T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SUBKLİNİK İNFLAMASYONUN GÖSTERGESİ OLARAK SERUM GALECTİN-3 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Oğuzhan LAÇİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Akın ERDAL

ERZURUM-2022

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 16.03.2021 tarihli yazısı ile "Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Subklinik İnflamasyonun Göstergesi Olarak Serum Galectin-3 Düzeyinin Değerlendirilmesi " konulu tez çalışmasının Araştırma Görevlisi Dr. Oğuzhan Laçin tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş, 15.04.2021 tarih ve 03 sayılı oturumun 55 no'lu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Araştırma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından 9449 Proje ID ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **ix**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3. Epidemiyoloji 4
2.1.4. Genetik 4
2.1.5. Etiyopatogenez 6
2.1.6. Klinik Özellikler 9
2.1.6.1. Ateş 10
2.1.6.2. Gastrointestinal Sistem Semptomları 10
2.1.6.3. Plörit 11
2.1.6.4. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu 11
2.1.6.5. Perikardit 13
2.1.6.6. Cilt Lezyonları 13
2.1.6.7. Diğer Klinik Bulgular 14
2.1.6.8. Amiloidoz 14
2.1.7. Tanı 15
2.1.8. Labaratuar Bulguları 17
2.1.9. Tedavi 18
2.1.10. FMF yönetimi için EULAR tavsiyeleri 19
2.1.11. Subklinik İnflamasyon 21
2.2. Akut Faz Proteinleri 22

2.3. Galectin-3 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. Araştırmanın Tasarımı 26
3.2. Araştırmanın Hipotezleri 26
3.3. Çalışma Grubunun Seçimi 27
3.4. Araştırmanın Protokolü 28
3.5. Veri Toplama Gereçleri 28
3.5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 28
3.5.2. FMF Yaşam Kalitesi Ölçeği 29
3.6. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 29
3.7. Kan Örneklerinin Alınması 29
3.7.1. Galectin-3 Protein Seviyelerinin Ölçümü 29
3.8. Serum Amiloid A Protein Seviyelerinin Ölçümü 30
3.9. İstatistiksel Analiz 31
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 60
KAYNAKLAR 61
EKLER 68
EK-1. Etik Kurul Formu 68
EK-2. Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 70
EK-3. SosyodemografiK ve Klinik Veri Formu 74
EK 4. FMF Yaşam Kalitesi Ölçeği 77

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. FMF'nin Genetik Taraması için Önerilen Ondört Dizi Varyantı..... 6
Tablo 2. Livneh Kriterleri..... 16
Tablo 3. Tel-Hashomer Kriterleri..... 17
Tablo 4. FMF yönetimi için EULAR önerileri..... 20
Tablo 5. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri..... 27
Tablo 6 FMF ve Kontrol grupları demografik özellikleri 34
Tablo 7. FMF Grubu hastalık özellikleri-1..... 37
Tablo 8. FMF Grubu hastalık özellikleri-2..... 37
Tablo 9. FMF Grubu genetik özellikleri..... 38
Tablo 10. FMF ve Kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda SAA ve Galectin-3 parametreleri arasındaki korelasyon analizi..... 39
Tablo 11. FMF ve Kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda SAA ve Galectin-3 parametreleri ile yaş ve BMI arasındaki korelasyon analizi ... 41
Tablo 12. FMF ve Kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda cinsiyet durumuna göre SAA ve Galectin-3 değerleri karşılaştırılması..... 42
Tablo 13. FMF ve Kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda sigara içme durumuna göre SAA ve Galectin-3 değerleri karşılaştırılması..... 43
Tablo 14. FMF ve Kontrol grupları arasında WBC, HGB, PLT, CRP, Sedimantasyon, SAA, Galectin-3 ve FMF YKÖ değerleri karşılaştırılması 44
Tablo 15. FMF grubunda SAA ve Galectin-3 parametreleri ile hastalığın başlangıç yaşı, teşhis yaşı, tedavisiz geçen süre, hastalık süresi, hastane yatış sayısı, atak sayısı(1 yıl içinde) ve remisyon süresi arasındaki korelasyon analizi..... 45
Tablo 16. FMF grubunda FMF aile öyküsü ve kullandığı kolşisin dozuna göre SAA ve Galectin-3 değerleri karşılaştırılması 46
Tablo 17. FMF grubunda M694V mutasyonu durumuna göre SAA ve Galectin-3 değerleri karşılaştırılması..... 46
Tablo 18. FMF ve Kontrol gruplarının NLR, P/L, MPV, RDW, değerlerinin karşılaştırılması 47

Tablo 19. FMF ve Kontrol gruplarında SAA ve Galectin-3 parametreleri ile NLR, P/L, MPV, RDW, CRP, Sedimentasyon ve Fibrinojen arasındaki korelasyon analizi..... 48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pyrinin Fonksiyonel parçlarının şematizasyonu. 7
Şekil 2. FMF Grubunun yaş histogram grafiği 35
Şekil 3. Kontrol Grubunun yaş histogram grafiği 35
Şekil 4. FMF Grubunun BMI histogram grafiği 36
Şekil 5. Kontrol Grubunun BMI histogram grafiği 36
Şekil 6. FMF Grubu SAA ve Galectin-3 nokta saçılım grafiği 40
Şekil 7. Kontrol Grubu SAA ve Galectin-3 nokta saçılım grafiği 40
Şekil 8. Tüm Grupların SAA ve Galectin-3 nokta saçılım grafiği 41

KISALTMALAR DİZİNİ

AFR : Akut Faz Reaktanı

ASC : Apoptozla İlişkili Benek Benzeri Protein

C1 : Kompleman 1

CRD : Karbonhidrat Tanıma Alanı

CRP : C Reaktif Protein

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

EPE : Erizipel Benzeri Eritem

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EULAR : Avrupa Romatoloji Dernekleri İttifakı

FMF : Ailesel Akdeniz Ateşi

GFR : Glomeruler Filtrasyon Hızı

GTPaz : Guanozin Trifosfata Bağlanan Ve Onu Guanozin Difosfata Hidrolize Eden Geniş Bir Hidrolaz Enzim Ailesi

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HLA-B27 : İnsan Lökosit Antijen-B27

HSP : Henoch-Schonlein Purpurası

IL-1β : Interlökin-1β

İFN : İnterferon

JİA : Juvenil Romatoid Artrit

MEFV : MEditerrinean FeVer

MÖ : Milattan Önce

MPV : Ortalama Trombosit Hacmi

MS : Multiple Skleroz

NALP3 : NLRP3 Geni Tarafından Kodlanan Bir Protein

NET : Nötrofik ekstraselüler Tuzaklar

NET : Nötrofil ekstraselüler tuzak

NF-κβ : Nükleer Faktör -κβ

NLR : Nötrofil/lenfosit Oranı

NSAİ : Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç

PLR : Platalet/lenfosit Oranı

PMN : Polimorfnükleer Lökosit

PRR : Patern Tanıma Reseptörü

PTSPIP1 : Prolin-serin-treonin fosfataz etkileşen protein 1

RDW : Eritrosit Dağılım Hacmi

RNA : Ribonükleik Asit

SAA : Serum Amiloid A

SpA : Spondiloartrit

T6SS : Tip 6 Sekresyon Sistemi

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

UFMS : Uzamış Febril Myalji

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimime katkıda bulunan ve aynı zamanda tez çalışmamın her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, hep yanımda olan tez hocam Prof. Dr. Akın ERDAL başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU, Prof. Dr. Hülya UZKESER, Doç. Dr. Ayhan KUL, Doç. Dr. Fatih BAYGUTALP'e, tezimin şekillenmesinde ve laboratuvar aşamalarındaki tüm işlemlerde destekleriyle, ilgileriyle her zaman yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ekibine;

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan diğer bölümlerdeki hocalarıma;

Asistanlığım boyunca çok şey öğrendiğim, minnetle anacağım kıdemlilerim ve birlikte çalışmaktan ve tanışmış olmaktan mutluluk duyduğum diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Birlikte uyum içerisinde çalıştığımız tüm fizyoterapist, fizik tedavi teknikeri, hemşire, sekreter ve personele;

Her zaman yanımda olan desteklerini hiçbir zaman eksik hissetmediğim sevgili annem Hülya LAÇİN, sevgili babam Ömer LAÇİN, sevgili kardeşim Gökhan LAÇİN ve ailemizin en küçüğü canım kardeşim Rümeysa Betül LAÇİN'e

Tanıştığım andan itibaren hayatıma değer katan, koşulsuz şartsız en zor anlarımda yanımda olan, sevgisini, ilgisini, desteğini sonuna kadar hissettiren hayat arkadaşım sevgili Tuğba KOCA LAÇİN'e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Oğuzhan LAÇİN

ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Subklinik İnflamasyonun Göstergesi Olarak Serum Galectin-3 Düzeyinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, FMF tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerde serum galectin-3 ve SAA düzeylerinin karşılaştırılması ve galectin-3'ün subklinik inflamasyonun belirteci olabileceğinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya 77 FMF hastası ve 77 sağlıklı gönüllü alındı. Katılımcılara sosyodemografik ve klinik veri formu, FMF- YK ölçeği uygulandı. Tüm katılımcılardan periferik kan numuneleri alınarak başta SAA ve galectin-3 düzeyleri olmak üzere diğer inflamatuar belirteçler incelendi. Sonuçlar ve diğer klinik veriler analiz edildi.

Bulgular: FMF tanılı hastaların serum galectin-3 düzeyi 47,468±68,625 iken; sağlıklı kontrollerin galectin-3 düzeyi 33,775±64,34 olarak hesaplandı. Çalışmamız sonuçlarına göre; FMF hastalarının serum galectin-3 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$). FMF hastalarında ataklar arası dönemde subklinik inflamasyonun en iyi göstergesi olarak bilinen SAA protein düzeyi ile serum galectin-3 düzeyleri arasında çok iyi derecede pozitif yönlü korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızın bulguları; FMF tanılı hastalarda galectin-3'ün SAA ile ilişkili olabileceğini, artan serum galectin-3 seviyelerinin subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Araştırmamız sonuçlarından yola çıkılarak galectin-3'ün FMF'de amiloidoz gelişimi ile bağlantısı olabileceği düşünülebilir. Sonuçlarımızın daha geniş katılımcıların sağlandığı çalışmalarla doğrulanması halinde galectin-3'ün FMF tanılı hastalarda subklinik inflamasyonun ve amiloidoz gelişiminin tespitinde rutin olarak kullanılabilmesi; bu anlamda FMF'de erken müdahaleler ve tedavi edici yaklaşımlar açısından yeni stratejiler geliştirilebilmesi sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: ailesel akdeniz ateşi, FMF, galectin-3, subklinik inflamasyon, serum amiloid A, SAA.

ABSTRACT

Assessment of Serum Galectin-3 Level as an Indicator of Subclinical Inflammation in Patients with Familial Mediterranean Fever

Objective: This study aims to compare serum galectin-3 and SAA levels in patients with FMF and healthy controls and to investigate whether galectin-3 may be a marker of subclinical inflammation.

Method: Our study included 77 FMF patients and 77 healthy volunteers. The participants applied the demographic and clinical data forms and the FMF-QoL scale. Peripheral blood samples were taken from all participants, and SAA and galectin-3 levels were examined. Results and other clinical data were analyzed.

Results: The serum galectin-3 level of patients with FMF was 47,468±68,625; The galectin-3 level of healthy controls was calculated as 33.775±64.34. According to the results of our study, Serum galectin-3 levels in FMF patients were significantly higher than in healthy individuals ($p<0.001$). A strong positive correlation was found between serum galectin-3 levels and SAA protein level, the best indicator of subclinical inflammation in the period between attacks in FMF patients.

Conclusion: Our findings show that galectin-3 may be associated with SAA in patients with FMF and that increased serum galectin-3 levels can evaluate as an indicator of subclinical inflammation. Based on our research results, we think galectin-3 may be associated with the development of amyloidosis in FMF. We believe that if more extensive participatory studies confirm our results, galectin-3 can be used routinely in detecting subclinical inflammation and amyloidosis development in patients with FMF. Thus, it can be ensured that new strategies can develop regarding early interventions and therapeutic approaches in FMF.

Keywords: familial mediterranean fever, FMF, galectin-3, subclinical inflammation, serum amyloid A, SAA.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), MEFV (Medierranean Fever) genindeki mutasyonlarla ilişkili genetik otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş, seröz membranların inflamasyonuyla oluşan karın ağrısı, göğüs ağrısı, artritin eşlik ettiği, ülkemizde yaklaşık %0.1 sıklıkta görülen, otoinflamatuar bir hastalıktır(1,2). Ataklar halinde seyreden bu hastalık genelde çocukluk çağında başlar(3). Ataklar genellikle 12-72 saat kadar sürerek kendiliğinden azalır ve geçer. Çoğu hastada ataklar arasında semptom gözlenmez(4). FMF hastalığında tanı; klinik bulgular, aile öyküsü, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisin tedavisine yanıt ile konulabilir. Bu amaçla Tel-Hashomer ve Livneh ve arkadaşlarının önerdiği Sheba Medical Center FMF tanı kriterleri kullanılmaktadır(5). FMF'de inflamatuar yanıtın nasıl oluştuğu net olarak bilinmemektedir fakat FMF patogenezine dair hipotezlerden en çok kabul göreni MEFV geni mutasyonu ile MEFV geninin kodladığı Pyrin/Marenostrin proteininin inflamasyonu baskılamasında aksama olmasıdır(6).

FMF hastalarının yaklaşık %30'unda ataksız dönemde kronik subklinik inflamasyon görülmektedir(1). Bu inflamasyon sonucunda; anemi, kemik yoğunluğunda azalma, yaşam kalitesinde bozulma, depresyon, ateroskleroz ve AA amiloidoz gibi ciddi klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda subklinik inflamasyonu gösteren en güçlü biyobelirtecin serum amiloid A proteini (SAA) olduğu tespit edilmiştir(7,8).

Galectinler; karbohidratlara spesifik olarak bağlanabilen, enzimatik olmayan, hücre tanınması, büyümesi, farklılaşması, haberleşmesi ve anjiogenez gibi birçok biyolojik süreçte yer alan küçük molekül ağırlıklı proteinlerdir(9). Galectin-3; çekirdekte, sitoplazmada, hücre yüzeyinde ve hücre dışı matrikste çokça bulunan β-galaktozid bağlayıcı lektin ailesindendir. Galectin-3 son yıllarda özellikle inflamatuar hastalıklarda sıklıkla çalışılan bir belirteçtir(10). Bugüne kadar galectin-3 düzeyi; romatoid artrit, behçet hastalığı, ankilozan spondilit gibi birçok hastalıkta değerlendirilmiş ve hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur(11–13).

Tarafımızca yapılan literatür taramasında; bugüne kadar FMF'de subklinik inflamasyon ile galectin-3 düzeyi ilişkisine dair herhangi bir çalışma tespit edilmemiş olup; FMF'da galectin-3 düzeyine bakılan bir çalışma vardır ve bu çalışmada galectin-3 seviyeleri ile proteinüri arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunmuştur. Söz konusu çalışmada galectin-3, FMF hastalarında SAA gibi subklinik inflamasyonun güçlü bir belirteci ile karşılaştırılmamış ve subklinik inflamasyon ile ilişkisine dair değerlendirilme yapılmamıştır.

Yapacağımız bu çalışmada FMF hastalarında inflamatuar bir belirteç olarak galectin-3 düzeylerini incelemeyi, FMF'de ataksız dönemlerde dahi olan ve ciddi klinik sonuçlara yol açan halihazırda subklinik inflamasyonun güçlü bir göstergesi olan SAA protein düzeyleri ile galectin-3 düzeyleri arasındaki muhtemel pozitif ilişkiyi ortaya çıkarabilmeyi ve böylece galectin-3 düzeylerinin subklinik inflamasyon ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlıyoruz. Ayrıca galectin-3 ve SAA protein düzeylerinin FMF hastalarındaki yaşam kalitesi, atak sayısı, hastalığın başlangıç yaşı, tedavi dozu gibi klinik değişkenler ve gen mutasyon analiz sonuçları, hemogram, CRP, sedimantasyon (ESH), fibrinojen, proteinüri gibi labaratuvar belirteçleri ile olası ilişkilerinin saptanmasını ikincil olarak hedefliyoruz. Böylece FMF hastalarında galectin-3 düzeyinin kronik subklinik inflamasyonu tespit etmede bir biyomarker olarak kullanılabileceğini ve hastalarımızın takip ve tedavisinde belirleyici olabileceğini umut ediyoruz.

Varsayımımıza göre; FMF tanılı remisyon dönemindeki hastalarda serum galectin-3 düzeylerinin kontrol grubundakilere göre artmış olabileceği ve SAA protein düzeylerinin galectin-3 düzeyleri ile korele biçimde kontrol grubundakilere göre artmış olabileceğini; olması muhtemel bu değişikliklerin ise FMF hastalarında klinik değişkenler, ilgili laboratuvar sonuçları, gen mutasyon analiz sonuçları ile ilişkilendirilebileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal otoinflamatuar bir hastalıktır(14). Ağırlıklı olarak Sefarad Yahudileri, Türkler, Araplar ve Ermeniler dahil olmak üzere Akdeniz havzasını çevreleyen popülasyonları etkiler(3). Tekrarlayan ataklar halinde seyreden bu hastalık genelde çocukluk çağlarında başlar. Çoğunlukla ataklar 1-4 gün devam eder ve ataklar arasındaki dönemde semptom gözlenmez(3,4).

2.1.2. Tarihçe

Hastalık ilk olarak 1908 yılında T.C Janeway ve H.O Mosenthal tarafından süt çocukluğu çağından itibaren ortalama ayda bir defa tekrarlayan karın ve göğüs ağrısı ile birlikte ateş şikayeti olan 16 yaşındaki genç Yahudi bir kız çocuğun teşhisi ile tanımlanmıştır(15,16). FMF klinik olarak tipik olmasına ve binlerce yıldır Akdeniz havzası insanlarında görülmesine rağmen 1945 yılına kadar net bir şekilde tanımlanamamıştır. 1945 yılında Shepard Siegal, kendisinde ve New York'ta yaşayan 10 Askenazi Yahudisi'nde benzer klinik bulguların olduğunu tespit etmiş ve hastalığı 'Benign Paraksismal Peritonit' olarak adlandırmıştır. 1952'de Fransız Mamou ve Cattan tarafından hastalığın ailesel olduğu ve ölümcül renal hasara neden olabilen AA tipi (sekonder tip) amiloidoz ile ilişkisi tespit edilmiştir(17). 1958 yılında Heller ve Sohar tarafından bu hastalık için 'Ailevi Akdeniz Ateşi' tanımı kullanılmıştır ve aynı yazarlar 1961 yılında bu hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir(18). 1972 yılında Goldfinger FMF'de kolşisin tedavisinin faydalığı olduğunu ortaya koymuştur(19). 1992'de ABD sağlık Enstitüsü'nde FMF hastalığına sebep olan genin 16. kromozomda lokalize olduğu saptanmıştır(20). 1997 yılında iki farklı konsorsiyum FMF'den sorumlu olan geni ve kodladığı proteini eş zamanlı ve birbirinden bağımsız olarak izole etmiştir (21,22). Gene MEFV adı verilmiştir. Amerika ve İsrail konsorsiyumu bu gen tarafından kodlanan proteine 'Pyrin' adını verirken Fransız

grubu ‘Marenostrin’ adını vermiştir. Türkiye’den bildirilen ilk vaka 1946 tarihinde Dr.Abreva Marmaral tarafından “Garip Bir Karın Sendromu” başlığı ile yayınlanmıştır (17).

2.1.3. Epidemiyoloji

FMF, tüm monogenik otoinflamatuar hastalıkların en yaygın olanıdır. Ağırlıklı olarak Sefarad Yahudileri, Türkler, Araplar ve Ermeniler dahil olmak üzere Akdeniz havzasını çevreleyen popülasyonları etkiler(3). Her popülasyon için çok fazla epidemiyolojik veri mevcut değildir, fakat Türkiye’den bildirilen birkaç adet çalışma vardır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada FMF’nin genel prevalansı 1:1000 olarak bildirilmiştir. Hastalığın ülkemiz Akdeniz, İç Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgeleri’nde daha sık görüldüğü tespit edilmiş olup yapılan ebeveyn köken haritalamasında ağırlıklı olarak İç ve Doğu Anadolu ile Karadeniz bölgesinde daha az olarak Akdeniz bölgesinde oldukları tespit edilmiştir(17,23). Balkanlar’a yakın olan kuzeybatı Türkiye’de ise 6:10.000 gibi oldukça düşük oranda yaygınlık gösterdiği tespit edilmiştir(24). FMF vakalarında görülen bu çarpıcı farklılıklar, Türkiye gibi risk altında olduğu bilinen bir coğrafyada bile vakaların homojen bir şekilde dağılmadığını göstermekte ve bu farklılıklar genetik heterojeniteye bağlanmaktadır. Vakalardaki heterojenite durumu benzer şekilde İtalya’da da gösterilmiştir. FMF vakalarının İtalya güneyinde daha yaygınken kuzey kesiminde daha az yaygın olduğu tespit edilmiştir. Bu durum bölgedeki MÖ sekizinci yüzyıldan altıncı yüzyıla kadar Yunanlılar, Yahudi diasporası, Türkler, Araplar tarafından yapılan tarihsel kolonizasyonla açıklanmaktadır(23).

FMF hastalarında erkek ve kadın vakalar arası yaygınlıkta önemli bir farklılık yoktur. Türkiye’de yapılmış bir çalışmada erkek/kadın görülme oranı 1,2/1 şeklinde saptanmıştır(2).

