



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# **AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ FİZYOPATOLOJİSİNDE TENASCİN C’NİN ROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Emin GULUZADE

Samsun  
HAZİRAN-2022



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# **AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ FİZYOPATOLOJİSİNDE TENASCİN'C NİN ROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr Emin GULUZADE

Danışman

Prof. Dr. Metin ÖZGEN

Samsun  
HAZİRAN-2022

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince, hoşgörü ortamı içerisinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, eğitimime büyük katkıları olan, başta tez danışmanım Prof. Dr. Metin ÖZGEN e çok teşekkür ederim. Eğitimimde müstesna rolü olan her zaman örnek gördüğüm saygıdeğer Prof. Dr. Ahmet BEKTAŞ'a ayrıca teşekkür ederim. Ek olarak Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ramis ÇOLAK, Prof. Dr. Nurol ARIK, Prof. Dr. Melda DİLEK, Doç. Dr. Seher KIR'a, Doktora Öğretim Üyesi İbrahim GÖREN'e de çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım ve çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, özellikle Uzm Dr Mustafa Emre Duygulu, Uzm Dr Elmir Istafilov'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hep yanımda hissettiğim canım annem ve babama, kardeşlerime, desteği ve sevgisiyle her an yanımda olan eşime, çocuklarım Murad ve Adem'e sonsuz teşekkür ederim.

## **BEYAN**

“Ailesel Akdeniz Ateşi Fizyopatolojisiinde Tenascin C’nin Rolü” başlıklı tez çalışmasının bizzati kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kaideler çerçevesinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Çalışmada kullanılan ELİSA kiti tarafımda temin edilmiştir.

Bu çalışmada hiçbir tarafın hiçbir şekilde ihtilafı yoktur.

Dr Emin GULUZADE

## ÖZET

### AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ FİZYOPATOLOJİSİNDE TENASCİN C NİN ROLÜ

**Amaç:** Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) Akdeniz havzasında yaygın olarak görülen otoinflamatuvar bir hastalıktır. Familial Mediterranean Fever Gene (MEFV) gen mutasyonunun bulunması ile hastalık etyopatogenezinde önemli bir aşama kaydedilmiş olsa da tam olarak aydınlatılamamıştır. Tenascin C (TNC) düzeyinin romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz, sistemik skleroz gibi romatizmal inflamatuvar hastalıklarda artmış olduğu belirlenmiştir. Pek çok çalışmada TNC'nin hastalık patogenezinde rol oynadığını gösteren kanıtlar saptanmıştır. Bu çalışmada AAA hastalarında serum TNC düzeylerinin, klinik ve laboratuvar parametreler ile arasındaki olası ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğinde takip edilen Tel-Hashomer tanı kriterleri doğrultusunda AAA tanısı alınmış 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya sağlıklı kontrol olarak 40 hasta alındı. Bütün hastalardan onam alındı. Hastalardan kan alınarak serumu ayrıldı ve çalışmaya kadar -80 °C de saklandı. Çalışma manuel ELİSA yöntemiyle seri mikrodilüsyon yapılarak çalışıldı. Elde edilen sonuçlar uygun istatistik yöntemle işlendi ve değerneldirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda AAA hastalarındaki serum TNC düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.001$ ). Serum TNC düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ve AAA hastalarında yaş, cinsiyet, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, AST, ALT, hemoglobin, lökosit, platelet ve kreatinin düzeyleri ile korelasyon göstermediği saptandı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** TNC düzeyi AAA hastalığında azalmaktadır. Literatürdeki yapısal hasar ve fibroz ile seyreden diğer kronik ve inflamatuvar romatizmal hastalıklarda TNC düzeyinin arttığı göz önünde bulundurulduğunda kronik bir seyir göstermeyen ve epizodik ataklarla seyreden AAA hastalığında TNC düzeyinin azalması hastalığın patogenezinin diğer hastalıklardan farklı olması ile ilişkilendirilmiştir. Serum TNC düzeyleri AAA hastalığında tanıda yardımcı olabilecek bir belirteç olarak görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ailesel Akdeniz Ateşi; Tenascin C; inflamasyon

## **ABSTRACT**

### **THE ROLE OF TENASCIN C IN PHYSIOPATHOLOGY OF THE FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER**

**Aim:** Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory disease prevalent in the Mediterranean basin. Although significant progress has been made in disease etiopathogenesis through discovery of MEFV gene mutation, it has not been fully elucidated. Increase in Tenascin C (TNC) levels has been detected in rheumatic inflammatory diseases such as systemic rheumatoid system, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis. Evidences for the role of TNC in disease pathogenesis has been documented in previous works. Our aim in this study is to investigate serum TNC levels in FMF patients and explore correlations between clinical and laboratory parameters.

