

Ailesel Akdeniz Ateşi

*Yüksek Lisans Öğr. Onur ALBAYRAK
Prof. Dr. M. Akif ÇÜRÜK*

1. Ailesel Akdeniz Ateşi Nedir?

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) karın, göğüs ve eklem ağrısı ile şişliğinin eşlik ettiği, tekrarlayan ateş nöbetleri ile karakterize genetik bir hastalıktır¹. Vücutta, karın ve göğüs boşluğu gibi bölgeleri kaplayan 5 tip zarın (Seroza) Ailesel Akdeniz Ateşi ataklarına katılma sıklığı; Karın-Periton, Göğüs-Plevra, Eklem-Sinovya, Kalp-Perikard, Beyin ve merkezi sinir sistemi-Menenks olarak sıralanır. Peritondaki C5a inhibitör aktivite eksikliği öncelikle serozal inflomasyonlar ile yayılarak FMF ataklarına katkıda bulunmaktadır².

Ailesel Akdeniz Ateşi (OMIM: 249100), MEFV(OMIM: 608107) genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Bu gen, kromozom 16p13.3'da haritalanmıştır ve özellikle granüositlerde bulunan pyrin adlı proteini kodlamaktadır³.

Ailesel Akdeniz Ateşli hastalar iki fenotipe ayrılırlar. Ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı ve göğüs ağrısı gibi tipik atakların görüldüğü hastalar fenotip I, tipik ateş ve karın ağrısı gibi hastalığa özgü ataklar olmadan amiloid nefropatisi gelişen hastalar ise fenotip II olarak sınıflandırılır⁴.

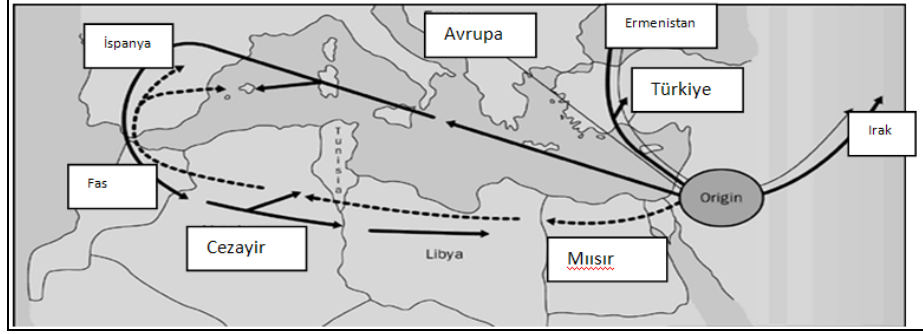
2. Ailesel Akdeniz Ateşi' nin Tarihçesi

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) Akdeniz havzasının hastalığı olarak tanımlanır. İlk olarak Musevi ve Ermeni hastalarda gözlenmiş, daha sonra Türkler ve Araplar arasında da saptanmıştır. Mitolojik çağlarda ortadoğuda yaşayan Museviler güneyde Yahudi, kuzeyde İsrail adını almıştır. 1492'de İspanyadan ayrılan Museviler daha sonra Osmanlı İmparatorluğuna katılmışlardır. Bu

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, T İbni Biyokimya Anabilim Dalı, ADANA

şekilde göçlerle hastalık yayılmıştır⁴ (Şekil1).

Özellikle Akdeniz çevresindeki ülkeleri (Museviler, Ermeniler, Araplar ve Türkler) etkileyen; tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile karakterize bir hastalıktır^{3,5}.



Şekil 1. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığının göç haritası

Akdeniz tanımlamasının aksine ülkemizde, Ailesel Akdeniz Ateşi daha çok İç Anadolu (Sivas, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadeniz (Gümüşhane, Bayburt), Doğu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu'da (Malatya) görülmektedir. Akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır⁶.

3. Ailesel Akdeniz Ateşi Geninin Özelliği

MEFV (Mediterranean Fever) adı verilen 3505 nükleotidlik bir diziye sahip olan bu gen Pvrin proteinini kodlamaktadır. MEFV geninin protein kodlayan 10 fonksiyonel bölgesi (10 adet ekzonu) bulunmaktadır (Tablo I).