2.1.4. Genetik

MEFV geni 1997 yılında iki farklı konsorsiyum tarafından eş zamanlı olarak tespit edilip tanımlanmıştır. Bu tespit sonrası, FMF’nin moleküler ve genetik temeli

üzerine ileri birçok çalışma yapılıp aydınlatılmaya çalışılmıştır. MEFV geni 16. Kromozomun (16p 13.1) kısa kolunda yer alır ve 10 ekzondan oluşur. MEFV genini kodlayan 781 amino asitli proteine, Uluslararası FMF konsorsiyumu pyrin, Fransız FMF konsorsiyumu marenostrin adını vermiştir(21,22). MEFV gen bölgesinde bildirilen 310'dan fazla sekans varyasyonu vardır, ancak bu varyasyonların tamamı hastalık ile ilişkili değildir. FMF ile ilişkili yanlış anlamlı mutasyonların çoğunun 2, 3, 5 ve 10. eksonda olduğu bulunmuştur. En çok tespit edilenleri ekson 10'da M694V, M680I, M694I, V726A ve ekson 2'de E148Q mutasyonlarıdır(25).

Akdeniz bölgesi'nde görülen en yaygın mutasyon M694V varyantıdır. M694V homozigot olan hastalarda klinik belirtiler daha erken başlayabilir, artrit, amiloidoz gelişimi daha olasıdır ve tedavi için yüksek dozda kolşisin gereksinimi vardır. M680I daha sık Türk ve Ermenilerde, V726A Aşkenaz Yahudilerinde ve M694I Araplarda daha yaygındır. Ayrıca E148Q'nun, genel popülasyonda FMF'nin nadir olduğu bazı bölgelerde en yaygın varyant olduğu tespit edilmiştir(25,26). E148Q'nun patojenik etkisi kesin olarak değerlendirilememiş olup homozigot olan hastalarda hafif bir FMF fenotipi olduğu bildirilmiştir(23).

FMF gen varyantlarının klinik yorumlanması için, bir komite tarafından kılavuz geliştirilmiştir. Gen varyantları a: açıkça patojen varyantlar (örn: M694V), b: belirsiz öneme sahip varyantlar (örn: tartışmalı mutasyon E148Q ve bilinmeyen varyant L384P), c: genetik neden olmayan varyantlar rapor edilemez (örn: R202Q) olarak değerlendirilmiştir. FMF hastalarında 9'u patolojik, 5'i bilinmeyen 14 varyantın rutin olarak bakılması kararına varılmıştır(23).

Tablo 1. FMF'nin Genetik Taraması için Önerilen Ondört Dizi Varyantı(23)

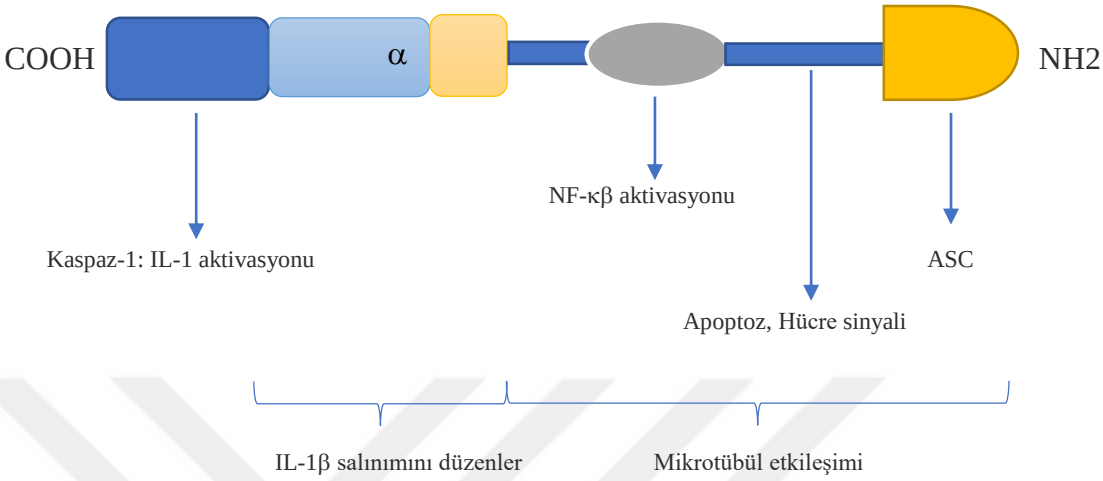
	Patojenik Varyantlar	Bilinmeyen Önemi Olan Varyantlar
Ekzon 10	M694V	K695R
	V726A	
	M680I	
	M694I	
	R761H	
	A744S	
	I692del	
Ekson 2	E167D	E148Q
	T267I	
Ekson 3		P369S
Ekson 5		F479L
Ekson 9		I591T

2.1.5. Etiyopatogenez

Herediter periyodik ateş sendromları arasında ilk tanımlanan ve en sık görüleni FMF'dir(23). Uzun süredir dünya üzerinde var olan ve bazı bölgelerde oldukça sık görülen bu hastalığın etiyopatogenezi, günümüzde oldukça çalışma yapılmasına rağmen hala tam olarak aydınlatılamamıştır. FMF hastalığının çoğunlukla otozomal resesif olarak kalıtıldığı bilinmektedir. 1997 tarihinde MEFV geninin keşfedilmesi ile, hastalığın etyopatogenezi ve genetiği hakkında gelişmeler olmuş ve moleküler biyoloji, immünoloji alanındaki ilerleme sayesinde bu otoinflamatuar hastalığın patogenezinin tahmin edilenden daha komplike olduğu görülmüştür.

FMF hastalığının patogenezinde; nötrofil, eozinofil, monositik ve dentritik hücrelerde, fibroblastlarda eksprese edilen 781 amino asitten oluşan pyrin/marenostrin proteinini kodlayan 16. Kromozomdaki MEFV geninin mutasyonları rol oynamaktadır(21,22). Doğuştan gelen bağışıklık sisteminde pyrin proteininin önemli bir rolü mevcuttur. Pyrin ASC ve kaspaz-1 ve diğer bazı inflamatuar belirteçlerle etkileşime girerek IL-1β üretimini düzenler ve NF-κβ aktivasyonunu inhibe eder. FMF

hastalarında pyrin protein mutasyonu, kontrolsüz bir şekilde IL-1 salgılanmasına ve lökosit apopitozunun kontrolünün bozulmasına sebep olur (Şekil 1).



Şekil 1. Pyrinin Fonksiyonel parçlarının şematizasyonu(27).

Bu zamana kadar FMF hastalığının gelişiminde MEFV geninde ve pyrin proteinindeki fonksiyon kaybının mı yoksa fonksiyon kazancının mı etkili olduğu konusunda tartışmalı görüşler ortaya atılmıştır. Fonksiyon kaybını destekleyen bazı çalışmalar pyrin yıkımının bir nedeni olarak kaspaz-1 aktivasyonu ve IL-1β salınım artışını göstermiştir. Yine fonksiyon kaybı modelini destekleyen başka bir çalışmada MEFV geninden yoksun farelerde inflamatuar uyaranlara cevap olarak makrofajlardan IL-1β salınımının arttığı gösterilmiştir.

Diğer taraftan fonksiyon kazanımına yönelik olarak FMF hastalığı olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre pyrin ekspresyonunda önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca pyrinin ASC ve PTSPIP1 ile etkileşerek bir kompleks oluşturduğu ve bu kompleksin doğrudan kaspaz-1'i aktive ederek IL-1β salgılanmasına yol açtığı gösterilmiştir. Elde edilen bu veriler doğrultusunda FMF hastalığının pyrin proteininin inflamatuar patolojisi olduğu öne sürülmüştür(28).

Diğer taraftan yapılan son çalışmalarda pryinin bir patern tanıma reseptörü (PRR) olduğu gösterilmiş ve elde edilen verilerle bazı patolojik mikroorganizmalara yanıt olarak inflamazom oluşturduğu düşünülmüştür. Franciella tularensis ile enfekte

insan monositlerinin IL-1β salgıladığı ve bunun pyrin ile etkileşime giren RNA ile azaltılabileceği tespit edilmiştir. Bakteri toksinlerinin konak hücrelerde bir takım değişikliklere neden olarak pyrin aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Bu mekanizma ile bakteri virülansı kolaylaşmakta olup konak hücre iskeletinin bütünlüğünün sağlanması bozulmaktadır. Buradaki pyrin inflamazomun diğer inflamazomlardan olan farkı; spesifik bir bakteri ürünü olmayıp, bakterinin virülans aktivitesini algılamasıdır(29).

Clostridium difficile'nin iki ana virülans faktörü 'TcdA ve TcdB', proteinin GTPaz I bölgesindeki bir tronin kalıntısını monogliselliyerek Rho GTPaz'ları etkisiz hale getirebilir. Ayrıca TcdB'nin kaspaz-1 aktivasyonu ve IL-1β salınımını artırabileceği gösterilmiştir. Burkholderia cenocepacia'nın tip 6 sekresyon sistemi(T6SS) ve Clostridium botulinum'un C3 toksininin RHO'yu etkisiz hale getirerek inflamasyonu tetiklediği tespit edilmiştir. Bu örnekler gibi RHO'yu etkileyen bakteriyel toksinlerin kaspaz-1 aktivasyonunu ve IL-1β üretimini tetikleyerek inflamasyonu artırdıkları gösterilmiştir. Elde edilen bu veriler FMF patogenezinde 'fonksiyon kazanımı' modelini desteklemektedir(30).

Hücresel düzeyde bakıldığında, FMF atakları sırasında PMN nötrofillerin inflamasyon olan bölgeye göç ettiği bilinmektedir(31). M694V pozitif FMF hastalarında Gohar ve ark. in vitro alınan, stimüle edilmemiş nötrofillerin, sağlıklı kontrollerden alınan nötrofillere oranla daha çok S100A12, IL-18 ve kaspaz-1 salgıladıklarını göstermişlerdir(28). Farklı bir çalışmada, FMF hastalarının atak sırasında alınan kan örneklerinde PMN'lerin atak sırasında IL-1β ile çevrelenmiş Nötrofil ekstraselüler tuzakların (NET)'leri serbest bıraktığı gözlenmiş; FMF atağının, aktif IL-1β içeren NET salınımı ile karakterize olduğu gösterilmiştir. Bu NET yapılarının FMF ataklarının başında gözlenip atak sonuna doğru giderek azaldığı gösterilmiştir. Yine bu NET yapılarının FMF atağı sırasında bir negatif feedback mekanizması ile kendi kendilerini sınırladıkları da tespit edilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda alınan PMN'lerin, sağlıklı kontrollerden alınan PMN'lere göre NET salınımını tetikleyen inflamatuar uyaranlara dirençli olduğu gösterilmiştir. Remisyon döneminde PMN'lerde daha düşük bazal otofaji seviyesi tanımlanırken, otofajinin

indüklenmesiyle NET salınımının arttığı gözlemlenmiştir ve otofajinin NET salgılanmasının düzenlenmesinde rol oynadığı tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak PMN'lerin otofaji düzeylerinin düşük olmasının, NET salınımını azaltarak FMF ataklarına karşı koruyucu olabileceği düşünülmüştür(31).

Manukyan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada; remisyon sırasında FMF hastalarından alınan nötrofillerin apoptotik oranın sağlıklı kontrollere kıyasla önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. FMF hastalarında gözlenen artmış nötrofil apoptozunun, inflamasyonun çözülmesi ve doku hasarının önlenmesinde önemli olabileceği düşünülmüştür. Bu mekanizmanın FMF ataklarının kendi kendini sınırlamasının farklı bir açıklaması olabileceği düşünülmüştür(28).

Günümüze kadar yapılan birçok çalışma sayesinde FMF hastalığının genetiği, moleküler biyolojisi hakkında önemli derecede bilgilere sahip olsak da inflamatuar atakların doğası ve fenotipik değişkenlik gibi hala kesin olarak çözülememiş sorular mevcuttur.

2.1.6. Klinik Özellikler

FMF, genellikle ataklar halinde seyreden tekrarlayan ateşe eşlik eden karın ağrısı, göğüs ağrısı gibi serozal inflamasyonun gözlendiği, artrit gibi kas iskelet bulgusu ve erizipel benzeri cilt bulgularının eşlik ettiği otoinflamatuar bir hastalıktır. Klinik belirtiler hastaların yaklaşık %90'ında 20 yaşından önce başlamaktadır(3). Nadiren de olsa ileri yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. İleri yaşta başlayan FMF hastalığı erkeklerde biraz daha fazla gözlenmektedir ve hastalığın düşük doz kolşisine bile iyi cevap veren hafif semptomlar halinde seyrettiği gözlemlenmiştir(23).

Periyodik ateş sendromları arasında en sık gözlenen hastalık FMF'tir. Fakat FMF atakları periyodik olarak değil tekrarlayıcı bir şekilde karşımıza çıkmaktadır(1). Ataklar genellikle 12-72 saat kadar sürerek kendiliğinden azalır. Çoğu hastada ataklar arasında semptom gözlenmez(4). Kadın vakaların yaklaşık %25'inde ataklar periyodik olarak izlenebilmektedir. Bu periyodiklik FMF ataklarının menstrüasyon siklus ile denk gelmesi şeklinde gözlenmektedir. Tedavi altında olmayan hastalarda atak sıklığı;

ayda bir veya daha fazla veya yılda birkaç adet atak arasında değişebilmektedir. Atakların şiddeti bireyden bireye farklılık göstermekle birlikte bazen aynı hastada bile farklı şiddetlerde seyredebilmektedir. Bazı ataklar hastaların hastanede tedavi edilmesini gerektirecek kadar şiddetliyken bazen de ayaktan takip edilecek kadar hafif şiddette seyredebilmektedir. Kolşisin tedavisi bulunmadan önce FMF ataklarına yapılan cerrahi müdahale sayısının oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir(1,32). FMF hastalarında izlenen atak sıklığı, atakların şiddeti, seyri gibi klinik çeşitlilik nedeniyle hastalara tanı konulması gecikebilmektedir. Bazen klinik tabloya vaskülit, sakroileit veya nörolojik belirtiler eklenmesiyle durum oldukça karmaşık bir hal alabilmektedir. Bazı hastalar atak öncesi prodromal evre tanımlayabilir ancak kesin olmamakla birlikte; soğuk maruziyeti, stres, uzun süre ayakta kalmak, egzersiz yapmak gibi bazı durum ve aktivitelerin FMF atağını tetikleyebileceği bildirilmiştir(23).

2.1.6.1. Ateş

Ateş, FMF'nin en önemli ve en sık görülen belirtisidir. Ateş tekrarlayan bir şekilde olmaktadır ve tipik olarak 38°C'nin üzerinde olup 40°C'ye kadar çıkabilmektedir. Genellikle atak sırasında ateş hızlı bir şekilde yükselir, daha sonra plato çizer ve 1-3 gün boyunca hızlı bir düşüş gösterir(33). Hafif ataklarda daha düşük düzeyde subfebril bir ateş izlenebilmektedir. FMF ataklarında ateş, tek klinik bulgu olarak görülebileceği gibi daha yaygın olarak hastalığın diğer karakteristik bulgularına eşlik etmektedir. Özellikle çocuk hastalarda, FMF ataklarında klinik bulgu olarak sadece ateş gözlenip diğer semptomların eşlik etmeyebileceği akılda tutulması gereken önemli bir noktadır. Bu nedenle çocuk FMF hastalarında, akut tonsillit ya da viral farenjit gibi enfeksiyonlara bağlı gelişen ateşten ayırıcı tanısını yapmak zor olabilmektedir(34).

2.1.6.2. Gastrointestinal Sistem Semptomları

FMF gastrointestinal sistem semptomları içinde en çok izlenen klinik bulgu karın ağrısıdır. Periton zarının inflamasyonu sonucu oluşan karın ağrısı, FMF hastalarının yaklaşık %90'ında gözlenen en yaygın atak tipidir. Ağrı, karında herhangi

bir kadrandan başlayıp tüm karına yayılma eğilimindedir(3,17). Fizik muayenede; karında hassasiyet, abdominal distansiyon, defans ve rebound pozitifliği, peristaltizm azalması izlenebilmekte ve akut karına benzer klinik bir tablo ortaya çıkabilmektedir. Batın radyografisinde hava-sıvı seviyesi izlenebilmektedir. Hastalarda genellikle atak sırasında kabızlık görülürken, atakların ardından gizli kan pozitifliğinin eşlik ettiği diyare olabilmektedir. Cerrahi akut batın tablosuna benzeyen bu belirtilerin görüldüğü hastalarda klinik tablo yanlış yorumlanabilmekte; bu hastalar gereksiz ameliyatlar geçirebilmektedirler.

Karın ağrısı sebebiyle acil servise başvuran hastaların yaklaşık %5'ini FMF hastaları oluşturmaktadır. Acil serviste değerlendirilen FMF hastalarının yaklaşık üçte biri gereksiz apendektomi veya kolesistektomi gibi cerrahi müdahalelere maruz kalmaktadır. Bu yüzden FMF hastaları için elektif apendektomi önerilmiştir.

Tekrarlayan peritonik ataklarının, eksüdatif sıvının birikip çözülmesiyle zaman içerisinde peritoneal zarda veya bağırsakta adezyonlara neden olabildiği tespit edilmiştir. Bu komplikasyonların mekanik bağırsak tıkanıklığı ve pelvik yapışıklık ile kadınlarda doğurganlığın azalmasına neden olabileceği gösterilmiştir(23).

2.1.6.3. Plörit

Hastaların yaklaşık %30-50'sinde plevral tutulum sonucunda göğüs ağrısı şikayeti vardır. Çoğunlukla tek taraflı olup derin inspiryumla, öksürükle ağrı şiddetlenir. Plörit atakları genellikle 4 günden az sürer fakat 7 güne kadar uzamış plörit atakları da bildirilmiştir. Hastaların %5'inde ilk klinik bulgu olarak prezente olabilir. Radyografi de kostofrenik açı kenarında kapanma plevral efüzyon şeklinde görülür. Genelde minimal efüzyon saptansa da bazen büyük efüzyonlar hatta atelektazi görülebilmektedir(1,32).

2.1.6.4. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Eklem tutulumu FMF hastalarının hemen hemen yarısında mevcuttur ve çocuklarda daha sık görülmektedir. Uzun süreli yürüyüşler ve küçük travmalar eklem

ataklarını tetikleseler de genelde ataklar spontan başlamaktadır. Çoğunlukla büyük eklemlerden biri (diz, ayak bileği, kalça) monoartiküler tutulur. Eklem tutulumu nadiren gezici poliartrit şeklinde görülebilmektedir. Semptomlar başladıktan 24-48 saat içinde zirveye ulaştıktan sonra kendi kendine çözülmeye başlar. Atak sırasında yapılan sinoviyal sıvı analizlerinde; steril bir sıvı olduğu ve kültürde üreme olmadığı ancak nötrofil ağırlıklı beyaz küre artışıyla inflamatuar karakterde olduğu tespit edilmektedir(35). Tekrarlayan ataklar, genellikle eklemde tahribat yapmadan sekel bırakmadan kendiliğinden tamamen düzelmektedir. Bununla birlikte; kronik hale geldiği, ciddi şekilde uzadığı, kalıcı deformite ve fonksiyonel kısıtlılık yaptığı ve etkilenen eklem çevresinde osteoporoz ve aseptik nekrozla sonuçlanabildiği bildirilmiştir(36). Eklem bulgularının M694V mutasyonu, şiddetli hastalık aktivitesi ve amiloidoz ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bazı hastalara başlangıçta yanlışlıkla JİA veya spondiloartrit tanısı konulmaktadır. Eklem ataklarının yaklaşık %50'sinde eklemde eritemli döküntü görülmektedir. Bu eritem ayağın medial veya lateral malleolleri ile ayak dorsumunda belirgin olarak gözlemlenmiş ve bu nedenle 'kırmızı artrit' olarak tanımlanmıştır. Üst ekstremite eklemleri ve küçük eklem tutulumu ise oldukça nadir gözlenmektedir(23).

FMF'de hastalık süresince farklı kas semptomları ortaya çıkabilmektedir. Bunlar arasında; uzamış febril miyalji, fibromiyaljiye bağlı yaygın kas ağrıları, egzersiz sonrası görülen miyalji, atak ile birlikte olan kas ağrıları, kolşisin tedavisine bağlı gelişen miyalji ve/veya miyopati sayılabilir.

Uzamış Febril Miyalji Sendromu (UFMS), oldukça nadir görülen ve 6 haftaya kadar uzayabilen ateş ile karakterize olan FMF ile ilişkili bir klinik tablodur. Genellikle bilateral alt ekstremitelerde şiddetli kas ağrısı ve hassasiyet gözlenir. Yapılan tetkiklerde kas enzimlerinde, elektromiyografide ve kas biyopsisinde bir değişiklik tespit edilmemiştir. Tanıya yardımcı olmak ve kaslarda gelişen belirgin ödemi gösterebilmek için Manyetik Rezonans görüntüleme kullanılabilmektedir. Genellikle M694V homozigot olan FMF hastarında görüldüğü tespit edilmiştir. Tedavisinde kolşisine ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara (NSAİ) yanıt alınamazken; glukokortikoide iyi yanıt verdiği gözlenmiştir. FMF'de karşımıza çıkan bir başka tablo ise egzersiz sonrası görülen miyaljidir ve bu tablo genelde çocuklarda

izlenmektedir. Kliniğine ateş eşlik etmezken ağrı daha çok baldır ve uyluk bölgesinde tespit edilmektedir. Egzersiz sonrası görülen miyaljide kolşisin tedavisine yanıt alınamamakta; NSAİD tedavisi ve dinlenmekle ağrıların azaldığı belirtilmektedir. Kolşisin tedavisine bağlı gelişen miyopatide ise; proksimal kas güçsüzlüğü mevcuttur. Laboratuarda kas enzim düzeyinlerinde artış, elektromiyografik değerlendirmede miyopatik patern ve histopatolojik olarak nekrotik olmayan kaslarda otofajik vakuoller ve lizozomal depolanma tespit edilmiştir.

