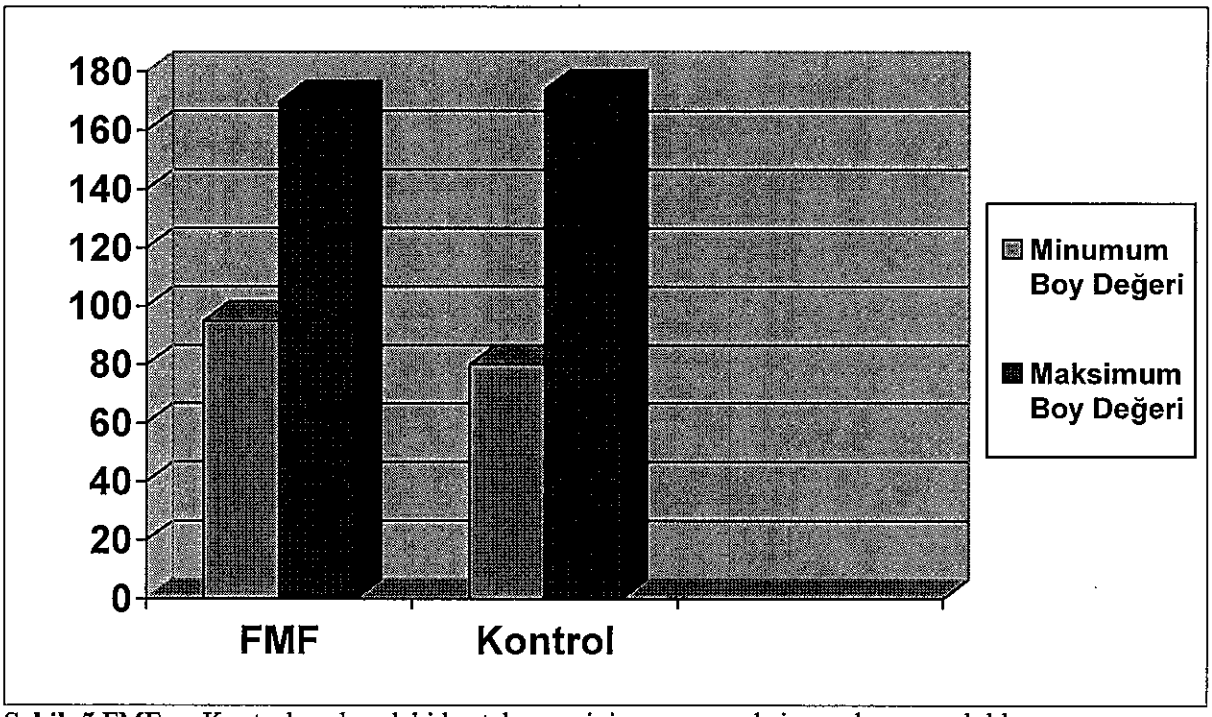
P : 0,001 ($p < 0,01$)

FMF ve kontrol grubundaki olguların boy uzunluklarının minimum ve maksimum değerleri şekil-8'de gösterildi. FMF grubundaki hastaların minimum, maksimum boy uzunlukları sırasıyla 95 – 170 cm'di. Kontrol grubundaysa minimum, maksimum boy uzunlukları sırasıyla 80 – 174 cm'di.

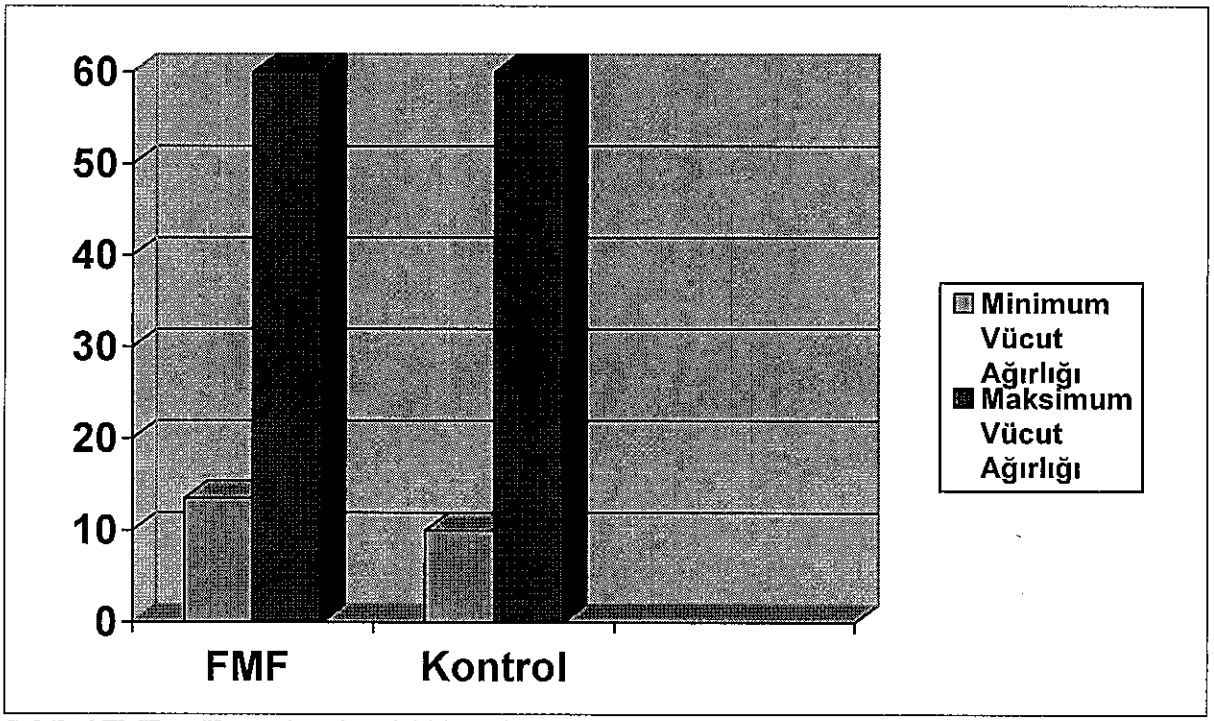
FMF ve kontrol grubundaki olguların minimum ve maksimum vücut ağırlığı değerleri şekil -9'da gösterildi. FMF grubundaki hastaların minimum ve maksimum vücut ağırlığı değerleri sırasıyla 13,5 – 60 kilogramdı. Kontrol grubundaysa minimum, maksimum vücut ağırlığı sırasıyla 10 – 60 kilogramdı.

FMF ve kontrol grubundaki olguların ağırlık ve boy uzunluklarının karşılaştırılması tablo-9'da gösterildi. FMF grubundaki hastaların ortalama ağırlıkları 34,8 ± 11,7 kilogram, ortalama boy uzunlukları 139,1 ± 17,9 cm idi. Kontrol grubundaki çocukların ortalama ağırlıkları 25,7 ± 8,6 kilogram ve ortalama boy uzunlukları da 123,7 ± 18,6 cm idi.

FMF grubundaki hastaların vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları kontrol grubuna göre daha yüksekti. İstatistiksel olarak FMF grubunun kontrol grubuna göre vücut ağırlığı ve boy uzunlukları açısından anlamlı farklılık bulunmaktaydı.



Şekil–5 FMF ve Kontrol grubundaki hastaların minimum ve maksimum boy uzunlukları



Şekil–6 FMF ve Kontrol grubundaki hastaların minimum ve maksimum vücut ağırlıkları

4.2.Hasta ve Kontrol Gruplarının Antioksidan Enzim Düzeyleri

FMF ve kontrol grubundaki olguların ARE ve PON_1 düzeylerinin karşılaştırılması tablo-10'da gösterildi

Tablo–10 FMF ve kontrol grubundaki olguların ARE ve PON_1 düzeylerinin karşılaştırılması (Ortalama ± Standart Sapma)

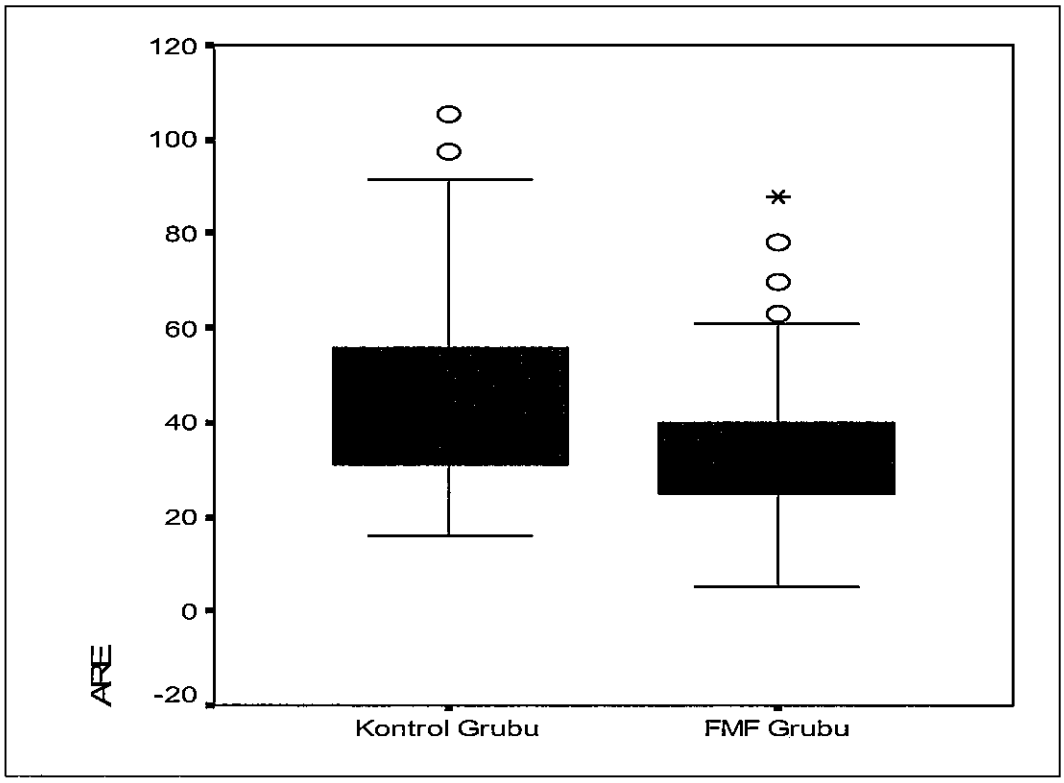
	FMF (n:77)	**Kontrol (n:70)**	**P**
ARE (U/ml)	33 ± 14,9	45,8 ± 18,5	0,001
PON (U/ml)	85,7 ± 54,7	112,9 ± 69,1	0,007

P: 0,001 (P <0,01)

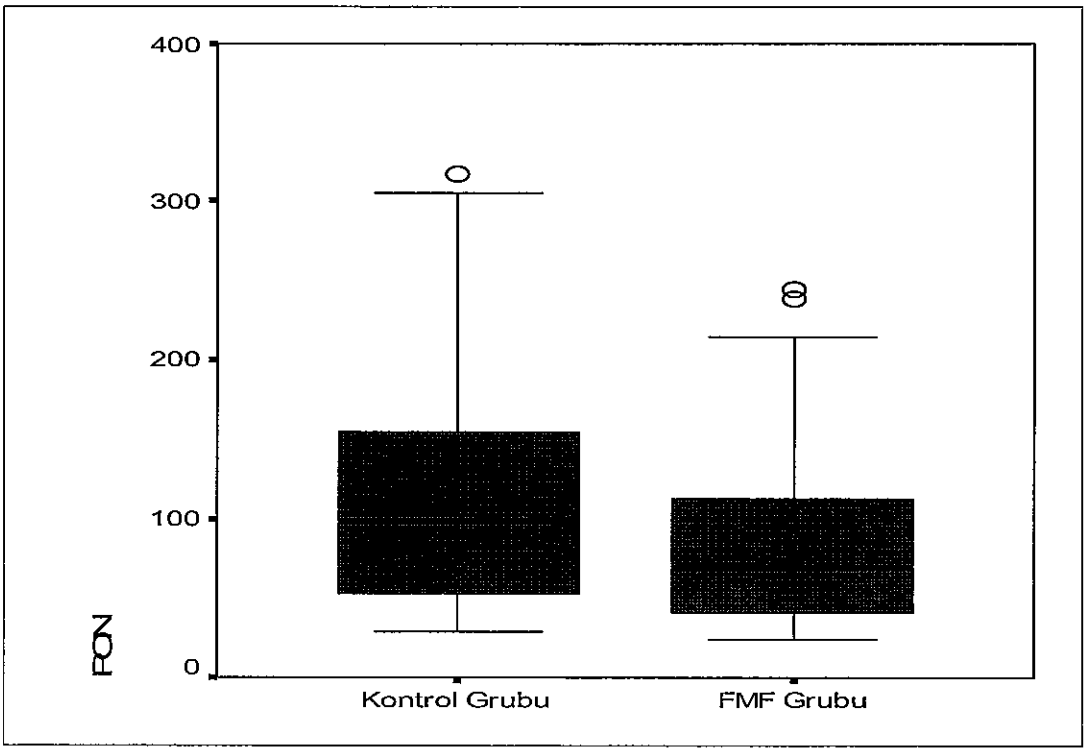
P: 0,007 (P <0,01)

FMF grubundaki hastaların ortalama ARE düzeyi 33 ± 14,9 U/ml iken, kontrol grubundaysa 45,8 ± 18,5 U/ml olarak bulundu. FMF grubundaki hastaların ortalama PON_1 düzeyi 85,7 ± 54,7 U/ml iken, kontrol grubundaysa 112,9 ± 69,1 U/ml idi.