**Materials and Methods:** Thirty-eight patients admitted to the Rheumatology outpatient clinic of Ondokuz Mayıs University (OMU) Medical Faculty Hospital and diagnosed with FMF according to Tel Hashomer criterias were included in the study. Forty patients were included in the study as the healthy control group. Consents have been obtained from all study participants. Blood serum has been sampled from the patients and was stored at -80 °C until testing. The study was performed using serial microdilution in manual ELISA method. The results were processed with SPSS statistics method and their P value was calculated.

**Results:** Serum level of TNC in FMF patients was found to be significantly lower compared to healthy control group ( $p < 0.001$ ). Serum TNC level in both groups did not show any correlation with age, sex, sedimentation rate, C reactive protein, AST, ALT, Hemoglobin, leukocyte, platelet and creatinine levels ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** TNC levels are reduced in FMF patients. Decreasing TNC levels has been associated with difference in pathogenesis of FMF – a disease that does follow a chronic course and progresses with episodic attacks, compared to other chronic and inflammatory rheumatic diseases that demonstrated increasing TNC levels and lead to structural damage and fibrosis as per literature. Serum TNC levels are established as a helpful biomarker in FMF diagnosis.

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever; Tenascin C; inflammation

## İÇİNDEKİLER

|                                                 |           |
|-------------------------------------------------|-----------|
| TEŞEKKÜR .....                                  | i         |
| BEYAN.....                                      | ii        |
| ABSTRACT .....                                  | iv        |
| TABLO VE ŞEKİLLER.....                          | vii       |
| <b>1 GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>                    | <b>1</b>  |
| <b>2 GENEL BİLGİLER.....</b>                    | <b>2</b>  |
| 2.1 Etyoloji.....                               | 3         |
| 2.2 Klinik Bulgular .....                       | 4         |
| 2.3 Tanı .....                                  | 7         |
| 2.4 Tedavi.....                                 | 9         |
| 2.5 Tenascin C.....                             | 10        |
| <b>3 GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                   | <b>13</b> |
| 3.1 Çalışma Popülasyonu .....                   | 13        |
| 3.2 Klinik Veriler .....                        | 13        |
| 3.3 Kan Örnekleri ve Laboratuvar Verileri ..... | 14        |
| 3.4 İstatistiksel Analiz.....                   | 14        |
| <b>4 BULGULAR.....</b>                          | <b>15</b> |
| <b>5 TARTIŞMA.....</b>                          | <b>21</b> |
| <b>6 KAYNAKLAR .....</b>                        | <b>27</b> |
| <b>7. EKLER .....</b>                           | <b>32</b> |
| 7.1 Etik kurul onayı.....                       | 32        |
| 7.2 İntihal raporu.....                         | 33        |

## **KISALTMALAR**

|                   |                                                            |
|-------------------|------------------------------------------------------------|
| AAA               | Ailesel Aldeniz Ateşi                                      |
| AA                | A tipi amiloidoz                                           |
| ABD               | Amerika Birleşik Devletleri                                |
| BUN               | Blood Urea Nitrogen                                        |
| CRP               | C reaktif protein                                          |
| CDC               | Centers of Disease Control                                 |
| ESH               | Eritrosit sedimentasyon hızı                               |
| TNC               | Tenascin C                                                 |
| MS                | Multipl Skleroz                                            |
| TNF               | Tumor Necrosis Factor                                      |
| PDGF              | Pletelet Derived Growth Factor                             |
| TRAPS<br>Syndrome | Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic         |
| PFAPA             | Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis |
| ELİSA             | Enzyme Linked Immune Sorbent Assay                         |
| İgm               | İmunglobulin M                                             |
| IgA               | İmunglobulin A                                             |
| RA                | Romatoid Artrit                                            |
| PAN               | Poliarteritis Nodoza                                       |
| SAA               | Serum Amiloid A                                            |
| WBC               | White Blood Cells                                          |