FMF'li hastalarda görülen bir diğer kas-iskelet tutulumu, spondiloartrit (SpA) benzeri sakroileit gelişimidir. FMF'de görülen eklem bulguları büyük çoğunlukla alt ekstremitenin büyük eklemlerinin mono veya oligoartrit şeklinde tutulumudur ve SpA hastalık grubunun eklem tutulumuna benzemektedir. FMF hastalığının SpA ile ilişkisi ilk olarak 1960'larda ortaya konulmuştur. Sakroileit gözlenen FMF hastalarında genellikle HLA-B27 negatif olarak saptanırken; HLA-B27 pozitif olan vakalarda aksiyel semptomların daha aktif ve şiddetli olduğu belirtilmiştir(37).

2.1.6.5. Perikardit

FMF'de perikardiyal zarın inflamasyonu diğer serozal tutulumlara göre oldukça az sıklıkta görülmektedir. Yapılan çalışmalarda perikardit insidansı yaklaşık %1 olarak bildirilmiştir. Perikardit atakları 1 ile 14 gün arasında (ortalama 4,2 gün) sürmektedir. Hastalarda retrosternal ağrı ve EKG'de ST elevasyonu görülebilmektedir. Bazı hastalarda EKO'da perikardiyal kalınlaşma ve az miktarda efüzyon izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda perikardit ataklarının iyi huylu olduğu ve sekel bırakmadığı tespit edilmiştir(37).

2.1.6.6. Cilt Lezyonları

FMF'in cilt bulguları arasında ürtiker, el ve ayakta yaygın eritem, cilt altı nodüller, anjionörotik ödem, piyoderma, raynaud fenomeni ve erizipel benzer eritem (EPE) yer alabilir. Bunlar arasında en yaygın ve en tipik olanı EPE'dir. Bu bulguya çoğunlukla ateş ve/veya artrit eşlik etmektedir(38). EPE ortalama 15-50 cm boyutlarında olup ağrılı, ısı artışı olan, şiş ve keskin kenarlı bir lezyondur. Genellikle

ayak dorsumu, ayak bileği ve tibia ön yüzünü tutar(3). Gün içerisinde uzun süre ayakta kalmakla veya uzun süreli yürüyüşlerde tetiklenebilir. Genellikle unilateral görülmekle birlikte nadiren bilateral de görülebilmektedir. Lezyonlardan alınan histopatolojik incelemede spesifik bir patoloji tespit edilmemiştir(38).

2.1.6.7. Diğer Klinik Bulgular

FMF'de skrotal tutulum nadir görülmekle birlikte çocuk ve genç erişkin yaş grundaki hastalarda daha çok görülmektedir. Periton zarının uzantısı olan Tunica Vajinalis inflamasyonunun skrotal ağrıya neden olduğu düşünülmektedir(4). Santral sinir sistemi tutulumu nadir görülen başka bir klinik bulgudur. FMF hastalığıyla Multiple Skleroz (MS) arasındaki ilişki araştırılmış ve FMF hastalarında normal populasyona oranla yaklaşık 2-4 kat daha fazla MS görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca FMF'li hastalarda nadir de olsa vaskülit gelişimi görülebilmektedir. Henoch-Schöenlein Purpurası (HSP), Poliarteritis Nodosa gibi vaskülitlerin FMF'li hastalarda normal popülasyona göre daha sık görüldüğü saptanmıştır(37).

2.1.6.8. Amiloidoz

Amiloidoz; doku ve organlarda anormal yapılı protein olan amiloidin birikmesiyle ortaya çıkan klinik tablodur. FMF'in en önemli ve en ölümcül komplikasyonu olarak gözlenmektedir. FMF'de kolşisin tedavisinden önce amiloidoz insidansı yüksekken düzenli kolşisin kullanımından sonra amiloidoz insidansında belirgin bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. Buna rağmen hastalığın yaygın olarak görüldüğü bölgelerde ve kolşisine erişimin sınırlı olduğu toplumlarda amiloidoz, hala yüksek öneme sahip bir komplikasyondur(39).

FMF ataklarının şiddeti veya sıklığı ile amiloidoz gelişimi arasında zayıf bir bağlantı vardır. Amiloid birikiminin yalnızca sistemik inflamasyon nedeniyle mi yoksa altta yatan genetik mutasyon nedeniyle mi oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda etnik kökenin amiloidoz gelişimi için önemli olduğu gösterilmiştir. Hatta amiloidoz görülme oranının aynı etken kökene sahip olan ve farklı coğrafi bölgelerde yaşayan FMF hastalarında bile oldukça farklı olduğu tespit

edilmiştir. Yapılan farklı çalışmalarda M694V homozigot mutasyonunu taşıyan FMF hastalarının, diğer mutasyonlara sahip FMF hastalarına oranla yaklaşık 6 kat daha fazla amiloidoz gelişme riski taşıdığı bildirilmiştir.

FMF ile ilişkili amiloidozda biriken amiloid A (AA) tipindedir. Amiloidoz, genellikle böbrekler ve gastrointestinal sistemi etkiler fakat karaciğer, dalak, kalp, tiroid ve testis tutulumu da gözlenmektedir. Amiloid birikiminin, kalpte iletim bozukluğu ve kalp yetmezliğine; gastrointestinal sistemde emilim bozukluğu ve diyareye; ürogenital sistemde ise nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, azospermi ve infertiliteye neden olabileceği tespit edilmiştir(37).

2.1.7. Tanı

FMF tanısı klinik bulgularla konulur. Tekrarlayan ateş ile birlikte görülen karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, tekrarlayan erizipel benzeri eritem gibi klinik bulguları olan, altta herhangi bir patoloji bulunamayıp akut batın nedeniyle operasyon geçiren hastalarda, birinci derece akrabalarında FMF hastalık öyküsü olanlarda FMF'den şüphelenilmelidir. Genetik testler tanı için gerekli olmayıp, tanı kriterlerini karşılayan hastalarda tanıyı desteklemek amaçlı kullanılmaktadır. Kolşisin tedavisine yanıt da tanı amaçlı kullanılmaktadır(40).

FMF için ilk tanı kriterleri 1967 yılında Sohar ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen tanı kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 2). Günümüzde FMF tanısı için en yaygın kullanılan tanı kriterleri Tel-Hashomer kriterleridir (Tablo 3).

Tablo 2. Livneh Kriterleri(5)

Livneh Kriterleri
Major Kriterler
Tipik Atak (≥ 3 kez tekrarlayan, ateşin eşlik etmesi ve 38°C ve üzerinde olması(rektal), 12-72 saat sürmesi) 1. Yaygın peritonit 2. Plörit veya perikardit (unilateral) 3. Monoartrit (kalça,diz,ayak bileği) 4. İzole ateş 5. Atipik karın ağrısı
Minör kriterler
Aşağıdakilerin atipik atakları (Vücut ısısı <38°C olması, atak süresinin 12 saatten kısa 72 saatten uzun olması(ancak 6 saatten kısa 7 günden uzun olması dışında), lokalize karın ağrısının olması, atak sırasında peritonit belirtisinin olmaması, kalça, diz ve ayak bileği dışında farklı bir eklemde artrit olması) 1. Karın ağrısı 2. Göğüs ağrısı 3. Eklem tutulumu 4. Egzersizle oluşan bacak ağrısı 5. Kolşisine iyi yanıt
Destekleyici kriterler
1. Ailede FMF öyküsü 2. Uygun etnik köken 3. Atakların 20 yaşından önce başlaması 4. Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması 5. Atakların kendiliğinden düzelmesi 6. Geçici inflamatuar yanıtın tetkiklerle gösterilmesi (lökositoz, eritosit sedimentasyon hızı (ESH), serum amiloid A (SAA) ve/veya fibrinojen) 7. Tekrarlayan hematüri veya hematüri varlığı 8. Gereksiz laparatomi veya apendektomi öyküsü 9. Ebeveynlerin akraba olması
Kesin Tanı için; - 1Major kriter veya en az 2 minör kriter - 1 minör + 5 destekleyici kriter - 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin varlığında konulmaktadır.

Tablo 3. Tel-Hashomer Kriterleri(23)

Tel Hashomer Kriterleri	
Major Kriterler	Minör Kriterler
1. Peritonit, plörit veya serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateşli epizodlar 2. Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz 3. Düzenli kolşisin tedavisine olumlu yanıt	1. Tekrarlayan ateş atakları 2. Erizipel benzeri eritem 3. Birinci derece akrabada FMF öyküsü
Kesin tanı için; En az 2 major kriter veya 1 major + 2 minöer kriter, olası tanı için 1 major + 1 minör kriter varlığı gereklidir.	

Bazı durumlarda hastalar klinik tanı kriterlerini karşılamamaktadır(5). FMF'e benzer semptomları olan fakat kesin bir tanı konulamayan hastalarda MEFV gen mutasyonunu tespit edebilmek için genetik testler kullanılmaktadır. Hastalığın sık görüldüğü bölgelerde yapılan gen analizinde iki mutasyon varlığı hastalık lehine yorumlanabilir. Mutasyon saptanamayan veya tek mutasyon saptanan hastalarda, 6-12 ay 1,5 mg/gün kolşisin tedavisine başlanması ve kolşisin yanıtının takip edilmesi önerilir. Kolşisin tedavisine yanıt ve tedavinin kesilmesinin ardından atakların başlaması veya daha sıklaşması FMF tanısı lehine değerlendirilir(32,40). MEFV geninde tek veya hatta çift mutasyon tespit edilen fakat herhangi bir klinik belirtisi olmayan hastalarda tedavi gerekli değildir(32).

2.1.8. Labaratuar Bulguları

FMF hastalığına spesifik bir labaratuar testi mevcut değildir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptaglobulin, serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanları (AFR) atak sırasında yüksek düzeyde seyredebilmektedir. Akut faz proteinleri çoğu hastada atak sonlandıktan sonra normal düzeylerine inerler fakat bazı hastalarda gözlenen subklinik inflamasyon nedeniyle ataklar arası dönemde de yüksek düzeyde tespit edilebilirler. Yapılan bazı çalışmalarda amiloidoz ile ilişkili olduğu düşünülen SAA düzeylerinin ataklar arası dönemde vakaların yaklaşık %30'unda yüksek olduğu tespit edilmiştir(41,42). MEFV gen mutasyonu olan sağlıklı bireylerde akut faz proteinlerinin, MEFV gen mutasyonu bulunmayan sağlıklı bireylerdekine göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

Bu durumun nedeni; MEFV gen mutasyonu ile ortaya çıkan fonksiyonu bozulmuş pyrin proteini sonucunda sitokin yolağının aktive olması ve inflamasyonun tetiklenmesi olarak açıklanmıştır(41).

2.1.9. Tedavi

FMF tedavisinde amaçlar; atakları önlemek, ataklar arası subklinik inflamasyonu baskılamak veya en aza indirmek, amiloidoz gelişimini ve ilerlemesini önlemektir. FMF tanısı konulan tün hastalarda ilk basamak tedavi kolşisindir. Kolşisin 1972 yılından itibaren FMF tedavisinde kullanılmaktadır(19). Genellikle güvenlidir ve iyi tolere edilir. Etki mekanizması günümüzde dahi tam olarak anlaşılamamakla birlikte kolşisin, mikrotübülleri hedefler ve tübülin monomerlerine bağlanır, mikrotübül uzamasını ve polimerizasyonunu inhibe eder. Kolşisin, aynı zamanda RhoA'nın bir aktivatörü olduğu için pyrin proteininin tetiklediği inflamasyonu baskılayarak kaspaz-1 ve IL-1β aktivasyonunu inhibe eder(23). Optimal kolşisin dozu hakkında fikir birliği yoktur fakat günlük oral 1-1,5 mg dozda kolşisin kullanılmasının, çoğu hastada atakları ve amiloidoz gelişimini önlemede yeterli olduğu görüşü hakimdir. Ayrıca toplam dozun tek dozda verilmesi ancak yan etki durumunda dozun bölünmesi önerilir. Uygun dozda ve düzenli kolşisin kullanımının amilodoz gelişimini engellediği; amiloidoz gelişen ve son dönem böbrek yetmezliği olmayan hastalarda 1,5 mg ve üzeri dozda kolşisin kullanımının renal hasarı ve proteinüriyi azalttığı tespit edilmiştir. Amiloidoz vakalarında ve amiloidoz nedeniyle böbrek nakli yapılan yüksek riskli hastalarda hasta tolere edebildiği takdirde klinik belirtiler dikkate alınmadan günlük 2 mg dozda kolşisin tedavisi verilmelidir. İleri böbrek yetmezliği gelişen hastalarda (Glomeruler Filtrasyon hızı (GFR)<10 mL/dk) ise toksisite nedeniyle kolşisin dozu %50 azaltılmalıdır. İlaca yanıtsızlık durumunda ilk yapılması gereken ilaç uyumunu değerlendirmek olmalıdır. Çünkü yapılan çalışmalarda ilaca yanıt alınamayan hastaların düzenli olarak kolşisin kullanmadıkları tespit edilmiştir(37). Kolşisin, karaciğerde metabolize edilir; safra yolları ve böbrek ile vücuttan atılır. Yan etki olarak hepatotoksisite, nefrotoksisite, kas güçsüzlüğü, myopati, nöropati, myelosüpresyon, aşırı duyarlılık reaksiyonu yapabilir. Kolşisinin, klaritromisin dahil olmak üzere CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanılması toksisite riskinin artmasına

neden olacaktır(23). Sonuç olarak kolşisin FMF için oldukça önemli bir tedavi olup atakların sıklığını ve şiddetini istenilen düzeye indirmese dahi amiloidozu önlemek amacıyla kullanılması gereken bir ilaçtır(37).

Günümüzde, kolşisine dirençli ve kolşisin intoleransı olan hastaların tedavisi tam olarak net olmasa da bu hasta grubunda biyolojik ilaç tedavileri ön planda yer almaktadır. Bu hastalarda en etkili ilaç grubu IL-1 inhibitörleri olarak görülmektedir ve bunlar atakların sayısını önemli derecede azaltarak yaşam kalitesini artırmaktadırlar. Fakat anti-IL-1'lerin kullanımıyla ilgili yapılan çalışma sayısı yeterli değildir ve elde edilen kanıtların çoğu vaka serilerinden toplanmıştır. En yaygın kullanılanları anakinra ve kanakinumabtır. Bu ilaçların kısa vadede proteinüri gibi FMF komplikasyonları üzerinde etkili oldukları bildirilirken; uzun vadede kullanımlarında etkinlik ve güvenilirlikleriyle ilgili yeteri kadar veri yoktur. Bu nedenle kolşisin tedavisine dirençli FMF hastalarında anti-IL-1 tedavisi devam ederken eş zamanlı kolşisin tedavisine de devam edilmelidir(43,44).

FMF tedavisinde araştırılan diğer biyolojik ajan IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikoru olan Tosilizumab'tır. Bu ilacın FMF'de proteinüriyi, atak sıklık ve şiddetini azalttığı düşünülmektedir ve bu alandaki çalışmalar halen devam etmektedir(41).

2.1.10. FMF yönetimi için EULAR tavsiyeleri

Son zamanlarda, uluslararası bir grup, FMF hastalığının iyi bir şekilde yönetilebilmesi için bir dizi tavsiye önermiştir. Bu önerilerde özetle; erken tanı konulmasının, kolşisin tedavisinin ve bu tedaviye uyumun oldukça önemli olduğundan bahsedilmektedir. Günlük maksimum kolşisin dozu alıp tedaviye uyum gösterdikleri halde atakları devam eden ve subklinik inflamasyonu olan hastalar için alternatif tedaviler önerilmektedir(45).

Tablo 4. FMF yönetimi için EULAR önerileri(45)

ÖNERİLER	A	LoE	GR
01. İdeal olarak FMF, FMF hastalığında deneyimli bir doktor tarafından teşhis edilmeli ve tedavi edilmelidir.	7.6	5	D
02. FMF'de tedavinin asıl hedefi, unprovoke atakların tam olarak kontrol altına almak ve ataklar arasındaki subklinik inflamasyonu en aza indirmektir.	9.3	4	C
03. Kolşisin tedavisi, tanı konulur konulmaz başlanmalıdır.	8.9	1b	A
04. Tedavi tolerans ve uyuma bağlı olarak tek veya bölünmüş dozlarda verilebilir.	9.4	5	D
05. Atakların veya subklinik inflamasyonun devam etmesi kolşisin dozunun arttırılması için bir göstergedir.	9.7	3	C
06. Uyumlu hastalarda tolere edilebilen ve maksimum kolşisin dozuna yanıt vermeyen hastalar, tedaviye yanıt vermeyen veya dirençli olarak kabul edilebilir. Bu hastalarda alternatif biyolojik tedaviler endikedir.	9.8	2b	B
07. AA amiloidozu geliştiğinde FMF tedavisi tolere edilebilen maksimum kolşisin dozu kullanılarak yoğunlaştırılmalı ve gerektiğinde biyolojik tedavilerle desteklenmelidir.	9.5	2b	C
08. Fiziksel ve duygusal stres FMF ataklarını tetikleyebilir ve kolşisin dozunun geçici olarak artırılması uygun olabilir.	7.6	5	D
09. Tedavi cevabı, uyumu ve toksisite her 6 ayda bir takip edilmelidir.	8.6	5	D
10. Tedavi sırasında karaciğer enzimleri düzenli olarak takip edilmelidir; Karaciğer enzimleri normalin üst sınırının iki katından fazla yükselirse kolşisin dozu azaltılmalı ve neden araştırılmalıdır.	8.4	5	D
11. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda kolşisin toksisite riski çok yüksektir ve bu nedenle CPK'nın yanı sıra kolşisin toksisitesi belirtileri dikkatle izlenmeli ve buna göre kolşisin dozu azaltılmalıdır.	9.3	4	C
12. Kolşisin toksisitesi ciddi bir komplikasyondur ve yeterince şüphelenilmeli ve önlenmelidir.	9.4	4	C
13. Ataktan şüphelenildiğinde, her zaman diğer olası sebepler göz önünde bulundurulmalı ve atak sırasında normal kolşisin dozuna devam edilmeli ve NSAİD kullanılmalıdır.	9.5	2b	C
14. Kolşisin konsepsiyon, hamilelik ve emzirme döneminde kesilmemelidir; mevcut kanıtlar amniosentezi haklı çıkarmaz.	9.3	3	C
15. Genel olarak erkeklerin konsepsiyon öncesi kolşisini kesmeleri gerekmez; kolşisin ile ilgili olduğu kanıtlanmış azospermi veya oligospermivakalarında, geçici doz azaltılması veya ilacın kesilmesi gerekebilir.	8.2	3	C
16. FMF'li bir hastada kronik artrit tedavisinde, DMARD'lar, eklem içi steroid enjeksiyonları veya biyolojik ilaçlar gibi ek ilaçlara ihtiyaç duyulabilir.	9.3	2b	C
17. Uzamış febril myaljide, glukokortikoidler semptomların çözülmesini sağlar; NSAİD ve IL-1 blokajı da bir tedavi seçeneği olabilir. Egzersizle ilişkili myalji tedavisinde NSAİD'ler önerilmektedir.	8.0	5	D
18. Hasta 5 yıldan uzun süredir atak geçirmediyse ve akut faz reaktan artışı yoksa, bir uzman görüşü ve sürekli takip ile kolşisin dozunun azaltılması düşünülebilir.	8.0	5	D
A: Anlaşma düzeyi (/10); LoE: Kanıt düzeyi; GR: Öneri derecesi; CPK: kreatin fosfokinaz; DMARD: hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar; EULAR: Avrupa Romatoloji dernekleri birliği; IL-1: interlökin-1; NSAİD: steroid olmayan anti inflamatuar ilaçlar.			

2.1.11. Subklinik İnflamasyon

FMF hastalığı her ne kadar ataklarla seyreden epizodik bir hastalık olarak bilinse de kolay erişilebilir inflamasyon belirteçlerindeki gelişmelerle FMF'de ataklar arası dönemde subklinik bir inflamasyon olduğu açığa çıkarılmıştır. FMF'li hastaların bir kısmında kronik normositik-normokromik anemi, splenomegali, azalmış kemik yoğunluğu, fibrinojen, CRP düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızlarında süreklilik gösteren yüksek değerler gibi inflamasyonu yansıtan belirteçlerde artış olduğu gösterilmiştir(46–48). Şimdiye kadar yapılan çalışmalara göre; ataklar arası dönem de dahil olmak üzere FMF'de kalıcı inflamasyon oluşumunu destekleyen kanıtların miktarı oldukça fazladır. Bu yöndeki araştırmalar; FMF'de atakların dışında uzun dönemde inflamatuar belirteçler, proteinler, sitokinler ve bazı faktörlerin arttığını göstermektedir. Bu faktörlerden bazıları fibrinojen, ESH, CRP, SAA, hasarla ilişkili moleküler model protein S100-A12, adrenomedullin, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 ve IL-18, tümör nekrozis faktör (TNF), serum interferon (İFN)-γ'dır(7). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik inflamasyonu tespit edebilmek için bazı hematolojik parametreler ön plana çıkmıştır. Bunlardan bazıları nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW)'dir. Bu belirteçlerin aynı zamanda maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, siroz, ülseratif kolit ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir(49).

FMF hastalarının yaklaşık %30'luk kısmında ataklar arasındaki dönemde subklinik inflamasyon varlığı gösterilebilmiştir. Litaratürde subklinik inflamasyonun risk faktörleri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Elde edilen kısıtlı verilere göre; subklinik inflamasyon ile en ilişkili faktörlerin hastaların genotipi ve kolşisin tedavisi olduğu tespit edilmiştir. Erkek cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı, atakların sıklığı, amiloidoz gelişimi için bazı risk faktörlerinin bulunmasının da FMF'li hastaları kronik bir inflamasyona yatkın hale getirebileceği düşünülmüş fakat bu konu yeterince incelenmemiştir(7).