İstatistiksel olarak kontrol grubunun ARE ve PON_1 düzeyleri FMF grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Kontrol ve FMF grubunda ARE ve PON_1 düzeylerinin dağılımı ve ortanca değeri şekil–10, şekil-11'de gösterildi.



Şekil–7 FMF ve kontrol grubunda ARE düzeyinin dağılımı



Şekil–8 FMF ve kontrol grubunda PON_1 düzeyinin dağılımı

Tüm olgular içerisinde kız ve erkekler arasında ARE ve PON_1 düzeylerinin karşılaştırılması tablo-11'de gösterildi. Ortalama ARE düzeyi kızlarda 38,2 ± 18,5 U/ml iken, erkekler de 39,9 ± 17,3 U/ml'di. Ortalama PON_1 düzeyi kızlarda 96,8 ± 62,1 U/ml iken, erkeklerde 100,4 ± 64,7 U/ml 'di. Tüm olgular içerisinde kız ve erkekler arasında ARE ve PON_1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.01).

Tablo–11 Tüm olgular içerisinde kız ve erkekler arasında ARE ve PON_1 düzeyleri (Ortalama ± Standart Sapma)

	Kız (n:71)	**Erkek (n:76)**	**P**
ARE (U/ml)	38,2 ± 18,5	39,9 ± 17,3	0,439
PON (U/ml)	96,8 ± 62,1	100,4 ± 64,7	0,827

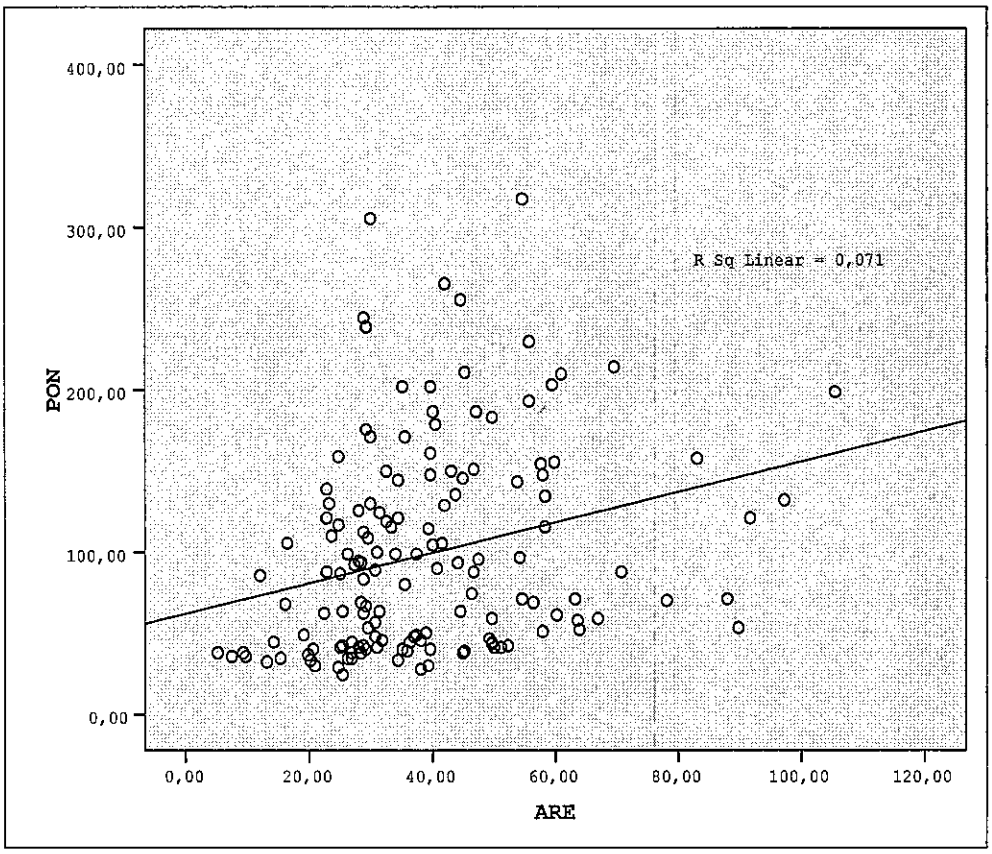
P:0,439(P > 0,01)

P:0,827(P > 0,01)

4.3. FMF Hastalarında ve Kontrol Grubunda Antioksidan Enzim Düzeylerinin Diğer Parametrelerle Karşılaştırılması ve Korelasyonları

a. FMF Tanılı Hastalar Ve Sağlıklı Kontrol Grubunun ARE Ve PON_1 Düzeyleri Arasında Korelasyon.

Korelasyon analizinde PON_1 ve ARE düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon mevcuttu (Şekil–12).(Korelasyon katsayısı r =0,27). İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (p<0.05)



Şekil–9 Tüm olgularda ARE ve PON_1 düzeyleri arasındaki korelasyon

b. FMF Grubundaki Erkek Ve Kız Cinsiyetlerdeki ARE Ve PON_1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

FMF grubundaki erkek ve kız cinsiyetlerdeki ARE ve PON_1 düzeylerinin karşılaştırılması tablo-12'de gösterildi. FMF grubundaki erkek hastalarda ortalama ARE düzeyi 32 ± 12,4 U/ml, ortalama PON_1 düzeyi 81,7 ± 52,9 U/ml'idi. FMF grubundaki kız hastalarda ise ortalama ARE düzeyi 33,9 ± 16,9 U/ml, ortalama PON_1 düzeyi 89,3 ± 56,7U/ml'idi. FMF hastalarındaki kız ve erkek cinsiyetlerde ARE ve PON_1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo–12 FMF grubundaki erkek ve kız olgularda ARE ve PON_1 düzeylerinin karşılaştırılması (Ortalama ± Standart Sapma)

	FMF		P
	Erkek (n:36)	**Kız (n:41)**	
ARE (U/ml)	32 ± 12,4	33,9 ± 16,9	0,585
PON (U/ml)	81,7 ± 52,9	89,3 ± 56,7	0,561

P:0,585(P > 0,01)

P:0,561(P > 0,01)

c. Kontrol Grubundaki Erkek Ve Kız Cinsiyetlerdeki ARE Ve PON_1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubundaki erkek ve kız cinsiyetlerdeki ARE ve PON_1 düzeylerinin karşılaştırılması tablo-13'de gösterildi. Kontrol grubundaki erkek olgularda ortalama ARE düzeyi 47,1 ± 18,1U/ml iken bu değer kız olgularda 44 ± 19,2U/ml'idi. Ortalama PON1 düzeyi ise erkek ve kız olgularda sırasıyla 117,3 ± 70,1 U/ml, 107 ± 68,5 U/ml'idi. Kontrol grubundaki ARE ve PON_1 düzeyleri kız ve erkek cinsiyetlerde istatistiksel olarak farklı değildi.

Tablo–13 Kontrol grubundaki erkek ve kız olgularda ARE ve PON_1 düzeylerinin karşılaştırılması (Ortalama ± Standart Sapma)

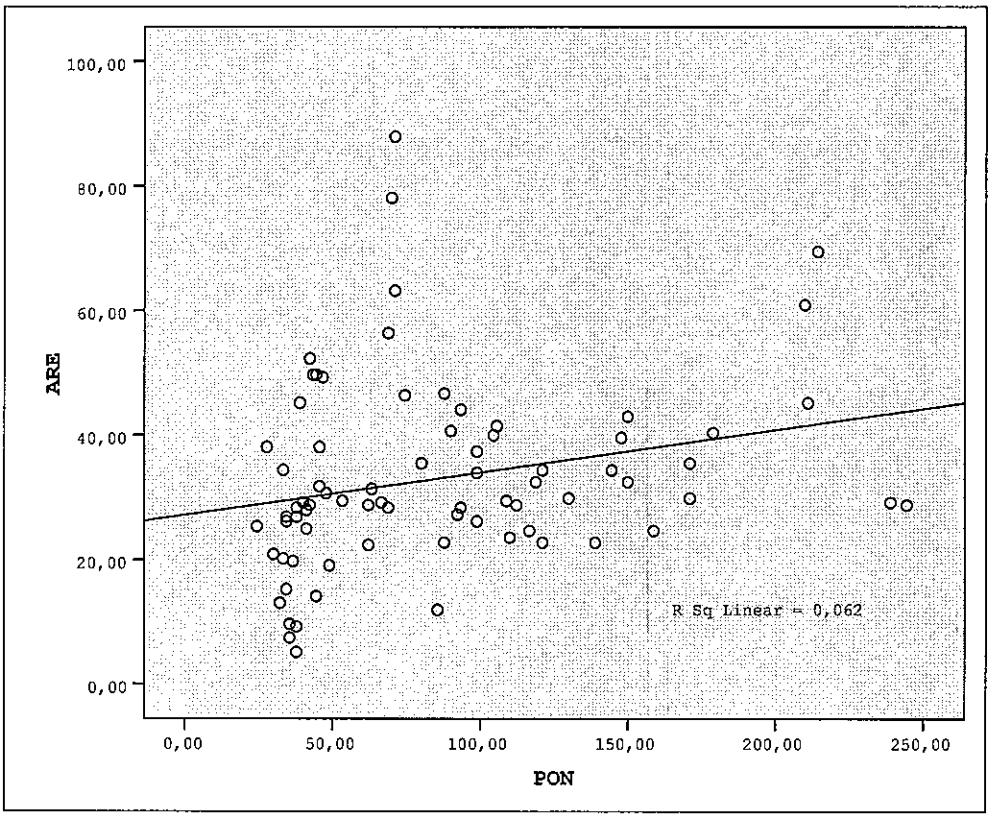
	Kontrol		P
	Erkek (n:40)	**Kız (n:30)**	
ARE (U/ml)	47,1 ± 18,1	44 ± 19,2	0,355
PON (U/ml)	117,3 ± 70,1	107 ± 68,5	0,390

P:0,355(P > 0,01)

P:0,390(P > 0,01)

d. FMF Hastalarında ARE Ve PON_1 Düzeyleri Arasında Korelasyon

FMF hastalarında ARE ve PON_1 düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı (Şekil–13). FMF'li hastalarda ARE ve PON_1 düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon mevcuttu. (Korelasyon katsayısı r = 0,24). FMF 'li hastalarda PON_1 düzeyi arttıkça ARE düzeyi de artmaktaydı, istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.05$)



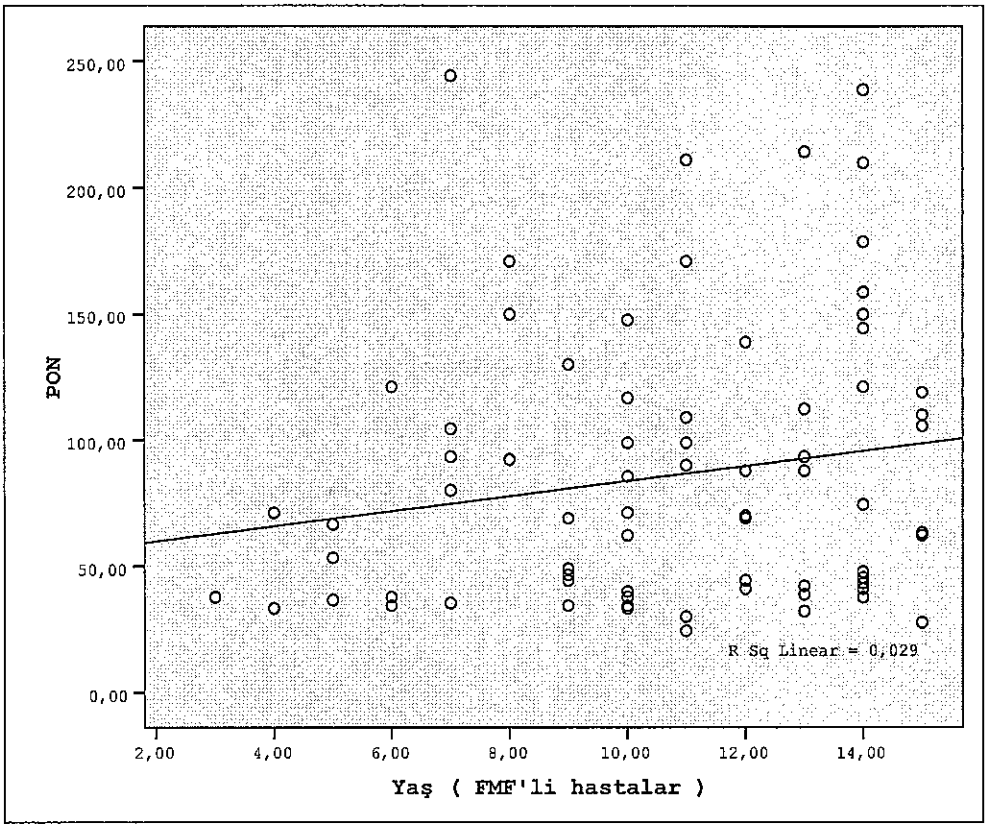
Şekil–10 FMF 'li olgularda ARE ve PON_1 düzeyleri arasındaki korelasyon

e. FMF Hastalarında PON_1 Düzeyleri İle Yaş, Vücut Ağırlığı, Ve Boyları Arasındaki Korelasyon