## **TABLO VE ŞEKİLLER**

Tablo 1 – Tel Hashomer majör kriterler

Tablo 2 - Tel hashomer destekleyici kriterler

Tablo 3 - Çalışma gruplarında demografik ve laboratuvar veriler

Şekil 1 - Sağlıklı ve hasta grubunda laboratuvar verilerin korelasyon grafiki

Şekil 1.1 Sağlıklı ve hasta grubunda TNC düzeyinin korelasyon grafiki

Tablo 4 - TNC nin diğer laboratuvar patametrele

Tablo 5 - M694V homozigot ve heterozigot bireylerde parametrelerin anlamlılık karşılaştırılması

Şekil 2 - M694V homozigot ve heterozigot hastalarda laboratuvar verilerin grafiksel anlamlılık sonuçları nın korelasyon verileri

Tablo 6 - TNC sonuçlarının AAA hastalarının diğer laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

AAA uzun yıllardır bilinen bir hastalık olup günümüz globalleşen dünyanın neredeyse her tarafında görülebilmektedir. Hastane başvurularından önemli bir neden olan karın ağrısının ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Hastalığın karın ağrısı dışında eklem ağrısı, nefes darlığına neden olabilecek plörit, çarpıntıya neden olabilecek preikardit gibi ciddi hayatı tehdit edebilecek seyrini de dikkate alırsak ne kadar önemli bir durum olduğu daha aşikar olur. Tedavisiz kaldığında hasta bireylerde gelişebilecek renal amiloidoz ve bu durumun zamanında çok basit tedavi yöntemleriyle önlenmesi ilk başvuruda şüphelenilerek ileri laboratuvar tanı yöntemleriyle hayat kurtarıcı sonuçlara sebep olabilmesi durumun öneminin daha aşikar kılmaktadır. İnsan hayatının genel olarak ilk iki dekatlarında hastalığın kendini belli etmesi yanısıra ileri yaşlarda da hastalığın presente olabilmesi ilk basamak hekiminin bu hastalıkla daha yakından ilişkili olmasını gerektirir. Toplumda farkındalık oluşturulması da hastalığın ülkemiz coğrafyasında yaygın olmasının gereksinimidir.

Bilimsel camiada uzun zamandır bilinen ama AAA hastalarında taranması yapılmamış Tenascin C (TNC) otoinflamatuvar hastalıkların etyopatogenezinde önemli yere sahiptir. TNC, sağlıklı dokularda sınırlı ekspresyon sergileyen, ancak doku hasarı durumunda ekspresyonu hızla artan, hücre dışı matrisin büyük bir heksamerik proteindir. Tipik olarak, ekspresyonu geçicidir, doku onarımı tamamlanana kadar protein temizlenir. Bununla birlikte, TNC'nin kalıcı ekspresyonu, otoimmün, fibrotik, metabolik hastalıklarla, birçok kanserle ve çok çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir. TNC; kalp yetmezliği, tromboz, ateroskleroz ve malignite gibi patolojik durumlarda yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. Karsinogenezin proliferasyon, anjiogenez ve invazyon süreçlerinde etkilidir. İmmün sistemi inhibe etme, mikroçevre ile hücre veya büyüme faktörlerinin arasındaki etkileşimi sağlama ve hücre büyümesi, migrasyonu ve farklılaşması üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir

TNC düzeyinin araştırılması, hastalık belirteçleri ve hastalık kliniği, tedavi yanıtı ile korelasyonunu toplum sağlığı ve iyilik hali ile yakından ilişkilidir. Sonuçlar ışığında klinik tanı ve tedavi modalitesi TNC düzeyinin bakılmasının olası rolünün araştırılması amaçlanmıştır

## 2 GENEL BİLGİLER

AAA otozomal resesiv kalıtmımlı bir hastalık olup genellikle Türk, Yahudi, Ermeni ve Araplarda görülür. Dünyanın farklı coğrafyalarında da hastalık daha az prevalansta olsa da görülmektedir (1). Tekrarlayan kısa ateş epizotları, aseptik peritonit, artrit ve plevral mayi ile karakterizedir (2). Hastalık tıp tarihinde ilk olarak hereditör periodik ateş olarak tanımlanmıştır (1). AAA'den sorumlu olduğu düşünülen MEFV geni 1997 yılında pozisyonel klonlama ile idantifiye edilmiştir (1). Bu gen 16p13.3 kromozomda yerleşmiş olup 10 ekzon ve 781 kodondan oluşmaktadır. Bu ekzon en uzun ekzon olmakla birlikte en çok mutasyon da burada gelişmektedir (3). Genin ürünü pirin/marenostin polimorfonuklear hücrelerde ve monositlerde eksprese olup inflamatuvar yanıtı regüle etmektedir. Beş ana mutasyon (M680I, M694V, M694I, V726A, E148Q) AAA kaynaklı hastalıkların %85 den sorumlu olmakla beraber M694V mutasyonu en yaygın görülmekte, yüksek risk ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Bunun yanısıra AAA diğer otoimmün hastalıklarla, bilhassa romatoid artrit (RA) ve multipl skleroz (MS) ile overlap olarak da görülebilmektedir (4). Hastalıkta oldukça kötü prognozla ilişkilendirilen renal amiloidoz gelişimi yüksek mortaliteyle ilişkili ve hayat konforunu oldukça olumsuz yönde etkilemektedir (5). Halihazırda 218 MEFV mutasyonu tanımlanmıştır (3).

