

## Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında son 10 yıl ve Türk araştırmacıların katkısı: Saptamalar ve öneriler

The last 10 years in familial Mediterranean fever and the contributions of Turkish researchers: facts and suggestions

Mehmet Tunca, Pınar Ataca

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastalığı esas olarak Doğu Akdeniz halkları (Sefarad Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplar) arasında görülen otozomal resesif bir hastalıktır fakat ilk bilimsel tanımlanmasını ABD’li bir hekim 1945 yılında “benign paroxysmal peritonitis” ismini vererek yapmıştır.<sup>[1]</sup> Daha sonraki kısa dönemde temel komplikasyonu olan amiloidozun ayrıntılarıyla ortaya konmasını Fransız hekimlere borçluyuz.<sup>[2]</sup> Bu gelişmeleri izleyen yıllarda Türkiye kaynaklı kimi yayınlar bulunsa da araştırma ve katkılar giderek artan oranlarda İsraili hekimlere aittir. 1972 yılında kolşisinin etkin bir ilaç olduğunu saptayan Emir Özkan’ın yayını S.E. Goldfinger’in küçük “editöre mektup”unun gölgesinde kalmış ve varlığını ancak 1990’larda uluslararası tıp camiasına duyurabilmiştir.<sup>[3-5]</sup>

Hastalığa neden olan geni 1997 yılında iki ayrı grubun eşzamanlı olarak saptaması ve bu gen tarafından sentezi sağlanan pyrin (marenostri) isimli proteinin bulunmasıyla önemli ilerlemeler oldu. Pyrin’in inflamasyon mekanizmalarındaki ayrıntıları henüz tam anlaşılmayan rol(ler?) ve diğer bazı hastalıklarla kimi ortak özellikleri “otoinflamatuvar hastalık” kavramına yol açtı.<sup>[6]</sup> Genetik analiz olanağıyla hekim ve hastalarda hastalığın kesin ve objektif bir tanı yöntemine kavuşabileceği umudu doğdu. Hastanın genotipiyle fenotipinin ilişkileri ilgi çeken bir

konu haline geldi. Bu gelişmelerle birlikte AAA ile ilgili yayınlarda artış oldu ve 2005 yılındaki bir saptamaya göre Türkiye kaynaklı yayınlar öne geçti.<sup>[7]</sup>

Bizim bu çalışmada ilk amacımız son 10 yılda AAA hastalığı konusundaki genel gelişmeler ve Türk hekimlerinin konuya katkısını nicelik ve nitelik olarak gözden geçirmektir. Literatür bilgileri Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Google Akademik (<http://scholar.google.com.tr/>) ve “Science Citation Index - SCI” (<http://apps.webofknowledge.com/WOS>) başvuru kaynakları 2001-2011 yılları arasında ve “familial mediterranean fever” anahtar kelimesi taranarak elde edilmiştir.

Yazımızın diğer amacı ise 22-25 Eylül 2011 tarihlerinde Adana’da 1. Çukurova Romatoloji Günleri içinde yer alan ve bildiğimiz kadarıyla Türkiye’de ilk kez düzenlenen Ailevi Akdeniz Ateşi Çalıştayı’ndaki tartışmalarla son 10 yıldaki yayınların taramasından elde ettiğimiz verileri birleştirerek önümüzdeki yıllarda nelerin yapılması, nelerin de yapılmaması yönünde düşünce ve önerilerimizi aktarmaktır.