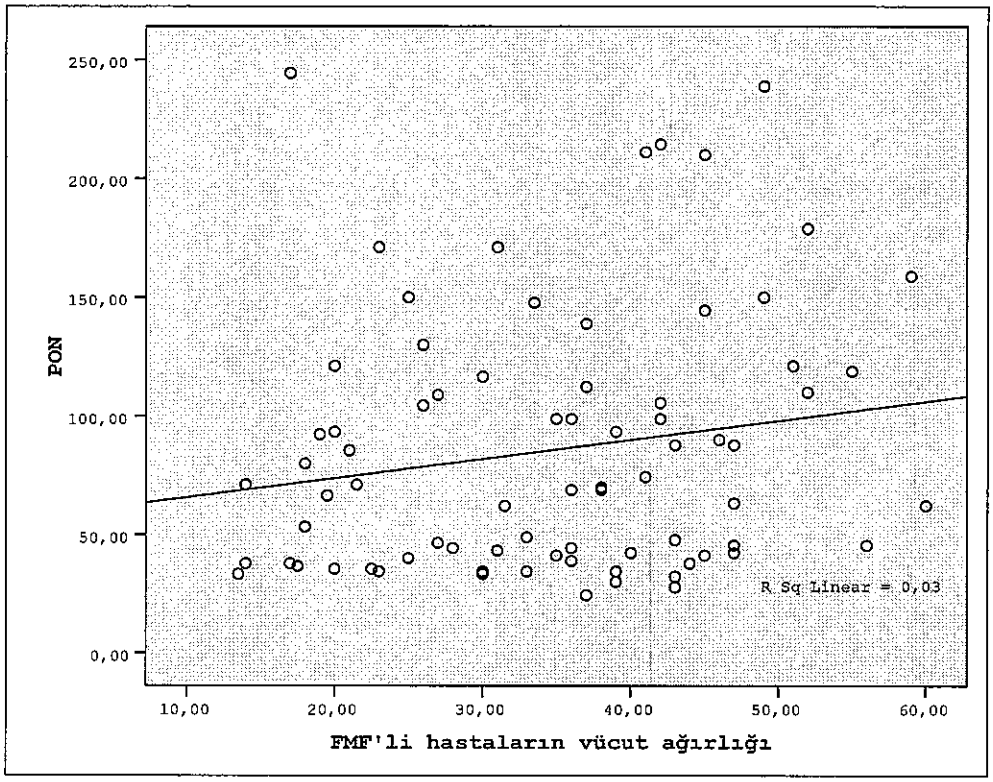
FMF'li olgularda yaş, vücut ağırlığı, ve boyları ile PON_1 düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı (Şekil–14, şekil–15, şekil–16). Yapılan korelasyon analizinde

FMF'li olguların yaş ile PON_1 düzeyi arasında, boy uzunlukları ile PON_1 düzeyi arasında ve vücut ağırlıkları ile PON_1 düzeyleri arasında korelasyon yoktu.

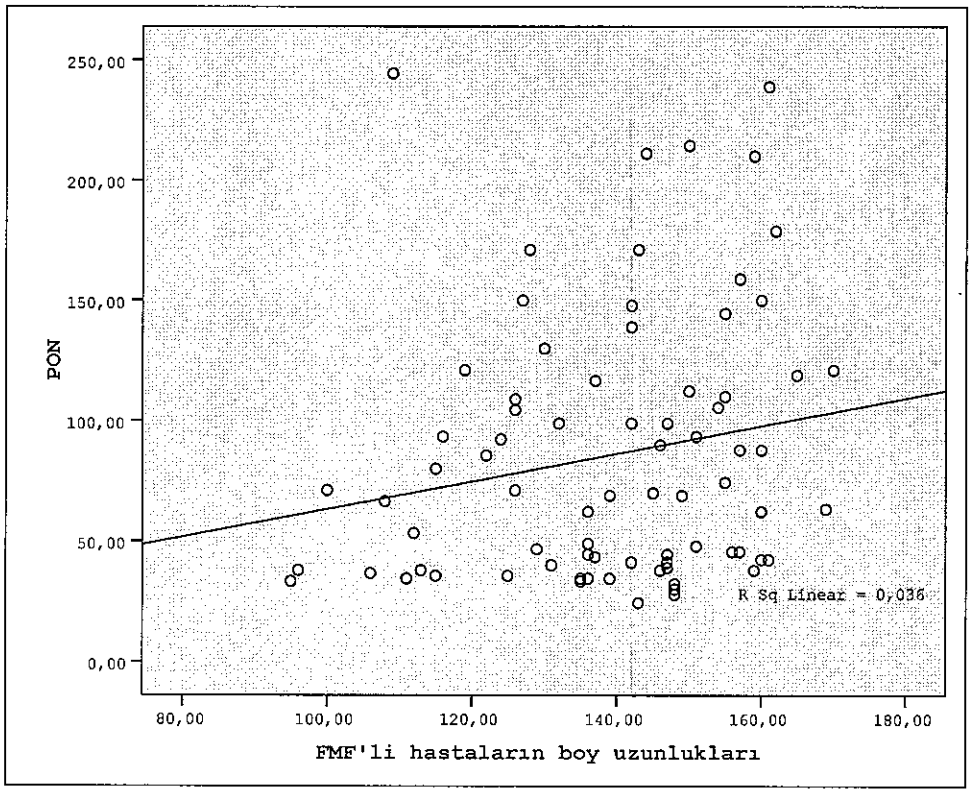
(Korelasyon katsayıları sırasıyla r = 0,24, r = 0,17, r = 0,18)



Şekil–11 FMF 'li olguların PON_1 düzeyleri ve yaşları arasındaki korelasyon



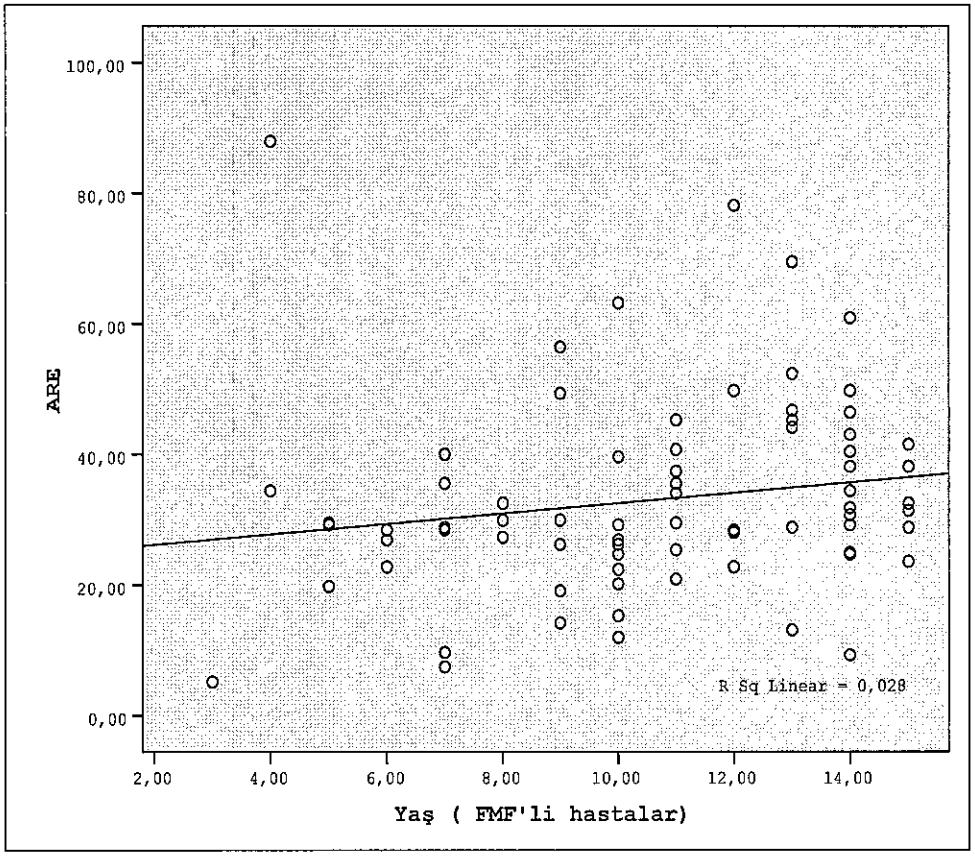
Şekil–12 FMF 'li hastaların PON_1 düzeyleri ve vücut ağırlıkları arasındaki korelasyon



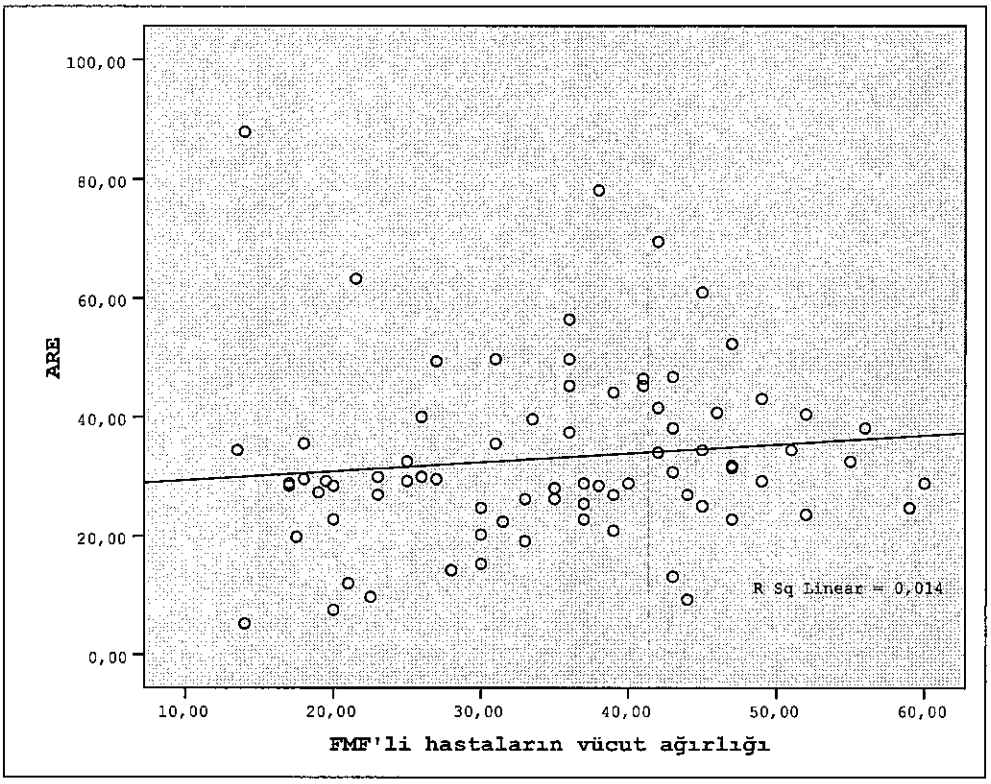
Şekil–13 FMF 'li hastaların PON_1 düzeyleri ve boy uzunlukları arasındaki korelasyon

f. FMF Hastalarında ARE Düzeyleri İle Yaş, Vücut Ağırlığı Ve Boyları Arasındaki Korelasyon

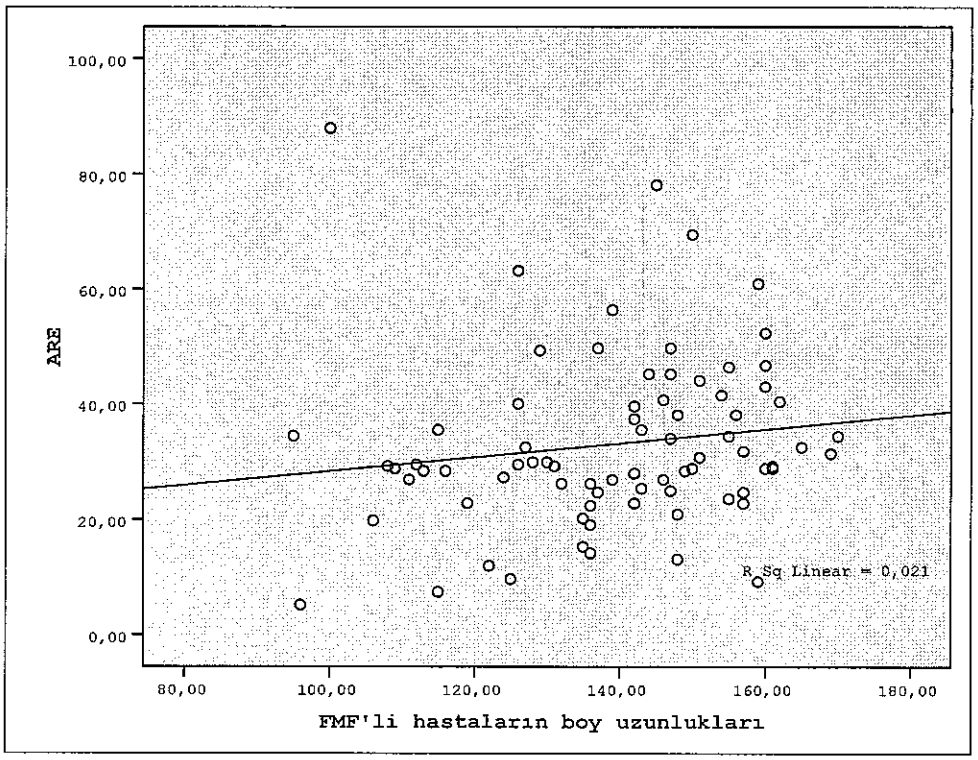
FMF'li olgularda ARE düzeyleri ile yaş, vücut ağırlığı ve boyları arasında korelasyon analizi yapıldı (Şekil–17, şekil–18, şekil–19). Yapılan korelasyon analizinde FMF'li olguların yaş ile ARE düzeyi arasında, boy uzunlukları ile ARE düzeyi arasında ve vücut ağırlıkları ile ARE düzeyleri arasında korelasyon yoktu. (Korelasyon katsayıları sırasıyla r = 0,16, r = 0,11, r = 0,14)