2.2. Akut Faz Proteinleri

İnflamasyon, infeksiyon, doku infarktı, travma, bazı toksinler, neoplazi gibi nedenlerden dolayı plazma konsantrasyonları en az %25 oranında değişen ve karaciğer tarafından üretilen proteinler 'akut faz proteinleri' (AFP) olarak tanımlanır. Vücutta patojen mikroorganizmaları, tümör hücrelerini nötralize etmek ve doku onarımını başlatmak amacıyla akut faz inflamatuar yanıt oluşturulur. FMF hastalığı ise otoinflamatuar bir hastalık olup ataklar sırasında ciddi bir akut faz yanıtı gözlenmektedir. Akut faz proteinlerinin çoğu Interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler tarafından yönlendirilir. İnflamasyon durumunda bu proteinlerin plazma düzeylerinde artma olacağı gibi azalma da olabilmektedir. Adında akut kelimesi geçmesine rağmen bazı doku infarktı, neoplazi gibi kronik inflamasyon durumlarında da AFP'nin plazma düzeylerinde değişiklik olduğu tespit edilmiştir(50).

CRP, SAA, fibrinojen, S100-A12, adrenomedullin, lipoprotein(A), homosistein, prokalsitonin ve pentraksin-3 gibi biyobelirteçler FMF'de inflamasyonu yansıtabilmek için incelenmiştir. Akut durumlarda SAA ve CRP düzeylerinin inflamatuar olayın başlangıcından 4 saat sonra tespit edilebildiği, 24-72 saat sonra normalin 10 ile 1000 katına kadar arttığı ve zirve değerlerine ulaştığı gösterilmiştir. ESH ve fibrinojen seviyelerinin ise daha yavaş arttığı ve kronik inflamasyonu yansıttığı kabul edilmektedir(51).

Eirtosit Sedimantasyon Hızı (ESH), inflamatuar yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan oldukça basit ve ucuz bir yöntemdir. Birimi mm/saat olarak gösterilir. ESH, antikoagüle edilmiş bir tüp içerisindeki eritrositlerin milimetre üzerinden dibe çökme hızı olarak tanımlanır(52).

CRP, Streptococcus pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite etttiği için bu şekilde isimlendirilmiştir. CRP; patojenlere, hasarlanmış apoptotik hücrelere bağlanır ve oluşturdukları moleküller, kompleman ve fagosit sistemlerinin (C1q ve Fc) aktive edilmesiyle ortadan kaldırılır. CRP, hem IL-1 ve tümör nekrosiz faktör (TNF-a) gibi proinflamatuar sitokinleri indükleyerek inflamatuar etki gösterir hem de nötrofillerde kemotaktik yanıtı inhibe ederek ve lökosit marjinasyonu ile antiinflamatuar etki

gösterebilmektedir. CRP'nin inflamatuar süreçler dışında hipersensitivite reaksiyonları, doku iskemisi, myokard infarktüsü, serebrovasküler olaylarda da arttığı bilinmektedir. Ayrıca obezite, alkol ve tütün kullanımı, diyabet, üremi, fiziksel inaktivite, kronik yorgunluk, depresyon, uyku bozuklukları, oral kontraseptif kullanma durumlarında da CRP plazma düzeyinde hafif artışlar olduğu tespit edilmiştir. Özgüllüğü düşük bir AFP olsa da, hastalık riskininin belirlenmesi, izleminde ve tedavi takibinde oldukça değerlidir(53,54).

Fibrinojen; karaciğerde sentezlenen, inflamasyon, aterogenez, trombogenez başta olmak üzere vücutta birçok fizyopatolojik süreçte önemli rol oynayan 340kDa moleküler ağırlığı olan glikoproteindir. Ayrıca plazma fibrinojeni akut faz proteini olarak da görev yapmaktadır(55).

SAA; aktif monositlerden salınan proinflamatuar sitokinlere (IL-1,IL-6 ve TNF-α vb.) cevap olarak karaciğer tarafından sentezlenen yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili bir apo-lipoproteindir(56). Birçok SAA geni ve proteini tanımlanmıştır fakat dolaşımda 4 tip SAA (SAA1, SAA2, SAA3, SAA4) bulunmaktadır(57). İnfeksiyon, travma, bazı toksinler veya malignitelerde kan düzeylerinde ciddi artışlar olduğu rapor edilmiştir. SAA'nın fonksiyonları net bir şekilde tanımlanmamış olsa da; inflamatuar olaylarda kan konsantrasyonlarında artış olan SAA'nın lenfositlerin antikor üretiminde, endotel hücrelerde lökosit adezyonunda ve trombosit aglütinasyonunda artışa yol açtığı ve kollejenazı inhibe ettiği bilinmektedir. Ek olarak hücre adezyonu, migrasyon, proliferasyon ve agregasyonunu da etkilediği gösterilmiştir(58).

FMF hastalarında ciddi klinik sonuçlar doğurabilen amiloidoz tablosunun gelişimi için akut faz proteinlerinde kronik artış olması bir ön koşul olarak kabul edilmektedir. Günümüzde FMF'de amiloidoz gelişme riskini ve dolayısıyla ataklar arasındaki subklinik inflamasyonu öngörebilecek yüksek duyarlıkta ve özgüllükte biyobelirteçler bulmak için araştırmalar yapılmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda AA amiloidozunda dokularda biriken amiloid fibrillerinin öncüsü olan SAA, FMF'de subklinik inflamasyonu göstermek için en çok çalışılan akut faz reaktanı olmuştur. Klinik uygulamada ise; CRP, ESH ve fibrinojen gibi diğer

inflamatuar belirteçlerin kitlerinin ulaşımı klinik laboratuarlar için nispeten daha kolay olsa da SAA kitleri bugün hala birçok romatoloji merkezinde bile bulunmamaktadır. Bu nedenle günümüzde FMF'de subklinik inflmasyonun tespiti için SAA en iyi biyobelirteç olarak kabul edilse de uygulamalardaki yetersizliklerin de etkisiyle bu alandaki biyobelirteç araştırılmaları devam etmektedir(8).

2.3. Galectin-3

Galectinler, bir veya iki karbonhidrat tanıma alanından (carbonhydrate recognition domain; CRD) oluşan, β-galaktozid bulunduran glikanlara bağlanan lektin ailesinin bir üyesidir. Şimdiye kadar 15 adet galektin keşfedilmiştir ve bu galectinler içerdikleri CRD alanı sayısına ve fonksiyonuna göre 3 farklı alt gruba ayrılmıştır. Bu moleküllerden bir karbonhidrat tanıma ve bağlanma bölgesi içeren prototip grubu (galektin-1,-2, -5, -7, -10, -11, -13, -14, -15) üyeleri birinci alt grubu oluşturmaktadır. İkinci alt grup, tek bir polipeptitten oluşan iki farklı fakat homolog CRD içeren (galektin -4, -6, -8, -9, -12) tandem tekrar tipi galektinlerdir. Üçüncü alt grup ise kimera tipi galectin olan diğer galektin tiplerine göre oldukça farklı özellikleri olan galectin-3'tür(59)24.02.2023 13:58:0024.02.2023 13:58:0024.02.2023 13:58:00.

Galectin-3, LGALS3 olarak isimlendirilen ve kromozom 14 (14q21-22) üzerinde bulunan gen tarafından kodlanmaktadır(59). Yapısında 12 aminoasitlik kısa bir N terminal bölgesi, glisin-prolin-tirozin tekrarlarından oluşan yaklaşık 100 aminoasitlik kollajenaz duyarlı sekans ve ortalama 130 aminoasitlik CRD bölgesini içeren C terminal kısmı dahil olmak üzere üç yapısal motif bulunmaktadır(60).

Galectin ailesinin en popüler üyesi olan galectin-3; monosit, makrofaj, endotel, mikroglia ve epitel hücreleri dahil çeşitli hücre tiplerinin nükleus ve sitoplazmalarından salgılanmaktadır. İnflamasyon, anjiogenez, kanser patogenezi, hücre büyümesi gibi birçok çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynayan bir proteindir(10).

Galectin-3'ün nükleus, sitoplazma ve ekstraselüler alanda birçok farklı işlevi olduğu bilinmektedir. Hücre çoğalması, farklılaşması, sitokin salgılanması, RNA

eklenmesi, apoptoz gibi hücrecesel fonksiyonlarda görev yaptığı gösterilmiştir. Ekstraselüler alanda ise galectin-3'ün, hücre-hücre veya hücre-ekstraselüler matriks etkileşimini ve apoptozu uyardığı tespit edilmiştir. Bu özelliklerin invazyon-metestaz kaskadı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Galectin-3 ile ilgili olarak hem apoptotik hem de anti-apoptotik etkiler bildirildiğinden, galectin-3'ün nötrofiller üzerindeki etkileri tartışmalıdır(59).

Galectin-3; nötrofil aktivasyonu ve adezyonu, apoptotik nötrofillerin opsonizasyonu, monosit ve makrofajların kemoatraksiyonu, mast hücrelerinin aktivasyonu gibi birçok inflamasyon sürecinde yer almaktadır(61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 16.03.2021 tarihli yazısı, sonrasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Tıbbi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 15.04.2021 tarih ve 03 sayılı oturumun 55 no'lu kararı ile onay alınmıştır. Araştırma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından 9449 Proje ID ile desteklenmiştir.

3.1. Araştırmanın Tasarımı

Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran, ataklar arası dönemde olduğu tespit edilen FMF tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında subklinik inflamasyonu gösterebilmek amacıyla ESH, CRP, Fibrinojen, SAA, Galectin-3 düzeylerini ve FMF hastalarında subklinik inflamasyonu en iyi gösterdiği düşünülen SAA düzeyleri ve serum Galectin-3 değerlerini karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Hipotezleri

Birincil hipotezimiz; FMF hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla ataksız dönemlerde galectin-3 plazma düzeylerinin daha yüksek seyredebileceği ve yüksek seyreden serum galectin-3 düzeylerinin subklinik inflamasyonun halihazırda güçlü bir belirteci olan SAA proteini düzeyleri ile ilişkili olabileceğidir.

İkincil hipotezimiz; serum galectin-3 ve SAA protein düzeylerinin FMF hastalarındaki yaşam kalitesi, atak sayısı, hastalığın başlangıç yaşı, tedavi dozu gibi klinik değişkenlerle, gen mutasyon analizi ile ve CRP, ESH, Fibrinojen gibi AFP düzeyleri ile ilişkili olabileceğidir.

3.3. Çalışma Grubunun Seçimi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun yazılı izniyle ve hastaların onayı alınarak Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına bağlı Romatoloji veya Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Romatoloji polikliniğine Mayıs 2021- Mayıs 2022 tarihleri arasında başvuran, Tel Hashomer Kriterlerine göre değerlendirilerek FMF tanılı ve ataksız dönemde olan 77 hasta ile 77 sağlıklı kontrol alınmıştır.

Tablo 5. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

Hasta grubu için:

1. 18-65 yaş aralığında olan,
2. Çalışma için yazılı onam verebilen,
3. Okur yazar olan
4. Tel Hashomer tanı kriterlerine göre tanı konulan ve atak döneminde olmayan Ailevi Akdeniz Ateşi Hastaları (en son ataktan en az 15 gün geçmesi şartıyla)

Sağlıklı kontrol grubu için:

1. 18-65 yaş aralığında olan,
2. Çalışma için yazılı onam verebilen,
3. Okur yazar olan

Tablo 5. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

Hasta grubu için:

1. AAA dışında bilinen inflamatuar hastalığın olması,
2. Bilinen sistemik kronik,şiddetli bir tıbbi hastalığın olması
3. Aktif enfeksiyon bulunması,
4. Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, demans, epilepsi gibi durumların olması, alkol ve madde kullanım bozukluğu olması,
5. Gebelik ve emzirme döneminde olması.

Sağlıklı kontrol grubu için:

1. Bilinen sistemik, kronik, şiddetli tıbbi bir hastalığının bulunması,
2. İnflamatuar hastalık olması,
3. Aktif enfeksiyon bulunması,
4. Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, demans, epilepsi gibi durumların olması, alkol ve madde kullanım bozukluğu olması,
5. Gebelik ve emzirme döneminde olması.

3.4. Araştırmanın Protokolü

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran, FMF tanısı olan Tel Hashomer Kriterlerine göre değerlendirilerek tanısı doğrulanan ve çalışma için yazılı onam veren hastaların çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek çalışmaya alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek çalışma için onam veren kişilerden oluşturuldu. Çalışmaya alınan 84 adet FMF hastasından 7'si çalışmaya alma kriterlerine uymadığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Kontrol grubunda çalışmaya alınan toplam 90 gönüllüden 13'ü çalışmaya alma kriterlerine uymamaları ve tıbbi verilerinde kayıplar tespit edilmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Her bir katılımcıya çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve bilgilendirilmiş onam formu verilmiştir. Katılımcıların sosyodemografik verileri ve klinik özellikleri kendi hazırladığımız sosyodemografik ve klinik veri formuna kaydedildikten sonra FMF yaşam kalitesi ölçeği formu katılımcılar tarafından doldurulmuştur. Çalışmaya dahil edilen bireylerin klinik değerlendirmelerinin ardından tam kan örnekleri alınarak BAP desteği ile hastane içi hizmet alımı yapılan Hemogram, ESH, CRP, Fibrinojen değerleri hastane biyokimya labaratuarına çalışılması için gönderildi ve sonuçlar kaydedildi. Ayrıca katılımcılardan alınan kan numuneleri; SAA ve serum galectin-3 düzeylerinin çalışılması için çalışma koşullarına uygun şekilde muhafaza edildi ve galectin-3 ve SAA kitleriyle protein düzeyleri tespit edildi. FMF ve kontrol grubunun kan sonuçları kayıt edilerek klinik veriler dahilinde analiz edildi.

3.5. Veri Toplama Gereçleri

3.5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, sosyoekonomik düzeyi, aile öyküsü, hastalığın başlangıç yaşı, tedavi başlangıcı, ilaç kullanımı, hastaneye yatış sayısı gibi klinik ve sosyodemografik bilgilerin araştırıldığı form görüşmeci tarafından uygulanmıştır.

3.5.2. FMF Yaşam Kalitesi Ölçeği

FMF-YK ölçeği toplam 20 sorudan oluşur. 20 sorunun her biri 0-4 arasında puanlanır. Ölçekte değerlendirilen aktiviteleri tamamen yapabiliyorsa 0, çoğunlukla yapabiliyorsa 1, orta düzeyde yapabiliyorsa 2, çok az yapabiliyorsa 3, hiç yapamıyorsa 4 puan verilir. Toplam skor puanların direkt toplanması ile elde edilir.

3.6. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma projesi hakkında katılımcıları verilerinin ne amaçla, hangi koşullarla kullanılacağı konusunda ve çalışma hakkında bilgilendirmek amacıyla hazırlanan katılımcıların beyanını içeren formdur.

3.7. Kan Örneklerinin Alınması

Katılımcılardan klinik değerlendirmelerinin ardından 10 ml tam kan örnekleri alındı ve Hemogram, CRP, SAA, Fibrinojen düzeyleri hastane biyokimya labaratuarında çalışıldı. Kalan kan örnekleri biyokimya tüpüne alındı ve +4 derecede Biyokimya Laboratuvarında 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum 2 ayrı Epenndorf tüpüne konuldu ve -80°C'de çalışma yapılana kadar bekletildi. Serum galectin-3 ve Serum amiloid A proteinlerine hazır ticari kitler kullanılarak ELİSA yöntemiyle değerlendirildi.

3.7.1. Galectin-3 Protein Seviyelerinin Ölçümü

Serum numunesinde Galektin-3 ölçümü için ticari ELISA (Enzim-Bağlı İmmunosorbent Ölçüm) kiti (Human Galectin 3 ELISA kit, Katalog No: EK711634, AFG Bioscience) kullanıldı. Serum, plazma, idrar, hücre kültürü süpernatantı ve doku homojenatında insan Galektin-3 düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin ölçüm aralığı 0.7 ng/mL- 22 ng/mL, duyarlılığı 0.1 ng/mL, çalışma içi kesinlik varyasyon katsayısı (CV) değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'du.

Sandviç ELISA prensibine göre çalışan bu kitte insan Galektin-3 monoklonal antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara ilk olarak numune eklendi (Numune dilüenti ile 5 kat seyreltilmiştir.), 37°C'de 30 dk inkübasyondan sonra yıkama işlemi yapıldı. HRP işaretli Galektin-3 antikoru eklendi, antikor-antijen-enzim-antikor sandviç kompleksi oluşması için 37°C'de 30 dk inkübe edildi ve tekrar yıkama işlemi yapıldı. Ardından substrat solüsyonu A ve B eklendi, 15 dk 37°C'de karanlıkta inkübe edildi. Numunelerdeki Galektin-3 konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde mavi renk oluştuğu gözlendi. Stop solüsyonunun eklenmesi ile mavi rengin sarı renge dönüşmesi sağlandı ve 450 nm'de absorbans ölçümü yapıldı.

3.8. Serum Amiloid A Protein Seviyelerinin Ölçümü

Serum numunesinde Serum Amiloid A (SAA) ölçümü için ticari ELISA (Enzim-Bağlı İmmunosorbent Ölçüm) kiti (Human Serum Amyloid A ELISA kit, Katalog No: EK700037, AFG Bioscience) kullanıldı. Serum, plazma, idrar, hücre kültürü süpernatantı ve doku homojenatında insan Serum Amiloid A düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin ölçüm aralığı 0.07 ng/mL- 4 ng/mL, duyarlılığı 0.01 ng/mL, çalışma içi kesinlik varyasyon katsayısı (CV) değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'du.

Sandviç ELISA prensibine göre çalışan bu kitte insan SAA monoklonal antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara öncelikle numune eklendi (Numune dilüenti ile 5 kat seyreltilmiştir.), 37°C'de 30 dk inkübasyondan sonra yıkama işlemi yapıldı. HRP işaretli SAA antikoru eklendi ve antikor-antijen-enzim-antikor sandviç kompleksi oluşması için 37°C'de 30 dk inkübe edildi; sonrasında tekrar yıkama işlemi yapıldı. Substrat solüsyonu A ve B eklendi, 15 dk 37°C'de karanlıkta inkübe edildi. Numunelerdeki SAA konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde mavi renk oluştu. Stop solüsyonunun eklenmesi ile mavi rengin sarı renge dönüşmesi sağlandı ve 450 nm'de absorbans ölçümü yapıldı.

3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 25 paket programı kullanılarak istatistiksel analiz için değerlendirildi.

Sayısal verilerin dağılımının normalizasyonu Shapiro -Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin ortalama, median, standart sapma, minumum ve maximum değerleri gibi genel tanımlayıcı istatistikleri elde edildi. Gruplar arasındaki kesikli dağılım analizi Ki–kare, Fisher analizi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin; gruplar arası farklılıklarının analizinde normal dağılım gösteren veriler için 'bağımsız iki grup arasındaki t testi', normal dağılım göstermeyen veriler için 'Mann-Whitney U' testi kullanıldı. Korelasyon analizi için normal dağılıma uyan verilerde Pearson ve normal dağılıma uymayan ve ordinal verilerde Spearman's rho korelasyon testleri kullanıldı. Sonuçların güven aralığı %95, anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya; Mayıs 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Romatoloji polikliniğine başvuran Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ile takipli 77 hasta (FMF Grubu) ve 77 sağlıklı gönüllü (Kontrol Grubu) bilgilendirme yapılıp onayları alınarak çalışmaya dâhil edildi.

FMF ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 6'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan grupların yaş, cinsiyet, BMI, medeni durum, yaşadığı yer, öğrenim durumu, çalışma durumu karşılaştırıldı.

Gruplar arasında yaş (p=0,677) ve cinsiyet (p=1,000) yönünden istatistiksel fark saptanmadı. FMF grubunun yaş ortalaması 31,3±12 yıl, kontrol grubunun 31,6±11,3 idi. Grupların yaş dağılımlarının histogram grafiği Şekil 2 ve 3'te gösterildi. Tüm gruplarda katılımcıların 21'i kadın, 30'u erkekti.

Her iki grup arasında medeni durumlarda istatistiksel anlamlı fark olmayıp FMF grubunun 41'i bekar %53,2, 36'sı evli %46,8 kontrol grubunun 43 (%55,8)'ü bekar, 34 (%44,2)'ü evliydi.

Yaşanılan yer hakkında; FMF hastalarının 8'i (%10,4) köyde, 15'i (%19,5) ilçede, 54'ü (%70,1) il merkezinde, kontrol grubunun 4'ü (%5,2) köyde, 17'si (%22,1) ilçede, 56'sının (%72,7) ise il merkezinde yaşadığı tespit edildi. Bu anlamda gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

Grupların öğrenim durumu ve sosyoekonomik düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0,05). FMF grubunun, 7'si (%9,1) ilkokul mezunu, 12'si (%15,6) ortaokul mezunu, 30'u (%39) lise mezunu, 26'sı (%33,8) yükseköğretim mezunu, 2'si (%2,6) yüksek lisans mezunu; kontrol grubunda ise ilkokul mezunu yoktu, 9'u (%11,7) ortaokul mezunu, 40'ı (%51,9) lise mezunu, 19'u (%24,7) yükseköğretim mezunu, 9'u (%11,7) yüksek lisans mezunu olarak saptandı.

Gruplar sosyoekonomik düzeylerine göre karşılaştırıldığında; FMF grubunda 5 hastanın düşük gelire sahip olduğu (%18,5), 18 hastanın orta gelir düzeyinde olduğu (%66,7), 4 hastanın yüksek gelir seviyesine sahip olduğu (%14,8); kontrol grubunda 2 hastanın düşük gelire sahip olduğu (%2,6), 15 hastanın orta gelir düzeyinde olduğu (%32,6), 13 hastanın yüksek gelir seviyesinde olduğu (%28,3); bu şekilde gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark görüldü ($p<0,05$).