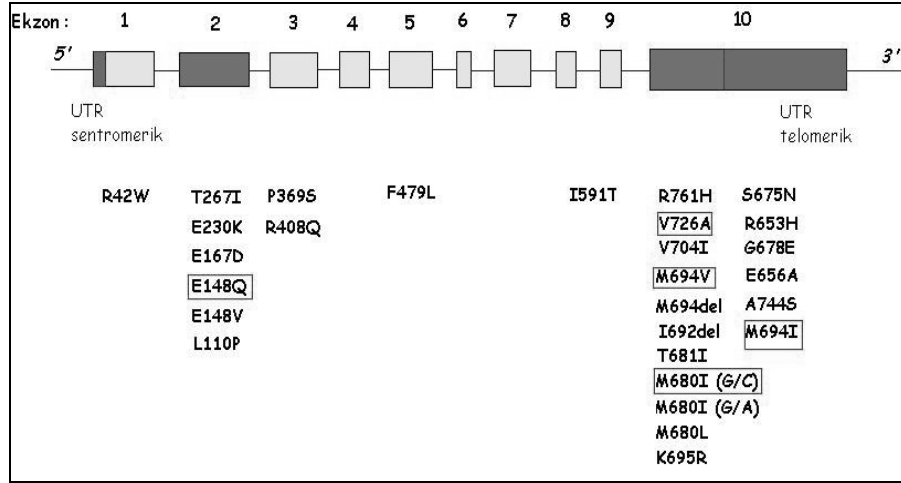
Tablo I. Mediterranean Fever (MEFV) Geninin Özellikleri

Kromozom Bölgesi	16p13.3
Gen Adı	MEFV (marenosttrin)
Protein uzunluğu	781aa
Ekson sayısı	10
Transkript (mRNA)	3.7 Kb
Translasyon ürünü	Pyrin

Bugüne kadar MEFV geninde saptanan mutasyon sayısı 43 olup, çoğu 10'uncu ekzonda bulunmaktadır (Şekil2). Bunlardan 5 tanesi en sık görülen mutasyonlar olup, Ailesel Akdeniz Ateşlilerin %85'inde görülür ve en sık görülen mutasyon ise M694V' dir^{6,7} (Tablo II).

Tablo II. Etnik Kökenlere Göre MEFV Genindeki Mutasyon Dağılımı

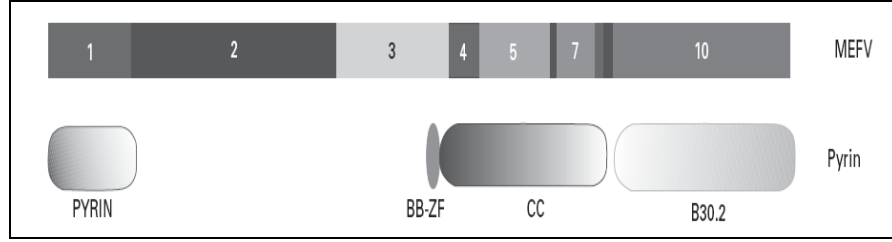
Mutasyon Oranları (%)						
Mutasyon	Türk (6)	Türk(11)	Türk(7)	Arap(10)	Ermeni(10)	Musevi(10)
M694V	51.55	43.5	51.4	20	37	65
M680I	9.22	12	14.4	7	21	1
E148Q	3.55	1.3	3.5	6	3	5
V726A	2.88	11.1	8.6	14	19	3
M694I	0.44	2.8	1.7	12	2	0



Şekil 2. MEFV mutasyon çeşitliliği. Sık görülen 5 mutasyon kare içine alınmıştır⁷.

