

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA) HASTALARINDA MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN (MBL) GEN POLİMORFİZMLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ

MANNOSE BINDING LECTIN (MBL) GENE POLYMORPHISMS AND THEIR RELATIONS WITH CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF)

Ertuğrul ERKEN*, Özlem KUDAŞ**, Suzan DİNKÇİ**, Yunus Emre KUYUCU***, Türker TAŞLIYURT****, Eren ERKEN**

ÖZET

Amaç: Kompleman aktivasyonunun lektin yolağında rol oynayan ve doğal immün sistemin bir parçası olan mannoz bağlayıcı lektin (MBL), çeşitli patojenlerin mannan gruplarının uyarısı ile aktive olur. MBL genindeki bazı polimorfizmler (örn. kodon 52, kodon 54 polimorfizmleri) MBL'nin serum düzeylerinde değişikliklere yol açarak, infeksiyon hastalıklarına yatkınlığa neden olabildiği gibi, bazı otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogenezinde de katkıda bulunabilir. Bu çalışmada, ailesel Akdeniz ateşi (AAA) hastalarında MBL geni kodon 52 ve kodon 54 polimorfizmlerinin sıklığını ve başta sekonder amiloidoz olmak üzere, hastalığın klinik özellikleri ile olası ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Yüzeili-yedi AAA hastasında ve hastalarla akrabalık ilişkisi olmayan benzer demografik dağılımdaki 150 sağlıklı kontrolde MBL genindeki R52C C>T ve G54D G>A polimorfizmleri sekanslama yöntemi ile araştırıldı. AAA hastalarının MEFV geni analizleri, klinik özellikleri ve ataksız dönemdeki serum CRP düzeyleri kaydedildi. Genetik sonuçlar ile klinik ve laboratuvar bulgular arasındaki olası ilişkiler incelendi.

Bulgular: MBL geni R52C C>T polimorfizmi hastaların %12,7'sinde, kontrol grubunun %10,6'sında saptandı. G54D G>A polimorfizmi hastaların %26,8'sinde, kontrollerin %26,7'sinde saptandı. Polimorfizm sıklığı açısından, iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,79 ve 0,98). İncelenen MBL geni polimorfizmleri ile hastaların çeşitli klinik özellikleri (ör. amiloidoz, ateş, kolşisin yanıtı, MEFV mutasyonları) arasında anlamlı ilişki bulunamadı. AAA hastalarının ortalama CRP değeri 4,90±6,72 mg/dL olup, ataksız dönemde serum CRP düzeyi normalden yüksek (>0,8 mg/dL) olan hastalarda MBL kodon 52 polimorfizmi sıklığı %25,2, kodon 54 polimorfizmi sıklığı %14,8 oranında bulundu. AAA hastalarında yüksek CRP düzeyine göre kodon 52 ve kodon 54 polimorfizmi sıklıkları farklı bulunmadı (p=0,399). AAA hastalarında M694V mutasyonu ile amiloidoz arasında (p=0,002) ve M694I mutasyonu ile kolşisin direnci arasında (p=0,016) anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: AAA hastaların ataksız dönemdeki CRP düzeyleri ve taşıdıkları klinik özellikler ile MBL polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki bulunamaması, AAA hastalarının proinflamatuvar durumda olduğunu ve MBL aracılı mekanizmaların bu süreçlere katkısının olmadığını düşündürmektedir. Olgularımızda M694I ile kolşisin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmış olması dikkate değer bir bulgudur. Yine olgularımızda M694V ile amiloidoz arasında anlamlı ilişki bulunması önceki literatür bulguları ile uyumludur ve M694V'nin hastalık şiddeti ve prognozu için önemli olduğu görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz ateşi; mannoz bağlayıcı lektin; polimorfizm; MEFV geni; amiloidoz

Dergiye geldiği tarih/Date received: 06.11.2017 - Dergiye kabul edildiği tarihi/Date accepted: 07.12.2017

*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji/İmmünoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, *Biyostatistik Anabilim Dalı, *****İç Hastalıkları Anabilim

Dalı, Tokat, Türkiye

(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ertugrulerken@hotmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 80 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2017

ABSTRACT

Objective: Mannose-binding lectin (MBL), which takes part in the lectin pathway of the complement system as a component of innate immunity, is activated by the stimulation of various bacterial lectins. It is known that some of the MBL gene polymorphisms (eg, codon 52, codon 54) that may lead to alterations in MBL serum levels are responsible for the susceptibility to infectious diseases and contribute to the pathogenesis of various autoimmune and inflammatory diseases. In this study, we planned to investigate the frequencies of codon 52 and codon 54 polymorphisms of the MBL gene in FMF patients and their association with the clinical features of the disease.