Türk kaynaklı yayınlar literatürde çoğunluk teşkil etmekte ve toplam yayın sayısının %25'ini oluşturmaktadır (1).

AAA serozit şeklinde karın ağrısı atakları yanısıra endoskopik bulguları inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) benzer şekilde de manifeste olabilmektedir (6). Ataklar genellikle kendini sınırlamaktadır (7). Rutinde bakılan genetik testlerde **MEFV** geninin tamamı taranmıyor. MEFV genini kodladığı protein marenostin olarak isimlendirilmiş – 781 amin asitten oluşmakta ve 86 kD moleküler ağırlıktadır. İmmunfloresan boyama bu proteinin sitoplazmik alanda ve mikrotübüllerde olduğunu göstermiştir. Bu proteinin işlevi halen bilinmemektedir. Bilinen 29 MEFV mutasyondan beşi yüksek prevalanslı olup diğer 24 mutasyon %1 den az görülmektedir. Bir çok vakanın MEFV bağımsız olup AAA benzeri semptomlarla seyrettiği tahmin edilmektedir. Kuzey Afrika yahudilerinde M694V %71, Doğu Avrupa Askenazi yahudilerinde V726A daha baskın olarak %38 oranında görülmüştür. Bu mutasyonların orta doğudan köken aldığı tahmin ediliyor. Arap

populasyonda kaynağa bağılı olarak ise çok çeşitli mutasyonel patern izlenmekte (8). Avrupada ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) (Kaliforniyada) yaşayan Ermenilerde benzer mutasyon paterni görülmüşür (8). Diğer etnik gruplardan İtalyanlar, Yunanlar, İspanyollar yanısıra Afgan, Hindistan, Çin ve Macar asıllı bireylerde de MEFV gen mutasyonu tanımlanmıştır. Genel olarak M694V mutasyonun varlığı hastalığın daha ağır formu ile karakterize edilmektedir. Bununla birlikte E148Q ve V726A azalmış penetrans ve daha hafif hastalık tablosuyla ilişkilidir. Genetik testler sadece %80 pozitif prediktiv değere sahip olup tanı yöntemi genellikle klinik korelasyon üzerinden konmaktadır (3). AAA otoinflamatuvar hastalıklardan toplumda en yaygın olarak görülmektedir. Hastalık çalışan popülasyonda olumsuz iş performansına neden olmakta – ataklar sırasında hastalar yatak bağımlı olup çalışamamaktadır. Bu çalışan popülasyondan kolşisine üçte bir oranda parsiyel yanıt gösterirken %5-10 olgu da yanıtız olup hastalık semptomlarından müzdarip olmaktadırlar. İşgücü kaybı toplumun sosyoekonomik durumun yanısıra hastalığın aktivitesi, tedavi yanıtı ve ilaç etkinliğini göstermede önemli faktördür (9). Özellikle pediatrik hasta gruplarında ayırıcı tanıda diğer ateşle seyreden hatalıklar dikkate alınmalıdır. Bunlardan hiperimmunglobulinemi D, periodik ateş sendromu (HIDS), TNF reseptör ilişkili periodik sendrom ve ateş (TRAPS), aftöz stomatit faranjit ve adenopati (PFAPA) sendromu, transtiretin ilişkili amiloidoz da dikkate alınmalıdır.

## **2.1 Etyoloji**

Hastalığın etyolojisi kesin bilinmemekle birlikte daha çok genetik ve çevresel faktörlere bağlanmaktadır. Çeşitli çalışmalar çok farklı etkenlerin etyolojideki rolüne işaret etmektedir.