Şekil–14 FMF 'li olguların ARE düzeyleri ve yaşları arasındaki korelasyon



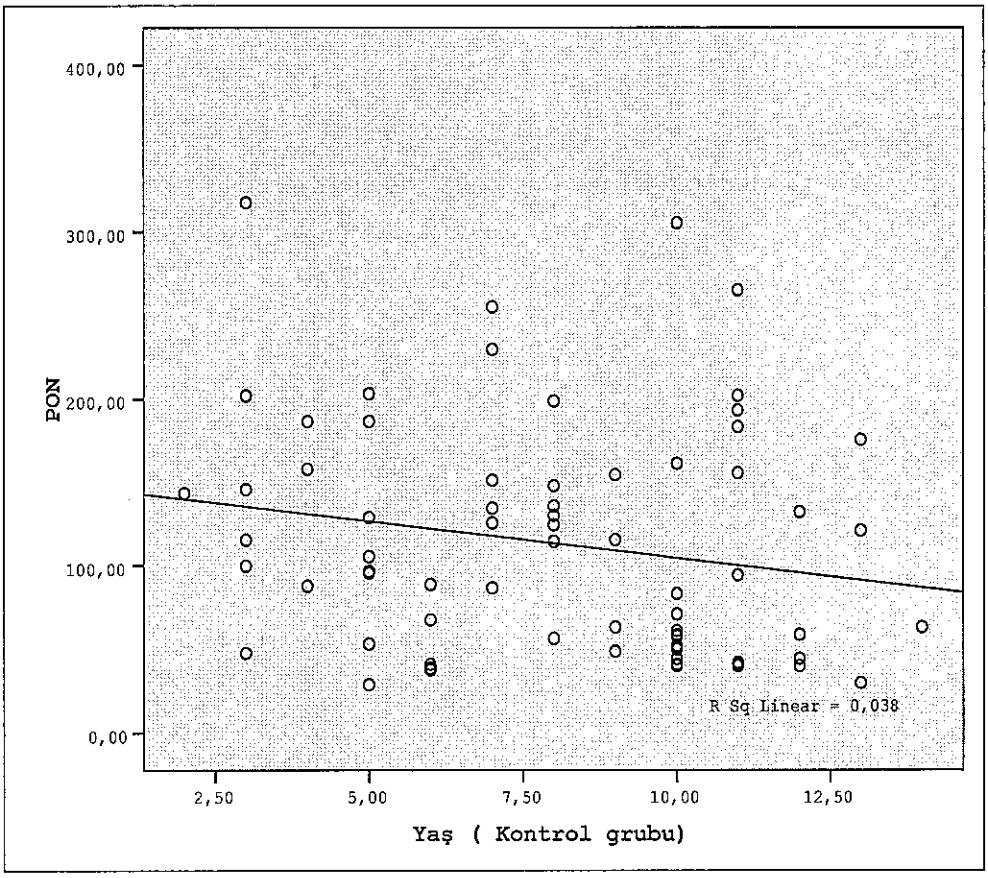
Şekil–15 FMF 'li hastaların ARE düzeyleri ve vücut ağırlıkları arasındaki korelasyon



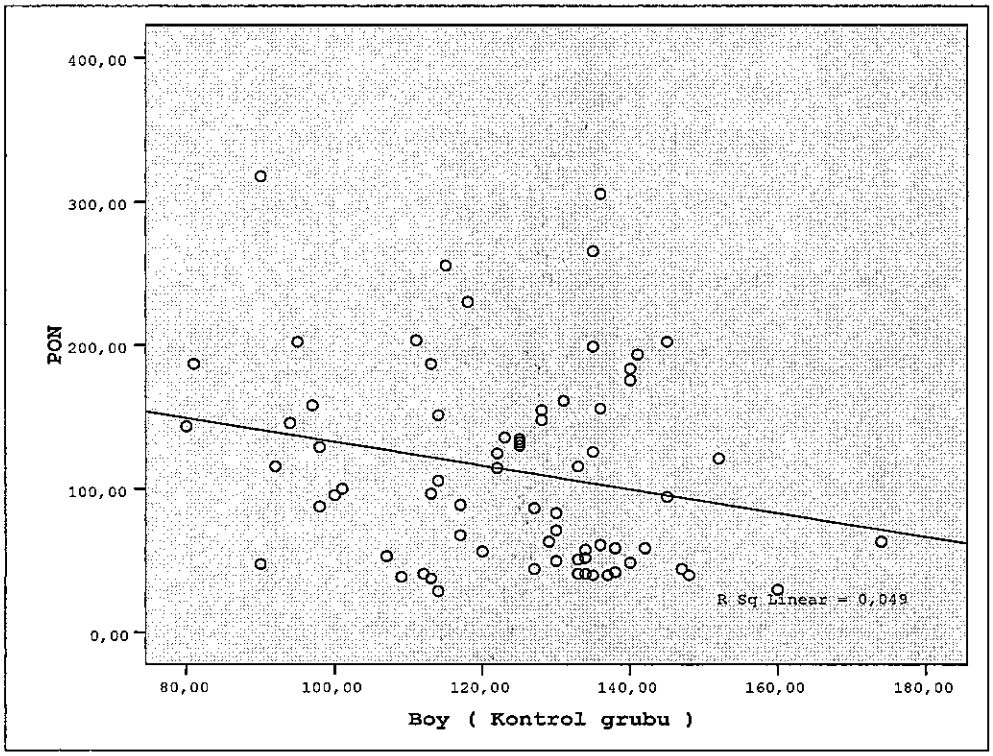
Şekil–16 FMF 'li hastaların ARE düzeyleri ile boy uzunlukları arasındaki korelasyon

g. Kontrol Grubundaki Sağlıklı Çocuklarda PON_1 Düzeyleri İle Yaş, Boy, Vücut Ağırlığı Arasındaki Korelasyon

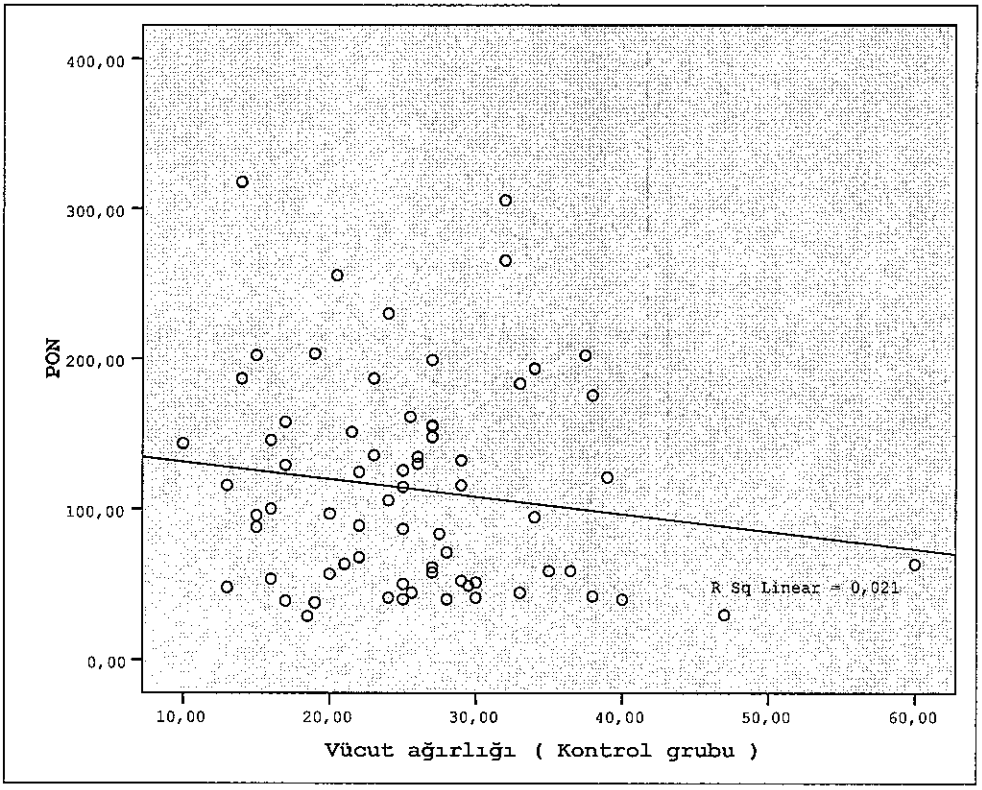
Kontrol grubundaki sağlıklı çocuklarda yaş, boy, vücut ağırlığı ile PON_1 düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı (Şekil–20, şekil–21, şekil–22). Yapılan korelasyon analizinde kontrolgrubundaki olguların yaş ile PON_1 düzeyi arasında, boy uzunlukları ile PON_1 düzeyi arasında ve vücut ağırlıkları ile PON_1 düzeyleri arasında korelasyon yoktu. (Korelasyon katsayıları sırasıyla r = 0,19, r = 0,22, r = 0,14)



Şekil–17 Kontrol grubundaki çocukların PON_1 düzeyi ile yaşları arasındaki korelasyon



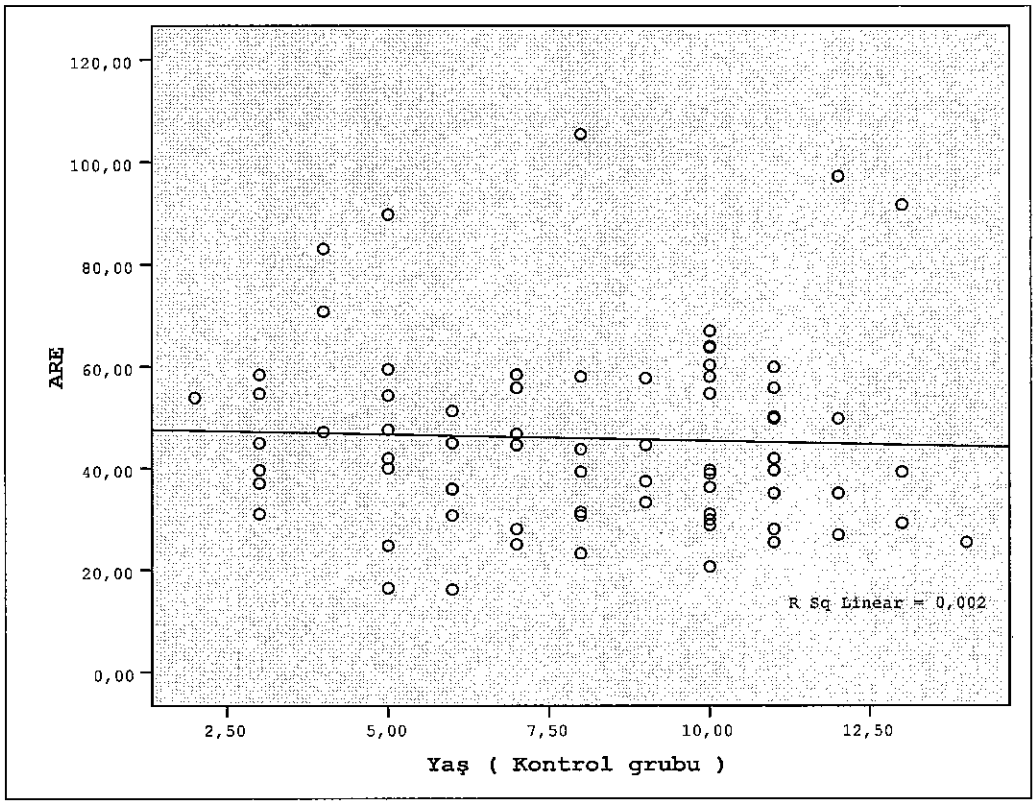
Şekil–18 Kontrol grubundaki çocukların PON_1 düzeyleri ile boyları arasındaki korelasyon