Materials and Methods: MBL gene polymorphisms of the R52C C>T and G54D G>A were investigated by sequencing in 157 FMF patients and 150 unrelated healthy controls. MEFV gene mutations in FMF patients were investigated by sequencing method. The clinical characteristics of the patients and the C-reactive protein (CRP) values in attack-free phase were recorded. Statistical analysis of the findings was performed with the SPSS version 18.0.

Results: The MBL gene R52C C>T polymorphism was detected in 12.7% of the patients and 10.6% of the controls. G54D G>A polymorphism was detected in 26.7% of the patients and 26.6% of the controls. There was no significant difference between the two groups ($p=0.794$). No significant correlations between MBL gene polymorphisms and various clinical characteristics of patients (amyloidosis, fever, colchicine response) were found. Mean CRP level of the FMF patients was 4.90 ± 6.72 mg/dL. In FMF patients with elevated serum CRP levels (>0.8 mg/L), codon 54 MBL polymorphism frequency was 14.8%, codon 52 polymorphism frequency was 25.2%. Codon 52 and codon 54 polymorphism frequencies were not different between the groups according to CRP level ($p>0.05$). In FMF patients, significant correlations were found between M694V and amyloidosis ($p=0.002$) as well as between M694I and colchicine resistance ($p=0.016$).

Conclusion: The absence of a relationship between MBL polymorphisms and high CRP levels in attack-free phase of FMF patients suggests that the proinflammatory state in some FMF patients is not related to MBL mediated mechanisms. In our cases, the significant relationship between M694I and colchicine resistance is remarkable. Our finding of the significant relationship between M694V and amyloidosis is consistent with previous literature and demonstrating the importance of M694V in disease severity and prognosis.

Keywords: Familial Mediterranean fever; mannose binding lectin; polymorphism; MEFV gene; amyloidosis

GİRİŞ

Kompleman aktivasyonunun lektin yolağında yer alan bir protein olan mannoz bağlayıcı lektin (MBL), doğal immünitenin bir parçası olarak görev yapar. MBL, gram pozitif ve gram negatif bakteriler, mikobakteriler ve virüsler de dahil olmak üzere birçok mikroorganizmanın yüzey karbohidratlarına bağlanarak aktive olur ve bu patojenlerin opsonizasyonuna katkıda bulunur (1,2). MBL serum düzeylerinde değişikliklere yol açabilen bazı MBL gen polimorfizmlerinin, enfeksiyon duyarlılığına yol açmanın yanında, çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogeneziye katkıda bulunduğu bildirilmiştir (3,4). Otoinflamatuvar hastalıkların en yaygın görüleni olan Ailesel Akdeniz ateşi (AAA: FMF), tekrarlayan ateş ve serözit atakları ile seyreden bir klinik resme sahiptir. AAA'dan sorumlu olan gen, 16. kromozomda yer alan 10 ekzonlu MEFV (Mediterranean FeVer) genidir. MEFV genindeki mutasyonlar, bu genin kodladığı pyrin (pirin) proteinini etkileyerek inflamasyon ortaya çıkarmaktadır (5). Yine de, klasik bir otozomal resesif hastalık şeklinde AAA patogenezi- ni açıklamak ise her zaman yeterli olamamaktadır (6,7).