AA tipi amiloidozun prediktör faktör olarak yapılan bir çalışmada 170 hastanın (bunlardan %92 orta ve şiddetli vaka) renal biyopsi ile incelenmesi sonucunda en önemli prediktör faktör olarak tekrarlayan artit vakalarının istikrarlı olduğu kanaatine varılmıştır. Bu durumun patogenezinde sinovyal membrandan artmış amiloid prekürsörlerin artmış salınımına bağılı olduğu düşünülmektedir. Genetik olarak M694V geninin amiloidoz gelişiminde rolü tam açıklanmasa da çalışmalarca genel frık birliğine varılmış görünmemektedir. Türkiye merkezli çalışmalar bu genin

şiddetli hastalık manifestasyonu ve özellikle tekrarlayan artrit epizotlarıyla ilişkili bulmuştur (10). Atak ve remisyon dönemi prediktörü olarak romatolojik hastalıklarda kullanılan platelet lenfosit oranı AAA hastalarında, özellikle pediatrik hasta gruplarında diagnostik değer olarak kullanımı yerini bulamamıştır (11). AAA etyolojisinde rekürren inflamatuvar ataklar doğal bağışıklık disfonksiyonuyla karakterize edilmektedir (12). Etiyolojik olarak purin üretimi bozukluğu (mutant purin varlığı) ve bundan doğan yapısal (sitoskeleton) proteinler arası bağların inflamatuvar hücre migrasyonuna etkisi öngörülmektedir. Hacettepe merkezli bir çalışmada AAA patogenezinde pürin inflamatom gelişiminin rolü araştırılmış ve ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Otoimmün proseslerde nötrofil, monosit ve diğer immün hücreler inflamatuvar bölgelere, AAA durumunda ise serozal bölgelere (sinovyum) göç ederler. Bu durumun hastalığın etyolojisine rolü olduğu tahmin edilmektedir (12).

Hastalığın patogenezinde pivotal rol 781 aminoasitden oluşan proteini kodlayan MEFV geni sorumludur (13).

## **2.2 Klinik Bulgular**

AAA febril epizotlara eşlik eden serozit (peritonit, plörit, sinovit) bazen de erizipel tarzı eritem ve akut skrotal ataklarla karakterizedir (13). Febril epizotlar 38,5 °C–40 °C aralığında görülmektedir. 1 – 3 gün süren ataklar genelde düzensizdir, kısa süreli ve tedavisiz kendiliğinden gerilemektedir (13). Hastalığın kardinal semptomları ateş (%98), peritonit (%91), plörit (%57), artrit-artralji (%45), erizipel benzeri eritem (%13) ve %2 amiloidozdur. Diğer bulgulardan başağrısı, aseptik menenjit, perikardit, splenomegali, akut testiküler ağrı, febril miyalji, aralıklı purpura ve proteinüri görülebilmektedir (14). Atakların arasında hastalar genellikle asemptomatiktir. Atakların tetiklenmesinden sorumlu bilinen etkenlerden özellikle emosyonel stres faktörleri, viral hastalıklar özellikle kadınlarda menüstrasyonel sikluslarla olduğu çalışmalarca gösterilmiştir (13). Hastaların büyük çoğunluğu ilk dekada erken tanı almaktadır. Ateş dışında en yaygın semptom abdominal ağrıdır. Ağrı diffüz veya lokalize olabilmektedir ki, bu da sıklıkla peritonit benzeri tabloyu anımsatmaktadır. Literatürde yanlış öntanımla çoksayılı gereksiz laparotomi vakaları bildirilmiştir. Eklem bulguları da ikinci en yaygın semptomdur. Olguların büyük çoğunluğunda