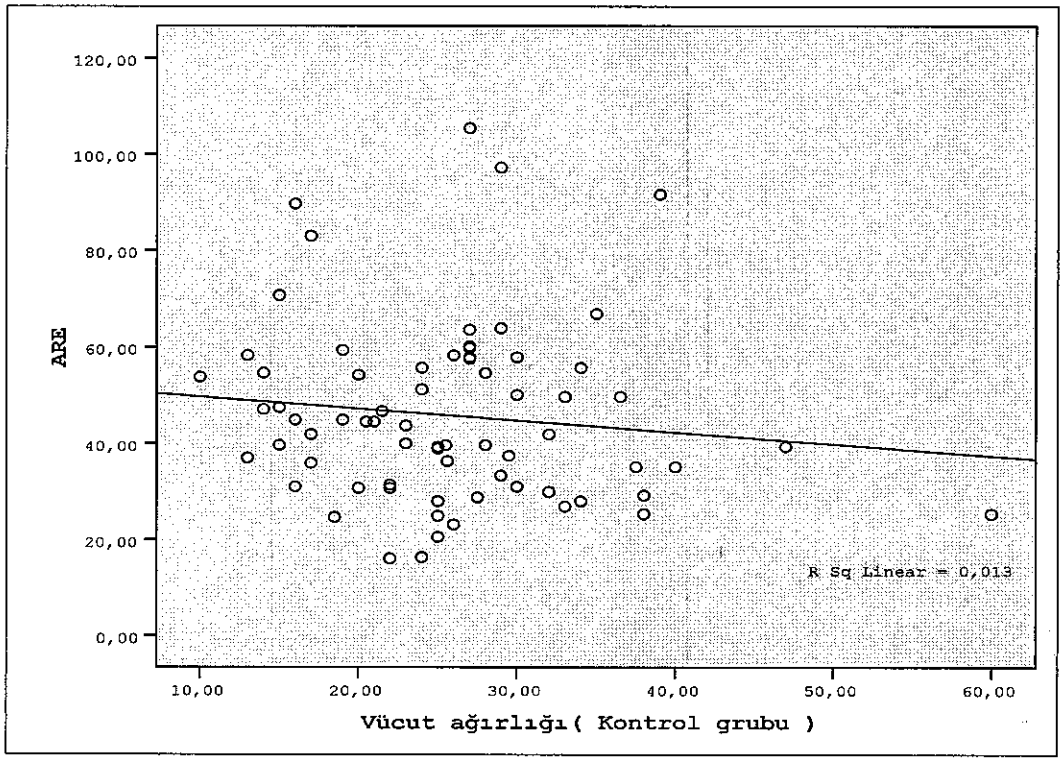
Şekil–19 Kontrol grubundaki çocukların PON_1 düzeyleri ile vücut ağırlıkları arasındaki korelasyon

h. Kontrol Grubundaki Sağlıklı Çocuklarda ARE Düzeyleri İle Yaş, Boy Ve Vücut Ağırlığı Arasındaki Korelasyon

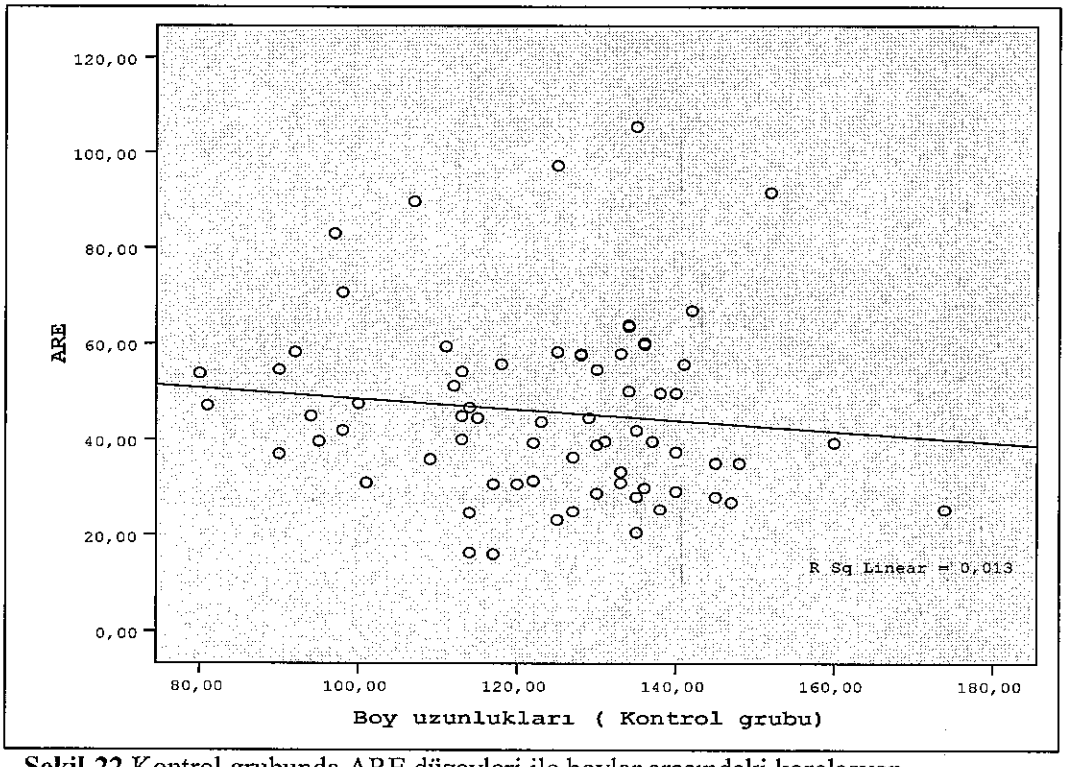
Kontrol grubundaki sağlıklı çocuklarda yaş, vücut ağırlığı ve boyları ile ARE düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı (Şekil–23, şekil–24, şekil–25). Yapılan korelasyon analizinde kontrol grubundaki olguların yaş ile ARE düzeyi arasında, boy uzunlukları ile ARE düzeyi arasında ve vücut ağırlıkları ile ARE düzeyleri arasında korelasyon yoktu. (Korelasyon katsayıları sırasıyla r = 0,04, r = 0,11, r = 0,11)



Şekil–20 Kontrol grubundaki çocukların ARE düzeyleri ile yaşları arasındaki korelasyon



Şekil-21 Kontrol grubunda ARE düzeyleri ile vücut ağırlıkları arasındaki korelasyon



Şekil-22 Kontrol grubunda ARE düzeyleri ile boylar arasındaki korelasyon

4.4. FMF Hastalarında Ağırlık Skoru Puanlamasına Göre Antioksidan Enzim Düzeyleri

FMF' li olgular Pras ağırlık skorlamasına göre sınıflandırıldı. Hastalar arasında sınıflandırma sonucunda ağır olan grupta olguların olmadığı görüldü. Bu sınıflandırmaya göre 41 hastanın ağırlık skorlamasına göre hastalığı hafif iken, 36 hastanın da ağırlık skorlamasına göre hastalığı orta idi. Ağırlık skorlamasına göre hastalığı hafif olan gruptaki hastaların ARE, PON_1 düzeyleri sırasıyla 36,3 ± 14,3 U/ml, 90,6 ± 54,6 U/ml 'di. Ağırlık skorlamasına göre hastalığı orta olan gruptaki hastaların ARE ve PON_1 düzeyleri de sırasıyla 29,3 ± 14,9 U/ml, 80,2 ± 55,1 U/ml'di. Ağırlık skorlamasına göre hafif olguların ARE ve PON_1 düzeyleri orta gruptaki olguların değerlerine göre daha yüksekti. Gruplar arasında ARE düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark varken, PON_1 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo–14).

Tablo–14 FMF'li olguların ağırlık skorlamasına göre ARE ve PON_1 düzeylerinin karşılaştırılması (Ortalama ± Standart Sapma)

	Hafif (n:41)	**Orta (n:36)**	**P**
ARE (U/ml)	36,3 ± 14,3	29,3 ± 14,9	0,008
PON (U/ml)	90,6 ± 54,6	80,2 ± 55,1	0,184

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşinden sorumlu olan gen tanımlanmış olmasına rağmen etyopatogenez henüz tam olarak anlaşılamamıştır. FMF'te öne sürülen patogenetik mekanizmalardan en önemli ikisi enflamasyon ve oksidatif strestir. FMF hastalarındaki oksidatif stres ve enflamasyon çeşitli çalışmalara konu olmuştur (29, 64, 106). Bu çalışmalarda FMF'in patogenezinde oksidatif stresin önemli bir rolü olduğu görülmektedir.

Daha önce PON_1 ve ARE enzimlerinin aktivitelerini etkileyen nedenler üzerinde birçok çalışma yapılmıştır (22, 27, 33-37, 80, 84, 85, 88-93, 95-97, 99, 100, 107-117). FMF kronik inflamatuar bir hastalık olmasına karşın antioksidan enzim düzeylerine ilişkin yeterli araştırma yapılmamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmada endojen antioksidan enzimlerden olan PON_1 ve ARE düzeylerinin FMF hastalarındaki durumunu araştırdık.

Ailevi Akdeniz ateşindeki persistan enflamasyonun neden olduğu oksidatif stresin DNA hasarına neden olduğu gösterilmiştir (37). Özellikle son yıllarda serum PON_1 düzeyinin de enflamasyonun önemli bir göstergesi olduğu, kabul edilen bir görüş haline gelmiştir. Literatürdeki çok sayıda çalışmada, çeşitli hastalıklardaki PON_1 enzim düzeyleri araştırılmıştır. Etyopatogenezinde enflamasyon ve oksidatif stresin suçlandığı Behçet, RA ve SLE gibi hastalıklardaki paraoksonaz düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar bu konudaki örneklerden sadece birkaçıdır (34, 36, 37, 112, 115–117). Bu çalışmalarda Behçet, RA ve SLE gibi kronik inflamasyonlu hastalıklarda PON_1, ARE enzim seviyelerinin düştüğü savunulmuştur.

MEFV geninde oluşan herhangi bir mutasyon anormal pyrin proteininin sentezine neden olmakta ve vücutta oluşan inflamasyonun baskılanması bozulmaktadır

(30). Yapılan çalışmalarda FMF atağı sırasında artan akut faz reaktanlarına IL–8, IL–6 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokin düzeylerinin de artarak eşlik ettiği tespit edilmiştir (29, 30).

Örün ve ark. atak ve atak dışı dönemdeki FMF tanılı çocuk hastalarda serum CRP, TNF-α düzeylerine bakmışlar ve her iki dönemde de CRP düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada bakılan TNF-α düzeylerinin atak dışı dönemdeki FMF hastalarında sağlıklı kontrollerden yüksek düzeyde olduğu bulunmuş ve bu sonuç FMF hastalarında atak dışı dönemde subklinik bir inflamasyonun devam ettiği yönünde yorumlanmıştır (29). Bizim çalışmamızda da FMF tanılı hastalarda atak dışı dönemde bakılan serum PON_1 ve ARE düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük seviyede bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu düşüklüğün sebebinin vücutta devam eden subklinik inflamasyona bağlı olabileceği de düşünüldü.

FMF'te nötrofiller, lenfositler ve makrofajların aktivasyonu sırasında bu hücrelerden sitokinler ve ROS salgılanır. Ortaya çıkan bu ROS molekülleri yüksek derecede reaktiftirler ve tüm hücresel yapılara saldırabilirler ve sebep oldukları zarar tüm çevre dokuları etkiler. ROS savunma sistemlerini baskılar ve sonuçta hücre hasarı ve lipit peroksidasyonu ortaya çıkar (37). Vücutta ROS artışı ile birlikte sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan NF- κB aktive edilir ve sitokinler ile ROS arasında kısır bir döngünün oluşmasına sebep olur (31-33).

Atak anındaki FMF hastalarında PMNL'lerin oksidatif DNA hasarı yapıcı etkisinin araştırılması için Kırkali ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre FMF tanılı hastaların PMNL'inde sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde DNA hasarı tespit edilmiş ve bu durum FMF atağında etkilenen

dokuların içine olan PMNL göçü ve nötrofil-monositlerin fagositik aktivitesinin artışı sonucu oluşan oksidatif patlamalarda ortaya çıkan serbest radikallerin DNA'ya olan mutajenik ve sitotoksik zararlı etkilerine bağlanmıştır (33).

Işık ve ark. tarafından aktif romatoid artrit (RA) tanılı 47 hastada yapılan bir çalışmada; serum PON_1 ve ARE aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Çalışma sonucunda; PON_1 ve ARE endojen antioksidanlarının hastalığın patogenezinde önemli rolü olan oksidatif stresteki artışa bağlı olarak azaldığı düşünülmüştür (34).

Benzer şekilde Altındağ ve ark. tarafından 25 RA tanılı hastada yapılan başka bir çalışmada lipid hidroperoksid (LOOH) radikali, total oksidatif durum (TOS), PON_1, ARE ve total antioksidan durum (TAS) düzeyleri bakılmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna göre RA hastalarında LOOH, TOS düzeyleri daha yüksek bulunurken, PON_1, ARE ve TAS düzeyleri de anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada da vücutta oluşan oksidatif strese bağlı olarak PON_1 ve ARE düzeylerinde düşüklük olduğu düşünülmüştür (36).