Mannoz bağlayıcı lektin genlerinden MBL1 psödogen- dir, MBL2 fonksiyoneldir. MBL2 geni için ekzon 1'de tanımlanmış 3 önemli tek nükleotid polimorfizmi mevcuttur. Polimorfik alleller olan B, C ve D allelleri MBL2 geninin birinci ekzonunda, sırasıyla kodon 54, kodon 57 ve kodon 52'deki tek nükleotid polimorfizmlerine bağlıdır (2). Toplumda MBL polimorfizmi sıklığını inceleyen bir çalışmada heterozigot MBL2 gen polimorfizmi %30, homozigot MBL2 gen polimorfizmi ise %5 civarında bulunmuştur. Avrasya popülasyonunda %25 sıklıkta B varyantı (kodon 54 polimorfizmi) ile karşılaşılır ve bu coğrafyadaki en sık MBL varyantıdır. (8,9). Gerek homozigot, gerekse heterozigot MBL mutasyonlarında serum MBL düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (8,10). Yani kodon varyantları, MBL eksikliğinin genetik göstergesi olarak kullanılabilir. Çalışmalar, MBL kodon varyantları ile enfeksiyon duyarlılığı ve inflamatuvar yanıt arasında ilişki bulunduğunu göstermektedir (1). MBL, inflamasyon modülatörü olarak monositlerden TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını tetikleyebilir (3,8). MBL ile otoimmünite arasındaki ilişki ise, apoptotik hücrelerin temizlenmesidir. MBL

polimorfizmlerinin otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara etkileri; sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit gibi hastalıklarda gösterilmiştir (11-13).

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında MEFV geninin kodladığı pyrin (pirin) proteinindeki mutasyon sonucu pro-IL-1'in aktif IL-1'e dönüşümü kontrol edilemez. Proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile birlikte C-reaktif protein ve serum amiloid A gibi akut faz proteinleri de AAA hastalarında ataklarda, hatta bazı hastalarda remisyon dönemlerinde yükselir. Hastalığın en önemli komplikasyonu, kronik inflamasyona bağlı olarak gelişen ve genellikle nefrotik sendrom kliniği ile seyreden sistemik amiloidozdur. Atakların ve amiloidozun önlenmesinde temel tedavi, yaşam boyu profilaktik kolşisin kullanımıdır (5). AAA patogenezinde kompleman komponentlerinin rolü ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur (14,15). Kompleman sisteminin bir parçası olan MBL'nin ve MBL eksikliğine yol açabilen MBL polimorfizmlerinin çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki rolü gösterilmiştir. Ancak, AAA hastalarında kompleman sisteminin MBL yolağı ile ilgili literatürde önceden yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, otoinflamatuvar bir hastalık olan AAA'nde, MBL2 geni kodon 52 ve kodon 54 MBL polimorfizmlerinin olası rolünü ve hastalığın klinik özellikleri ile ilişkileri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı/Tokat ve Çukurova Üniversitesi Romatoloji-İmmünoloji Bilim/Adana kliniklerinde takip edilen, 157 AAA hastası ve hastalarla akrabalık ilişkisi olmayan, AAA klinik özellikleri yaşamamış, hastalarla benzer demografik dağılımdaki 150 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların 60'ı erkek (%38,2), 97'si kadın (61,8) olup, yaş ortalamaları 33,1±13,5 yıl ve kontrol grubundakilerin 62'si erkek (%41,3), 97'si kadın (%58,7) olup, yaş ortalamaları 35,9±13,3 yıl idi (Tablo 1). AAA hastaları Tel Hashomer klinik kriterlerine göre tanı almış ve MEFV mutasyon analizleri ise ekzon sekanslama yöntemi ile belirlenmiş idi (16). Çalışmaya dahil edilen bireylerden DNA izolasyonu için kullanılmak üzere 5 mL periferik kan örneği alındı. MBL-2 genindeki R52C C>T ve G54D G>A polimorfizmleri sekanslama yöntemi ile araştırıldı. Çalışmada, MBL sekanslama kitleri (GML, İsviçre) kullanıldı. Genotipler bakımından grupların Hardy-Weinberg prensibine uyumluluğu kontrol edildi. Hastalarının MEFV geni analizleri, klinik özellikleri ve ataksız dönemdeki

serum CRP düzeyleri kaydedildi. Genetik sonuçlar ile AAA klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelenildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama ± SD olarak sunuldu. Grupların ortalama değerleri Student's t testi ile karşılaştırılırken, kategorik değişkenlerin yorumu için Ki-kare ve Fischer's exact testleri kullanıldı. P<0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar ve gönüllülerden bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.02.2015 tarih ve 23 no'lu karar ile onaylandı, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi (Proje kodu: TSA-2015-3618).