3.1. Pyrin Proteinin Özelliği

Pyrin sınırlı doku ekspresyonu olan, özellikle nötrofillerde bulunan ve nötrofil aktivasyonu nedeniyle inflamasyonu baskılayan düzenleyici bir proteindir. Ailesel Akdeniz Ateşinde mutasyon sonucu oluşan pyrin proteini nötrofil aktivasyonundaki düzeni bozmaktadır⁶. Bu genin ürünü olan protein 781 aminoasit içerip, 86 kDa büyüklüğündedir. Latince pyrexia; ateş düzenleyen protein anlamına gelir, bu proteine Amerikalılar Pyrin, Fransızlar Marenostin, Romalılar "Mareo Nostrum: Bizim Denizimiz" adını vermişlerdir⁴. Arjinin ve lizin aminoasitlerinden zengin, pozitif yüklü bir proteindir. Pyrin proteini dört fonksiyonel domain içermektedir^{8,9}(Şekil 3).



Şekil 3. *MEFV* geninin ekzonları ve kodladıkları pyrin proteinin domainleri

Amino (N) ucu PYRIN domaini olup ayrıca bu domain: PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilmektedir. "B box zinc finger" domain (BB-ZF), "Coiled coil" domain (CC) ve Karboksi (C) ucunda B30.2 domaini bulunur. FMF mutasyonlarının çoğu B30.2 domainini etkilemektedir. Pyrin domaini apoptosile ilişkili proteinlere bağlanarak olayın tetiklenmesini sağlamaktadır^{10,11}.

4. Ailesel Akdeniz Ateşinin Belirti ve Bulguları

4.1. Amiloidoz

Hastalığın istenmeyen en önemli komplikasyonu; "amiloidoz" dur. Amiloid, suda çözülmeyen bir proteindir ve Ailesel Akdeniz Ateşi sırasında yapımı artar. Ateş atakları sırasında serumda inflamasyon belirteçleri yüksek bulunur. Kanı bu proteinlerden temizlemeye çalışan böbrekler, bunu başaramaz ve biriken amiloid, böbreğin çalışmasını bozar, hastaların %35'inde yüksek tansiyona sebep olur ve böbrek yetmezliği gelişir⁸. Serum amiloid A protein (SAA), C-reaktif protein (CRP), kompleman ve fibrinojen artışı ile granülositoz görülür. Sıklıkla eritrosit sedimentasyon hızı da yükselmiş olarak bulunur¹¹. Bazı eksonik veya intronik polimorfizimler, hastalığın oluşumuna, seyrine ve genetik yatkınlığına yol açabilmektedir. Bu nedenle *MEFV* geninin 2. exonunda yer alan 138 Gly (A-G) polimorfizmi taşıyan Ailesel Akdeniz Ateşli hastalarda amiloid gelişim riski, taşımayanlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir¹². Yapılan bazı çalışmalarda otoantikorların ekspresyonunda HLA antijeni ve bazı genetik faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmektedir.

rağmen bugüne kadar Ailesel Akdeniz Ateşinin hiçbir HLA antijeni ile ilişkisi tanımlanamamıştır¹³. Bazı çalışmalarda M694V mutasyonu ile amiloidoz arasındaki ilişkinin diğer amiloidoz gözlenen mutasyonlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Otozomal resesif kalıtsallığın amiloidozu kolaylaştıran özellik olduğu düşünülmektedir¹⁴.

4.2. Eklem Ağrısı ve Şişliği

En tipik cilt bulgusu, genellikle diz ile ayak bileği arasında, ayak sırtında keskin kenarlı, sıcak, hassas, şiş, kırmızı plaklar ile kendini gösterir. Erkeklerde testisler, kadınlarda yumurtalıklar şişebilir. Kadınların 1/3'ü bebek sahibi olamazken, gelişen gebeliklerin de 1/3'ü düşükle sonlanır.

4.3. Ateş

39-40°C ve titremeye yükselen ateş görülebilir. Kardinal belirtilerden birisidir. Ateş 12 saatten 3 güne kadar devam eder, tedavisiz kendiliğinden düşer. Ateş yüksekliğinin tek semptom olarak görülmesi nadirdir.

4.4. Ailesel Akdeniz Ateşinde Lipid Metabolizması Bozukluğu

Yağ metabolizmasındaki bozukluk sonucunda oluşan oksidan madde artışı membrana zarar vererek Ailesel Akdeniz Ateşi atağının artmasına ve de α Tokoferol seviyesinde azalmaya neden olur.