HDL'ye bağlanan PON sadece LDL oksidasyonunu önlemeyip ayrıca geçiş metal iyonlarını, serbest radikalleri ve oksidatif nedenlerce indüklenen HDL oksidasyonunu da engellemektedir. PON peroksidaz benzeri aktivitesi ile hidrojen peroksit ve yağda çözünen radikalleri metabolizme etme özelliğine sahip olduğu gibi bunun yanı sıra antioksidan ve antiinflamatuar özellik de gösterdiği belirtilmektedir (84, 37)

Bizim çalışmamızda da RA tanılı hastalarda yapılan bu çalışmalara benzer şekilde; FMF patogenezinde oksidatif stresin rol aldığı ve endojen antioksidan sistemin

bir göstergesi olan PON_1 ve ARE düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre FMF hastalarında anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu.

FMF hastalığında artmış inflamasyon, sitokinler ve oluşan ROS vücudun oksidan yüklenmesine sebep olmaktadır. Oluşan bu oksidatif stres vücudumuzda endojen ve eksojen kaynaklı birçok antioksidan tarafından dengelenmektedir. Endojen antioksidan enzimlerden olan PON_1 ve ARE düzeylerinin yapılan birçok çalışmada ROS'un arttığı ve oksidatif stresin oluştuğu durumlarda düşük düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir (22, 34-37). PON_1'in lipoproteinleri oksidasyondan koruyucu etkisi dışında enzim aktivitesinin oksidatif strese duyarlı olduğu ve vücutta artan oksidanlarla inaktive edildiği, oksidatif stresi arttıran olayların PON_1 enzim aktivitesini düşürdüğü bildirilmiştir (107).

Başkol ve ark. tarafından 57 RA tanılı hastada yapılan diğer bir çalışmada ise serum PON_1, MDA ve HDL düzeyleri bakılmıştır. RA tanılı hastalar klinik durumları ve laboratuar sonuçlarına göre aktif ve inaktif olmak üzere iki gruba ayrılmış ve bakılan PON_1 düzeyinin her iki RA'li grupta da sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, bakılan MDA düzeyinin ise her iki RA'li grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında HDL yönüyle anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmada RA'li hastalarda ROS artışı sonucu vücutta prooksidatif bir durumun oluştuğu ve bunun sonucunda antioksidatif bir enzim olan PON_1 'in azaldığı ve oksidatif bir durum sonucu serum MDA düzeyinin arttığı düşünülmüştür (112).

Karaküçük ve ark. behçet hastalığı tanılı aktif üveti olan 16 erişkin hastayı kapsayan bir çalışmada; hastaların serum PON_1 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Yine bu çalışmada bakılan

serum MDA düzeyleri behçet hastalığı tanılı hastalarda anlamlı olarak sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (37). Bu sonuçlar behçet hastalığı tanılı aktif üveiti olan hastalarda oluşan endotelyal hasar ve artmış PMNL etkinliğinin ROS oluşumunu arttırdığı, sonuçta pro-oksidatif bir ortam oluşmasından dolayı PON_1'in etkisinin azalmasına ve lipit peroksidasyon ürünü olan MDA'nın artmasına neden olduğu düşünülmüştür (37).

Mahgoub ve ark. tarafından behçet tanılı hastalarda oksidatif stres ve antioksidan enzim düzeylerinin değerlendirildiği benzer bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada; yaş ve cinsiyet olarak aralarında anlamlı fark bulunmayan 32 behçet hastası ve 25 sağlıklı gönüllünün NO, MDA, H_2O_2, ve TAS düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmada sağlıklı kontrollere göre behçet tanılı hastalarda serum NO ve TAS düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada serum MDA ve H_2O_2 düzeylerinin ise behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek düzeyde olduğu da tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucu behçet hastalarında oksidatif stresin olduğu ve hastalığın şiddetinin engellenmesinde antioksidan enzimlerin önemli rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (115).

Kıss ve ark. tarafından yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 37 takipli SLE ve 30 sağlıklı gönüllü üzerinde serum lipit parametreleri, PON_1, ARE düzeyleri çalışılmıştır. Gruplar arasında lipit parametreleri açısından fark saptanmamıştır. SLE tanılı hastalarda serum PON_1 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde düşük olduğu, serum ARE düzeylerinin ise sağlıklı kontrol grubu ile aynı düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (116).

Yıldırım ve ark. tarafından acil servise multi travma nedeniyle başvuran 64 erişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; serum PON_1, ARE, MDA, total kolesterol,

LDL, HDL düzeyleri karşılaştırılmış. Yapılan çalışmada travmaya maruz kalmış hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre HDL, LDL, total kolesterol düzeyleri arasında belirgin fark yokken, MDA düzeylerinde yükseklik ve iki endojen antioksidan enzim olan PON_1 ve ARE düzeylerindeki düşüklük oksidatif stresin bir sonucu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (22).

FMF hastalarında atak dışı dönemlerde monosit ve nötrofillerde oksidatif patlamalar oksidatif strese neden olmaktadır. Bu da subklinik inflamasyonun devam ettiğini göstermektedir. Vücutta artan oksidatif stres oksidan sistemle denge halinde olduğu bilinen antioksidan sistemindeki enzimlerde azalmaya neden olur (71, 102). FMF atağı sırasındaki aşırı nötrofil aktivasyonu ise O_2^- ve OH^- gibi çeşitli serbest radikallerin düzeyinin artmasına neden olur ve buna bağlı olarak bu radikallerin RA, Ankilozan spondilit, Behçet hastalığı gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde yer alan inflamasyon sonrası oluştuğu bilinmektedir (118).

Popa ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada da TNF-α'nın inflamasyonla ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada 45 aktif RA tanılı hastanın anti-TNF tedavisinden önce, tedavinin 2. haftası ve 6.ayında serum PON1, ARE ve lipit düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastalara başlanan tedavi sonrası bakılan serum PON_1, ARE düzeylerinin tedavi öncesi duruma oranla yükseldiği, plazma lipit düzeylerinin değişmediği tespit edilmiştir. Çalışmada anti-TNF tedavisi ile anlamlı artış gösteren serum PON_1 düzeylerinin inflamatuar durumun azalması ile artış gösterdiği düşünülmüştür (117).

Soyoral ve ark. tarafından nefrotik sendrom tanılı 21 erişkin hastada yapılan bir çalışmada da bakılan serum PON_1 ve ARE düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla

anlamlı derecede düşük bulunması vücutta artan oksidatif stres ve oksidan-antioksidan dengesizliğine bağlanmıştır (113).

Bodolay ve ark. tarafından karma bağ doku hastalığı olan hastalarda bakılan PON_1 düzeyleri hastaların yaşı ve hastalığın süresi ile korele olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ARE düzeyi de sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (114).

Augustinsson ve ark. tarafından yaşları 0–20 olan 90 kişi ile yapılan serum ARE düzeylerinin yaş ile korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada bakılan serum ARE düzeylerinin yaşamın ilk 6 ayı boyunca artış gösterdiği fakat 2 yaş ve üzerinde bu artışın kaybolduğu ve yapılan değerlendirmelerde erişkin düzeyleri ile aynı olduğu görülmüştür (109). Yine Augustinsson ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada 64 normal yetişkin, 45 hamile kadın ve 51 yeni doğan bebeğin plazma ARE aktivitesi tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede ARE düzeyleri açısından cinsiyet, yaş, hamile olmayan ve hamile bireyler arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Yenidoğan bebeklerde plazma ARE aktivitesi normal yetişkinlere oranla çok daha düşük bulunmuştur (110). Geldmacher ve ark. tarafından yapılan çok merkezli başka bir çalışmada PON_1 aktivitesiyle yaş ve cinsiyet arasında korelasyon olmadığı, PON_1 aktivitesinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği gösterilmiştir (108).

Bizim çalışmamızda FMF hastaları ve kontrol grubundaki kız ve erkek olgularda bakılan serum PON_1, ARE düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yine çalışmamızda FMF'li hastalar ve kontrol grubundaki olguların bakılan boy, vücut ağırlığı ve yaşları ile PON_1 ve ARE düzeyleri arasında yapılan korelasyon değerlendirmelerinde korelasyon saptanmadı.

Bunun yanında çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak yapılan bazı çalışmalarda yaşa bağlı PON_1 ve ARE düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bunlardan biri Seres ve ark. tarafından yapılan çalışmada yaşları 22–89 arasında olan 129 sağlıklı bireyde PON_1, ARE ve HDL düzeylerinin değerlendirilmesinde; HDL düzeyinde yaşla birlikte değişme olmazken, PON_1 ve ARE düzeylerinde yaşla birlikte azalma olduğu gösterilmiştir (119). Yaşlanma ile serum PON_1 ve ARE düzeylerinin azaldığını gösteren diğer bir çalışma ise Marchegiani ve ark. tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada; yapılan fizik muayeneleri normal olan ve herhangi bir sağlık şikayeti olmayan, yaşları 22 ile 104 arasında değişen 229 erişkinde serum PON_1 ve ARE düzeyleri bakılmıştır. Yapılan çalışmada gönüllülerin yaşları baz alınarak 3 gruba ayrıldığı (22–65 yaş, 66–89 yaş ve $\geq$ 90 yaş) ve her üç grupta da bakılan PON_1 ve ARE düzeylerinin anlamlı derecede yaş artışıyla birlikte azaldığı görülmüştür (111). Bu çalışmalarda yaşla artan oksidatif stresin PON_1 ve ARE düzeylerindeki azalmanın nedeni olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda FMF hastalarında olduğu gibi sağlıklı kontrol grubunda da bakılan serum PON_1 ve ARE enzim düzeylerinin yaş ile korelasyon göstermediği görüldü. Bizim çalışmamızdan farklı olarak yapılan bu iki çalışmada da erişkin dönemden olgular üzerinde yapıldığından bu sonuçlar pediatrik dönemdeki hastalarımızın sonuçları ile uyumlu olamayabileceğini ve çocukluk çağında enzim düzeylerinin sabit kaldığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak FMF hastalarında bakılan serum PON_1 ve ARE enzim düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla istatiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu, bu düşüklüğün yaş ve cinsiyetten etkilenmediğini saptadık. Bu nedenle, çalışmamızda etyopatogenezinde inflamasyonun önemli rol oynadığı bilinen FMF hastalarında bu

inflamasyonun sonucunda artan oksidatif stresin göstergesi olabileceğini düşündüğümüz serum PON_1 ve benzer işlevi olan ARE antioksidan enzimlerinin düzeylerini değerlendirmenin uygun olacağını düşündük.

FMF gibi ataklarla seyreden, etyopatogenezinde kronik inflamasyonun önemli rol oynadığı bilinen Behçet, RA, SLE hastalıkları üzerinde yapılan çalışmaların da ışığında; çalışmamızın FMF hastalığının etiyopatogenezinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalara katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Yaptığımız çalışmada FMF tanılı çocuk hastaların ataksız dönemlerinde serum PON_1 ve ARE enzimlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin düzeyde azaldığını saptadık ve bu sonucun FMF hastalarında var olan subklinik bir enflamasyona bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Buna rağmen FMF hastalığı ile antioksidan enzimlerin ilişkisini kesin olarak göstermek için, daha kapsamlı enzim çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmamızda FMF hastalarının % 53,2'si kız, % 46,8'i erkekti. Cinsiyet bakımından grubumuzda anlamlı fark yoktu.

2- FMF hastalarının vücut ağırlığı ve boy uzunlukları kontrol grubundaki sağlıklı çocuklara göre daha yüksekti.

3- FMF hastalarının serum PON_1 ve ARE düzeyleri sağlıklı çocuklara göre daha düşüktü.

4- FMF hastalarında, kontrol grubunda ve tüm olgularda kız ve erkek cinsiyet arasında ARE ve PON_1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

5- FMF hastalarında ARE ve PON_1 düzeyleri cinsiyete göre değişmemekteydi.

6- Kontrol grubundaki sağlıklı çocuklarda ARE ve PON_1 düzeyleri cinsiyete göre değişmemekteydi

7- FMF hastalarında PON_1 düzeyi azaldıkça ARE düzeyi de azalmaktaydı.

8- FMF hastalarında ve kontrol grubundaki sağlıklı çocuklarda PON_1 düzeyi yaş, boy ve vücut ağırlığından etkilenmemekteydi.

9- FMF hastalarında ve kontrol grubundaki sağlıklı çocuklarda ARE düzeyi yaş, boy ve vücut ağırlığından etkilenmemekteydi.

10- FMF hastalarında Pras ağırlık skorlamasına göre; hastalığı hafif olan gruptaki hastaların orta gruptaki hastalara göre ARE düzeyi daha yüksekti.

11- FMF hastalarında Pras ağırlık skorlamasına göre; hastalığı hafif ve orta gruptaki hastalar arasında PON_1 düzeyleri benzerdi.

7. KAYNAKLAR

1. Koşan C. Ailevi Akdeniz Ateşine tanısal yaklaşım, AÜTD. 2003; 35: 1–6

2. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever a survey of 470 cases and review of the literatüre. Am J Med 1967; 43(2): 227–253

3. Yazıcı H, Özdoğan H, Familial Mediterranean Fever in Turkey Sohar E, Gani J, Pras M, eds. Proceedings of the Ist İnternational Conference on FMF(Jerusalem, 1997) Tel Aviv: Freund, 1997; 66–71

4. Özer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean fever in Turkey. A report of twenty cases. Am J. Med. 1971; 50(3): 336–339

5. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armaniens. Analysis of 100 cases Medicine (Baltimare) 1974; 53(6): 453–462.

6. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, El-Sobki Nİ, Fenech FF. Familial Mediterranean Fever in Arabs–a study of 175 patients and review of the literature. QJ Med. 1986; 60(233): 837–847

7. Müferet E, Üçel R, Cebeci A. N, Pelit M–Ailevi Akdeniz Ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49(4): 283–290

8. Abraham Gedalia (Çeviri: K.Öztarhan) Behrman R.Klıegman R. Jenson H.(Editörler) FMF. Nelson Pediatri'de İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2008; 821–822

9. Livreh A, Langevitz P. Dianostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2000; 14(3): 477–498

10. Paşa S, Altıntaş A, Devecioğlu B, Cıl T, Danış R, Isı H, Bayan K, Tüzün Y, Ecer S, Batun S, Ayyıldız O. Familial Mediterranean fever gene mutations in the Southeastern region of Turkey and their phenotypical features. Amyloid. 2008; 15(1): 49–53

11- De Sanctis S, Nozzi M, del Torto M, Scardapane A, Gaspari S, de Michele G, Breda L, Chiarelli F. Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management. Italian Journal of Pediatrics 2010;36(57): 1–7

12- Kivity S, Danilesko I, Ben-Zvi I, Gilburd B, Kukuy O.L, Rahamimov R, Livneh A. Serum amyloid A levels in kidney-transplanted patients with familial Mediterranean fever-amyloidosis. Isr Med Assoc J. 2011; 13(4): 202–205

13- Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. Netherlands The Journal Of Medicine 2007; 65(9):318–324

14- Livneh A, Langevitz P, Zemer. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997; 40(10): 1879–1885

15- Akar N, Mısıroğlu M, Yalçınkaya F, Akar E, Çakar N, Tumer N, Akcakus M, Tastan H, Matzner Y. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. Hum. Mutat. 2000; 15(1): 118–119

16- Yılmaz E, Özen S, Balcı M, Düzova A, Topaloğlu R, Besbas N, Saatçi U, Bakkaloğlu A, Özgüç M. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum. Genet. 2001; 9(7): 553–555

17- Yeşilada E, Savacı S, Yüksel Ş, Gülbay G, Otlu G, Kaygusuzoğlu E. Ailesel Akdeniz Ateşi düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonu. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 12(4):235–238

18- Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever. Pediatrıc Nepherol. 2003; 18(9): 853–859

19- Touitiu I; Familial Mediterranean Fever (FMF).Orphanet encyclopedia, May 2003 (çevrim içi) http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-fmf.pdf.01.11.2011

20- Kazzaz JA, Xu J, Palaia TA, Mantell L, Fein AM, Horowitz S. Cellular oxygen toxicity. Oxidant injury without apoptosis. J Biol. Chem. 1996; 271(25):15182–15186

21- Grote K, Flach I, Luchtefeld M, Akin E, Holland SM, Drexler H, Schieffer B. Mechanical stretch enhances mRNA expression and proenzyme release of matrix metalloproteinase–2 (MMP–2) via NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species. Circ. Res. 2003; 92(11): 80–6

22- Yıldırım A, Aslan Ş, Ocak T, Yıldırım S, Kara F, Şahin YN. Serum Paraoxonase/Arylesterase activites and malondialdehyde levels in trauma patients. EJM, 2007; 39(2): 85–88

23- Sies H. Oxidative stres: oxidants and antioxidants. Experimental Physiology 1997; 82(2): 291–295

24- La Du BN, Adkins S, Kuo CL, Lipisig D. Studies on human serum paraoxonase/arylesterase. Chem Biol Interact 1993; 87(1–3): 25–34.

25- Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonase (PON1, PON2, PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. J Lipid Res. 2005; 46(6): 1239–1247

26- Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase1 is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: relevance to diabetes. Atherosclerosis 2006; 187(1): 74–81

27- Aviram M, Rosen BM, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its function: a possible peroxidative role for paraoxinase. J Clin Invest. 1998;101(8): 1581–1590

28- Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının moleküler temeli. Hacetepe Tıp Dergisi 2006; 37: 223–229

29- Örün E, Yalçınkaya F, Özkaya N, Akar N, Gökçe H. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında akut faz yanıtı ile tümör nekrozis faktör-α, interlökin–8 ve interlökin–6 düzeylerinin değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2002; 55(2): 123–128

30- Acar BÇ, Yalçınkaya F, Ekim M. Ailevi Akdeniz Ateşi patogenezi. Türkiye Klinikleri Pediatri. 2006; 15(4): 151–155

31- Köken T, Kahraman A, Serteser M, Gökçe Ç. Hemodiyaliz ve oksidatif stres Kocatepe Tıp Derg. 2004; 5: 9–13

32- Evans MD, Dizdaroğlu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. Mutat Res. 2004; 567(1): 1–61

33- Kirkali G, Tunca M, Genc S, Jaruga P, Dizdaroğlu M. Oxidative DNA damage in polymorphonuclear leukocytes of patients with familial Mediterranean fever. Free Radic Biol Med. 2008; 44(3): 386–393

34- Isik A, Koca SS, Ustundag B, Celik H, Yildirim A. Paraoxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007; 26(3): 342–348

35- Çelik M, Gülcü F, Ozan G, Gürsu M.F. Organik solventler ile çalışan işçilerde paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktivite düzeyleri Türk Biyokimya Dergisi 2005; 30(2): 194–199

36- Altındağ Ö, Karakoç M, Soran N, Çelik H, Çelik N, Selek Ş. Romatoid artrit hastalarında paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri. Romatizma 2007; 22: 132–136

37- Karakucuk S, Baskol G, Oner AO, Baskol M, Mirza E, Ustdal M. Serum paraoxonase activitiy is decreased in the active stage of Behçet's disease. Br.J.Ophthalmol. 2004; 88(10): 1256–1258

38- Ben-Chetrit E, Levy M.Familial Mediterranean fever. The Lancet. 1998; 351(9103): 659–64

39- Kastner DL. Intermittent and periodic arthritic syndromes arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. Koopman WJ,(ed)13th ed. Vol.1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 1279–1306

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

41-Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ve amiloidoz Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.2003; 12(1): 1–7

42- Kılınç M, Shinar Y,İnanç Tolun F, Şimşek İrmek S, Livneh A. Kahramanmaraşta bulunan Ailevi Akdeniz Ateşli hastaların moleküler düzeyde tanısı. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2006; 4(3): 121–125

43-Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine 2005; 84(1):1–11

44- Doğan Demir A. Çocukluk çağı Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında klinik ve epidomiyolojik özelliklerin belirlenmesi ve bu özelliklerle sık görülen mutasyonlar arasındaki ilişkilerin araştırılması. Çocuk Sağ. Ve Hast. Uzmanlık Tezi, Tez yöneticisi: Aydoğan G, Bakırköy İstanbul, 2007.

45- Yılmaz S. Ailesel Akdeniz ateşinde böbrek tutulumu İst. Tıp Fak. Dergisi. 2009; 72: 71–74

46- Samli H, Doğru Ö, Bukulmez A, Yuksel E, Ovali F, Solak M. Relationship of Tel Hashomer criteria and Mediterranean fever gene mutations in a cohort of a Turkish familial Mediterranean fever patients Saudi Med J 2006;27(12): 1822–1826

47- Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar I.Enfeksiyon Hastalıkları, Romatizmal Hastalıklar, Afetlerde Ezilme Yaralanmaları, Sempozyum Dizisi. 2007; 55: 43–54.

48- Fisher PW, Ho LT, Goldschmidt R, Semerdjian RJ, Rutecki GW. Familial Mediterranean fever, inflammation and nephrotic syndrome: fibrillary glomerulopathy and the M680I missense mutation. BMC Nephrology. 2003, 4(6): 1–7

49- Elshafey AE, Abdel Kader N, Barakat N, Azab A, Bastaki L, Al-Awadi S. Clinical and molekular genetic study of familial Mediterranean fever in a mixed Arab population. Internatıonal Journal of Academic Research. 2011; 3(3): 204–208

50- Gıaglıs S, Mımıdıs K, Papadopoulos V, Thomopoulos K, Sıdıropoulos P, Rafaıl S, Nıkolopoulou V, Fragoulı E, Kartalıs G, Tzıoufas A, Boumpas D, Rıtıs K. Increased frequency of mutations in the gene responsible for familial Mediterranean fever in a cohort of patients with ulcerative colitis: evidence for a potential disease-modifying effect? Digestive Diseases and Sciences, 2006, 51(4), 687–692

51- Touitou I.The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) Mutations. European Journal of Human Genetics 2001; 9: 473–483.

52-Milledge J, Shaw PJ, Mansour A, Williamson S, Bennetts B, Roscioli T, Curtin J, Christodoulou J. Allogeneic bone marrow transplantation: cure for familial Mediterranean fever. Blood 2002; 100(3):774–777

53-Manna R, Cerquaglia C, Curigliano V, Fonnesu C, Giovinale M, Verrecchia E, Montalto M, De Socio G, Soriano A, La Regina M, Gasbarrini G. Clinical features of familial Mediterranean fever: an İtalian overview. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009; 13(1): 51–53

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

55- Kavak US, Özen S. Ailesel Akdeniz Ateşi. Sted. 2003; 12(4): 137–140

56- Haghighat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean Fever Shiraz E. Medical Journal 2006; 7(2): 1–18

57- Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. Arthrıtıs & Rheumatısm 2001; 44(6); 1416–1419

58- Cattan D. MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean fever: proved and non-proved associations; putivate biological advantage. Current Drug Targets İnflammation&Allergy 2005; 4(1): 105–112

59- Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obsetetric history in patients with familial Mediterranean fever on long term colchicine therapy. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94(12): 1186–1191

60- Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; two hunred thirty-one, pregnancies in patients wiht familial Mediterranean fever. Am J Repred Immunol 1992; 28(3–4): 245–246

61- Ben-Chetrit E, Levy M Enigmas in familial Mediterranean fever (FMF). Clınıcal And Experımental Rheumatology 2001; 19(24): 1–5

62- Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, Danon Y, Lotan R, Ogur G, Sirin A, Schlezinger M, Halpern, GJ Schwabe A, Kastner D, Rotter JI, Fischel-Ghodsian N. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. Europen Journal of Human Genetics 1999; 7(3): 287–292

63- Livneh A, Shtrasburg S, Langevitz P. Regression of nephrotic syndrome in amyloidosis of familial mediterranean fever following colchicine treatment. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(10): 1713–1714

64- Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazıcı H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2002; 61(1): 79–81

65- Akkuş Ş, Çalışkan S, Kasapçopur Ö. Tubular functions in familial Mediterranean fever. Turkish J Pediatr. 2002; 44(4): 317–320

66- Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, Rabinovitz E, Livneh A. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 2005; 35(1): 57–64

67- Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. American Society of Hematology 2005; 74–81

68- Ünvar E. Çocuklarda periyodik ateş sendromları. Ankem 2010; 24(2): 164–167

69- Schwabe AD, Terasaki PI, Barnett EV, Terrıto MC, Klınenberg JR, Peters RS. Familial Mediterranean Fever-Recent advances in pathogenesis and management. West J Med 1977; 127: 15–23

70- Padeh S. Periodic fever syndromes. Pediatrıc Clinics of North America. 2005; 52 577–609

71- Çobankara V, Balkarlı A. Ailesel Akdeniz Ateşi. Pam. Tıp Derg. 2011; 4(2): 86–98

72- Percıval M. Antioxidants. Clınıcal Nutrıtıon Insıghts 1996; 31: 1–4

73- Gök V, Kayacıer A, Telli R. Hayvansal ve mikrobiyal kaynaklı doğal antioksidanlar. Gıda Teknolojileri Elektronik Derg. 2006; 2: 35–40

74- Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg. 1997; 3 (4): 92–95

75- Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi Düzce Tıp Fak. Derg. 2005; 3: 30–39

76- Koca N, Karadeniz F. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. Gıda Mühendisliği Dergisi. 2003; 16: 32–37

77- Taysi S, Demircan B, Akdeniz N, Atasoy M, Sari RA. Oxidant-antioxidant status in men with Behçet's disease. Clin Rheumatol 2007; 26(3): 418–422

78- Erdal N, Altunkaynak Y, Altunkaynak E, Öztürk M, Mutluay B, Köksal A, Baybaş S. Migrenli hastalarda oksidatif stresin göstergesi olarak lipid peroksidasyonunun incelenmesi. Düşünen Adam 2005; 18(3): 129–135

79- Berköz M, Yalın S, Güneş Güler V, Yalçın A. Akut lösemilerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitesi. Erciyes Tıp Derg. 2008; 30(3): 157–162

80- Yılmaz N, Eren E, Erel Ö. Actıvıty paraoxonase and arylesterase and ıts relatıonshıp to antıoxıdant profiles ın young basketball players and sedentary controls. Medicina Sportiva, 2007; 11(1): 20–26

81- Kılçıksız S, Demirel C. Oksidatif stres, radyasyona bağlı hasar ve radyokoruyucu olarak N-asetil-sistein'in potansiyel rolü. Türk Onkoloji Derg. 2008; 23(4): 200–207