BULGULAR

MBL geni R52C C>T polimorfizmi hastaların %12,7'sinde (n=20), kontrol grubunun %10,6'sında (n=16) saptandı. G54D G>A polimorfizmi hastaların %26,8'sinde (n=42), kontrollerin %26,7'sinde (n=40) saptandı. Polimorfizm sıklığı açısından, AAA hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,79 ve 0,98) (Tablo 2). R52C C>T polimorfizmi olan 20 hastanın 18'i heterozigot, 2'si homozigot iken, G54D G>A polimorfizmi olan 42 hastanın 33'ü heterozigot, 9'u homozigot idi. Yalnızca bir hasta ise her iki polimorfizm açısından heterozigot bulundu.

Ailesel Akdeniz ateşi tanısı olan 157 hastanın 20'sinde (%12,7) biyopsi ile gösterilmiş sekonder amiloidoz, 107'sinde (%68,1) artrit öyküsü, 25'inde de (%15,9) erizipel benzeri eritem öyküsü vardı. Hastalardan 83'ünde (%52,8) M694V, 65'inde (%41,4) R202Q mutasyonu mevcuttu. AAA hastalarının incelenen MBL geni polimorfizmleri ile çeşitli klinik özellikleri ve MEFV mu-

Tablo 1. AAA hastaları ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri

Demografik özellik	Hasta (n=157)	Kontrol (n=150)	p
Yaş (yıl) (ort±SS)	33,1±13,5	35,9±13,3	0,52
Cinsiyet (E/K)	60/97	62/88	0,57

Tablo 2. MBL kodon 52 ve kodon 54 gen polimorfizmlerinin AAA hastaları ve sağlıklı kontrollerdeki dağılımı

Mutasyon	Hasta	Kontrol	p
R52C	20/157 (%12,7)	16/150 (%10,7)	0,79
G54D	42/157 (%26,8)	40/150 (%26,7)	0,98

Tablo 3. MBL kodon 52 ve kodon 54 gen polimorfizmlerinin klinik özellikler ve MEFV mutasyonlarına göre dağılımı

Değişken	R52C (+)	R52C (-)	p	G54D (+)	G54D (-)	p
Amiloidoz	3/20	17/137	0,72	5/42	15/115	0,99
Artrit	15/20	92/137	0,65	29/42	78/115	0,99
Erizipel	3/20	22/137	0,99	3/42	22/115	0,11
Ateş	18/20	111/137	0,53	34/42	95/115	0,99
Miyalji	10/20	76/137	0,82	19/42	67/115	0,20
Karın ağrısı	16/20	122/137	0,26	36/42	102/115	0,81
Plörit	13/20	70/137	0,35	22/42	61/115	0,99
Sakroileit	5/20	31/137	0,78	8/42	28/115	0,62
HSP	0/20	4/137	0,99	0/42	4/115	0,57
E148Q	2/20	11/137	0,67	3/42	10/115	0,99
M680I	1/20	18/137	0,54	6/42	13/115	0,24
M694I	1/20	5/137	0,56	1/42	5/115	0,99
M694V	11/20	72/137	0,39	24/42	59/115	0,81
V726A	3/20	10/137	0,21	2/42	11/115	0,51
R202Q	10/20	55/137	0,42	19/42	46/115	0,84

tasyonları arasında anlamlı ilişkiler bulunamadı. MBL gen polimorfizmleri (R52C C>T ve G54D G>A) ile hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi Tablo 3’de özetlenmiştir. AAA hastalarının ortalama CRP değeri 4,90±6,72 mg/dL olup, ataksız dönemde serum CRP düzeyi normalden yüksek (>0,8 mg/dL) olan hastalarda MBL kodon 52 polimorfizmi sıklığı %25,2, kodon 54 polimorfizmi sıklığı %14,8 oranında bulundu. AAA hastalarında yüksek CRP düzeyine göre kodon 52 ve kodon 54 polimorfizmi sıklıkları farklı bulunmadı (p=0,399). AAA hastalarında M694V mutasyonu ile amiloidoz arasında (p=0,002) ve M694I mutasyonu ile kolşisin direnci arasında (p=0,016) anlamlı ilişki saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışma ile AAA hastalarında genetik yatkınlığı açıklayan MEFV mutasyonları dışında hastalığın patogenezinde rol oynayabilecek immunogenetik belirteçlerin ortaya konması amaçlanmıştır. AAA patogenezi tek başına MEFV mutasyonları ile açıklanamamaktadır (9,17). Doğal immün sistemin bir bileşeni olan MBL’nin otoinflamatuar bir hastalık olan AAA patogenezi ile ilişkisi olup olamayacağı konusu, ilginçtir. Literatür incelememizde AAA hastalarında MBL polimorfizmini değerlendiren başka bir çalışmaya rastlamadık. MBL genindeki R52C C>T ve G54D G>A polimorfizmlerinin AAA hastalarındaki sıklığının