büyük eklemler (genellikle alt ekstremiteler) akut başlangıçlı tutulumla görülmektedir. Bu şekilde tutulum ile görülen klinik tablo diğer AAA kliniğinden daha uzun sürmektedir. Plöral ataklar genellikle tek taraflıdır ve akut seyirlidirler. Bunun yanı sıra skrotal ataklar erkek hastaların %10 oranında görülür – unilateral eritematoz ve torsiyon benzeri klinikle seyreder. Daha nadir manifestasyonlardan perikardit ve uzamış febril miyalji görülür. Hayatın erken dönemleride AAA hastalık atipik olarak sadece ateşle seyreder – serozit bulguları genellikle görülmez (13). Daha tipik hastalık bulgularının gelişmesi yıllar sonra görülmekte ki bu da AAA tipi gelişim gösteren bir hastalık olduğuna işaret etmektedir (13). Klinik pratikte subklinik bulgular görülmekte ki, kronik manifestasyonlara (splenomegali, anemi ve s.) neden olmakta ve AA tip amiloidoza sebep olabilmektedir. Bu tablo da ekstrasellüler amiloid birikimine sekonder multiorgan yetmezliğine yol açmaktadır. Renal etkileşim ilk başta proteinüri ile seyreder ve devamında ağır nefrotik sendroma kadar ilerler. Çeşitli çalışmalar erkek cinsiyet, etnisite, M964V gen mutasyonu varlığı, eklem tutulumu olması ve AAA aile öyküsü amiloidoz gelişim riski açısından anlamlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle özellikle M964V mutasyon varlığı amiloidoz gelişim açısından kötü prognoz belirteçidir ve hasta yakınları bu konuda bilgilendirilmelidir (3).

Hastalığın yeni fenotipleri literatürde bildirilmiştir. Klinik olarak 3 fenotip bildirilmiştir. Tip 1 fenotipde tekrarlayan kısa enflamasyon, serozit, ateş, peritonit, perikardit, orşit ve menenjit görülebilmekte. Tip 2 fenotip tanı anında asemptomatik bireyde amiloid birikimi ile karakterizedir. Tip 3 fenotipse homo veya heterozigot MEFV geni olmasına karşın klinik bulguların ve amiloid birikimi olmaması durumudur. Bu fenotipin toplumda beklenenden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bu hasta grubunun özellikle pozitif aile öyküsü olması durumunda yakından takip edilmesi, genetik tarama yapılması, zamanında tanı ve tedaviye olanak sağlaması açısından oldukça önemlidir. Literatürde AAA benzeri fenotip yeni fenotip olarak da tarif edilmektedir. Kamus ve arkadaşlarının çalışmasında kardeşlerden %5.7 heterozigot olup orta ve subakut (incomplete) hastalık görülmekte ki bu durum periodik ateşsiz artrit, abdominal atak ve ateşli abdominal ataklarla süren ve yetişkin yaşda kendiliğinden remisyona giren fenotip tanımlanmıştır. Tek gen mutasyonu olan bireyler toplumda %16.5-%33.8 yoğunluğunda olup bu

bireylerden asemptomatik, subklinik semptomlu ve klinik hastalık olması halen bilinmemekte. Bazı yazarlar heterozigot bireylerde klinik hastalık durumunun diğer modifiye edici genler, çevresel faktörler hastalığın değişken penetrans ve ekspresivitesine bağlamaktadır. Kısmi penetrans aynı zamanda AAA benzeri fenotipin aile üyelerinde vertikal geçişini açıklamaktadır. Hastalığın prezentasyonunda genetik ve çevresel faktörler son yıllarda yapılan çalışmalarda ilginç sonuçlar sunmakta ki farklı mutasyonlar aynı aile bireylerinde olması durumunda bile farklı klinik tabloya neden olabilmektedirler. Özellikle M694V mutasyonunun daha ağır tabloya neden olması, daha yüksek amiloidoz riski oluşturması çeşitli çalışmalarca gösterilmiştir (3). Çevresel faktörlerin hastalık gelişimindeki rolü bu hastalığa toplum ve diğer coğrafyalarda hastalığın AAA açısından tanımlı olduğu göçmenlerde daha az prezente olması ile açıklanmaktadır. AAA atakları farklı tetikleyici faktörlerle, özellikle soğuk maruziyeti, enfeksiyonlar, emosyonel veya fiziki stress, aşılama ve mensturasyondan tetiklenebilmektedir (3). Non amiloid glomerulonefrit, AAA ilişkili vaskülit şeklinde prezentasyonlar da literatürde bilirlmiştir (14). IgM, IgA nefropatisi yanısıra fokal, diffuz proliferatif glomerulonefrit, rapid progressiv glomerulonefrit, poli arteritis nodoza (PAN) vakaları da literatürde mevcuttur (14).

