

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**( YÜKSEK LİSANS)**

MULTIPLE SKLEROZ'LU HASTALARDA AİLEVİ AKDENİZ  
ATEŞİ SORUMLU GENİNİN ARAŞTIRILMASI VE BU GENİN  
MS ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

**NİHAL ÖZARAS**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. GÜLŞEN AKMAN DEMİR**

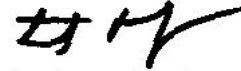
**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI  
SİNİRBİLİM PROGRAMI**

**İSTANBUL-2009**

## TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

07/ 07 /2009







Prof. Dr. Emine Kökoğlu  
Enstitü Müdürü 4.

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
 Program Adı : Sinirbilim Yüksek Lisans Programı  
 Programın seviyesi : Yüksek Lisans  Doktora   
 Anabilim Dalı : Sinirbilim Anabilim Dalı  
 Tez Sahibi : Nihal Özaras  
 Tez Başlığı : Multiple Skleroz'lu hastalarda Ailevi Akdeniz Ateşi sorumlu geninin araştırılması ve bu genin MS şiddeti ile ilişkisi  
 Sınav Yeri : İ.Ü. DETAE  
 Sınav Tarihi : 30 / 06 / 2009

### Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. İhsan Kara, İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı 
2. Prof. Dr. Gülşen Akman Demir, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
3. Prof. Dr. Betül Baykan, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı 
4. Prof. Dr. Asiye Nurten, İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı 
5. Prof. Dr. Ahmet Gül, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı 

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Nihal Özaras

**TEŞEKKÜR**

Tez Hocam Prof.Dr. Gülşen Akman Demir'e ve değerli katkılarından ötürü Prof. Dr. Ahmet Gül'e, Yard.Doç.Duran Üstek'e, Neslihan Abacı'ya ve Aris Çakiris'e teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 1740

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİ
BEYAN .....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER .....	V
TABLolar LİSTESİ .....	VI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	Vİİ
ÖZET.....	Vİİİ
ABSTRACT.....	İX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	9
4. BULGULAR.....	11
5. TARTIŞMA .....	12
KAYNAKLAR .....	14
ETİK KURUL KARARI.....	17
ÖZGEÇMİŞ .....	178

**TABLULAR LİSTESİ**

Tablo 1. Tanı Kriterleri

Tablo 2. MS çeşitleri

Tablo 3. Prognostik özellikler

Tablo 4.  $EDSS \leq 3,5$  ile  $EDSS \geq 4$  ün karşılaştırılması

Tablo 5.  $EDSS \leq 3,5$  ile  $EDSS \geq 6$  ün karşılaştırılması

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

BOS: Beyin-omurilik sıvısı

CRP: C-reaktif protein

EDSS: Geliştirilmiş Özürlülük Durum Skalası (“Expanded Disability Status Scale”)

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

MEFV: Mediterranean fever gene

MSS: Merkezi sinir sistemi

MS: Multiple Skleroz

PCR: Polimerase chain reaction

SAA: Serum amiloid A

VEP: Visual evoked potentials

## ÖZET

Özaras N. Multiple Skleroz'lu (MS) hastalarda Ailevi Akdeniz Ateşi sorumlu geninin araştırılması ve bu genin MS şiddeti ile ilişkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, DETAE/Sinirbilim ABD Yüksek Lisans. İstanbul. 2009

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçen herediter bir hastalıktır. Sorumlu gen 16p kromozomunda, "Mediterranean fever gene" (MEFV) bölgesindedir. MEFV baskın olarak polimorfonükleer hücrelerde eksprese olur. Ürünü "pyrin" veya "marenostrin" ismi verilen bir proteindir ve inflamatuvar cevapta baskılayıcı rol oynar. MEFV mutasyon taşıyıcılığı kronik inflamatuvar hastalıkların seyrini etkiliyor olabilir. Bu çalışmada amaç klinik seyir özellikleri bilinen MS'li hastalarda MEFV mutasyon taşıyıcılığının MS seyrine etkisinin araştırılmasıdır.

Ekim 2007- Mayıs 2008 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD, MS polikliniğine başvuran 1200 MS hastası içinden en az 10 yıllık MS tanısı olan hastalar (n=55) çalışmaya alındı. Hastalık seyri, özürülük skalası (EDSS) puanları göz önüne alınarak belirlendi. EDSS puanı 3,5 ve altında olan hastalarla, 4,0 ve üzerinde hastalar karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan hastaların sadece birinde MEFV mutasyonu saptandı. Bu hastanın EDSS skoru 5,0 olarak saptanmıştı. MEFV mutasyonunun yüksek özürülük puanına sahip bir olguda saptanmış olması olası bir ilişkiyi düşündürmekle beraber, yeterli sayıda mutasyon saptanan olgu bulunmadığı için istatistiksel analiz yapılamadı.

MEFV mutasyonu ile MS seyri arasında ilişki olup olmadığını saptamak için daha geniş popülasyonda yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Multipl Skleroz, Ailevi akdeniz ateşi, MEFV

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:1740.

## ABSTRACT

Ozaras N. Investigation of the FMF responsible gene in patients with multiple sclerosis (MS) and its relationship with the severity of MS . İstanbul University, Institute of Health Science, DETAE/ Neuroscience. İstanbul. 2009.