Grupların çalışma durumu karşılaştırıldığında; istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). FMF hastalarının 24'ünün aktif bir işte çalıştığı, 25'inin öğrenci olduğu, 18'ini ev hanımı olduğu, 1'inin emekli olduğu, 9'unun da herhangi bir işte çalışmadığı tespit edildi. Kontrol grubundakilerin ise 32'sinin aktif bir işte çalıştığı, 26'sının öğrenci olduğu, 15'inin ev hanımı olduğu, 2'sinin emekli olduğu ve 2'sinin herhangi bir işte çalışmadığı saptandı.

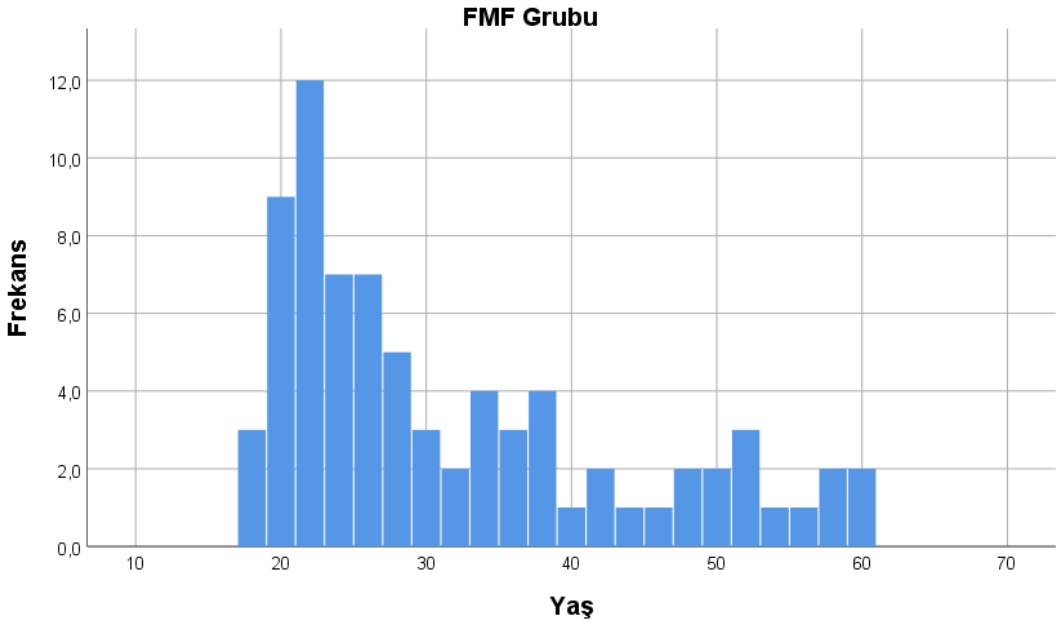
FMF grubunun BMİ ortalaması 24,1±4,4 kg/m2, kontrol grubunun 24±3,8 idi. BMİ açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grupların BMİ dağılımlarının histogram grafiği şekil 4 ve 5'de gösterildi.

Gruplar arasında diğer sosyodemografik özellikler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

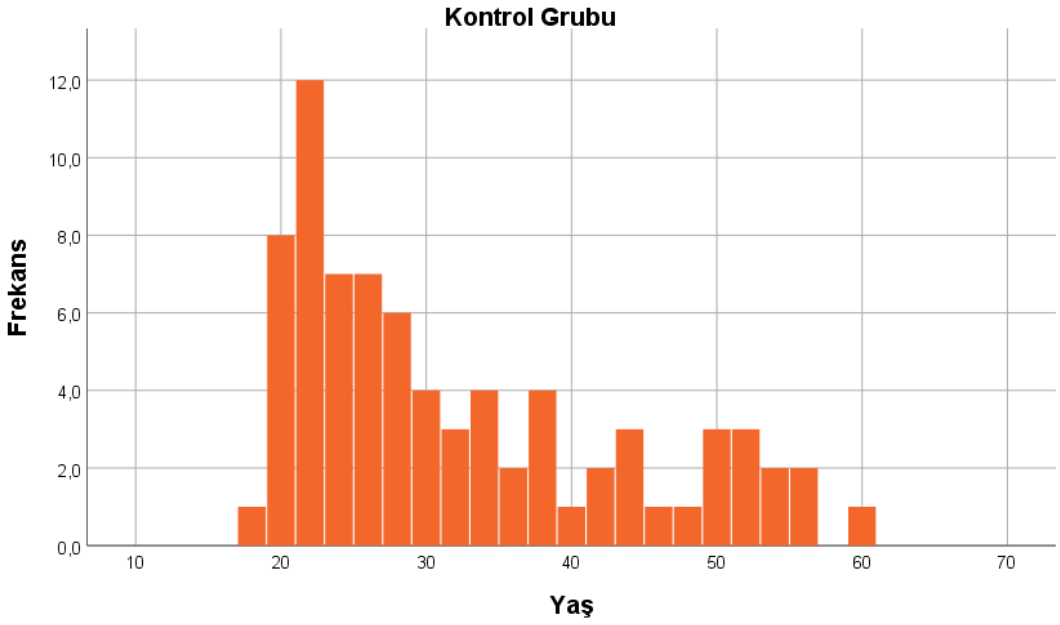
Tablo 6 FMF ve Kontrol grupları demografik özellikleri

Değişkenler		FMF Grubu		Kontrol Grubu		p değeri
Yaş (yıl)		31,3±12	27(18-59)	31,6±11,3	28(18-60)	p>0,05 (p=0,677)
BMI (kg/m²)		24,1±4,4	23,8 (16,7-37,9)	24±3,8	23,7 (17,7-34,1)	p>0,05 (p=0,833)
Cinsiyet	Erkek	30	39,0%	30	39,0%	p>0,05 (p=1,000)
	Kadın	47	61,0%	47	61,0%	
Medeni Durum	Bekar	41	53,2%	43	55,8%	p>0,05 (p=0,746)
	Evli	36	46,8%	34	44,2%	
Çocuk durumu	Var	34	44,2%	27	35,1%	p>0,05 (p=0,324)
	Yok	43	55,8%	50	64,9%	
Yaşadığı yer	Köy	8	10,4%	4	5,2%	p>0,05 (p=0,468)
	İlçe	15	19,5%	17	22,1%	
	İl merkezi	54	70,1%	56	72,7%	
Öğrenim durumu	İlkokul mezunu	7	9,1%	0	0,0%	**p<0,05 (p=0,002)**
	Ortaokul mezunu	12	15,6%	9	11,7%	
	Lise mezunu	30	39,0%	40	51,9%	
	Yükseköğrenim mezunu	26	33,8%	19	24,7%	
	Yüksek lisans ve üzeri	2	2,6%	9	11,7%	
Çalışma durumu	Çalışıyor	24	31,2%	32	41,6%	p>0,05 (p=0,159)
	Öğrenci	25	32,5%	26	33,8%	
	Ev Hanımı	18	23,4%	15	19,5%	
	Emekli	1	1,3%	2	2,6%	
	Çalışmıyor	9	11,7%	2	2,6%	
Sosyoekonomik düzey	Düşük düzey(4200 TL altı)	5	18,5%	15	32,6%	**p<0,05 (p=0,005)**
	Orta düzey(4200-19000 TL)	18	66,7%	13	28,3%	
	Yüksek düzey(19000 TL üstü)	4	14,8%	18	39,1%	
Sigara içme durumu	Yok	62	80,5%	62	80,5%	p>0,05 (p=1,000)
	Var	15	19,5%	15	19,5%	
Alkol kullanım durumu	Yok	76	98,7%	77	100,0%	p>0,05 (p=1,000)
	Var	1	1,3%	0	0,0%	

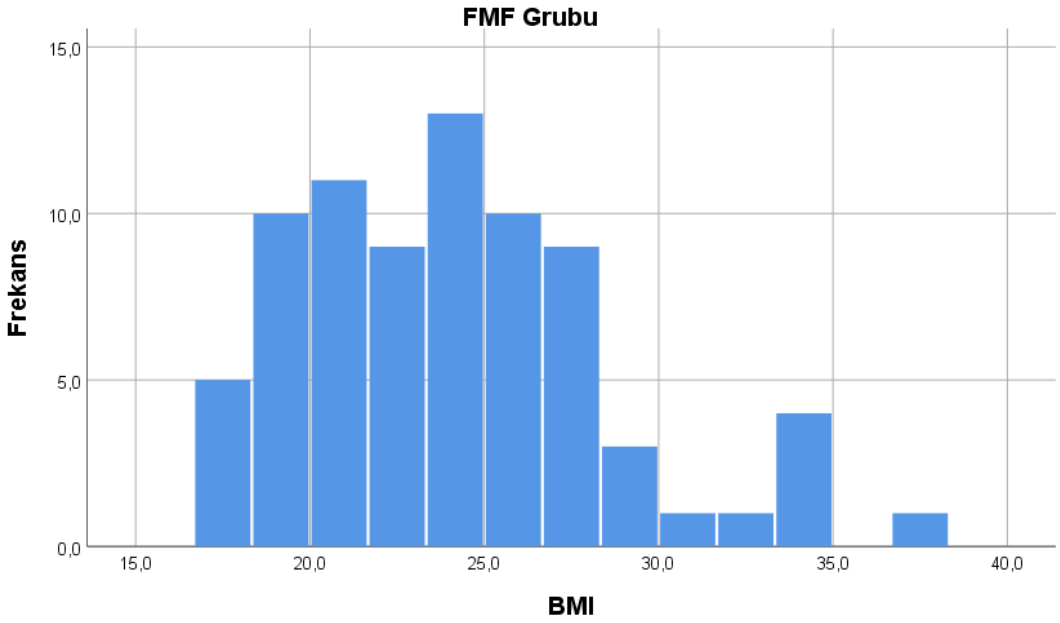
Değerler ortalama ± standart sapma, median (min-max) ve kişi sayısı (yüzde) şeklinde verildi.



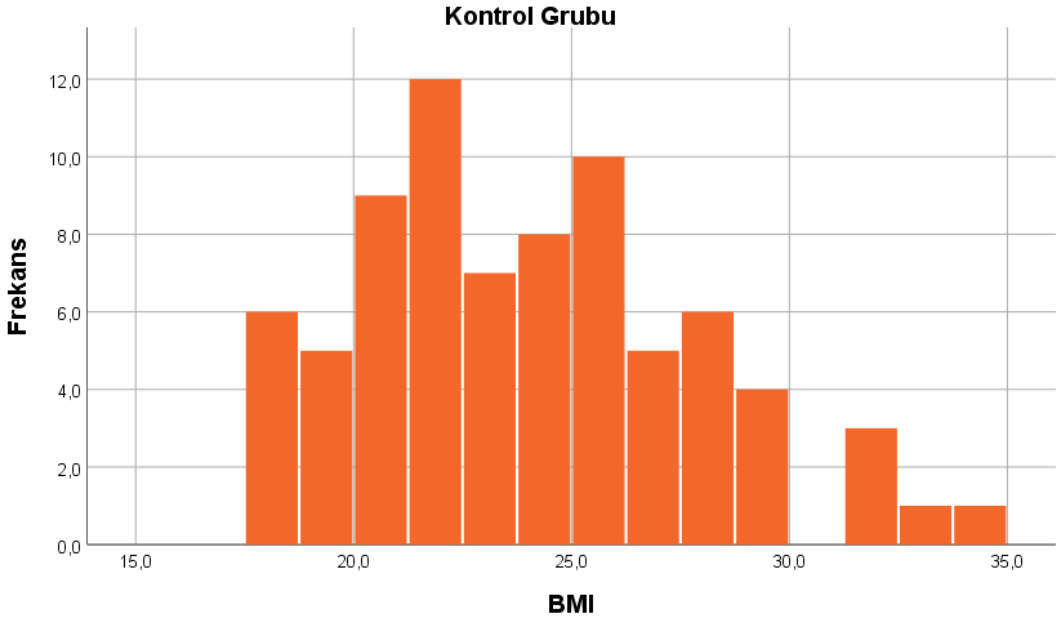
Şekil 2. FMF Grubunun yaş histogram grafiği



Şekil 3. Kontrol Grubunun yaş histogram grafiği



Şekil 4. FMF Grubunun BMI histogram grafiği



Şekil 5. Kontrol Grubunun BMI histogram grafiği

FMF hastalarının klinik özellikleri incelendiğinde; hastalık başlangıç yaş ortalaması 15±10 (2-45), tanı konulma yaşı ise 21±12 (3-50) olarak tespit edildi. Hastalık başlangıcından tanı konulana kadar geçen tedavisiz süre 63±70 (3-264) ay olarak bulundu. 1 yıl içinde geçirilen FMF atağı sayısı 5±4 (0-20), remisyon süresi ise

6,2±7.7 (1-40) ay olarak saptandı. Kullanılan kolşisin dozu 1,3±0,5 (0,5-3) mg olarak tespit edildi. FMF hastalarının klinik özellikleri Tablo 7 ve 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7. FMF Grubu hastalık özellikleri-1

	Mean	SD	Median	Min	Max
Hastalığın başlangıç yaşı	15	10	15	2	45
Teşhiş yaşı	21	12	19	3	50
Tedavisiz geçen süre(ay)	63	70	40	3	264
Atak sayısı(1 yıl içinde)	4	4	3	0	20
Hastalık süresi(yıl)	15,4	8,7	15	0,8	40
Hastane yatış sayısı	1	1	0	0	6
Remisyon süresi (ay)	6,2	7,7	3	1	40
Kolşisin dozu(mg)	1,3	0,5	1	0,5	3
Mikroprotein/Kreatinin	0,122	0,148	0,079	0,03	1,01

FMF hastalarının 17'sinde (%22,1) aile öyküsü yoktu, 60'ında (%77,9) ise aile öyküsü mevcuttu. 77 FMF hastasının 72'si (%93,5) kolşisin tedavisi almaktaydı, 5 (%6,5) hasta ilaç kullanmıyordu. Kolşisin tedavisi, düşük doz (1 mg ve altı), standart doz (1,5 mg ve üstü) olarak iki ayrı gruba ayrıldı. FMF hastalarının 42'si (%54,5) düşük doz, 35'i (%45,5) standart doz kolşisin kullanmaktaydı. Proteinüri, FMF hastalarının 69'unda (%94,5) yoktu, 4 (%5,5) hastada vardı.

Tablo 8. FMF Grubu hastalık özellikleri-2

		Kişi sayısı	Yüzde %
Aile öyküsü	Yok	17	22,10%
	Var	60	77,90%
Kolşisin kullanımı	Yok	5	6,50%
	Var	72	93,50%
Kolşisin Dozu	Düşük doz(1 mg ve altı)	42	54,50%
	Standart doz(1,5 mg ve üstü)	35	45,50%
Proteniüri	Yok	69	94,50%
	Var	4	5,50%

FMF hastalarının gen analiz sonuçları değerlendirildiğinde; 28 (%36,4) hastanın sonuçları yoktu veya sonuçlarına ulaşılamadı, 49 (%63,6) hastanın gen analiz sonuçları kaydedildi. Kaydedilen sonuçlar incelendiğinde; 29 (%59,2) hastada 1 gen mutasyonu, 18 (%36,7) hastada 2 gen mutasyonu ve 2 (%4,1) hastada toplam 3 gen mutasyonu tespit edildi. FMF gen mutasyonları arasında en sık gözlenen mutasyon M694V geninde tespit edildi. FMF hastalarının 25'nde M694V heterozigot mutasyonu (%32,5), 10'nda M694V homozigot mutasyonu (%13), 10'nda V726A heterozigot mutasyonu (%13), 1'nde M680I homozigot mutasyonu, 10'nda M680I heterozigot mutasyonu, 7'sinde E148Q heterozigot mutasyonu tespit edilmiştir.

Tablo 9. FMF Grubu genetik özellikleri

		Kişi sayısı	Yüzde %
FMF Gen Mutasyonu	Yok-Ulaşılamadı	28	36,40%
	Var	49	63,60%
Gen Mutasyonu Sayısı	1	29	59,20%
	2	18	36,70%
	3	2	4,10%
M694V HETEROZİGOT	Yok	52	67,50%
	Var	25	32,50%
M694V HOMOZİGOT	Yok	67	87,00%
	Var	10	13,00%
V726A HETEROZİGOT	Yok	67	87,00%
	Var	10	13,00%
M680I HOMOZİGOT	Yok	76	98,70%
	Var	1	1,30%
M680I HETEROZİGOT	Yok	67	87,00%
	Var	10	13,00%
E148Q HETEROZİGOT	Yok	70	90,90%
	Var	7	9,10%
P369S HETEROZİGOT	Yok	76	98,70%
	Var	1	1,30%
R761H HETEROZİGOT	Yok	75	97,40%
	Var	2	2,60%
R202Q HETEROZİGOT	Yok	76	98,70%
	Var	1	1,30%

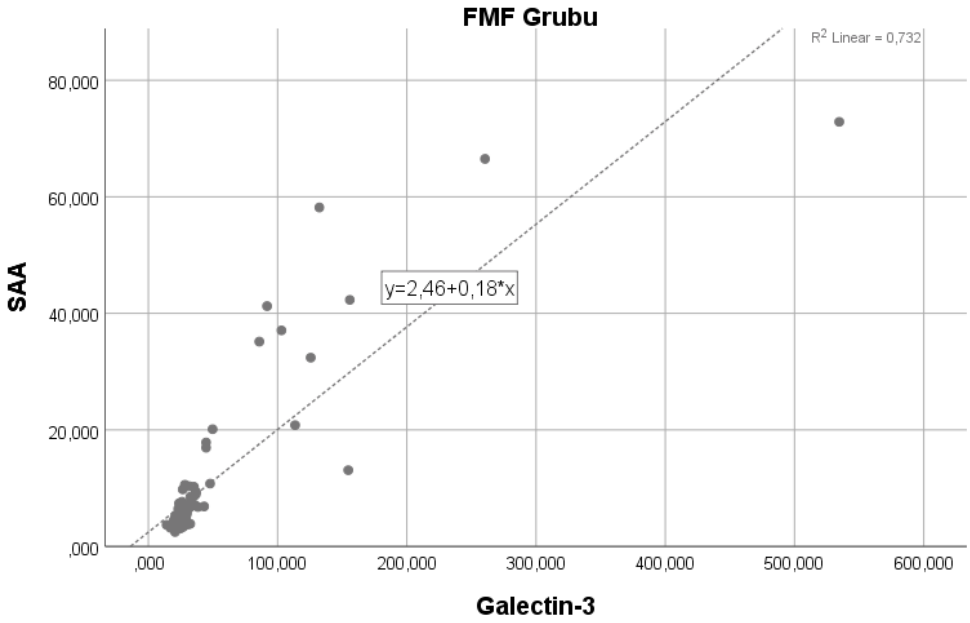
Tablo 9. (Devamı)

R202Q HOMOZİGOT	**Yok**	**75**	**97,40%**
	Var	2	2,60%
F749L HETEROZİGOT	Yok	76	98,70%
	Var	1	1,30%
E167D HETEROZİGOT	Yok	76	98,70%
	Var	1	1,30%

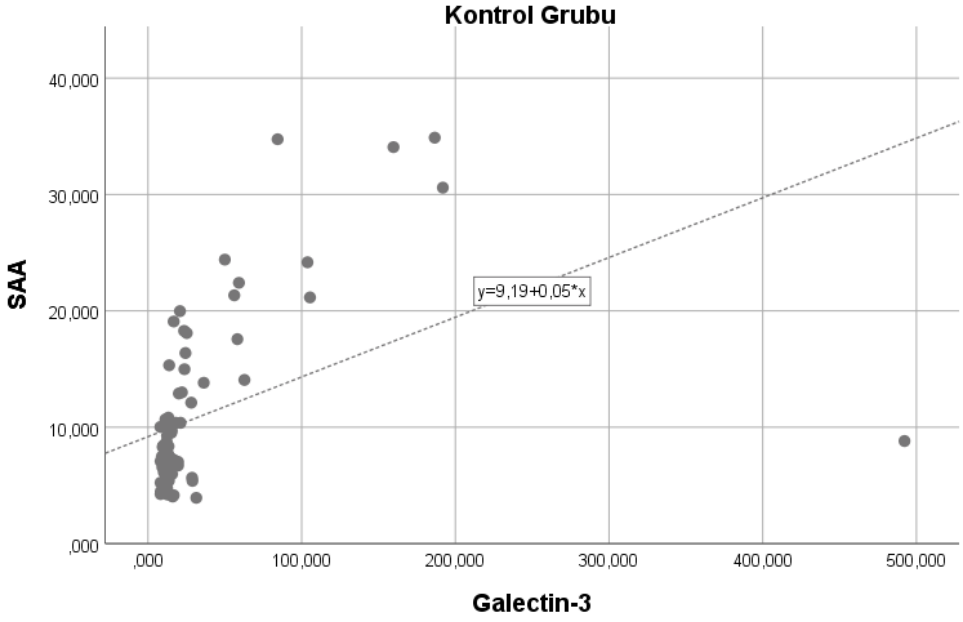
FMF ve kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda SAA ve Galectin-3 parametreleri arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's rho korelasyon testi ile araştırıldı. SAA ile serum galectin-3 parametreleri arasında FMF grubunda çok iyi düzeyde korelasyon, kontrol grubunda iyi düzeyde korelasyon ve tüm katılımcılarda zayıf-orta düzeyde korelasyon saptandı (Tablo 10). Grupların SAA ve galectin-3 nokta saçılım grafikleri Şekil 6-8'de gösterildi.