### Genel Bilgiler

Ailevi Akdeniz ateşi hakkında Pubmed’de yer alan ilk yazı 1948 tarihlidir ve bugüne kadar toplam 2870 yayın

#### İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Mehmet Tunca, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Balçova, İzmir.  
e-posta: mehmet.tunca@deu.edu.tr

**Çıkar çakışması / Conflicts of interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raedergisi.org  
doi:10.2399/raed.12.00014  
Karekod / QR code:



kaydedilmiştir. 1997 yılında “International FMF Consortium” ve “French FMF Consortium” tarafından yapılan yayınlardan sonraki dönemde 1668 (toplamın %58.1’i) ve son 10 yılda 1321 (toplamın %46’sı) yayın yapılmıştır. Yayımlanan yazıların yaklaşık olarak %20’si derleme-gözden geçirme (review), %40’u klinik araştırma ve vaka sunumları, %30’u genetik ve moleküler araştırmalardır. Geri kalan yazıları tedavi (%7) ve epidemiyoloji (%3) çalışmaları oluşturmaktadır.

Son 10 yıldaki yayınlara topluca bakıldığı zaman daha önceki yıllara göre hemen göze çarpan farklılıklar genotip-fenotip ilişkisi üzerine araştırmalar, değişik toplumlarda saptanan mutasyonların dökümü ile ilgili yazılar ve (sayıca daha az olsa da) kolşisine yeterli yanıt vermeyen hastalarda başka tedavi seçenekleri ile ilgili çalışmalardır. Genel olarak (moleküler düzeydeki çalışmalar dışında) hemen her zaman Türkiye kaynaklı yazılarda sayısal ve orantısal bir artış olduğu izlenimi doğmaktadır.

Son 10 yılda Pubmed’de “familial mediterranean fever” anahtar kelimesini kullanarak ulaşılabilen 1321 yayın vardır (son tarama tarihi: 18 Kasım 2011). Bu yayınların arasından AAA hastalığıyla doğrudan ilişkisi olmayan yayınlar çıkartılınca geriye 993 yayın kalmaktadır. Bu yayınların ayrıntılı dökümü ve her alt-grupta Türkiye kaynaklı yazıların oranları **Tablo 1**’de gösterilmiştir. Buna göre; araştırma yazılarının %43.6’sı, olgu sunumlarının %59.6’sı, derleme yazılarının ise %20.5’i Türkiye kaynaklıdır. Genel toplamda da bu oran %43.4’dür.

Aynı zaman diliminde SCI taramasıyla saptanan 50 veya daha fazla atıf alan toplam 15 yazı **Tablo 2**’de verilmiştir. Listeye giren 15 yazıdan 6’sı (%40) Türkiye kaynaklıdır. Google Akademik taramasında ise (ayrıntılarını vermediğimiz) 31 yazı 50 veya daha fazla atıf almıştır ve bunların 12’si (%39) ülkemiz yazarlarına aittir (İlginç bir şekilde, “Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis.” JJ Chae, HD Komarow, J Cheng, et

**Tablo 1.** 2001-2011 yılları arasında Pubmed’de yer alan ve “familial mediterranean fever” anahtar kelimesiyle saptanan yayınların orantısal dökümü.

	Türkiye kaynaklı (%)	Türkiye dışı (%)	Toplam
Araştırma yazıları	252 (43.6)	326 (56.4)	578
Olgu sunumları	143 (59.6)	97 (40.4)	240
Derleme yazıları	36 (20.5)	139 (79.5)	175
Genel toplam	431 (43.4)	562 (56.4)	993

**Tablo 2.** Science Citation Index (SCI)’de 50 veya daha fazla atıf alan yazılar (Parantez içindeki ilk rakam SCI, ikinci rakam Google Akademik’deki atıf sayısını göstermektedir).

1. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey – Results of a nationwide multicenter study. Turkish FMF Study Group. <i>Medicine</i> , 2005 (164, 208)
2. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. I Touitou. <i>European Journal of Human Genetics</i> , 2001 (151, 204)
3. The B30. 2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 <sub>β</sub> production. JJ Chae, G Wood, SL Masters, et al. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences USA</i> , 2006. (144, 187)
4. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. NG Shoham, M Centola, E Mansfield, et al. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences USA</i> , 2003. (131, 188)
5. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. E Yılmaz, S Ozen, B Balci, et al. <i>European Journal of Human Genetics</i> , 2001. (95, 117)
6. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. TA Dowds, J Masumoto, FF Chen, et al. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 2003. (79, 117)
7. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. HJ Lachmann, B Şengül, TU Yavuzşen, et al. <i>Rheumatology (Oxford)</i> , 2006. (74, 93)
8. The SPRY domain of pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 <sub>β</sub> processing. S Papin, S Cuenin, L Agostini, et al. <i>Cell Death &amp; Differentiation</i> , 2007. (71, 91)
9. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. E Mansfield, JJ Chae, HD Komarow, et al. <i>Blood</i> , 2001. (69, 107)
10. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. R Gershoni-Baruch, M Shinawi, K Leah, et al. <i>European Journal of Human Genetics</i> , 2001. (64, 83)
11. Familial Mediterranean fever. F Önen. <i>Rheumatology International</i> , 2006. (62, 111)
12. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. J Samuels, S Özen. <i>Current Opinion in Rheumatology</i> , 2006. (58, 78)
13. Acute phase response in familial Mediterranean fever. C Korkmaz, H Özdoğan, Ö Kasapçopur, et al. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 2002. (56, 82)
14. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. R Gershoni-Baruch, R Brik, N Zacks, et al. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> , 2003. (56, 84)
15. Prevalence and significance of the familial Mediterranean fever gene mutation encoding pyrin Q148. DR Booth, HJ Lachmann, JD Gillmore, SE Booth. <i>Quarterly Journal of Medicine</i> , 2001. (54, 57)

al. Molecular Cell, 2003) başlıklı yazı Google Akademik’de 240 atıfla birinci gelirirken SCI listesinde yer almamıştır.)

Bulgular Türkiye kaynaklı yazıların, hem nicelik hem de yüksek atıf alma açısından yaklaşık %40 pay sahibi olduğunu göstermektedir ve bu gelişmede azalma yoktur; nitekim son 1 yılda yayınlanan 123 yazının 61’i (%49.6) Türkiye’den çıkmıştır.

Ayrıca, henüz yüksek atıf sayısına ulaşmamış olsa da son yıllarda ülkemiz kaynaklı önemli yazıların yayımlandığını düşünüyoruz. Örneğin, pediatrik yaş grubunda tanı kriterleri, kolşisin dozajının hesaplanması, tedavi sonrası dönemde çocuklarda görülen hastalık dışı parametrelerdeki düzelmeler; kolşisine yetersiz yanıt veren hastalarda başka seçenekler ve “direnc” tanımına yönelik yayınlar bızce artan sayıda atıf alacak çalışmalardır.

### Epidemiyolojik Araştırmalar

Son yıllardaki araştırmalarla AAA hastalığının Türkiye’de İç-Kuzey Anadolu bandında daha sık görüldüğü, Sivas ilinin en belirgin prevalansa sahip olduğu, hastalığın Batı Anadolu ve özellikle Trakya Bölgesi’nde daha seyrek olduğu, genel prevalans hızının 1:1000 ve sağlıklı taşıyıcılık oranlarının 1:5 olduğu bulunmuştur.<sup>[5,8]</sup> Her ne kadar bazı araştırmacıların benzer yeni çalışmalar için istekli oldukları görülse de varolan bilgiye katkıları çok sınırlı olabilir; bu konuda yeni araştırmalar istisnai özel projeler dışında yararlı olmayacaktır.

### Mutasyon Dökümleri ve Genotip-Fenotip İlişkileri

Bu tür yayınlar ilk başlardaki umutları karşılamaktan genellikle uzak kalmışlardır. M694V dışındaki odakların fenotip için anlamı çoğu kez sınırlıdır.<sup>[9]</sup> Klinik olarak yararlı olabilecek sonuçlar elde edilecekse, standardize edilmiş laboratuvar verileriyle birlikte dikkatle ve prospektif olarak derlenmiş klinik bulguların birleştirildiği çalışmalar yapılmalıdır. Hiçbir hipotezi olmayan ve salt belirli coğrafi bölge ya da etnik gruptaki mutasyonların dökümünü yapmakla yararlı bir sonuç elde edilmesi çok zordur.