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive hereditary disease. The responsible gene has been identified on chromosome 16p, Mediterranean fever gene (MEFV) region. MEFV is dominantly expressed in polymorphonuclear cells. Its product is protein called 'pyrin' or 'marenostrin' which is suggested to act as a down-regulator of inflammatory response. MEFV mutation carriage may affect the course of inflammatory diseases.

The aim of this study was to investigate the affect of MEFV mutation carriage on the course of MS in the patients with MS and whose clinical course characteristics are well-known.

From 1200 MS patients who applied MS out-patient clinic of Neurology Department of İstanbul Medical Faculty/Istanbul University between October 2007- May 2008 subject with MS (n=55) at least for 10 years were enrolled into the study. The course of disease was determined by disability scores (EDSS). Patients with EDSS score 3.5 and below and with 4.0 and above were compared.

Only one of the patient had MEVF mutation. This patient's EDSS score was determined as 5.0. Although MEFV mutation was positive in a case with high disability score which suggests a possible relationship, since there were no other positive cases, statistical analysis could not be done.

To determine if there is a relationship between MEVF mutation and MS course the studies done with larger population are needed.

**Key Words:** Multiple sclerosis, Familial Mediterranean Fever, MEVF.

This study was supported by Research Fund of the İstanbul University. Project number:1740.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçen hereditör bir hastalıktır. Özellikle Yahudilerde, Ermenilerde, Araplarda ve Türklerde görülür. Sorumlu gen 16p kromozomunda, “Mediterranean fever gene” (MEFV) bölgesindedir. MEFV baskın olarak polimorfonükleer hücrelerde eksprese olur. Ürünü “pyrin” veya “marenostin” ismi verilen 781 aminoasitli bir proteindir ve inflamatuvar cevapta baskılayıcı rol oynar (1).

AAA ile inflamatuvar barsak hastalığı, Behçet Hastalığı gibi diğer otoinflamatuvar hastalık birlikteliği sıktır (2). Birinci derece akrabalarında AAA olan sağlıklı heterozigotlarda C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) plazma düzeyleri normalden yüksektir. Başka bir akut faz reaktanı olan alfa-1 asit glikoprotein’in zincirli glikosilasyonunda artış da gösterilmiştir. Heterozigot durumda düşük inflamasyon görülebilir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında Multiple Skleroz (MS) birlikteliği görüldüğü önceki yıllarda dikkati çekmiştir (3). İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı’nda yürütülen bir çalışmada MS’li hastalarda AAA, Türkiye’de beklenen prevalansa göre 4 kez fazla bulunmuştur (4).

Türk toplumunda görece sık görülen MEFV mutasyon taşıyıcılığı (5), kronik inflamatuvar hastalıkların seyrini etkiliyor olabilir. İsrail’den yayınlanmış bir çalışmada Yahudi MS hastalarında MEFV mutasyonu varlığının hastalık seyrini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (6).

Bu çalışmada amaç en az 10 yıl takipli, klinik seyir özellikleri bilinen MS’li hastalarda MEFV mutasyon taşıyıcılığının MS seyrine etkisinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 MULTİPL SKLEROZ

MS kelime anlamı olarak “çok sayıda nedbe” anlamına gelir. Hastalığın seyri sırasında beyin ve spinal korda biriken lezyonlar nedeniyle bu isim verilmiştir. Bu lezyonlar çoğunlukla miyelin kılıfları olmayan, ölü sinir hücrelerinden meydana gelir.

MS kronik, dejeneratif bir hastalıktır; genellikle genç erişkin dönemde başlar ve bazı beyin fonksiyonlarını da etkileyebilmesine rağmen çoğunlukla musküler kontrol kaybına neden olur. Hastalığın geçici ya da geçici olmayan sekelleri vardır; geçici olmayan sekellerin çoğu, hastada ilerleyici sakatlığa neden olur (7).

### MS’TE ETİYOPATOGENEZ

MS etiyojisi bilinmemektedir. En çok kabul gören hipotez “virus ya da başka bir enfeksiyöz ajan tarafından indüklenen otoimmün hastalık”tır. Otoimmün reaksiyon içeren veya içermeyen primer enfeksiyöz proses olma olasılığı tamamen dışlanamamıştır. Ancak sebep olan bir ajan da tanımlanamamıştır.

Patolojisinde değişik lokalizasyon ve yaşlarda lezyonlar (plaklar) vardır. Plaklar santral miyelin olan her yerde olabilir. Gri ve beyaz maddede bulunur; ancak gri maddedekiler daha az belirgindir ve muhtemelen daha az miyelin ve daha hafif inflamatuvar reaksiyon içerdikleri için Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)’de görülmezler. MS’te hedef santral miyelin ve santral miyelin üreten oligodendrositlerdir; periferik miyelini genellikle etkilemez. Lezyonlar farklı aktivite veya olgunlaşma düzeylerindedir. Aktif inflamatuvar infiltratlar ve lipid ve miyelin dejenerasyon ürünleri içeren makrofajlara sahip akut plaklar olabileceği gibi daha düşük aktiviteye sahip, sadece kenarlarında aktif lezyonlar ya da kronik, inaktif, demiyelinize, büzüşmüş glial skarlar şeklinde olabilirler. Plaklar santral miyelin üzerinde herhangi bir yerde olabilir. Ancak periventriküler ak madde, optik sinirler, spinal kord ve jukstakortikal alanlar daha çok etkilenir (8).