sağlıklı bireylerden farklı olmadığını gözlemledik. Bu nedenle MBL polimorfizmlerinin AAA patogenezinde pozitif veya negatif yönde olası bir katkısında dair çıkarım yapamadık.

Mannoz bağlayıcı lektin, klasik kompleman aktivasyon yolundaki C1q ile yapısal ve işlevsel olarak benzerdir. Her ikisi de, aynı protein ailesinden olan kollektinlerdendir. Ana farklılık, C1q’da immunoglobulin bağlama bölgesi mevcutken, MBL karbohidrat tanıma bölgesine sahiptir. MBL karbohidrat yapılarına bağlandığında lektin yolunun serin proteazları aktive olur. Sonrasında lektin yolu, klasik kompleman yolu ile ortak şekilde ilerler ve membran atak kompleksinin oluşumuyla mikroorganizmaların lizisi gerçekleşir (1,2). MBL eksikliği ile meningokokkal hastalıklar, psödomonas enfeksiyonları, lejyoner hastalığı ve rekürren tonsillit ve vulvovajinit enfeksiyonlarına duyarlılığın arttığı gözlemlenmiştir (3,4)

Bakteri ve virüsler gibi, membran karbohidratları değişime uğramış ve yüzey glikoprotein dağılımı bozulmuş apoptotik hücreler de MBL tarafından bağlanabilir. Bir akut faz reaktanı olan MBL, artmış kompleman aktivasyonu üzerinden doku hasarına aracılık eder (2,18). Otoimmün hastalıklara MBL eksikliği eşlik ettiğinde, apoptotik hücre temizlenmesinde azalma olacağı ve bunun da otoantikör oluşumu için daha fazla uyarı sağlayacağı düşünülmektedir (19). SLE ve MBL eksikliği arasında çeşitli ilişkiler gösterilmiştir. SLE ve MBL düşüklüğü-

ne neden olan polimorfizmler bir arada bulunduğu lupusa bağlı kutanöz ve kardiyopulmoner bulgular daha sık izlenmiş ve bu mutasyonların SLE gelişimi için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (11,20). MBL eksikliği olan kimselerde enfeksiyon duyarlılığı oluşabildiği için, tekrarlayan enfeksiyonların SLE ve diğer otoimmün hastalıkların gelişimine katkı yapabilmesi de olasıdır. Buna karşın, SLE hastalarında yüksek serum MBL düzeyleri de görülebilmektedir. Buradan hareketle, SLE patogeneğinde MBL'nin çift yönlü etki edebildiği ve artmış doku hasarı ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir (19,20).

Mannoz bağlayıcı lektin ile RA arasında da ilişki gösterilmiştir. MBL'nin RA hastalarında IgG'ye bağlandığı ve onun glikolizasyonunu artırarak etkili olduğu öne sürülmüştür (Ref). Romatoid artrit hastalarında yapılmış olan bir çalışmada MBL2 geni yapısal O variantı ile sekonder amiloidoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (21). Bu çalışmada O variantının alt grupları arasında öncelikle kodon 54 polimorfizminin (G54D G>A) amiloidozu olan RA hastalarında anlamlı artış gösterdiği gözlenmiştir. Yazarlar, MBL polimorfizmlerinin fagositer hücrelerin kapasitelerini azalttığını ve böylece kronik inflamasyonda ortaya çıkan amiloidojenik metabolitlerin fagositerce yıkımının yetersiz olabileceğini öne sürmüşlerdir (21). Biz de çalışmamızda, komplike olabilen AAA hastalarında çeşitli klinik özellikler yanında öncelikle amiloidoz ile MBL geni polimorfizmleri arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda MBL polimorfizmi ile amiloidoz arasında bir ilişki bulunamamış, ancak literatürdeki verilerle uyumlu şekilde AAA'dan sorumlu MEFV geni mutasyonlarından M694V ile amiloidoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim verilerimize göre araştırmış olduğumuz MBL polimorfizmlerinin, AAA amiloidozuna bir katkısı bulunmamaktadır. Bu hususun daha çok sayıda AAA hastasında araştırılmasının uygun olacağı kanısındayız.