5. Ailesel Akdeniz Ateşi Tanısı

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısında kullanılan Tel Hashomer Kriterleri şunlardır.

Major kriterler:

1. Artrit ve/veya serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları.
2. Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz
3. Kolşisine iyi yanıt

Minör kriterler:

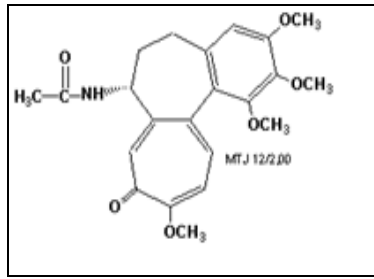
1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritem

3. Birinci derece akrabada FMF varlığı

Kesin tanıda 2 major veya bir majör ile 2 minör kriter, şüpheli tanıda ise bir major ve bir minör kriter bulunmaktadır¹⁵.

6.Tedavi

Kolşisin, atakların önlenmesinde ve amiloid oluşumunu engellemede kullanılır. Kolşisin tedavisi ile, hastalarda %60 ataklar kesilirken %20'sinde atakların sıklığında azalma görülür. Kolşisin hücre içindeki mikrotübül sistemini inhibe ederek monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltır (Şekil 4).



Şekil 4. Kolşisin kimyasal yapısı

Kaynaklar

1. <http://www.primo.it/pediatric-rheumatology/information/Turchia/index.htm>, Erişim Tarihi (12.03.2009)
2. Erken E, Güneşçar R, Özer H. Investigation of C5a receptor gene 450 C/T polymorphism in Turkish patients with Familial Mediterranean Fever. *Mol Biol Rep* 2009; 37:273–276.
3. International FMF Consortium , Ancient Missense Mutations in a new member of the roret gene family are likely to cause Familial Mediterranean Fever. *Cell* 1997 90: 797-807
4. Sezer İ, Kocabaş H. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Selçuk Tıp Der* 2007; 24: 209-216.
5. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eu J Human Gen* 2001; 9: 473 -483.
6. Tunca M. Ailevi Akdeniz Ateşinin tarihçesi Dünya'da ve Türkiye'de Ailevi Akdeniz Ateşi. *J Int Med Sci* 2006; 2(8):4-8.

7. Özlü SG. Ailevi Akdeniz Ateşi olgularında gen mutasyonları ve hastalık ağırlık skorlaması ilişkisi; Kolşisin tedavisinin kan B12 vitamini düzeylerine etkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul Göztepe Hastanesi, İstanbul, 2006.
8. Yılmaz S. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde böbrek tutulumu. *İstanbul Tıp Der* 2009; 72(2): 71-74.
9. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD. The Familial Mediterranean Fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001; 98: 851-859.
10. Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailesel Akdeniz Ateşi moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Der* 2006; 37: 223-229.
11. <http://www.ahmetnayir.net/default.aspx?pid=56084> Erişim Tarihi (14.03.2009)
12. http://www.medicine.ankara.edu.tr/internal_medical/pediatrics/mol-gen/index.php?PgId=76 Erişim Tarihi (16.03.2009)
13. Konca K, Erken E, Özbek S ve ark. Familial Akdeniz Ateşinde anti nötrofil sitoplazmik antikorlar. *Ondokuz Mayıs Tıp Der* 1995;12(4): 311-316.
14. Yalçınkaya F, Tekin M, Çakar N ve ark. Familial Mediterranean Fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med* 2000;93: 681-684.
15. Doğan DA. Çocukluk çağı Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında klinik ve epidemiyolojik özelliklerin belirlenmesi ve bu özelliklerle sık görülen mutasyonlar arasındaki ilişkilerin araştırılması. Bilim uzmanlığı tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fak. İstanbul, 2007.

Yazışma Adresi:

Yük. Lis. Öğr. Onur ALBAYRAK
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tel: 0322 338 60 60/ 3466-3467

Fax: 0322 338 69 43