## MS'TE KLİNİK BULGULAR

Klinik bulgular arasında kognitif fonksiyonlarda çeşitli bozukluklar, görme kaybı ya da göz hareketlerinde anormallikler, güçsüzlük, spastisite, koordinasyon bozukluğu, denge kusuru, duysal kayıp ya da pozitif duysal olay, yürüme bozukluğu yer alır. Barsak ve mesane disfonksiyonu, cinsel disfonksiyon da görülebilir. Hastalar bu klinik bulguların farklı kombinasyonlarını gösterebilirler. Bulgular ve şiddeti zaman içinde değişebilir. Aynı aileden birden fazla kişide MS olduğunda, klinik bulgular kişiler arasında farklılıklar gösterir. Semptomların tedavisi hastanın fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde arttırabilir (9).

MS'te özürüllüğü ölçen çeşitli klinik puanlama skalaları geliştirilmiştir. MS çalışmalarında en sık kullanılan skala Kurtzke'nin tanımladığı Geliştirilmiş Özürüllük Durum Skalasıdır ("Expanded Disability Status Scale" (EDSS)). EDSS 20 basamaktan oluşur ve EDSS skoru yükseldikçe özürüllük oranı da yükselir. Skorlamada: 0-3,5 arası skor nörolojik muayeneye göre saptanır. 4,0-5,5 arası skor hastanın yürüyebildiği uzaklığa göre belirlenir. 6,0 hastanın tek taraflı bastonla yürüyebildiği anlamına gelir. 6,5'ta ise hasta bilateral desteğe ihtiyaç duyar. 7,0-9,5 ise immobilite ve bağımlılık demektir. EDSS hastaları hastalıklarının şiddetine göre sınıflamak için kullanılabilecek geçerli bir metoddur (9).

## MS'TE TANI

MS tanısı bir klinik tanıdır. Bu hastalığa özgü klinik bulgu yoktur, ancak karakteristik bulgular bulunur. Anamnez ve fizik muayene en önemli tanısal değerlendirmelerdir. MRG, uyandırılmış potensiyeller ve beyin omurilik sıvısı analizi gibi bazı laboratuvar testler de tanıya yer alır (10).

Tek bir klinik özellik ya da tanısal test MS tanısı için yeterli olmadığından klinik ve paraklinik çalışmaların kombinasyonunu içeren tanı kriterleri geliştirilmiştir. Haziran 2000'de Uluslararası

MS Tanı Paneli, varolan tanı kriterlerini gözden geçirmiş ve klinik çalışmalarda da kullanılabilir güncel kriterler belirlemiştir (Tablo 1) (11).

Tablo 1. Tanı Kriterleri

<u>Klinik sunum</u>	<u>MS tanısı için gerekli ek bilgiler</u>
İki veya daha fazla atak; 2 veya daha fazla lezyonun objektif klinik kanıtı	Ek bilgi gerekmiyor <sup>1</sup>
İki veya daha fazla atak; 1 lezyonun objektif klinik kanıtı	MR Bulguları <sup>2</sup> veya $\geq 2$ MR bulgusu ile birlikte BOS <sup>3</sup> bulguları veya farklı tarafı tutan klinik atak
Bir atak; 2 veya daha fazla lezyonun objektif klinik kanıtı	MR takipleri veya ikinci klinik atak
Bir atak; 1 lezyonun objektif klinik kanıtı (monosemptomatik prezentasyon; klinik olarak izole sendrom)	MR Bulguları veya $\geq 2$ MR bulgusu ile birlikte BOS bulguları ve MR Takipleri <sup>4</sup> veya ikinci klinik atak
MS' i düşündüren sinsi nörolojik progresyon	Pozitif BOS VE MR Bulguları: 1) Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu veya 2) Omurilikte 2 ve daha fazla lezyon veya 3) Beyinde 4-8 lezyon (+) omurilikte 1 lezyon veya 4) Anormal VEP5 bulgusu ile birlikte 4-8 beyin lezyonu veya beyinde <4 lezyon (+) omurilikte 1 lezyon ve MR kontrolü veya 1 yıl sürekli progresyon

1. İlave test gerekmiyor. Ancak eğer MR, beyin-omurilik sıvısı (BOS) negatif ise tanıda dikkatli olunmalıdır, başka tanıları düşünülmalıdır.

2. Barkoff ve Tintore MR Tanı Kriterlerine göre

3. Pozitif BOS: Pozitif oligoklonal bant ve artmış immünglobulin indeksi

4. Tablo 3 ve 4 gösterilmiştir.

5. Anormal visual evoked potentials (VEP): Görsel uyarılmış potansiyel kaydında p100 dalga latensinde uzama olması.

Not: Eğer kriterler tam olarak uyuyorsa tanı MS'tir. Tam olarak karşılanmıyorsa olası MS, kriterler karşılanmıyorsa MS değildir tanısı olacaktır.

## MS'TE KLİNİK SEYİR ve PROGNOZ

Hastalığın klinik aktivitesine göre değişik formlarda seyredebilir (Tablo 2).