Tablo 10. FMF ve Kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda SAA ve Galectin-3 parametreleri arasındaki korelasyon analizi

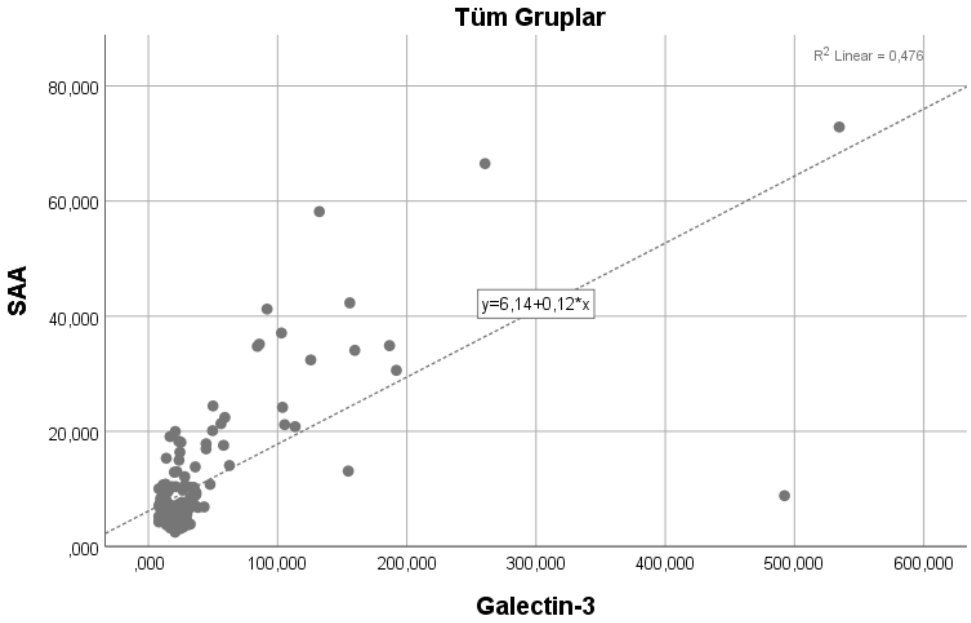
Gruplar				**Galectin-3**
Spearman's rho	**FMF Grubu**	**SAA**	Correlation Coefficient	,788**
			Sig. (2-tailed)	0
			N	77
	Kontrol Grubu	**SAA**	Correlation Coefficient	,568**
			Sig. (2-tailed)	0
			N	77
	Tüm Gruplar	**SAA**	Correlation Coefficient	,357**
			Sig. (2-tailed)	0
			N	154



Şekil 6. FMF Grubu SAA ve Galectin-3 nokta saçılım grafiği



Şekil 7. Kontrol Grubu SAA ve Galectin-3 nokta saçılım grafiği



Şekil 8. Tüm Grupların SAA ve Galectin-3 nokta saçılım grafiği

FMF ve kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda SAA ve serum galectin-3 parametreleri ile yaş ve BMİ arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's rho korelasyon testi ile araştırıldı. Veriler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 11). FMF ve Kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda cinsiyet durumuna göre SAA ve serum galectin-3 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 11. FMF ve Kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda SAA ve Galectin-3 parametreleri ile yaş ve BMI arasındaki korelasyon analizi

Gruplar				SAA	Galectin-3
Spearman's rho	FMF Grubu	**Yaş**	Correlation Coefficient	-0,029	-0,026
			Sig. (2-tailed)	0,803	0,822
			N	77	77
		BMİ	Correlation Coefficient	0,053	-0,004
			Sig. (2-tailed)	0,649	0,975
			N	77	77
	Kontrol Grubu	**Yaş**	Correlation Coefficient	-0,143	-0,14
			Sig. (2-tailed)	0,213	0,226
			N	77	77

Tablo 11. (Devamı)

		BMİ	**Correlation Coefficient**	**-0,173**	**-0,21**
			Sig. (2-tailed)	0,133	0,067
			N	77	77
	Tüm gruplar	**Yaş**	Correlation Coefficient	-0,082	-0,122
			Sig. (2-tailed)	0,309	0,13
			N	154	154
		BMI	Correlation Coefficient	-0,036	-0,119
			Sig. (2-tailed)	0,66	0,143
			N	154	154

FMF hastaları ve kontrol gruplarında ve tüm katılımcılar arasında cinsiyet ile SAA ve serum galectin-3 değerleri karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 12. FMF ve Kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda cinsiyet durumuna göre SAA ve Galectin-3 değerleri karşılaştırılması

			Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
FMF Grubu	***SAA***	Erkek (n=30)	12,006	15,777	5,21	2,47	72,87	p>0,05 (p=0,580)
		Kadın (n=47)	10,064	13,095	5,55	3,1	66,51	
	Galectin-3	Erkek (n=30)	57,853	96,997	27,91	18,55	534,57	p>0,05 (p=0,822)
		Kadın (n=47)	40,839	41,642	27,98	14,15	260,49	
Kontrol Grubu	***SAA***	Erkek (n=30)	10,997	8,913	7,334	3,932	34,882	p>0,05 (p=0,257)
		Kadın (n=47)	10,879	6,385	8,36	4,152	34,071	
	Galectin-3	Erkek (n=30)	49,042	96,099	16,492	8,164	492,224	p>0,05 (p=0,277)
		Kadın (n=47)	24,031	27,718	13,574	8,062	159,739	
Tüm Gruplar	***SAA***	Erkek (n=60)	11,502	12,714	6,554	2,47	72,87	p>0,05 (p=0,714)
		Kadın (n=94)	10,471	10,254	7,047	3,1	66,51	
	Galectin-3	Erkek (n=60)	53,448	95,83	25,04	8,164	534,57	p>0,05 (p=0,393)
		Kadın (n=94)	32,435	36,182	23,925	8,062	260,49	

FMF ve Kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda sigara içme durumuna göre SAA ve serum galectin-3 değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. FMF ve Kontrol gruplarında ayrı ayrı ve tüm katılımcılarda sigara içme durumuna göre SAA ve Galectin-3 değerleri karşılaştırılması

			Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
FMF Grubu	***SAA***	Sigara içmeyen	10,957	14,7	5,42	3,1	72,87	p>0,05 (p=0,662)
		Sigara içen	10,255	11,915	5,45	2,47	41,24	
	Galectin-3	Sigara içmeyen	50,216	75,594	28,115	14,15	534,57	p>0,05 (p=0,802)
		Sigara içen	36,108	22,244	27,57	20,66	91,81	
Kontrol Grubu	***SAA***	Sigara içmeyen	11,483	7,871	8,335	3,932	34,882	p>0,05 (p=0,250)
		Sigara içen	8,618	4,643	8,309	4,042	21,15	
	Galectin-3	Sigara içmeyen	29,001	39,115	13,688	8,062	191,86	p>0,05 (p=0,585)
		Sigara içen	53,51	123,643	16,015	9,512	492,224	
Tüm Gruplar	***SAA***	Sigara içmeyen	11,22	11,746	6,947	3,1	72,87	p>0,05 (p=0,314)
		Sigara içen	9,437	8,924	6,528	2,47	41,24	
	Galectin-3	Sigara içmeyen	39,608	60,878	24,25	8,062	534,57	p>0,05 (p=0,993)
		Sigara içen	44,809	87,735	24,32	9,512	492,224	

FMF ve kontrol gruplarının WBC, HGB, PLT, CRP, Sedimantasyon, SAA, galectin-3 değerleri ve FMF YKÖ puanları karşılaştırıldığında; FMF grubu WBC değeri 7,4±1,67 (3,96-12), kontrol grubu WBC değeri 7,31±1,45 (4,29-11,1) olarak görüldü, HGB değeri FMF grubunda 14,53±1,84 (9,8-18,1), kontrol grubunda 14,47±1,75 (10,6-17,8), PLT değeri; FMF grubunda 273.312±73.936 (159.000-443.000), kontrol grubunda 277.286±55.621 (172.000-471.000) olarak tespit edildi. Gruplar arasında bu şekilde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

CRP değeri; FMF grubunda 5,28±7,23 (0,12-45,75), kontrol grubunda 1,69±1,72 (0,039-7,31) olarak bulundu. Sedimantasyonun; FMF grubunda 10±10 (1-43) kontrol grubunda, 6±6 (1-28) olduğu görüldü. Fibrinojen değeri; FMF grubunda 319±81 (176-605), kontrol grubunda 288±58 (152-439) olarak sonuçlandı. SAA düzeyi; FMF grubunda 10,821±14,131 (2,47-72,87), kontrol grubunda 10,925±7,416 (3,932-34,882) olarak saptandı. Galectin-3 düzeyinin; FMF grubunda 47,468±68,625 (14,15-534,57), kontrol grubunda 33,775±64,34 (8,062-492,224) olduğu görüldü. FMF YKÖ değerlerinin; FMF grubunda 26±9 (1-48), kontrol grubunda 12±7 (0-32) olduğu tespit edildi. FMF hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında CRP, sedimentasyon, fibrinojen, SAA, galectin-3 ve FMF-YKÖ parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanırken (p<0,05) diğer parametreler arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. FMF ve Kontrol grupları arasında WBC, HGB, PLT, CRP, Sedimantasyon, SAA, Galectin-3 ve FMF YKÖ değerleri karşılaştırılması

		Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
WBC	*FMF Grubu*	7,4	1,67	7,09	3,96	12	p>0,05 (p=0,706)
	Kontrol Grubu	7,31	1,45	7,06	4,29	11,1	
HGB	*FMF Grubu*	14,53	1,84	14,3	9,8	18,1	p>0,05 (p=0,837)
	Kontrol Grubu	14,47	1,75	14,3	10,6	17,8	
PLT	*FMF Grubu*	273312	73936	252000	159000	443000	p>0,05 (p=0,316)
	Kontrol Grubu	277286	55621	266000	172000	471000	
CRP	*FMF Grubu*	5,28	7,3	2,94	0,12	45,75	**p<0,05 (p<0,001)**
	Kontrol Grubu	1,69	1,72	1,11	0,09	7,31	
Sedimentasyon	*FMF Grubu*	10	10	6	1	43	**p<0,05 (p=0,008)**
	Kontrol Grubu	6	6	5	1	28	
Fibrinojen	*FMF Grubu*	319	81	306	176	605	**p<0,05 (p=0,016)**
	Kontrol Grubu	288	58	284	152	439	
SAA	*FMF Grubu*	10,821	14,131	5,45	2,47	72,87	**p<0,05 (p<0,001)**
	Kontrol Grubu	10,925	7,416	8,309	3,932	34,882	
Galectin-3	*FMF Grubu*	47,468	68,625	27,98	14,15	534,57	**p<0,05 (p<0,001)**
	Kontrol Grubu	33,775	64,34	14,032	8,062	492,224	
FMF YKÖ	*FMF Grubu*	26	9	27	1	48	**p<0,05 (p<0,001)**
	Kontrol Grubu	12	7	11	0	32	

FMF grubunda SAA ve serum galectin-3 parametreleri ile hastalığın başlangıç yaşı, teşhis yaşı, tedavisiz geçen süre, hastalık süresi, hastane yatış sayısı, atak sayısı (1 yıl içinde) ve remisyon süresi arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's rho korelasyon testi ile araştırıldı. SAA ile bir yıl içindeki atak sayısı arasında zayıf-orta düzeyde korelasyon saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. FMF grubunda SAA ve Galectin-3 parametreleri ile hastalığın başlangıç yaşı, teşhis yaşı, tedavisiz geçen süre, hastalık süresi, hastane yatış sayısı, atak sayısı(1 yıl içinde) ve remisyon süresi arasındaki korelasyon analizi

			SAA	Galectin-3
Spearman's rho	Hastalığın başlangıç yaşı	Correlation Coefficient	-0,105	-0,094
		Sig. (2-tailed)	0,364	0,418
		N	77	77
	Teşhis yaşı	Correlation Coefficient	-0,087	-0,106
		Sig. (2-tailed)	0,454	0,357
		N	77	77
	Tedavisiz geçen süre(ay)	Correlation Coefficient	0,032	-0,013
		Sig. (2-tailed)	0,783	0,908
		N	77	77
	Atak sayısı(1 yıl içinde)	Correlation Coefficient	,277*	0,12
		Sig. (2-tailed)	0,015	0,298
		N	77	77
	Hastalık süresi(yıl)	Correlation Coefficient	0,069	0,039
		Sig. (2-tailed)	0,553	0,735
		N	77	77
	Hastane yatış sayısı	Correlation Coefficient	-0,074	-0,076
		Sig. (2-tailed)	0,523	0,51
		N	77	77
	Remisyon süresi (ay)	Correlation Coefficient	-0,212	-0,042
		Sig. (2-tailed)	0,065	0,716
		N	77	77

FMF grubunda FMF aile öyküsü durumuna göre SAA ve serum galectin-3 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı. FMF grubunda hastaların kullandığı kolşisin dozuna göre SAA ve serum galectin-3 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 11). FMF grubunda M694V mutasyon durumuna göre (Homozigot, Heterozigot ve Negatif) SAA ve serum galectin-3 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. FMF grubunda FMF aile öyküsü ve kullandığı kolşisin dozuna göre SAA ve Galectin-3 değerleri karşılaştırılması

			Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
Aile öyküsü	*SAA*	Yok	8,276	9,709	4,7	3,54	42,31	p>0,05 (p=0,377)
		Var	11,542	15,141	6	2,47	72,87	
	Galectin-3	Yok	39,723	36,708	27,98	19,66	155,86	p>0,05 (p=0,745)
		Var	49,662	75,357	27,775	14,15	534,57	
Kolşisin Dozu	*SAA*	Düşük doz (≤1 mg)	9,749	13,37	4,7	2,47	72,87	p>0,05 (p=0,121)
		Standart doz (≥1,5 mg)	12,106	15,088	6,08	3,1	66,51	
	Galectin-3	Düşük doz (≤1 mg)	44,826	79,514	27,775	16,97	534,57	p>0,05 (p=0,066)
		Standart doz (≥1,5 mg)	50,638	53,7	27,98	14,15	260,49	

Tablo 17. FMF grubunda M694V mutasyonu durumuna göre SAA ve Galectin-3 değerleri karşılaştırılması

		Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
M694V mutasyonu olmayan (n=42)	***SAA***	10,965	12,241	5,95	2,47	58,17	p>0,05 (p=0,352)
M694V Homozigot veya Heterozigot mutasyonu olan (n=35)	***SAA***	10,647	16,297	5,02	3,1	72,87	
M694V mutasyonu olmayan (n=42)	***Galectin-3***	42,925	36,05	28,595	14,15	155,86	p>0,05 (p=0,334)
M694V Homozigot veya Heterozigot mutasyonu olan (n=35)	***Galectin-3***	52,919	94,359	26,77	18,55	534,57	

FMF ve Kontrol grupları arasında NLR, PLR, MPV, ve RDW değerleri karşılaştırıldığında; PLR, MPV ve RDW değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. NLR değerleri FMF grubunda 2,1±0,9, kontrol grubunda ise 1,8±0,5 olarak tespit edildi. FMF grubunun NLR değerleri sağlıklı bireylerin sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksekti (p<0,05).

Tablo 18. FMF ve Kontrol gruplarının NLR, P/L, MPV, RDW, değerlerinin karşılaştırılması

		Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
NLR	FMF Grubu	2,1	0,9	1,8	0,7	6,4	**p<0,05 (p=0,039)**
	Kontrol Grubu	1,8	0,5	1,7	0,9	3,2	
PLR	FMF Grubu	125985	42989	122513	52632	351402	p>0,05 (p=0,101)
	Kontrol Grubu	116229	28833	112883	60446	191099	
MPV	FMF Grubu	10,1	0,9	10,1	8,2	12,9	p>0,05 (p=0,258)
	Kontrol Grubu	10,3	0,7	10,2	8,6	11,8	
RDW	FMF Grubu	12,7	1,8	12,7	9	18,2	p>0,05 (p=0,056)
	Kontrol Grubu	13,2	1,2	13	11,4	17,9	

FMF ve Kontrol gruplarında SAA ve serum galectin-3 parametreleri ile NLR, P/L, MPV, RDW, CRP, sedimantasyon ve fibrinojen arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's rho korelasyon testi ile araştırıldı. Veriler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. FMF ve Kontrol gruplarında SAA ve Galectin-3 parametreleri ile NLR, P/L, MPV, RDW, CRP, Sedimentasyon ve Fibrinojen arasındaki korelasyon analizi

Correlations			FMF Grubu		Kontrol Grubu	
			SAA	**Galectin-3**	**SAA**	**Galectin-3**
Spearman's rho	NLR	Correlation Coefficient	0,045	0,002	0,115	0,149
		Sig. (2-tailed)	0,698	0,985	0,321	0,197
		N	77	77	77	77
	P/L	Correlation Coefficient	-0,03	-0,051	-0,104	-0,147
		Sig. (2-tailed)	0,798	0,661	0,37	0,201
		N	77	77	77	77
	MPV	Correlation Coefficient	0,036	0,028	0,109	-0,035
		Sig. (2-tailed)	0,753	0,806	0,348	0,766
		N	77	77	76	76
	RDW	Correlation Coefficient	0,136	-0,062	0,031	-0,145
		Sig. (2-tailed)	0,239	0,593	0,789	0,212
		N	77	77	76	76
	CRP	Correlation Coefficient	0,176	0,024	-0,067	0,049
		Sig. (2-tailed)	0,125	0,834	0,565	0,669
		N	77	77	77	77
	Sedimantasyon	Correlation Coefficient	0,033	0,03	-0,025	-0,014
		Sig. (2-tailed)	0,774	0,799	0,828	0,906
		N	77	77	77	77
	Fibrinojen	Correlation Coefficient	0,019	-0,087	-0,158	-0,113
		Sig. (2-tailed)	0,873	0,45	0,17	0,329
		N	77	77	77	77

5. TARTIŞMA

FMF tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum galectin-3 ve Serum Amiloid A protein düzeylerini karşılaştırmayı, subklinik inflamasyonu en iyi gösterdiği düşünülen SAA protein düzeyleri ile serum galectin-3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve bu parametrelerin klinik değişkenlerle ilişkisini incelemeyi amaçladığımız çalışmamıza FMF tanılı 77 hasta ve 77 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri incelendiğinde; her bir grubun %39'unun erkek, %61'inin kadın olduğu belirlendi. Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Literatür incelendiğinde; Türkiye FMF çalışma grubunun kohortunda erkek/kadın oranı 1,2:1 olarak tespit edilmiştir(2). Bodur ve ark.'ının yaptığı çok merkezli kesitsel araştırmada ise 979 hastanın %65,6'sının kadın, % 34,4'ünün erkek olduğu tespit edilmiştir(62). Çalışmamızın verileri Bodur ve ark.'ının kohortuna benzerlik göstermektedir.

2020 yılında yapılan kohort araştırmasında semptomların başlangıç yaşı ortalama 18,64±11,17 yıl olarak tespit edilmiştir. Ayrıca semptom başlangıcından teşhis konulana kadar geçen tedavisiz sürenin ortalama 10 yıl olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda semptomların başlangıç yaşı ortalama 15±10 yıl, teşhis konulma yaşı ortalama 21±12 yıl, tedavisiz geçen süre 63±70 ay olarak bulundu. Çalışmamızın verileri, literatürle uyumluluk göstermektedir(62).

MEFV geni tarafından kodlanan pyrin, inflamasyonu ve apoptozu modüle etmektedir. MEFV geni, on ekzondan oluşur ve mutasyonlar en sık ikinci ve onuncu ekzonda meydana gelmektedir. Mutasyonlar arasında en çok tespit edilen ekson 10 üzerinde bulunan M694V, M680I, M694I ve V726A mutasyonlarıdır. Yine yaygın görülen E148Q mutasyonu ise ekzon 2'de görülmektedir(25). Çalışmamıza dahil olan FMF hastalarının genetik mutasyonları değerlendirildiğinde; görülen mutasyonların %49,2'sinde M694V, %14'ünde V726A, %15,4'ünde M680I, %9,8'inde E148Q mutasyonlarının en sık rastlanan mutasyonlar olduğu görüldü ve çalışmamızın verilerinin bu yönüyle literatür ile uyumlu olduğu tespit edildi.

FMF; tekrarlayan ateş, serözit, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artritin gözlendiği otoinflamatuar bir hastalıktır. Ataklar halinde seyreder ve genelde ataklar 12-72 saat içerisinde kendiliğinden düzelir(1). FMF'de en korkulan ciddi komplikasyon amiloidozdur. Kolşisin tedavisine rağmen görülen subklinik inflamasyonun, amiloidozun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir(7). Bugüne kadar, FMF hastalarında görülen akut faz yanıtının değerlendirilebilmesi için birçok inflamatuar biyobelirteç araştırılmıştır. Bunların başında, ESH, CRP, fibrinojen, SAA proteini, gelmektedir. Bu biyobelirteçler genellikle atak dönemlerinde yükselir ve atak sonlandıktan sonra normal değerlerine dönmektedir(63).

Akut faz proteinleri karaciğer tarafından enfeksiyon, stres, malignite, travma, inflamasyon durumlarında doku hasarına yanıt olarak sentezlenmektedir. Temel AFP'leri; CRP, SAA ve fibrinojendir. AFP'ler, romatizmal hastalıklarda hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtını takip etmek için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu moleküller arasından ESH ve fibrinojen seviyeleri daha yavaş arttığı için kronik inflamasyonun belirteci olarak kabul edilmektedir(8). FMF hastalarında ataklar sırasında CRP, SAA, ESH, fibrinojen düzeylerinin önemli ölçüde arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir(41,42,64). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda FMF hastalarının atak dışı dönemlerde bile AFP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir(7,64).