AAA ve mensturasyon ilişkisi toplumda çok yaygın olmamakla birlikte etkilenen bireylerde tutarlı seyir göstermektedir (15). Bu tutarlılık yaşla ilişkisiz olmakla beraber bu hipotezin hormon replasman tedavisinden etkileşimi manidardır. Ek olarak tedavide kullanılan kolşisin ve estrogenin karaciğerde aynı sitokrom enzimlerine (3A4) substrat olması tanımlanmıştır ki, mensturasyon sırasında azalan estrogen oranı kolşisinin daha fazla metabolize olmasına ve etkisinin azalmasına yol açmaktadır. AAA fertilité üzerine olumsuz etkisi önceleri peritoneal adhezyonlara sekonder tubulopatiye bağlanmış olsa da yeni çalışmalar bunu daha düşük ihtimale bağlamıştır. Sekonder sterilite görülen bir vakada yumurta duvarında pozitif boyanma ile amiloid birikimi gösterilmiştir. Gebelikde AAA atakları değişken olup bazı bireylerde hiç atak olmaksızın bazı bireylerde yoğun atak sıklığı ve peritonit gelişimi abortusa neden olabilmektedir. Günümüzde kolşisin kullanımıyla AAA vakalarında gebeliğe eşlik eden vakalar yüz güldürücü sonuçlar vermektedir (15).

Erkek fertilitesinde çalışmalar azospermi, tesiküler damarlarda amiloid birikimi gösterilmiştir.

### **2.3 Tanı**

AAA atakları lökositoz ve yükselmiş akut faz reaktanlarıyla ilişkilidir. Akut faz reaktanlarından Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobin, C3, C4 ve serum amiloid A (SAA) tanı ve takipte kullanılmaktadır. Bu inflamatuvar markerler hastalığın ayırıcı tanısında önem arz etmektedir. Ataklar arasında bu akut faz reaktanları normal düzeylere kadar düşebilir, bazen de remisyona rağmen yüksek seyredebilir. Bu tablo genellikle ağır seyirli ve kontrolsüz olgularda daha çok görülmektedir (13). Ataklar arası klinik belirtisiz enflamasyon bulgusu olarak SAA düzeyinde yükseklik %30 hastada görülmektedir (13).

#### **Tanı kriterleri**

Spesifik tanı testinin olmaması nedeniyle birkaç tanı kriterleri önerilmiştir. İlk olarak 1967 yılında Sohar ve arkadaşları tarafından 3 zorunlu kriter önerilmiştir ki, bunlar değişken aralıklarla tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ve eklem bulgularının ateşe eşlik etmesi, bu durumun diğrer nedenlerle aıklanamamasıdır (in vivo veya postmortem). Diğer 3 kriter semeliydi: amiloidoz olması, otozomal resesiv geçişin kanıtının olması ve etnik kökenin uyumlu olması. İsrail'in Tel-Hashomer Tıp Merkezinde bugün geniş kullanımı olan tanısal kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterlere göre dört majör kriterden en az birinin, beş minör kriterden ikisinin, bir minör ve on destekleyici kriter veya beş spesifik destekleyici kriterden dördünün olması anlamlıdır. Tipik ataklar tekrarlayıcı, febril ve ağrılı (genellikle 0.5 – 3 gün) (13). İnkomplet ataklar tanım olarak ağrılı olur ancak tipik ataklardan ateş olmaması ve süreyle farklılık gösterir.

Tablo 1 Tel Hashomer ana kriterler

| Majör kriterler                                                                               | Minör kriterler                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Peritonit (yaygın)<br>Pliörit veya perikardit<br>Monoartrit (kalça, diz, topuk)<br>Ateş (tek) | İnkomlet atak<br>Abdominal<br>Torakal<br>Eklem<br>Eforla bacak ağrısı<br>Kolşisine olumlu yanıtın olması |

Tablo 2 Tel Hashomer destekleyici kriterler

|                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aile AAA öyküsü<br>Etnik köken<br>Hastalık başlangıcında <20 yaş<br>Atak özellikler<br>Yatak istirahati gerektiren ağrı<br>Spontan remisyon | Semptomsuz dönem olması<br>Tranzitor enflamatuvar yanıt <sup>1</sup><br>Epizodik proteinüri/hematüri<br>Laparotomi öyküsü/beyaz apandisit<br>Ebeveynlerde akrabalık olması |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>1</sup> – bir veya birkaç abnormal enflamatuvar test sonucu – lökositoz, ESH yüksekliği, SAA olması, fibrinojen düzeyi