Tablo 2. MS çeşitleri

<b>Asemptomatik MS</b>	MS ile ilgili bir klinik hikayesi olmayan kişilerde otopsi çalışmaları ile MS'e ait nöroptolojik değişikliklerin saptanması.
<b>Yineleyici (Relapsing-remitting) MS</b>	Bu MS'in major alt tipidir. MS tanısı konan hastaların % 85'i başlangıçta bu tiptedir. Toplamda bu alt tip MS'in % 55'ini kapsar. Yineleyici MS'i olan hastalar MRG'de yüksek oranda inflamatuvar lezyon aktivitesi gösterir (godolinium tutan lezyonlar).
<b>Benign yineleyici MS</b>	Bu kategori az sayıda atağı olan ve mükemmel iyileşme gösteren hastaları kapsar. Yirmi-30 yıl sonra bile minimal özürlülük gösterirler. Çalışmalar MS'li hastaların %10-20'sinin bu kategoride olduğunu göstermiştir.
<b>Primer progresif MS</b>	Bu alt tip MS'lilerin %10'unu kapsar. Hastalar, ataklar olmaksızın, başlangıçtan itibaren giderek kötüleşme gösterir. Bu hastalar daha yaşlıdır ve belirgin beyin tutulumu olmaksızın spinal kord disfonksiyonu ile karşımıza çıkarlar. Bu, MRG'de (godoliniumlu) en az düzeyde inflamatuvar lezyon gösterme olasılığı olan alt tiptir. Diğer alt tiplerin aksine erkeklerin primer progresif MS gösterme olasılığı kadınlara eşittir.
<b>Progresif yineleyici MS</b>	Bu alt tip MS'lilerin %5'ini kapsar. Hastalar başlangıçtan itibaren kötüleşme gösterir ve üstüne eklenen ataklar vardır. Yakın zamandaki çalışmalar bu hastaların primer progresif tipteki hastalara benzediğini göstermiştir.
<b>Sekonder progresif MS</b>	Bu en büyük progresif alt tiptir ve MS'lilerin %30'unu kapsar. Yineleyici MS hastaları genellikle sekonder progresif hastalığa geçer. Ataklarla ya da ataksız giderek ilerleyen kötüleşme gösterirler. Çalışmalar, tedavi edilmeyen yineleyici MS'li hastaların 10 yıl sonra %50'sinin, 25 yıl sonra %90'ının sekonder progresif tipe geçtiğini göstermiştir. MS'in bu formunda, hastalığın yükü artmaya devam ettiği halde, yineleyici MS'ten daha nadir inflamatuvar lezyon aktivitesi bulunur. Bu büyük ihtimalle devam eden aksonal kaybı göstermektedir.
<b>Akut MS</b>	MS'in Marburg varyantı da denir ve en şiddetli formudur. Genelde olduğundan çok daha hızlı bir şekilde, haftalar-aylar içerisinde ileri düzeyde sakatlık gelişir. Patolojik değişiklikler yaygın ve destrüktiftir. Bu olgular nadirdir ve genellikle genç insanları tutar.
<b>Klinik olarak izole sendromlar</b>	Bu terim, sıklıkla MS'in ilk atağı olan, izole santral sinir sistemi (SSS) sendromları (optik nörit, inkomplet transvers miyelit, beyinsapı ya da serebellar lezyonlar) olan için kullanılır. Çalışmalar normal beyin MRG'si ve BOS'u olan hastaların MS geliştirme riskinin düşük olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte anormal MRG gösterenlerde yüksek MS geliştirme riski vardır.

MS hastalarının %85'i yineleyici MS olarak başlar. MS atakları, optik nöritte olduğu gibi, tek bir nörolojik sistemi tutabilir veya duysal-motor problemler gibi birkaç sistemi aynı anda tutabilir. Isı, pH, elektrolit dengesizliği gibi fizyolojik faktörler sinir iletisini geçici olarak bozabilir ve nörolojik anormalliklere sebep olabilir (7).

MS'te hastalığın seyrini değiştirebilecek pek çok prognostik faktör tanımlanmıştır (12):

**1. Demografik ve ırksal faktörler:** Özellikle Kuzey Avrupa kökenli beyaz populasyonlarda MS gelişimi riski en yüksektir. Asyalılarda, Afrikalılarda veya Amerikan yerlilerinde bu risk en düşük düzeydedir.

**2. Hastalığın yineleyici ya da progresif formu:** Yineleyici formdaki MS progresif hastalıktan daha iyi prognoza sahiptir. Ancak yineleyici MS'i olan hastaların çoğunun sonunda progresif forma geçeceğini gösteren bilgiler mevcuttur.

**3. Hastalığın erken dönemi:** Hastalık başlangıcındaki bazı MS semptomlarının iyi prognoz (duysal semptomlar) ya da kötü prognozu (piramidal, beyin sapı, serebellar semptomlar) gösterebileceği düşünülmüştür. Ancak daha sonraki çalışmalar bu semptomların hiçbirinin bağımsız prognostik faktör olmadığını bildirmektedir.

**4. Lezyon yükü:** Erken dönemde gelişen lezyonların uzun dönem özürüklük üzerine önemli etkisi vardır. Ancak MRG lezyon yükü ile başlangıçtaki hastalık yaşı, hastalık süresi ve progresyonu arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca kraniyal MRG anormalliklerinin yaygınlığı klinik özürüklükle korrele olmayabilir. Az sayıda lezyonu olan hasta ileri derecede özürüklük görülebilirken fonksiyonel olarak iyi hastanın MRG'sinde çok sayıda lezyon görülebilir.

**5. Gebelik:** MS sıklıkla doğurganlık dönemindeki kadınları etkilediğinden hastalığın gebelikteki seyri ve prognozu çalışılmıştır. Genel olarak gebelik geçiren kadınla geçirmeyen arasında prognoz olarak fark bulunmadığı konusunda fikir birliğine varılmıştır. Ayrıca MS'li kadınlarda ölü doğum, ektopik gebelik ya da spontan düşük sıklığı artmamıştır. Ancak gebelik tedavi seçimini etkileyebilir.