82- Atlan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres Türk Biyokimya Dergisi. 2006; 31(2); 51–56

83- Uysal S, Akyol S, Hasgül R, Armutçu F, Yiğitoğlu M.R. Çok yönlü bir enzim: paraoksonaz. Yeni Tıp Derg. 2011; 28(3): 136–141

84- Memişoğulları R, Orhan N. Paraoksonaz ve kanser. Konuralp Tıp Dergisi 2010; 2(2): 22–26

85- Juretıc D, Motejlkova A, Kunovıc B, Rekıc B, Flegar-Mestrıc Z, Vujıc L, Mesıc R, Lukac-Bajalo J, Sımeon-Rudolf V. Paraoxonase/arylesterase in serum of patients with type II diabetes mellitus. Acta Pharm 2006; 56(1): 59–68

86- Browne RW, Koury ST, Marion S, Wilding G, Muti P, Trevisan M. Accuracy and biological variation of human serum paraoxonase 1 activity and polymorphism (Q192R) by kinetic enzyme assay. Clinical Chemistry 2007: 53(2): 310–317

87- Başkol G, Köse K. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. Erciyes Tıp Derg.2004; 26(2): 75–80

88- Türkoğlu S, Gülcü Bulmuş F, Parmaksız A, Özkan Y, Gürsu F. Metabolik sendromlu hastalarda paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktivite düzeyleri. Fırat Tıp Derg. 2008; 13(2): 110–115

89- Elkiran ET, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, Koca S. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. BMC Cancer 2007; 7(48): 1–8

90- Motti C, Dessi M, Gnasso A, Irace C, Indıgeno P, Angelucci CB, Bernardini S, Fucci G, Federici G, Cortese C. A multıplex PCR-based DNA assay for the detection of paraoxonase gene cluster polymorphism. Atherosclerosis 2001; 158(1): 35–40

91- Taşkıran P, Çam S.F, Şekuri C, Tüzün N, Alioğlu E, Altıntaş N, Berdeli A. Paraoksonaz geninde Leu-Met(55) ve Gin-Arg(192) polimorfizmleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki. Türk Kardiyol. Dern. Arş. 2009; 37(7):473–478

92- Juretic D, Tadijanovic M, Rekic B, Simeon-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed üremic patients: cohort study. Croat Med J 2001; 42(2): 146–150

93- Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, Roberts C, Durrington PN, Mackness MI. Paraoxonase status in coronary heart disease are activity and concentration more important than genotype?. Arterioscler Thromb Vasc. Biol. 2001; 21(9): 1451–1457

94- La Du BN, Adkıns S, Kuo CL, Lıpsıg D. Studıes on human serum paraoxonase/arylesterase. Chem.-Biol. Interactions 1993;87(1–3): 25–34

95- San Millán JL, Álvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M, Botella-Carretero JI, Escobar-Morreale HF. The PON1–108C/T polymorphism, and not the polycystic ovary syndrome, is an important determinant of reduced serum paraoxonase activity in premenopausal women. Human Reproduction 2006; 21(12): 3157–3161

96- Garin MC, James RW, Dussoix P, Blanché H, Passa P, Froguel P, Ruiz J. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. J. Clin. Invest. 1997; 99(1): 62–66

97- Öztürk H. Diabetes mellitusda paraoksonaz aktivitesi ve AOPP düzeyleri. Tıbbi Biyokimya Uzmanık Tezi, Tez Yöneticisi: Eren E, İstanbul, 2008

98- Sorenson RC, Prımo-Parmo SL, Kuo CL, Adkıns S, Lockrıdge O, La Du BN. Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995; 92(16): 7187–7191

99- Özdin M, Gürsu MF. Koroner kalp hastaları ile çeşitli risk faktörlerini taşıyan bireylerde paraoksonazl ve arilesteraz aktiviteleri ile fenotiplerinin arastırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, 2003

100- Gürsu M.F, Özdin M. Sigara içenlerde serum paraoksonazl aktiviteleri ile malondialdehit düzeylerinin arastırılması. Fırat Tıp Dergisi. 2002; 7: 732–737

101- Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. Am J Hum Genet 1983; 35(6): 1126–1138

102- Tunca M, Kirkali G, Soyturk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. Lancet 1999; 353(9162): 1415

103- Ozen S, Uckan D, Baskin E, Besbas N, Okur H, Saatci U, Bakkaloğlu A. Increased neutrophil apoptosis during attacks of familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2001; 19: 68–71

104- Nath KA, Fischereder M, Hostetter TH. The role of oxidants in progressive renal injury. Kidney Int Suppl. 1994; 45: 111–115

105- Sarkisian T, Emerit I, Arutyunyan R, Levy A, Cernjavski L, Filipe P. Familial Mediterranean fever: clastogenic plasma factors correlated with increased O2 production by neutrophils. Hum. Genet. 1997; 101 (2): 238–242

106- Şahin M, Uğuz AC, Demirkan H, Nazıroğlu M. Colchicine modulates oxidative stres in serum and leucocytes from remission patients with family Mediterranean fever through regulation of Ca relase and the antioxidant system. J Membr. Biol. 2011; 240(1): 55–62

107- Kurban S, Akpınar Z, Mehmetoğlu İ. Multiple skleroz hastalarında serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile oksidatif stresin araştırılması. Genel Tıp Dergisi 2010; 20(1): 13–17

108- Geldmacher von Mallinckrodt M, Diepen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. Am J Phys Anthropol 1983; 62(3): 235–241

109- Augustinsson KB, Barr M. Age varitation in plasma arylesterase activity in chidren. Clinica Chimica Acta. 1963; 8(4): 568–573

110- Augustinsson KB, Brody S. Plasma arylesterase activity in adults and newborn infants. Clinica Chimica Acta. 1962; 7(4): 560–565

111- Marchegiani F, Marra M, Spazzafumo L, James RW, Boemi M, Olivieri F, Cardelli M, Cavallone L, Bonfigli AR, Franceschi C. Paraoxonase activity and genotype predispose to successful aging. J.Gerontology A Biol. Med. 2006; 61(6): 541–546

112- Başkol G, Demir H, Başkol M, Kılıç E, Ateş F, Koçer D, Muhtaroğlu S. Assement of paraoxonase 1 activity and malondialdehyde levels in patients with rheumatoid arthritis. Clin. Biochem 2005; 38(10): 951–955

113- Soyoral UY, Aslan M, Emre H, Begenik H, Erdur FM, Turkel A, Selek Ş, Erkoç R. Serum paraoxonase activity and oxidative stres in patients with adult nephrotic syndrome. Atherosclerosis 2011; 218(1): 243–246

114- Bodolay E, Seres I, Szodoray P, Csipo I, Jakab Z, Vegh J, Szilagyi A, Szegedi G, Paragh G. Evaluation of paraoxonase activity in patients with mixed connective tissue disease. The Journal of Rheumatology 2008; 35(2): 237–243

115- Mahgoub M, Raslan H, Assal H, Gheita T, Fikry I, Abd El-Moniem M, Anwar M. Oxidant/antioxidant status in patients with Behçet disease. Macedonian Journal of Medical Sciences. 2010; 3(1): 37–42

116- Kıss E, Seres I, Tarr T, Kocsıs Z, Szegedı G, Paragh G. Reduced Paraoxonase1 activity ıs a risk for atherosclerosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Ann.N.Y. Acad.Sci. 2007; 1108(1): 83–91

117- Popa C, van Tits LJ, Barrera P, Lemmers HL, van den Hoogen FH, van Riel PL, Radstake TR, Netea MG, Roest M, Stalenhoef AF. Anti-inflammatory therapy with TNF-α inhibitors improves HDL cholesterol anti-oxidative capacity in rheumatoid arthritis patients. Ann. Rheum. Dis. 2009; 68(6): 868–872

118- Yıldırım K, Uzkeser H, Uyanık A, Karatay S, Kızıltunç A. FMF hastalarında eser element düzeyleri. EAJM 2011; 43(2): 79–82.

119- Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON_1 activitiy with aging. Experimental Gerontology. 2004; 39(1): 59–66

Ek 1-Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Sayın veli;

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı (FMF) başlıca Yahudi, Ermeni, Arap ve Türk kökenlilerde görülen kalıtsal geçişli bir hastalıktır. Hastalığın esas tanısı klinik bulgulara dayanır. Seröz zarların tutulumu ile karın, göğüs, eklem ağrıları ortaya çıkar. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında tipik atak ani başlayan ve hızla yükselen ateş ile karakterizedir. Atakların süre ve sıklığı kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte atak süresi 12 – 96 saat, sıklığı ise haftada bir ile yılda bir arasında değişebilmektedir.

Çalışma Doğuanadolu bölgesinde yaşayan ve pediatrik nefroloji kliniğimizde takipli olan Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı tanılı çocukları ve sağlık şikâyeti olmayan, normal fizik muayene bulgularına sahip sağlıklı çocukları kapsayacaktır. Çalışmaya alınacak çocuklarda serum Paraoksonaz/Arilesteraz adlı iki antioksidan enzim düzeyleri çalışılacak ve karşılaştırmaları yapılacaktır. Bu çalışmayı istediğiniz zaman reddedebilirsiniz. Çalışma başladıktan sonrada istediğiniz zaman çekilebilme hakkına sahip olduğunuzu bilmelisiniz. A veya B kutucuğuna (X) işareti koymanızı rica ediyoruz.

A) □Yukarıdaki metni okudum. Söz konusu anketin doldurulmasını hiçbir baskı altında kalmadan kabul ediyorum.

B) □Yukarıdaki metni okudum. Söz konusu anketin doldurulmasını kabul etmiyorum.

Velinin Adı Soyadı: Açıklamayı yapan araştırmacı:

Adresi/Telefonu: Dr. Sefer ÜSTEBAY

İmzası: İmzası:

Ek-2-Hasta Takip Formu

1) Olgu no:

2) Çalışmaya alınma tarihi:

3) Başvuru ayı :

4) Adı -Soyad:

5) Cinsiyet:

6) Yaş:

7) Baba adı ve soyadı:

8) Tel:

9) Boy :

10) Kilo :

11) Baş çevresi

12) Rölatif tartı:

13) Ailedeki fert sayısı:

14) Ailenizde ya da akrabalarınızda Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı (FMF) tanılı kimse var mı?

a) hayır b) evet

15) Baba eğitim düzeyi:

a)okur yazar değil b)okur yazar c)ilk-orta öğretim d)üniversite

Anne eğitim düzeyi:

a)okur yazar değil b)okur yazar c)ilk-orta öğretim d)üniversite

16) Çocuğunuzun sürekli kullandığı ilaç var mı?: (lütfen ilacın adını,dozunu ve kullanım süresini yazınız) .....

17) Çocuğunuza tanı konmuş herhangi bir kronik (süreğen) hastalığı var mı?

a) hayır b) evet

18) Kardeş

	Yaşı	cinsiyeti	sağlık durumu	kronik hastalık
1)				
2)				
3)				
4)				
5)				

21) Çocuğunuzda tekrarlayan sebebi bilinmeyen ateş şikayeti oldu mu?

a) hayır b) evet

22) Ateşi olduysa kaç saat sürdü?

a) 12 saatten az b) 12- 24 saat c) 24 - 48 saat

d) 48 – 72 saat e) 72 – 96 saat f) 96 saat üzeri

23) Ateşinin sıklığı :

a) haftada .....defa b) ayda.....defa c)yılda..... defa

24) Çocuğunuzda tekrarlayan karın ağrısı nöbetleri oluyor mu ?

a) hayır b) evet

25) Karın ağrısı olduysa kaç saat sürdü ?

a) 12 saatten az b) 12- 24 saat c) 24 - 48 saat

d) 48 – 72 saat e) 72 – 96 saat f) 96 saat üzeri

26) Karın ağrısı sıklığı:

a) haftada .....defa b) ayda.....defa c)yılda..... defa

27) Çocuğunuzda tekrarlayan sebebi bilinmeyen eklem ağrısı-şişliği oldu mu ?

a) hayır b) evet

28) Eklem ağrısı-şişliği olduysa kaç saat sürdü ?

a) 12 saatten az b)12-24 c) 24-48 saat

d) 48-72 saat e) 72-96 saat f) 96 saat üzeri

29) Eklem ağrısı-şişliği sıklığı :

a) haftada .....defa b) ayda.....defa c) yılda.....defa

Ek-3-Fizik Muayene Formu:

Baş-Boyun:

Solunum Sistemi:

Kardiovasküler sistem:

Gasrointestinal Sistem:

Genitoüriner Sistem:

Nöromüsküler Sistem:

Extremite Muayenesi:

Laboratuar bulguları:

Paraoksonaz düzeyi (PON):

Arilesteraz düzeyi (ARE):

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DOĞU ANADOLU BÖLGESİNDE YAŞAYAN FMF TANILI ÇOCUKLARDA PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sefer ÜSTEBAY'ın

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 02.05.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 15.12.2011
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 15.12.2011
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Celalettin KOŞAN
Jüri üyesi : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP
Jüri üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK
Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüseyin TAN
Jüri üyesi : Doç. Dr. Celalettin KOŞAN

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı Başkanı

Aralık-2011
ERZURUM