FMF hastalarının bazılarında atak dışı dönemde görülen subklinik inflamasyonun; amilodioz başta olmak üzere, kronik normositik-normokromik anemi, splenomegali, azalmış kemik yoğunluğu gibi birçok komplikasyona neden olduğu gösterilmiştir(46–48). Bu nedenle FMF'de subklinik inflamasyonu belirlemek için yeni biyobelirteçler keşfetmeyi amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır. Şimdiye kadar elde edilen bulgular ışığında; ataklar arası dönem de dahil olmak üzere FMF'de kalıcı inflamasyon oluşumunu destekleyen çok sayıda veri yayınlanmış ve fibrinojen, ESH, CRP, SAA, hasarla ilişkili moleküler model protein S100-A12, adrenomedullin, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 ve IL-18, tümör nekrozis faktör (TNF), serum interferon (İFN)-γ gibi birçok inflamatuar belirtecin arttığı tespit edilmiştir(7).

FMF'de subklinik inflamasyonu göstermek için en çok SAA proteini ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Duzova ve ark'nın subklinik inflamasyonu en iyi

gösterebilecek akut faz proteinini tespit etme amacıyla yaptıkları araştırmada; SAA'nın FMF hastalarında CRP, ESH, fibrinojen, ferritin gibi AFP'ler ile karşılaştırıldığında subklinik inflamasyonu belirlemede daha üstün olduğunu ortaya koymuşlardır(42).

Korkmaz ve ark. tarafından yapılan, FMF'de akut faz yanıtının değerlendirildiği başka bir çalışmada, FMF hastalarının üçte ikisinde ataksız dönemde yüksek akut faz yanıtının devam ettiği saptanmıştır. Ataksız dönemde olan FMF hastalarının %52'sinde CRP artışı, %34'ünde ESH artışı tespit edilmiştir(64).

Çakan ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada; atak ve atak dışı dönemdeki FMF hastalarında AFP düzeyleri değerlendirilmiştir. Ataksız dönemdeki FMF hastalarının %13,6'sında CRP, %20,8'inde ESH, %28,5'inde SAA değerlerinde sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar , FMF hastalarında subklinik inflamasyonu gösterebilmek için en iyi biyobelirtecin SAA olduğunu ve seçilmiş hastalarda CRP veya ESH'den daha değerli bilgiler sunacağını öne sürmüşlerdir(8).

Yalçınkaya ve ark.'nın FMF'le ilişkili amiloidozun öngörülebilmesi için AFP düzeylerini değerlendirdiği çalışmada; ataksız dönemdeki FMF hastalarında ESH, CRP, fibrinojen değerlerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ataksız dönemde olan FMF hastalarının hepsinde SAA düzeyinin referans aralığının üzerinde olduğunu saptamışlardır(65).

Ben Zvi. ve ark.'nın yaptığı literatür taramasında araştırmacılar tarafından FMF'de ağrılı ataklar ve klinik semptomların buzdağının sadece görünen kısmını temsil ettiği görüşü öne sürülmüştür. Bu araştırmada FMF hastalarının yaklaşık %30'unda inflamasyonun ataksız dönemlerde bile devam ettiği vurgulanmıştır. Hatta bazı hastalarda kalıcı subklinik inflamasyonun FMF'nin tek kanıtı olduğu düşünülmüştür(7).

Bizim çalışmamızda, ataksız dönemde kan örnekleri alınan asemptomatik hastaların serum CRP, ESH, fibrinojen, SAA ve galectin-3 değerlerinin sağlıklı

bireylerin serum konsantrasyonlarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmamız sonuçlarına göre; FMF tanılı hastaların CRP, ESH, fibrinojen değerlerinin normal referans aralığının biraz üzerinde olduğu saptandı ve kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. SAA değerlerine bakıldığında ise; literatürle uyumlu olarak SAA düzeyleri ataksız FMF hastalarında sağlıklı kontrollerin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. Verilerimiz ataklar arasında da devam eden subklinik inflamasyonun varlığını desteklemektedir.

Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik inflamasyonu tespit edebilmek için bazı hematolojik parametreler ön plana çıkmıştır. Bunlardan bazıları nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW)'dir. Bu parametrelerin; maligniteler, siroz, kardiyovasküler hastalıklar, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir(49).

Özer ve ark. FMF'li hastalarda subklinik inflamayonu gösterebilmek için basit hematolojik belirteçleri incelemişlerdir. Nötrofil/lenfosit (NLR), trombosit/lenfosit (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım hacmi (RDW) yeni inflamatuar belirteç olarak araştırılmıştır. Çalışmalarında 153 FMF tanılı hasta ve 90 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Sonuçlarına göre, NLR, PLR, MPV ve RDW seviyeleri asemptomatik FMF hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptamışlar ve subklinik inflamasyonun belirteci olabileceğini öne sürmüşlerdir(66).

Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak NLR değerleri; FMF grubunda, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. PLR, MPV ve RDW değerlerinde ise iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. NLR, hemogram sonucundan kolaylıkla elde edilebildiği için ve yüksek maliyet gerektirmediği için subklinik inflamasyonu belirlemede basit bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Bu verilerden yola çıkarak SAA ve serum galectin-3 düzeyleri ile NLR değerleri arasında yaptığımız korelasyon analizinde veriler arasında korelasyon saptayamadık.

Son yıllarda galectin-3, inflamasyon, immunite, fibrozisteki rolü nedeniyle araştırmacıların dikkatini çekmiştir(67). Bu nedenle birkaç çalışma, galectin-3'ün farklı patolojik durumların gelişiminde önemli bir rol aldığını zaten göstermiştir. Galectin-3 düzeyinin; hem akut hem kronik kalp yetmezliğinde, akciğer, karaciğer ve böbrek fibrozisinde arttığına dair kanıtlar bulunmuştur(68–71).

Galectin-3 nötrofil aktivasyonu ve adezyonu, apoptotik nötrofillerin opsonizasyonu, monosit ve makrofajların kemoatraksiyonu, mast hücrelerinin aktivasyonu gibi birçok inflamasyon sürecinde yer almaktadır(61). Galectin-3 inflamasyon sürecindeki rolü nedeniyle birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bu araştırmalar sonucunda, yüksek serum galectin-3 düzeylerinin, inflamatuar bozukluklar ve romatolojik hastalıklar da dahil olmak üzere otoimmun hastalıklarla ilişkisi tespit edilmiştir(67,72). Ohshima ve ark. RA'lı hastaların hem eklem sıvısında hem de serumda galectin-3 değerlerinin, osteoartritli hastalar ve sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir(73). Issa ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada, RA hastalarında, klinik ve manyetik rezonans (MR) görüntüleri ile değerlendirilen sinovit ile galectin-3 değerleri arasında anlamlı pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur(74). Cao ve ark. ankilozan spondilitli hastalarda benzer şekilde sağlıklı bireylere göre yüksek serum galectin-3 düzeyleri tespit etmişlerdir(13). Lee ve ark. Behçet hastalığı olan hastalarda sağlıklı bireylere göre yüksek serum galectin-3 konsantrasyonları olduğunu tespit etmişlerdir(12).

Yaptığımız literatür taramasına göre; FMF ve galectin-3 ilişkisinin incelendiği bugüne kadar yapılmış iki çalışma tespit ettik. Yılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada, FMF hastalarında proteinüri ile galectin-3 düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. İlgili çalışmaya dahil edilen bireyler grup 1(n=48) proteinürisi olan FMF hastaları, grup 2 (n=27) proteinüri olmayan FMF hastaları ve grup 3 (n=35) sağlıklı bireyler olarak 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. Serum galectin-3 seviyeleri, FMF hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; proteinürisi olan grubun serum galectin-3 düzeyleri proteinüri olmayan FMF grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Çalışmada galectin-3 seviyeleri ile proteinüri arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır(75). Batu ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada; galectin-3 seviyeleri, periyodik ateş, aft,

farenjit ve adenit (PFAPA) sendromunu FMF'den ayırt edebilmek amacıyla değerlendirilmiş. Çalışmada, PFAPA sendromlu hastaların serum galectin-3 seviyeleri, FMF hastaları ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük seviyede bulunmuş fakat söz konusu çalışmada FMF hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında galectin-3 düzeylerinin karşılaştırması yapılmamıştır(76). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde FMF hastalarında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek düzeyde galectin-3 seviyeleri tespit edildi.

Araştırmamız, FMF'de galectin-3 ile subklinik inflamasyonun güçlü bir belirteci olan SAA arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışma olup; bu anlamda galectin-3 ile subklinik inflamasyon arasındaki korelasyonun değerlendirildiği ilk ve tek çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Araştırmamız bulguları incelendiğinde; FMF hastalarında SAA ile galectin-3 parametreleri arasında çok iyi düzeyde korelasyon tespit edildi (r=0,788). Ayrıca çalışmamız dahilindeki tüm katılımcılar birlikte değerlendirildiğinde ise; galectin-3 ve SAA değerleri arasında zayıf-orta düzeyde bir korelasyon olduğu tespit edildi (0,357). Bu durum galectin-3 ile SAA arasında FMF hastalığı bağlamında güçlü bir ilişki olabileceğini düşündürmekte; aynı zamanda galectin-3 ile SAA arasındaki olası biyokimyasal ilişkiye de dikkat çekmektedir. Bu alanda yapılacak daha ileri çalışmalarla bu ilişkinin aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.

Galectin-3'ün monosit/makrofaj kemoatraksiyonunda, nötrofil aktivasyonunda ve yapışmasında, apoptotik nötrofillerin opsonizasyonunda rol oynadığından daha önce bahsedilmiştir. Wright ve ark. galectin-3'ü olmayan farelerin, akut inflamasyon sırasında apoptotik nötrofillerin kusurlu fagositik klirens sergilediğini gösterdi(77). Bu nedenle, apoptotik nötrofillerin temizlenmesini teşvik etmek için FMF hastalarında galectin-3 seviyelerinin arttığı düşünülmektedir(76). Çalışmamızda galectin-3 seviyelerinde, hem kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptandığı için hem de galectin-3 ile SAA arasında güçlü korelasyon gözlendiği için galectin-3'ün subklinik inflamasyonun iyi bir belirteci olabileceğini düşünmekteyiz.

FMF hastalarında genotip fenotip korelasyonu hakkında yapılan çok sayıda çalışma vardır. Gangemi ve ark. genetik faktörlerin FMF'nin fenotipi üzerinde dolaylı

bir etkisinin olup olmadığını göstermek için mevcut literatürü gözden geçirmişlerdir. Sonuç olarak genetik mutasyonların fenotipik özellikleri etkilediğini fakat her zaman fenotip ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Ek olarak bazı mutasyonların hastalığın prognozu ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Özellikle M694V ve V726A homozigot mutasyonları olan hastaların daha ağır bir klinik tabloya sahip olduğu, aksine heterozigot V726A ve E148Q mutasyonuna sahip hastaların daha hafif bir klinik tabloya sahip olduğu gösterilmiştir(78).

Wada ve ark. serum interlökin-18 (İL-18) düzeyi ile ekzon 10'da MEFV mutasyonuna sahip olan FMF'li hastalar üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Ekzon 10'da mutasyonu olan hastalar tipik FMF fenotipleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca ekzon 10 üzerinde mutasyonu olan hastaların mutasyon tespit edilmeyen hastalara göre atak dönemlerinde daha yüksek serum IL-18 düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir(79).

Batu ve ark. tarafından yapılan PFAPA sendromlu ve FMF tanılı hastalar arasında galectin-3 düzeylerini karşılaştıran çalışmada; MEFV mutasyonlarının galectin-3 düzeylerini etkileyip etkilemediğini analiz etmek için, ekzon 10 üzerindeki MEFV mutasyonu olan ve mutasyonu olmayan PFAPA sendromlu hastalar arasında serum galectin-3 düzeyleri karşılaştırılmış. Ekzon 10 mutasyonu olan hastalarda mutasyon olmayan hastalarla kıyaslandığında galectin-3 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir(76).

Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların 49'u MEFV gen mutasyonuna sahipti. Çalışmamız dahilindeki diğer hastaların ise gen analiz sonuçlarına ulaşılamadığı için analizlere alınmadı. M694V homozigot mutasyonu olan 10 hastanın ve heterozigot mutasyonu olan 25 hastanın galectin-3 ve SAA düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Yapılan analizler neticesinde; hastalarımızda MEFV gen mutasyonu ile hem SAA düzeyleri hem de serum galectin-3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çakan ve ark. tarafından yapılan çalışmada SAA protein düzeyleriyle FMF hastalarının birkaç klinik özelliği karşılaştırılmış ve hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet,

atak özellikleri gibi klinik özellikler ile yüksek SAA düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir(8). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde serum galectin-3 ve SAA düzeyleri ile hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, tanı gecikmesi, hastane yatış sayısı gibi klinik değişkenler arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalarımızda SAA protein düzeyleri ile 1 yıl içerisinde gerçekleşen toplam atak sayısı arasında zayıf-orta düzeyde bir korelasyon tespit edilmiştir ve bu sonuç artan atak sayısı ile ilişkili olarak inflamasyon yükünün artabileceği; bu nedenle SAA düzeylerinin de artmış olabileceği yönünde yorumlandı.

Duzova ve ark. tarafından yapılan çalışmada kolşisin dozundaki artışın, SAA düzeyi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla son bir yıl içerisinde atak geçirmeyen FMF hastalarından rastgele 26 tanesi seçilip kolşisin dozu arttırılmıştır ve sonuç olarak hastalarda 2. ayın sonunda ölçülen SAA seviyelerinde dramatik bir düşme gözlenmiştir(42). Sadri ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada; hastaların kullandığı kolşisin dozu; grup 1: düşük doz (ortalama günlük kolşisin dozu < 1,5mg) ve grup 2: standart doz (ortalama günlük kolşisin dozu > 1,5 mg) şeklinde iki alt gruba ayrılmıştır. ESH, CRP, SAA gibi belirteçlerin kan düzeyleri bu iki grup arasında karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir(80). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kolşisin kullanımı düşük doz (ortalama günlük kolşisin dozu < 1,5mg) ve standart doz (ortalama günlük kolşisin dozu > 1,5 mg) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Her iki grup arasında SAA ve galectin-3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Çalışmamızda FMF grubunun BMİ ortalaması 24,1±4,4 kg/m2, kontrol grubunun 24±3,8 idi. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Birkaç preklinik ve klinik araştırmalar sonucunda aşırı kilolu ve obez bireylerde artmış yağ dokusunun vücuttaki inflamasyonu arttırdığı ve bazı komplikasyonlara neden olabileceği gösterilmiştir. Yağ doku inflamasyonunun, inflamatuar adipokinleri salgılayan adipositler, sitokinler ve kemokinler aracılığıyla başlatıldığı tespit edilmiştir(81). Yağ dokusu ile inflamasyon arasındaki bu ilişki göz önüne alınarak; çalışmamızda FMF grubu, kontrol grubu ayrı ayrı ve tüm katılımcıların BMİ değerleri ile serum galectin-3 düzeyleri arasındaki korelasyonu inceledik ve istatistiksel olarak

anlamlı fark bulamadık. Bu veriler doğrultusunda yağ dokusundan kaynaklanan inflamasyonda galectin-3'ün rolü olmadığı düşünülebilir.

Gruszewska ve ark. tarafından yapılan çalışmada, galectin-3 değerleri ile RA hastalarının yaşları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur(9). Bizim çalışmamızda ise galectin-3 değerleri ile FMF grubu, kontrol grubu ve tüm katılımcıların yaşları ile korelasyon analizi yapıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum RA'lı hastaların yaş ortalamasının çalışmamızdaki FMF hastalarının yaş ortalamasından daha yüksek olmasıyla ilgili olabileceği düşünüldü. Galectin-3'ün yaş ile ilişkisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Issa ve ark. tarafından RA ve galectin-3 ilişkisinin incelendiği çalışmada anti siklik sitrüllenmiş peptid (anti-ccp) pozitif olan ve sigara içen hastalarda galectin-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu araştırmada galectin-3'ün otoimmunite, sigara ve eklem harabiyeti gibi süreçlerle daha yakın ilişkide olabileceği öne sürülmüştür(11). Bizim çalışmamızda ise katılımcıların sigara içme durumları; FMF grubunda, kontrol grubunda ve tüm katılımcılarla ayrı ayrı karşılaştırıldı fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

FMF'de yaşam kalitesi kavramı uzun süredir araştırılmaktadır. Bu araştırmalar sonucu FMF'li hastaların yaşam kalitesinin sağlıklı kişilere göre daha kötü olduğu tespit edilmiştir(82). Fakat FMF'de yaşam kalitesini değerlendirmede kullanılacak ölçeğin seçimi tartışmalı olmaya devam etmektedir. FMF yaşam kalitesi ölçeğinin (FMF-YKÖ) etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada FMF-YK ölçeğinin SF-36 (fiziksel-zihinsel), HDS (anksiyete-depresyon), HAQ ve FACIT ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, FMF-YK ölçeğinin FMF hastaları için uygulanabilir ve güvenilir olduğunu göstermişlerdir(83). Bu nedenle bizim çalışmamızda da FMF hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmek için FMF-YK ölçeği kullanıldı. Araştırmamızda, FMF-YK ölçeği sonuçlarına bakıldığında; FMF grubunun yaşam kalitesinin sağlıklı bireylerin yaşam kalitesine göre literatürle uyumlu şekilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi.

Yapılan daha önceki çalışmalarda galectin-3 seviyeleri ile proteinüri ve renal hasar arasında bir ilişki olduğu ortaya çıkarılmıştır. Yılmaz ve ark.'nın yaptığı araştırmada, FMF tanılı proteinürisi olan hastaların serum galectin-3 seviyeleri, proteinüri gözlenmeyen FMF hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun serum galectin-3 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Yazarlar proteinüri ile galectin-3 arasındaki bu bağlantıyı; daha önce de bahsettiğimiz gibi galectin-3'ün fibrozis gelişimi için uyarıcı bir etkisinin olması ve FMF'nin neden olduğu renal amiloidozda glomerüler amiloid birikimi ile intersitisyel fibrozis arasında pozitif bir korelasyon olmasıyla açıklamışlardır. Ayrıca FMF'de kalıcı kronik inflamasyonun renal amiloidoza neden olması göz önünde bulundurulduğunda; amiloidoza ilerleyen kliniğe sahip proteinürik hastaların çoğunda kalıcı inflamasyon olması sebebiyle serum galectin-3 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre yüksek seyrettiği yorumunda bulunmuşlardır(75,84).

Bizim çalışmamızda; galectin-3'ün proteinüri ve nefropati ile ilişkisi incelenmedi. FMF tanılı hastalarımızın hiçbirisinde biyopsi ile tanı konulmuş amiloidoz tablosu mevcut değildi fakat sadece 4 hastada idrarda proteinüri olduğu görüldü. Bu 4 hastanın SAA ve galectin-3 değerlerinin FMF hastalarının SAA ve galectin-3 değerlerinin medyanına yakın olduğu tespit edildi. Bir hastanın galectin-3 değeri 154 ng/ml ile ortalamanın üzerindeydi. Fakat biz; çalışmamızda esas olarak galectin-3'ün subklinik inflamasyon ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladığımız için FMF hastalarında galectin-3'ün proteinüri ve renal hasar ilişkisini ayrıca incelemedik. Gelecekte yapılacak çalışmalarla galectin-3'ün subklinik inflamasyon temelinde proteinüri ve renal hasar ile ilişkisinin aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın güçlü yönlerini değerlendirdiğimizde; öncelikle çalışmamız, FMF'de galectin-3 ile subklinik inflamasyonun güçlü bir belirteci olan SAA arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışma olup; bu anlamda galectin-3 ile subklinik inflamasyon arasındaki korelasyonun değerlendirildiği literatürdeki ilk ve tek çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Ayrıca FMF hasta grubu ve kontrol grubunun benzer yaş, cinsiyet, BMİ değerleri olan katılımcılardan oluşması ve bu değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmaması; SAA, galectin-3 ve diğer AFP düzeylerini etkileyebilecek herhangi ek hastalığı olan katılımcıların çalışmaya dahil edilmemesi

veya dışlanması; katılımcılardan kan örneklerinin belli bir protokol dahilinde, her birey için standardize edilmiş şartlarda alınmış olması çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlı yönlerini değerlendirdiğimizde; belirli kısıtlılıklar göze çarpmaktadır. En büyük kısıtlılık; SAA ve serum galectin-3 düzeylerinin sadece bir kez ölçülmesidir. Bu nedenle galectin-3 ve SAA düzeyleri yüksek çıkan hastalarımızın takiplerdeki olası sonuçları hakkında yorum yapamadık. İkincil olarak her bir grupta 77 katılımcının yer aldığı araştırmamız daha büyük bir örneklem büyüklüğünde yapılabilir. Üçüncü olarak değerlendirebileceğimiz kısıtlılık ise çalışmamıza amiloidozlu hastaların alınmamış olmasıdır. Amiloidozlu hastaların dahil edildiği daha büyük örneklem sayısına sahip, ileri prospektif çalışmalar ile galectin-3'ün amiloidoz gelişimindeki rolü aydınlatılabilir. Son olarak çalışmamız kesitsel tarzda bir çalışma olduğu için nedensel sonuçlarla ilgili yorumlarda bulunurken kesin değerlendirmelerden uzak durulması mecburiyeti ortaya çıkmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Romatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, Tel-Hashomer kriterine göre değerlendirilen FMF tanılı hastalar ile, sağlıklı kontroller arasında SAA ve galectin-3 düzeylerini karşılaştırmayı ve subklinik inflamasyonu en iyi gösterdiği düşünülen SAA ve galectin-3 seviyeleri arasındaki korelasyona bakmayı ayrıca bu parametrelerin klinik değişkenlerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

FMF hastalarının bir kısmında ataklar arası dönemde de devam eden kalıcı bir subklinik inflamasyon vardır. Bu inflamasyon sonucunda ölümcül olabilecek amiloidoz başta olmak üzere birçok komplikasyon görülebilir. FMF'de subklinik inflamasyonu saptayabilmek için birçok molekül üzerinde çalışılmıştır fakat en iyi belirtecin SAA olduğu gösterilmiştir. Galectin-3 ise şimdiye kadar birçok romatolojik ve otoinflamatuar hastalıklarla ilişkisi tespit edilmiş ancak FMF'de yeteri kadar araştırılmamış bir proteindir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; FMF hastalarının SAA ve serum galectin-3 değerlerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. FMF hastalarında SAA ve serum galectin-3 düzeyleri arasında güçlü korelasyon olduğu tespit edilmiş ve artan serum galectin-3 seviyelerinin FMF hastalarında subklinik inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle subklinik inflamasyon ve amiloidoz gelişimi arasındaki ilişki göz önüne alındığında; galectin-3'ün amiloidoz gelişimi için önemli bir rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Daha geniş katılımcıların sağlandığı prospektif çalışmaların sonuçlarımızı doğrulaması halinde; FMF tanılı hastalarda amiloidoz ile galectin-3 ilişkisinin aydınlatılabileceğini ve FMF'de subklinik inflamasyonun tespiti yönünde yeni yaklaşımlar geliştirilebileceğini umut etmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. The Lancet. 1998;351(9103):659-64.
2. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, vd. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1-11.
3. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med. 1967;43(2):227-53.
4. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, vd. The changing face of familial Mediterranean fever. İçinde: Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier; 1996. s. 612-27.
5. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, vd. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1879-85.
6. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, vd. The B30. 2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1β production. Proc Natl Acad Sci. 2006;103(26):9982-7.
7. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(2):105-12.
8. Çakan M, Karadag SG, Tanatar A, Sönmez HE, Ayaz NA. The value of serum amyloid A levels in familial Mediterranean fever to identify occult inflammation during asymptomatic periods. JCR J Clin Rheumatol. 2021;27(1):1-4.
9. Gruszewska E, Cylwik B, Gińdzieńska-Sieśkiewicz E, Kowal-Bielecka O, Mroczko B, Chrostek L. Diagnostic power of galectin-3 in rheumatic diseases. J Clin Med. 2020;9(10):3312.
10. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. Biochim Biophys Acta BBA-Gen Subj. 2002;1572(2-3):263-73.
11. Issa SF, Christensen AF, Lindegaard HM, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K, vd. Galectin-3 is Persistently Increased in Early Rheumatoid Arthritis (RA) and Associates with Anti-CCP Seropositivity and MRI

Bone Lesions, While Early Fibrosis Markers Correlate with Disease Activity. Scand J Immunol. 2017;86(6):471-8.