**6. Psikososyal stres:** MS atakları stres içeren olaylardan sonra daha sık olabilir.

**7. Diğer faktörler:**

- Fiziksel travma hastalığın tetiklenmesi ya da ataklarla ilişkili bulunmamıştır.
- Lomber ponksiyon, lokal-genel anestezi hastalık seyrinde kötüleşme ile ilişkili değildir (12).

Atak özelliklerinin de prognostik önemi vardır (Tablo 3) (7).

Tablo 3. Prognostik özellikler

Özellik	İyi prognoz	Kötü prognoz
İlk 2 yıldaki atak oranı	<5 atak	≥5 atak
5 yıldan sonraki atak oranı	Artış yok	Artmış
Ataklar arasındaki süre	Uzun	Kısa
Tutulan sistem sayısı	Bir	Çok
Atak iyileşmesi	Tam	Tam değil
Tutulan sistemin tipi	Vizüel, duysal, beyinsapı	Motor, serebellar, barsak ya da mesane

## MS'TE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde MS tedavisinde hastalık düzenleyici altı ajan onay almıştır. Bunlardan iki tanesi interferon-beta-1a (Avenox ve Rebif), bir tanesi ise interferon-beta-1b (Betaferon)dur. Bu üç preparatın da ataklı yineleyici seyir gösteren hastalarda atak sıklığını azalttığı kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir.

Diğer bir ajan miyelin bazik protein (MBP) sentetik analogu olan glatiramer asetat'tır (Copaxone). Bu ilacın da ataklı yineleyici seyir gösteren hastalarda atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Türkiye'de MS tedavisinde sadece bu dört ajan onay almıştır.

Kabul edilen 5. ajan T-hücre adhezyon molekülü  $\alpha_4$  integrine karşı geliştirilmiş bir antikör olan natalizumab'dır (Tysabri). Aylık natalizumab infüzyonu alan hastaların yıllık atak sayısında belirgin azalma görüldüğü bildirilmiştir.

Altıncı ajan mitoksantron (Novantrone) ise bir kemoterapötiktir ve hem ataklı yineleyici hem de sekonder progresif MS hastalarında atak sıklığını ve hastalık progresyon hızını azalttığı gösterilmiştir. Kardiyotoksisite görüldüğü için bu ilaç ile MS tedavisi 3 yılla sınırlandırılmıştır.

Mart 2009 itibariyle natalizumab ve mitoksantron Türkiye'de MS tedavisi için onay almamıştır.

Semptomatik tedavi hastalık düzenleyici tedavi kadar önemlidir. Spastisite azaltıcı ilaçlar, mesane-barsak rehabilitasyonu, psikolojik destek ve fizik tedavi-rehabilitasyon uygulamaları tedavinin temel parçalarıdır (13).

## 2.2 AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

AAA nedeni bilinmeyen kalıtsal, tekrarlayan inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık akut, kendi kendini sınırlayan, ateş ve peritonit ataklar ile karakterizedir. Bazen plörezi, artrit ve eritamatöz deri lezyonları da eşlik edebilir. Dünyanın çeşitli bölgelerinde görülse de büyük oranda doğu Akdeniz bölgesine ait etnik gruplarla sınırlıdır; İsraililerde, Türklerde, Araplarda ve Ermenilerde sık görülür (14).

Sorumlu gen 16p kromozomu üzerinde MEFV olarak tanımlanmıştır. Ürünü 781 aminoasitli “pyrin” ya da “marenosterin” olarak adlandırılan proteindir ve inflamatuvar cevabı sınırladığı düşünülmektedir (15-17). 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) 15 kb’lık bir bölgeyi kapsayan MEFV geni 10 ekzondan oluşmaktadır. Bu genle ilgili ilk analizlerde klonlanan cDNA’da dört tane hatalı amino asit kodlayan (missense) mutasyon (M680I, M694V, V726A, M694I) tanımlanmıştır. Daha sonra tanımlanan yeni mutasyonlar arasında, 692’de delesyon, K695R, A744S, R761H, ekson 5’de F479L ve ekson 2’de E148Q, E167D, T267I sayılabilir. 2001 yılında ilk kez stop kodon içeren (nonsense) AAA mutasyonu olan Y688X tanımlanmıştır (18-20). Bugün hastalıkla ilişkili mutasyon sayısı 50’nin üzerindedir (21).

AAA’nde patolojik bulgular nonspesifik akut enflamasyondaki bulgular gibidir. Akut ataklar sırasında periton, plevra ya da eklemlerden alınan eksudalarda nötrofilik infiltrasyon baskındır. Serozal kalınlaşma veya yapışıklık gelişebilir ve mekanik barsak tıkanmasına yol açabilir. Amiloidoz en önemli histopatolojik bulgudur. Etkilenmiş kişilerin arteriollerinin media ve intimalarında, ayrıca büyük organlarda venüllerin subendoteliumunda birikir. Karaciğer ve kalp dışında diğer organlarda parankimal amiloid depolanması da olabilir (14).