Ailesel Akdeniz ateşi ataklarında, seröz sıvılarda ve sinovyal yüzeylerde bulunan nötrofil aktivasyonuna bağlı inflamasyon karın ağrısı, artralji, artrit semptomlarına yol açar (17). AAA patogeneğinde yer alan pyrinin çeşitli bakteri toksinlerinin dolaylı bir algılayıcı olması, kuvvetle muhtemeldir (17,22). Burada pyrin aracılı inflamasyonun özelliği, spesifik bir bakteri ürününü değil, bakterinin virulans aktivitesini algılıyor olmasıdır. Pyrin, nötrofillerde eksprese olur ve kompleman sisteminin inflamasyon mediatörü olan C5a'yı inhibe eder. AAA ataklarında, kontrolsüz IL-1 β yapımına bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyonda, C5a'nın pyrin tarafından inhibisyonu da yetersiz olduğu için, nötrofil ke-

motaksisi yeterince kontrol edilemez (5,23). Matzner ve ark.(24), AAA hastalarının seröz sıvılarında kompleman C5a inhibitör aktivitesini eksik olduğunu göstermişler ve bu eksikliğin, lokal inflamatuvar AAA ataklarında katkısı olduğunu öne sürmüşlerdir. Buradan hareketle, AAA ataklarında diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte kompleman sisteminin bir parçası olarak serum MBL seviyesinin de değişmesi olasıdır. Bu konunun ayrı bir araştırma konusu olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, MBL'de fonksiyon değişikliğine yol açan bu polimorfizmlerin AAA'nın klinik bulgularından artrit, erizipel, ateş, miyalji, karın ağrısı, plörit, sakroiliit, HSP ve amiloidoz ile ilişkisini bulamadık. Ayrıca kolşisin direnci ve CRP düzeyleri ile de ilişki bulunamadı. Sonuç olarak, mevcut verilere göre, doğal immün sistem komponentlerinden olan MBL aracılı mekanizmaların AAA patogeneğine bir katkısı saptanamamıştır. AAA hastalarında MEFV gen mutasyonları ile de MBL polimorfizmleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. MEFV gen mutasyonlarından M694V'nin amiloidoz ile ilişkisinin olması, önceki literatür bulgularında olduğu gibi, bu mutasyonun AAA'nın şiddeti ve prognozunu etkileyebileceğini göstermektedir. MEFV geni M694 ile kolşisin direnci arasında saptanan anlamlı ilişki ilginç bir bulgudur ve, daha büyük hasta gruplarında bağımsız olarak araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarındaki MBL polimorfizm sıklığı, sağlıklı popülasyondan farklı değildi. Yine bu hastalarda, amiloidoz ve diğer klinik özellikler ile MBL geni polimorfizmleri arasında bir ilişki gösterilememiştir. AAA hastalarının ataksız dönemdeki CRP düzeyleri ve taşıdıkları klinik özellikler ile MBL polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki bulunamaması, hastaların proinflatuvar durumda olduğunu ve MBL aracılı mekanizmaların bu süreçlere katkısının olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, yeni ve geniş kapsamlı çalışmalarla konunun daha fazla aydınlatılabilmesi mümkün olabilir.

Bu çalışma, 19. İç Hastalıkları Kongresi'nde (11-15 Ekim 2017, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuş (SS-015) ve sözlü bildiri üçüncülük ödülü ile ödüllendirilmiştir.