### Olgu Sunumları

Araştırma yazılarıyla (çoğu kez davetle yazılan) derleme makalelerindeki önemli katkılarımız ne kadar övgüye değerse, olgu sunumlarında hala yüksek oranlara ulaşmamız da o kadar eleştirilmelidir. Dünyada en yüksek sayıda AAA hastası Türkiye’de yaşamaktadır. Ülkemiz kaynaklı ve genel bilgilere katkısı sınırlı tek hastadan ibaret yayınlardan çok, ilgi çekecek ve önemli bulgulara temel

oluşturabilecek hasta gruplarının yayınlanması daha yararlı olacaktır. Meslektaşlarımız olgu sunumlarını yayınlarken daha seçici olmaya ve kendi hastalarına benzer hastaları arayarak (sınırlı sayıda da olsalar) hasta grupları oluşturmaya özendirilmelidir. Somut bir örnek olarak peritoneal mezotelyomalı AAA hastası yayınları verilebilir; eğer bu olgular bir araya getirilir ve etyolojiye yönelik laboratuvar araştırmalarıyla desteklenebilirse önemli veriler elde edilebilir.

### Yeni Araştırma Hedefleriyle İlgili Öneriler

Adana’da 22-25 Eylül 2011 tarihlerinde yapılan 1. Çukurova Romatoloji Günleri içinde yer alan Ailevi Akdeniz Ateşi Çalıştayı’ndaki katılımcıların önerdikleri araştırma konuları aşağıda verilmiştir. Bu liste kuşkusuz sadece bir öneri olup hiçbir kısıtlama amacı taşımaz.

- Ailevi Akdeniz Ateşi ile başka hastalıkların birlikteliği veya ilişkileri
- Özellikli hasta grupları
- Advers olaylar
- Gebe hastalar
- 2 yaşından küçük hastalar
- Yaşlı hastalar
- Amiloidozlu hastalar
- Tedavi çalışmaları
- Kolşisin direncinin tanımı
- Kolşisin ile diğer ilaçların interaksiyonları
- AAA hastalığı için spesifik olabilecek yeni inflamasyon ölçütleri
- Moleküler düzeyde çalışmalar

Ayrıca, temel bilimlerle klinisyenlerin işbirliğinin artırılması ve hekimlerin AAA hastalığı konusunda daha duyarlı olmasının sağlanması amacıyla mezuniyet sonrası eğitimde yer alması temel öneriler arasında yer almıştır.

### Kaynaklar

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Intern Med 1945; 23:1-21.
2. Mamou H, Cattan R. La maladie périodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliqués de néphropathies). Sem Hop Paris 1952; 28:1062-70.
3. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Özcan R, Tağ T. A new approach to the treatment of periodic fever. Med Bull Istanbul 1972;5:44-49.
4. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1972;287:1302.
5. Yazıcı H, Özdoğan H. FMF in Turkey. In: Sohar E, Gafni J, Pras M (eds). Familial Mediterranean fever. Tel Aviv: Freund Publishing House Ltd.; 1997. p. 66-71.

6. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline Mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF Receptor, TNFR1, Define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-44.
7. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit E. The rise and fall of FMF research--fifty years of publications. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(4 Suppl 38):S3-7.
8. Yılmaz E, Özen S, Balcı B, Düzova A, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9: 553-5.
9. Ben-Chetrit E, Urieli-Shoval S, Calko S, Abeliovich D, Matzner Y. Molecular diagnosis of FMF: lessons from a study of 446 unrelated individuals. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(4 Suppl 26):S25-9.