Tedavide hem akut atakların önlenmesi hem de amiloidoz gelişiminin önlenmesi için 1-3 mg/gün kolşisin kullanılır (22).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hasta seçimi:

Ekim 2007- Mayıs 2008 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı, MS polikliniğine başvuran 1200 MS hastası çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi. En az 10 yıllık MS tanısı ve takibi olan hastalar çalışmaya alındı. Hastalık seyri, hastaların 10 yıl sonunda ulaşılmış oldukları seyir tipi (yineleyici veya ikincil ilerleyici) ve geliştirilmiş özürülük skalası ("extended disability status score"-EDSS) puanları göz önüne alınarak belirlendi. Hastalardan bir kez EDTA'lı tüpe kan örneği alındı.

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek uygun bulundu ve çalışma grubunun tümünden kan örnekleri alınmadan önce yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

#### 3.2 Laboratuvar analizleri:

##### 1-DNA izolasyonu:

10 ml periferik kan örneği EDTA'lı tüplere alınarak Magna Pure (Roche) DNA izolasyon robotunda DNA izole edildi. İzole edilen DNA örnekleri -20°C derecede saklandı.

##### 2-MEFV Exon 10 bölgesi için primer dizaynı:

Bildirilen MEFV geni mutasyonlarının % 60'ı Exon 10 bölgesinde bulunmaktadır. Klasik 4 adet exon 10 mutasyon bölgesinin restriksiyon enzim (RFLP) ile taramak yerine exon 10'un bütünü taramayı projemiz için daha uygun bulduk. Bu amaçla, forward 5'-CGTTCCAGAAGAACTACCCTGTC-3' ve reverse MFV-R

5'-CAAGATACAAGGCCAGAAGC-3' primerlerini kullanarak PCR yaptık. PCR sonucunda 703 bl'lik bir fragman elde ettik.

##### PCR koşulları:

PCR mix:

pDNA.....1 ng  
dNTPs .....50 uM  
MgCl<sub>2</sub>.....1,5 mM  
Primer 1.....10 pmol  
Primer 2.....10 pmol  
Taq pol.....0,1 U  
pfu pol.....0,01 U

-95<sup>0</sup>C 2 dk ön denaturasyon sonrası, 94<sup>0</sup>C de 30 sn, 66<sup>0</sup>C de 30 sn, 72<sup>0</sup>C de 30 saniye 25 siklus ve son bir siklus 72<sup>0</sup>C de 10 dakika ile reaksiyon sonlandırıldı. PCR örnekleri %1'lik agaroz jel'de görüntülerek sekans analizine gönderildi. DNA dizi analizi için ODTÜ Teknokent içinde bulunan Refgen'e örnekler gönderildi. Sonuçlar Chromas DNA software'inde incelererek değerlendirildi.

### **Agaroz Jel elektroforezi:**

Etidium bromid'li %1'lik agaroz jele 5 µl PCR ürünleri yükleme tamponu ile karıştırılarak, TAE tamponu içindeki jelin kuyucuklarına yüklenerek ve 90 V'luk elektrik akımında yürütüldü. Ultraviyole lamba altında görüntülendi.

### **3.3 İstatistiksel analiz:**

10 yıllık takip süresi sonunda EDSS puanı 3,5 ve altında olan (nörolojik bulguları var ama yaşamı sınırlanmamış) hastalarla, 4,0 ve üzerinde olan (yaşamı belli ölçüde sınırlanmaya başlamış) hastalar karşılaştırıldı. Ayrıca ikinci bir alt grup olarak müphem farkların ortadan kaldırılması amacı ile EDSS puanı 3,5 ve altında olanlarla 6,0 ve üzerinde olan (desteksiz yürüyemeyen) hastalar da karşılaştırıldı. Bu gruplarda MEFV mutasyonu sıklığının birbirleriyle ve normal populasyonla farklılık gösterip göstermediği araştırıldı. Parametrik değerlerin karşılaştırılması t-testi ile, parametrik olmayan değerlerin karşılaştırılması ki-kare (Fisher's exact test) ile yapıldı. İstatistiksel analizler SPSS 13.0 kullanılarak yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 55 hasta (40 kadın, 15 erkek) alındı. Çalışmanın amacı MS'li hastalarda MEFV mutasyon taşıyıcılığının MS seyrine etkisinin araştırılması olduğu için EDSS skoru  $\leq 3,5$  ve EDSS skoru  $\geq 4$  olan iki hasta grubu oluşturuldu.

EDSS skoru  $\leq 3,5$  olan hasta grubu ( $1,59 \pm 0,72$ ) ile EDSS skoru  $\geq 4$  olan hasta grubu ( $5,98 \pm 0,88$ ) arasında yaş ve MS süresi açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. EDSS  $\leq 3,5$  ile EDSS  $\geq 4$  ün karşılaştırılması

	EDSS $\leq 3,5$ (n=23)	EDSS $\geq 4$ (n=32)	p
Yaş	46,3 $\pm$ 9,5	45,5 $\pm$ 8,6	0,59
MS yılı	13,5 $\pm$ 3,6	13,5 $\pm$ 4,1	0,65

Ayrıca EDSS  $\geq 6.0$  ve üzerinde olan hastaların alındığı bir alt grup seçildi.

EDSS skoru  $\leq 3,5$  olan hasta grubu ( $1,59 \pm 0,72$ ) ile EDSS skoru  $\geq 6$  olan hasta grubu ( $6,53 \pm 0,67$ ) arasında da yaş ve MS süresi açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 4).