12. Lee YJ, Kang SW, Song JK, Park JJ, Bae YD, Lee EY, vd. Serum galectin-3 and galectin-3 binding protein levels in Behçet's disease and their association with disease activity. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(4 Suppl 45):S41-5.
13. Cao MY, Wang J, Gao XL, Hu YB. Serum galectin-3 concentrations in patients with ankylosing spondylitis. J Clin Lab Anal. 2019;33(6):e22914.
14. Onen F. Familial mediterranean fever. Rheumatol Int. 2006;26(6):489-96.
15. Reimann HA. Periodic disease. Medicine (Baltimore). 1951;30(3):219-46.
16. SIEGAL S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Intern Med. 1945;23(1):1-21.
17. Tunca M. Ailevi Akdeniz ateşinin tarihçesi: dünyada ve Türkiye'de ailevi Akdeniz ateşi. Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Derg. 2006;2(8):4-8.
18. HELLER H, SOHAR E, SHERF L. Familial mediterranean fever. AMA Arch Intern Med. 1958;102(1):50-71.
19. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. 1972;
20. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow Jr JE, Prosen L, Dean M, vd. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med. 1992;326(23):1509-13.
21. Bernot A, Clepet C, Dasilva C, Devaud C, Petit JL, Caloustian C, vd. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet. 1997;17(1):25-31.
22. Consortium IF. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell. 1997;90(4):797-807.
23. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial mediterranean fever. Presse Médicale. 2019;48(1):e61-76.
24. Çakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, İmeryüz N, Uslu H, Benian Ö, vd. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. Rheumatol Int. 2012;32(4):895-908.
25. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet. 2001;9(7):473-83.
26. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, vd. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2015;74(4):635-41.

27. Erken E, Erken E. Ailesel Akdeniz Ateşinin Patogenezi. Türkiye Klin J Rheumatol-Spec Top. 2017;10(1):8-12.
28. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. Front Immunol. 2017;8:253.
29. de Torre-Minguela C, Mesa del Castillo P, Pelegrín P. The NLRP3 and pyrin inflammasomes: implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases. Front Immunol. 2017;8:43.
30. Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. J Exp Med. 2004;200(5):551-8.
31. Apostolidou E, Skendros P, Kambas K, Mitroulis I, Konstantinidis T, Chrysanthopoulou A, vd. Neutrophil extracellular traps regulate IL-1β-mediated inflammation in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):269-77.
32. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000;14(3):477-98.
33. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. Clin Rheumatol. 2017;36(8):1707-13.
34. Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, Amselem S, Jéru I. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? Arthritis Rheum. 2013;65(6):1654-62.
35. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. İçinde: Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier; 1992. s. 139-50.
36. Heller H, Gafni J, Michaeli D, Shahin N, Sohar E, Ehrlich G, vd. The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF). Arthritis Rheum. Şubat 1966;9(1):1-17.
37. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. Eur J Rheumatol. 2014;1(1):21.
38. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, Pras M, vd. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. J Am Acad Dermatol. 2000;42(5):791-5.
39. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. Isr J Med Sci. Ekim 1968;4(5):995-9.

40. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. Arthritis Care Res. 2009;61(10):1447-53.
41. Lachmann HJ, Şengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, vd. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology. 2006;45(6):746-50.
42. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, vd. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(4):509-14.
43. Erden A, Batu ED, Sarı A, Sönmez HE, Armagan B, Demir S, vd. Which definition should be used to determine colchicine resistance among patients with familial Mediterranean fever? 2018;
44. Tufan A, LACHMANN H. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Turk J Med Sci. 2020;50(10):1591-610.
45. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, vd. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016;75(4):644-51.
46. Celkan T, Celik M, Kasapçopur O, Ozkan A, Apak H, Ocak S, vd. The anemia of familial Mediterranean fever disease. Pediatr Hematol Oncol. Aralık 2005;22(8):657-65.
47. Inal A, Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. Rheumatol Int. 01 Eylül 2009;29(11):1279-85.
48. Duzova A, Ozaltin F, Ozon A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, vd. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol. Haziran 2004;23(3):230-4.
49. Yorulmaz A, Akbulut H, Taş SA, Tıraş M, Yahya İ, Peru H. Evaluation of hematological parameters in children with FMF. Clin Rheumatol. 01 Mart 2019;38(3):701-7.
50. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340(6):448-54.
51. Cellular and humoral mediators of inflammation | CiNii Research [İnternet]. [a.yer

12 Ağustos 2022]. Erişim adresi: https://cir.nii.ac.jp/crid/1572824500352953216
52. Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. Am Fam Physician. 1999;60(5):1443-50.
53. Rosa Neto NS, De Carvalho JF, Shoenfeld Y. Screening tests for inflammatory activity: applications in rheumatology. Mod Rheumatol. 2009;19(5):469-77.
54. Rosa Neto NS, Carvalho JF de. The use of inflammatory laboratory tests in rheumatology. Rev Bras Reumatol. 2009;49:413-30.
55. Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. QJM Int J Med. 01 Ekim 2003;96(10):711-29.
56. Urieli-Shoval S, Cohen P, Eisenberg S, Matzner Y. Widespread expression of serum amyloid A in histologically normal human tissues: predominant localization to the epithelium. J Histochem Cytochem. 1998;46(12):1377-84.
57. Berg LC, Thomsen PD, Andersen PH, Jensen HE, Jacobsen S. Serum amyloid A is expressed in histologically normal tissues from horses and cattle. Vet Immunol Immunopathol. 2011;144(1-2):155-9.
58. Faz HSİYA. Proteinleri. İzmir Atatürk Eğitim Hastan Tıp Derg. 2005;43(2):155-65.
59. Hu Y, Yéléhé-Okouma M, Ea HK, Jouzeau JY, Reboul P. Galectin-3: A key player in arthritis. Joint Bone Spine. 01 Ocak 2017;84(1):15-20.
60. Ruvolo PP. Galectin 3 as a guardian of the tumor microenvironment. Biochim Biophys Acta BBA-Mol Cell Res. 2016;1863(3):427-37.
61. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. Immunol Rev. 2009;230(1):160-71.
62. Bodur H, Yurdakul FG, Çay HF, Uçar Ü, Keskin Y, Sargın B, vd. Familial mediterranean fever: assessment of clinical manifestations, pregnancy, genetic mutational analyses, and disease severity in a national cohort. Rheumatol Int. 01 Ocak 2020;40(1):29-40.
63. Guzel S, Andican G, Seven A, Aslan M, Bolayirli M, Guzel EC, vd. Acute phase response and oxidative stress status in familial Mediterranean fever (FMF). Mod Rheumatol. Haziran 2012;22(3):431-7.
64. Korkmaz C, Özdogan H, Kasapcopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2002;61(1):79-81.

65. Yalçinkaya F, Cakar N, Acar B, Tutar E, Güriz H, Elhan AH, vd. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study. Rheumatol Int. Nisan 2007;27(6):517-22.
66. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Taşkın S, Bütün İ, vd. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. Med Sci Monit İnternational Med J Exp Clin Res. 2015;21:298.
67. de Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, Luisetto R, Ghirardello A, Punzi L, vd. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. Exp Biol Med Maywood NJ. Ağustos 2015;240(8):1019-28.
68. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in Cardiac Remodeling and Heart Failure. Curr Heart Fail Rep. 2010;7(1):1-8.
69. Li L cheng, Li J, Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. J Pharmacol Exp Ther. Kasım 2014;351(2):336-43.
70. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, vd. Galectin-3 Expression and Secretion Links Macrophages to the Promotion of Renal Fibrosis. Am J Pathol. Şubat 2008;172(2):288-98.
71. Dang Z, MacKinnon A, Marson LP, Sethi T. Tubular atrophy and interstitial fibrosis after renal transplantation is dependent on galectin-3. Transplantation. 15 Mart 2012;93(5):477-84.
72. Chen HY, Liu FT, Yang RY. Roles of galectin-3 in immune responses. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). Aralık 2005;53(6):497-504.
73. Ohshima S, Kuchen S, Seemayer CA, Kyburz D, Hirt A, Klinzing S, vd. Galectin 3 and its binding protein in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. Ekim 2003;48(10):2788-95.
74. Issa SF, Christensen AF, Lindegaard HM, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K, vd. Galectin-3 is Persistently Increased in Early Rheumatoid Arthritis (RA) and Associates with Anti-CCP Seropositivity and MRI Bone Lesions, While Early Fibrosis Markers Correlate with Disease Activity. Scand J Immunol. Aralık 2017;86(6):471-8.
75. Yilmaz H, Inan O, Darcin T, Bilgic MA, Akcay A. Serum galectin-3 levels were associated with proteinuria in patients with Familial Mediterranean Fever. Clin

Exp Nephrol. 01 Haziran 2015;19(3):436-42.

76. Batu ED, Vezir E, Öğüş E, Özbaş Demirel Ö, Akpınar G, Demir S, vd. Galectin-3: a new biomarker for differentiating periodic fever, adenitis, pharyngitis, aphthous stomatitis (PFAPA) syndrome from familial Mediterranean fever? Rheumatol Int. 01 Ocak 2022;42(1):71-80.
77. Wright RD, Souza PR, Flak MB, Thedchanamoorthy P, Norling LV, Cooper D. Galectin-3-null mice display defective neutrophil clearance during acute inflammation. J Leukoc Biol. Mart 2017;101(3):717-26.
78. Gangemi S, Manti S, Procopio V, Casciaro M, Di Salvo E, Cutrupi M, vd. Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review. Clin Genet. 2018;94(1):81-94.
79. Wada T, Toma T, Miyazawa H, Koizumi E, Shirahashi T, Matsuda Y, vd. Longitudinal analysis of serum interleukin-18 in patients with familial Mediterranean fever carrying MEFV mutations in exon 10. Cytokine. 2018;104:143-6.
80. Sadri S, Aşçı E, Ergün G, İçaçan OC, Çelik S, Bes C, vd. Low dose colchicine use in familial Mediterranean fever patients whose disease is under control. Ulus Romatoloji Derg. 01 Ağustos 2020;12(2):30-4.
81. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am J Physiol - Cell Physiol. 01 Mart 2021;320(3):C375-91.
82. Sahin S, Yalcin I, Senel S, Ataseven H, Uslu A, Yildirim O, vd. Assesment life quality of familial Mediterranean fever patients by short form-36 and its relationship with disease parameters. Eur Rev Med Pharmacol Sci. Nisan 2013;17(7):958-63.
83. BODUR H, GÜL YURDAKUL F, DURUÖZ MT, ÇAY HF, UÇAR Ü, KESKİN Y, vd. Familial Mediterranean fever: Health-related quality of life and associated variables in a national cohort. Arch Rheumatol. 10 Aralık 2020;36(2):159-66.
84. Saccon F, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. Autoimmun Rev. 01 Ocak 2017;16(1):34-47.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Formu

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/163
Konu : Etik Kurul Kararı

15.04.2021

Sayın:Prof.Dr.Akın ERDAL
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Subklinik İnflamasyonun Göstergesi Olarak Serum Galectin-3 Düzeyinin Değerlendirilmesi"** isimli bilimsel **tez** çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1. Prof.Dr.Akın ERDAL
2.

Yardımcı Araştırmacı :
1. Arş.Gör.Dr. Oğuzhan LAÇİN
2. Prof.Dr. Ahmet KIZILTUNÇ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Prof.Dr.Akın ERDAL**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Subklinik İnflamasyonun Göstergesi Olarak Serum Galectin-3 Düzeyinin Değerlendirilmesi**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 03 Karar No: 55**	**Tarih:** 15.04.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **BAP tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-2. Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma Projesinin Adı: Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Subklinik İnflamasyonun Göstergesi Olarak Serum Galectin-3 Düzeyinin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Akın Erdal

Diğer Araştırıcıların Adı: Arş. Gör. Dr. Oğuzhan Laçin

"Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Subklinik İnflamasyonun Göstergesi Olarak Serum Galectin-3 Düzeyinin Değerlendirilmesi" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında, Prof. Dr. Akın Erdal sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu araştırmada, AAA hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum galectin-3, Serum amiloid A düzeylerinin ve aynı zamanda tam kan sayımı, CRP, ESH, fibrinojen, proteinüri, gen analizi sonuçlarının değerlendirerek AAA hastalarındaki subklinik inflamasyonun gösterilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya ; 71 ataksız dönemdeki AAA hastası, 71 sağlıklı kontrol, toplamda 142 bireyin katılması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına

karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışmamızda; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun yazılı izniyle ve hastaların onayı alınarak Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon anabilim dalına bağlı Romatoloji polikliniğine başvuran, Tel Hashomer Kriterlerine göre değerlendirilerek Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı konulan ve çalışma için yazılı onam veren hastaların çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek çalışmaya alınması planlandı. Sağlıklı kontrol grubunun dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek çalışma için onam veren kişilerden oluşturulması planlandı. Çalışmaya katılacak kişilerin 71 ataksız dönemdeki AAA hastası, 71 sağlıklı kontrol, toplamda 142 bireyden olışması planlanmaktadır. Çalışmaya alınan hastalardan yazılı onamları alındıktan sonra katılımcılardan klinik değerlendirmelerinin ardından 10 ml tam kan örnekleri biyokimya tüpüne alınacak ve +4 derecede Biyokimya Laboratuvarında 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilecektir. Elde edilen serum 2 ayrı Epenndorf tüpüne konularak -80°C'de çalışma yapılana kadar bekletilecektir. Serum galectin-3 ve Serum amiloid A proteinlerine hazır ticari kitler kullanılarak ELİSA yöntemiyle bakılacaktır. Katılımcılardan tam kan sayımı, CRP, ESH, fibrinojen, proteinüri gibi labaratuvar tetkik sonuçlarına ve daha önce çalışılmış gen mutasyon analiz sonuçlarına bakılacak ve kaydedilecektir. Hastalardan aynı zamanda Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçütü (FMF-YK) ölçeği hasta tarafından doldurulacaktır. Çalışmaya alınan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastaların tedavilerinde, çalışma için herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmanın herhangi bir riski bulunmamaktadır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığında ciddi klinik problemlere yol açabilen subklinik inflamasyonu tespit edebilmesi ve hastalığa dair yeni yaklaşımlar sunabilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Oğuzhan LAÇİN

GÖREVİ : Arş.Gör.Dr

TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF AÜTF Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim dalında, Prof.Dr.Akın Erdal tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş.Gör.Dr Oğuzhan Laçin numaralı telefon ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Kliniğinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı	**Katılımcı ile görüşen hekim**
Adı, soyadı:	Adı soyadı,unvanı:
Adres:	Adres:
Tel:	Tel:
İmza:	İmza:
Tarih:	Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-3. SosyodemografiK ve Klinik Veri Formu

1) Ad Soyad: **2) Yaş:** **Tarih:**

Dosya No:

3) Cinsiyet: **Telefon:**
1: Erkek
2: Kadın

4) Medeni Durum:
1:Bekar
2: Evli
3: Boşanmış, Dul, Ayrı Yaşıyor

5) Kiminle yaşıyor?
1: Yalnız
2: Ailesiyle
3: Arkadaşlarıyla

6)Evlilik Sayısı:

7) Çocuk
1:Var (Sayısı:.....)
2:Yok

8) Yaşadığı Yer:
1:Köy 2:İlçe 3:İl merkezi

9) Toplam Öğrenim Süresi(yıl olarak):

10) Öğrenim Durumu:
1: İlkokul mezunu
2: İlköğretim Mezunu (8-12 yıl arası öğrenim)
3: Lise Mezunu (12-16 yıl arası öğrenim)
4: Yükseköğrenim Mezunu(12-16 yıl arası öğrenim)
5: Yüksek Lisans ve Üzeri Öğrenim(16 yıldan fazla süreli öğrenim)

11) Çalışma Durumu:
1: Çalışıyor
2: Öğrenci
3: Ev hanımı
4: Emekli
5:Çalışmıyor

12) Sosyoekonomik Düzey:
1: Düşük düzey gelir (<3000 TL/ay net gelir)
2: Orta düzey gelir(3000-5000 TL/ay net gelir)
3: Yüksek düzey gelir(>5000 TL/ay net gelir)

13) Hastalığın ilk başlangıç yaşı:

14) Teşhis konulma yaşı:

15) Tedavinin başlaması ile ilk epizot arasında geçen süre (ay üzerinden):

16) Atak sayısı:

17) Hastalığın süresi (ay/yıl üzerinden):

18) Hastaneye yatışı var mı?
1. Yok
2: Var (Varsa ilk hastaneye yatış yaşı:.....)

19) Hastaneye yatış varsa; yatış sayısı:

20) Şu anki remisyon süresi kaç ay:

21) Ailede(birinci dereceden akrabasında; anne, baba, kardeş veya çocuk) ailesel akdeniz ateşi öyküsü:

1: Yok
2:Var

22) Sigara kullanımı var mı?
1: Yok
2: Var:…….. (paket/gün)

23) Alkol kullanımı var mı?
1: Yok
2: Var:……..

24) Madde kullanımı var mı?
1: Yok
2: Var:…….. (türünü belirtiniz)

25) Halen kullandığı ilaçlar ve dozları?
1. : Kolşisin
2. : Diğer:

26) Hemogram sonuçları:

27) CRP sonucu:

28) Sedimentasyoon hızı:

29) Fibrinojen

30) Proteinüri:

1. **Var: (varsa değeri):**
2. **Yok:**

31) AAA gen analizi:

32) AAA yaşam kalitesi ölçeği skoru:

EK 4. FMF Yaşam Kalitesi Ölçeği

Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçütü

Familial Mediterranean Fever Quality of Life Scale (FMFQoL)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/_____

Sadece ailesel Akdeniz ateşinin (AAA), size olan etkilerini düşünerek, başka etkileri dışlayarak aşağıdaki aktiviteler İSTEDİĞİNİZ DÜZEYDE gerçekleşiyor mu? Sizin için uygun olan seçeneği işaretleyiniz.

	Tamamen	Çoğunlukla	Orta düzeyde	Çok az	Hiç
1. *Gece yeterli saat uyuma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
2. *Sabah dinlenmiş olarak uyanma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
3. *Alışveriş poşetlerini taşıma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
4. *Uzun süre ayakta sabit durma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
5. *Evde kendi sorumluluğunuzda olan işleri yapma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
6. *Başladığınız günlük ev işlerinizi vaktinde bitirme*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
7. *Arkadaş toplantılarına gitme*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
8. *Başkalarının planlarına katılma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
9. *Gerektiğinde kısa mesafe koşma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
10. *Birkaç sokak mesafeyi yürüme*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
11. *Arkadaşları ziyaret etme*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
12. *Sokakta dolaşma, gezintiye çıkma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
13. *Birkaç kat merdiven inip çıkma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
14. *Ailenizden gereksiniminiz olan desteği alma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
15. *Arkadaşlarınızdan gereksiniminiz olan desteği alma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
16. *Yardım almadan günlük işlerinizi yapma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
17. *Geleceğe umutla bakma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
18. *Yerdeki bir şeyi almak için öne eğilme*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
19. *Yüksek bir yerdeki bir şeye uzanma ve alma*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
20. *Yeni şeyler öğrenme*	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4

2020 Cagri Unal-Ulutatar, Mehmet Tuncay Duruoz - Development and Validation of a Quality of Life Scale in Familial Mediterranean Fever (FMFQoL), Modern Rheumatology, DOI: 10.1080/14397595.2020.1775946

ftronline
www.ftronline.com

Toplam Puan: _____

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2020