Bu çalışma, 9th International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Auto Inflammatory Diseases (ISSAID 2017, May 4-7, Northern Cyprus) kongresinde poster bildiri (PP-101) olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Erken E. Mannoz Bağlayıcı Lektin Eksikliği ve Klinik Bulgular. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. Archives Medical Review Journal 2013;22(4):565-74.
2. Degn SE, Thiel S, Jensenius JC. New perspectives on mannan-binding lectin-mediated complement activation. Immunobiology 2007;212(4-5):301-11. [\[CrossRef\]](#)
3. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose binding lectin biology and clinical implications. Intern Med J 2005;35(9):548-55. [\[CrossRef\]](#)
4. Heitzeneder S, Seidel M, Förster-Waldl E, Heitger A. Mannan binding lectin deficiency - Good news, bad news, doesn't matter? Clin Immunol 2012;143(1):22-38. [\[CrossRef\]](#)
5. Erken E, Erken E. Ailesel Akdeniz Ateşinin Patogenezi, Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics 2017;10(1):8-12.
6. Booty MG, Chae JJ, Masters SL et al: Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? Arthritis Rheum, 2009; 60:1851-1861. [\[CrossRef\]](#)
7. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 2009;60(6):1862-6. [\[CrossRef\]](#)
8. Garred P. Mannose-binding lectin genetics: From A to Z. Biochem Soc Trans 2008;36(Pt 6):1461-6. [\[CrossRef\]](#)
9. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. Genes Immun 2006;7(2):85-94. [\[CrossRef\]](#)
10. Larsen F, Madsen HO, Sim RB, Koch C, Garred P. Disease associated mutations in human mannose-binding lectin compromise oligomerization and activity of the final protein. J Biol Chem 2004;279(20):21302-11. [\[CrossRef\]](#)
11. Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt RE, Kaufman KM, Harley JB, et al. The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis. Arthritis Rheum 2005;52(12):3966-74. [\[CrossRef\]](#)
12. Graudal NA, Madsen HO, Tarp U, Svejgaard A, Jurik G, Graudal HK, et al. The association of variant mannose-binding lectin genotypes with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43(3):515-21. [\[CrossRef\]](#)
13. Im CH, Kim J, Lee YJ, Lee EY, Lee EB, Park KS, et al. Mannose-binding lectin 2 gene haplotype analysis in Korean patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2012;32(8):2251-5. [\[CrossRef\]](#)
14. Mkrtchyan GM, Boyajyan AS, Ayvazyan AA, Beglaryan AA. Classical pathway complement activity in Familial Mediterranean fever. Clin Biochem 2006;39(7):688-91. [\[CrossRef\]](#)
15. Ayesh SK, Azar Y, Babior BM, Matzner Y. Inactivation of interleukin-8 by the C5a-inactivating protease from serosal fluid. Blood 1993;81(6):1424-7.
16. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. Autoimmun Rev 2014;13(4-5):388-90. [\[CrossRef\]](#)
17. Onen F. Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2006;26:489-96. [\[CrossRef\]](#)
18. Erken E, Torun D, Sezgin N, Micozkadioglu H, Zumrutdal A, Ozelsancak R, et al. The Effect of Serum Mannose-Binding Lectin Levels on Dialysis-Related Peritonitis and Catheter-Related Bacteremia. Turk Neph Dial Transpl 2015;24(2):189-94. [\[CrossRef\]](#)
19. Panda AK, Parida JR, Tripathy R, Pattanaik SS, Ravindran B, Das BK. Mannose binding lectin: a biomarker of systemic lupus erythematosus disease activity. Arthritis Res Ther 2012;14(5):R218. [\[CrossRef\]](#)
20. Monticciolo OA, Mucenic T, Xavier RM, Brenol JC, Chies JA. The role of mannose-binding lectin in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2008;27(4):413-9. [\[CrossRef\]](#)
21. Maury CP, Aittoniemi J, Tiitinen S, Laiho K, Kaarela K, Hurme M. Variant mannose-binding lectin 2 genotype is a risk factor for reactive systemic amyloidosis in rheumatoid arthritis. J Intern Med 2007;262(4):466-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Wang DQH, Bonfrate L, de Bari O, Wang TY, Portincasa P. Familial Mediterranean fever: From pathogenesis to treatment. J Genet Syndr Gene Ther 2014;5:248.
23. Vignesh P, Rawat A, Sharma M, Singh S. Complement in autoimmune diseases. Clin Chim Acta 2017;465:123-130. [\[CrossRef\]](#)
24. Matzner Y, Brzezinski A. C5a inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1984;311(5):287-90. [\[CrossRef\]](#)