Tablo 5. EDSS  $\leq 3,5$  ile EDSS  $\geq 6$  ün karşılaştırılması

	EDSS $\leq 3,5$ (n=23)	EDSS $\geq 6$ (n=16)	p
Yas	46,3 $\pm$ 9,5	43,0 $\pm$ 6,3	0,18
MS yılı	13,5 $\pm$ 3,6	13,4 $\pm$ 4,2	0,73

Çalışmaya alınan 55 hastanın sadece birinde MEFV mutasyonu saptandı. Bu hastanın MS süresi 10 yıldır, EDSS skoru ise 5'tir. Mutasyon 2040'da G>A , M680I, heterozigot olarak saptandı. Özürlülüğü düşük hastalarla yüksek hastalar MEFV mutasyonu varlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

## 5. TARTIŞMA

AAA birden çok sistemi tutan bir hastalıktır; ancak merkezi sinir sistemi (MSS) ile ilişkisi kesin değildir. Nadir olarak AAA seyri sırasında nörolojik komplikasyonlar görülmektedir.

AAA'nin geni MEFV baskın olarak polimorfonükleer hücrelerde eksprese olur. Ürünü olan protein pyrin/ marenostri inflamatuvar cevapta baskılayıcı rol oynar (1); enflamasyonda rol alan peptidlerin transkripsiyonunun intranükleer düzenleyicisi olarak davranır. Pyrin/marenostri sadece dolaşımdaki nötrofillerde açığa çıkar ve hafif inflamatuvar olaylara karşı nötrofil aktivasyonunu azaltıyor olabilir; böylece inflamatuvar cevabın büyümesini engeller (22).

AAA ile bazı otoinflamatuvar hastalıkların birlikteliği sık olarak görülmüştür (2). Birinci derece akrabalarında AAA olan sağlıklı heterozigotlarda CRP ve SAA plazma düzeyleri normalden yüksektir. Başka bir akut faz reaktanı olan alfa-1 asit glikoprotein'in zincirli glikosilasyonunda da artış gösterilmiştir. Heterozigot durumda düşük inflamasyon görülebileceği bildirilmiştir (5). 1997 yılında MS ve AAA'ni birlikte taşıyan 3 Türk hasta sunulmuştur (23). Ancak MS benzeri şikayetleri olan 17 hastalık AAA'li bir grupta yapılan prospektif çalışmada MSS demiyelinizasyonu gösterilememiştir (24). Bu veriler ışığında gerçekleştirilen Akman-Demir ve arkadaşlarının 2800 MS'li hastayı içeren retrospektif çalışmasında 12 AAA'li hastada MSS hastalığı geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada AAA başlangıç yaşı 7, nörolojik hastalığın başlama yaşı 26,8 olarak bulunmuştur (4).

Türk toplumunda görece sık görülen MEFV mutasyon taşıyıcılığı, kronik inflamatuvar hastalıkların seyrini etkiliyor olabilir (5). Shinar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Yahudi MS hastalarında MEFV mutasyonu varlığının hastalık seyrini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (6).

Biz bu çalışmamızda 10 yıllık hastalık seyirleri bilinen MS'li hastada MEFV mutasyon varlığını ve bu mutasyonun MS seyri ile ilişkili olup olmadığını araştırdık. Çalışmaya alınan 55 hastanın sadece birinde MEFV mutasyonu vardı ve bu hastanın EDSS skoru 5,0 idi. Ancak, EDSS skoru

düşük ( $\leq 3,5$ ) olan hastalarla yüksek olan hastalar ( $\geq 4,0$ ) karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel anlam taşımıyordu.

Sonuç olarak, her ne kadar MEFV mutasyonu saptanan tek hastanın EDSS puanının görece yüksek olması MEFV mutasyonu varlığının olumsuz prognoza işaret edebileceğini düşündürse de, hasta sayısının düşük olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Bu nedenle, MS'li hastalarda MEFV geni mutasyonu sıklığı ve bu genin hastalık seyrine etkisi hakkında yeterli veri elde edilemedi. Bu bilgiye sahip olabilmek için çok daha geniş MS'li hasta popülasyonu araştırılmalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Babior BM, Matzner Y. The Familial Mediterranean fever gene cloned at last. *N Engl J Med* 1997;337:1548-49.
2. Tınaztepe K, Gücer S, Bakkaloğlu A, Tınaztepe B. Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa. *Eur J Pediatr* 1997;156:505-8.
3. Topcuoglu MA, Karabudak R. Familial Mediterranean fever and multiple sclerosis. *J Neurol* 1997;244:410-14.
4. Akman-Demir G, Gul A, Gurol E, Ozdogan H, Bahar S, Oge AE et al. Inflammatory/demyelinating central nervous system involvement in familial Mediterranean fever (FMF): coincidence or association? *J Neurol* 2006;253:928-34.
5. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E et al. Prevalence of Juvenile and chronic arthritis and Familial Mediterranean fever in Turkey; a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-49.
6. Shinar Y, Livneh A, Villa Y, Pinhasov A, Zeitoun I, Kogan A et al. Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients. *Genes and Immunity* 2003;4:197–203:
7. Joy JE, Johnston RB. Clinical and Biological Features. In: *Multiple sclerosis: Current status and strategies for the future*. Joy JE, Johnston RB. National Academy Press. Washington, DC, USA. 2001:29-117.
8. Herndon RM. The pathology of Multiple Sklerosis and Its Variants. Chapter 14 In: *Multiple Sclerosis. Immunology, Pathology, and Pathophysiology*. Herndon RM, ed. Demos Medical Publishing. New York 2003. pp185-199.
9. Cohen JA, Rudick RA. Aspects of multiple sclerosis that relate to trial design and clinical management. Chapter 1. In: *Multiple Sclerosis Therapeutics*. 3<sup>rd</sup> ed. Cohen JA, Rudick RA, editors. Informa Healthcare. India 2007, pp 3-23.
10. Olek MJ. Diagnosis of multiple sclerosis in adults. *Uptodate online* 16.3.

11. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin DL et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7.
12. Olek MJ. Epidemiology, risk factors, and clinical features of multiple sclerosis in adults. Uptodate online 16.3.
13. Douglas J. Gelb. Klinik Nörolojiye Giriş. Çev. Ed: Saracoğlu M. Elsevier Inc. Türkiye. 2005.276-81.
14. Wright DG. Familial Mediterranean Fever. In: Cecil Textbook of Medicine. 19<sup>th</sup> ed. Eds:Wynngaarden JB, Smith LH, Bennet JC. WB.Saunders Company. USA. 1992. 1140-1.
15. Babior BM, Matzner Y. The Familial Mediterranean fever gene-cloned at last. *N Engl J Med* 1997;337:1548–9.
16. The French FMF consortium .A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25–31.
17. The 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.
18. Notarnicola C, Manna R, Rey J M. Human Mutation. Mutation and Polymorphism Report 2000;190.
19. Shohat M, Danon YL, Rotter JI. Familial Mediterranean fever: analysis of inheritance and current linkage data. *Am J Med Gene* 1992;15:183-8.
20. Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, Booth SE, Bybee A, Soy Turk M, ve ark. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM* 2000; 93: 217-21.
21. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006;6:183-95.
22. Rosenberg PM, Goldfinger SE. Management of familial Mediterranean Fever. Uptodate online 16.3.
23. Topcuoglu MA, Karabudak R. Familial mediterranean fever and multiple sclerosis. *J Neurol* 1997;244:510–4.

24. Karabudak R, Dogulu CF, Nurlu G, Simsek H, Saatci I. Central nervous system demyelination in familial mediterranean fever: Is it a coincidence? *Eur J Neurol* 2003;10:327–8.

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI**

**Toplantı Tarihi :** 20/02/2008

**Toplantı Yeri :** Behçet Kütüphanesi Etik Kurul Toplantı Salonu

**Toplantı Sayısı :** 2

Sorumlu araştırmacılığını Üniversitemiz Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Firdevs Gülşen Akman DEMİR'in üstlendiği ve Yüksek Lisans Öğrencisi Dr.Nihal ÖZARAS'ın yürüteceği 2008/335 protokol numaralı "Multiple Skleroz'lu hastalarda Ailevi Akdeniz Ateşi sorumlu geninin araştırılması ve bu genin MS şiddeti ile ilişkisi" başlıklı Epidemiyolojik çalışma kurulumuzda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

**Prof.Dr. Zafer ARI**  
Etik Kurul Başkanı/ Dekan Yardımcısı

**Prof.Dr. A.Yağız ÜRESİN**  
Farmakoloji ve Kli.F. A.D

**Prof.Dr. Ahmet GÜL**  
İç Hastalıkları A.D. Romatoloji B.D.

**Prof.Dr. Berrin UMMAN**  
Kardiyoloji A.D.

**Prof.Dr. Cahide GÖKKUŞU (Katılmadı)**  
Biyokimya A.D

**Prof.Dr. Çiçek BAYINDIR (Katılmadı)**  
Patoloji A.D. Nöropatoloji B.D.

**Prof.Dr. Kamil PEMBEÇİ**  
Anesteziyoloji A.D.

**Prof.Dr. Neşe ÇOLAK**  
İç Hastalıkları A.D. End.ve Met.Hast.B.D.

**Prof.Dr. Nuran YILDIRIM (Katılmadı)**  
Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D

**Prof.Dr. Nurhan ENGİNAR (Katılmadı)**  
Farmakoloji ve Kli.F. A.D

**Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN**  
Nöroloji A.D.

**Prof.Dr. Pınar SAİP (Katılmadı)**  
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

**Prof.Dr. Sevinç EMRE**  
Çocuk Sağ. ve Hast. A.D

**Prof.Dr. Ümit TÜRKOĞLU**  
Biyokimya A.D

**Prof.Dr. Yeşim ERBİL (Katılmadı)**  
Genel Cerrahi A.D.

**Fatma Ceyda DÖNMEZER**  
Sivil Toplum Örgütü

**Av. Dilek Temiz ÖZBEK**  
Hukukçu

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Nihal	<b>Soyadı</b>	Özaras
<b>Doğ. Yeri</b>	Biga	<b>Doğ. Tar.</b>	15.05.1974
<b>Uyruğu</b>	TC	<b>TC Kim No</b>	18220977286
<b>Email</b>	nihalozaras@yahoo.com	<b>Tel</b>	02124874145

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>	Vakıf Gureba E. ve A. Hastanesi – Fizik Tedavi ve R. Kliniği	2003
<b>Yük.Lis.</b>	İÜ Cerrahpaşa (İngilizce) Tıp Fakültesi	1998
<b>Lisans</b>	-	
<b>Lise</b>	Erenköy Kız Lisesi	

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Uzman Doktor	Vakıf Gureba E. ve A. Hastanesi – Fizik Tedavi ve R. Kliniği	2003-halen
2.	Asistan Doktor	Vakıf Gureba E. ve A. Hastanesi – Fizik Tedavi ve R. Kliniği	1999-2003
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	iyi	83	

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>	55	55	
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office	Çok iyi