AA tip amiloidoz gelişim prediktörü olarak tekrarlayan artritın önem arzettiği çalışmalarca gösterilmiştir (10). Diğer AAA semptom ve prezentasyonları amiloidoz prediktörü olarak anlamsız görülmüştür. AA tipi amiloidoz M694V genotipi olan bireylerde daha şiddetli enflamasyona yol açarak neden olduğu tahmin edilmektedir. Farklı çalışmalar bu genin bağımsız farklı bir gen olduğuna ve MEFV geninden bağımsız olduğuna kannat getirmektedir. Sonuç olarak AAA patogenezinde genotip ve fenotip korelasyonu tam tespit edilememiştir ve çeşitli çalışmaların sonucu tutarlı değildir. Sık tekrarlayan ataklar dolaşımda akut faz reaktanlarının persistan yüksekliği, özellikle SAA yüksekliğine yol açmaktadır ki bu faktörün de amiloidoz için önemli prediktör olduğu tahmin edilmekte. Bu da yoğun sistemik inflamasyonun prediktör faktör olduğuna işaret etmektedir (10). Özellikle

asemptomatik bireylerin proteinüri ve amiloidoz tanısı sonrası geriye dönük AAA olduğu anlaşılması önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (14).

## 2.4 Tedavi

AAA tedavisinde tarihsel olarak en önemli yeri kolşisin almaktadır. Çeşitli çalışmalar %65 tam yanıt, %30 kısmi yanıt de %5 olguda dirence işaret etmektedir. Özellikle M694V homozigot hastalarda yüksek dozlarda kullanılmasına rağmen günümüzde önceleri düşünüldüğüne karşın olumsuz sonuçlar raporlanmaktadır (16). Günümüzde hasta yaşı dikkate alınarak 5 yaş altı 0.5 mg/gün, 5-10 yaş 1 mg/gün, 10 yaş üstü 1.5 mg/gün dozundan başlanması kademeli olarak günlük maksimum 2 mg dozuna kadar titre edilmesi önerilir. Hastaların az bir kısmında olsa da yetersiz yanıt görülmesi alternatif tedavi arayışlarına neden olmuştur (17). Steroidler, interferon alfa, talidomid, azatiyopurin alternatif ajanlardır. Anti TNF ajanların yaygınlaşması ile AAA tedavisinde de uygulanması literatürde çeşitli fayda ve zarar olarak raporlanmıştır (17). IL 1 beta aktivasyonunda purin rolünün gösterilmesi kolşisin dirençli vakalarda interlökin blokajı ile inflamason oluşumu önüne geçilerek anti İL1 ajanların (anakinra, canakinumab) faydalı olabileceği hipotezini doğurmuştur (17). 2021 yılında Mattia P ve arkadaşları AAA ve Multiple Sklerozis vakası birlikteliği raporlamışlar ki bu vakada ilk dekada AAA semptomları belirmesine karşın hasta 40 yaşında tanı almıştır (4). Yazarlar genel popülasyona kıyasla MS ve AAA birlikteliğinin iki defa daha fazla olduğuna dikkat çekmişler. Hastanın birinci kuşak akrabaları renal amiloidoz ve dirençli artrit ile karakterize (4). Takibinde parestezi gelişmesiyle çekilen beyin MR görüntülemesi ve BOS incelemesinde oligoklonal band aktivitesi görülerek MS tanısı konmuş (4). Hastaya Interferon  $\beta$ -1a başlanmış ve takibinde karaciğer enzim yüksekliği nedeni kesilmiş, Rituximab başlanan hastanın takiplerinde hem MS, hem de AAA açısından remisyon izlenmiştir (4).

Nadir bir vaka olabilirse de literatürde allojenik kemik iliği nakli sonrası AAA semptomlarında gerileme kaydedilmiştir (18). Milledge J ve arkadaşları vaka sunumlarında doğuştan disertiropenik anemi ve AAA tanısı olan, 6 ayından kan ürün replasmanı ihtiyacı olması nedeni kardeşinden allojenik ilik nakli yapılan hastada nakilden 2 yıl sonra kolşisin ihtiyacının kalkması raporlamışlar (18). Ankara ve Eskişehir merkezli bir çalışma AAA ve cerrahi tedavi ilişkisini araştırmış, hastalığın

doğal seyrinde tanı öncesi peritonit bulgularıyla apendisit, ileus/subileus, kolesistit, renal kolik öntanısıyla cerrahi girişim vakaları araştırılmıştır (19). Yazarlar bu durumun öncelikle AAA tanısı konmadan önce olduğu vurgulamakla beraber hastalardan detaylı anamnez, aile öyküsünün alınmasının önemine dikkat çekmişlerdir (19). 971 hastanın incelendiği çalışmada apendektomi yapılan hasta sayısı %24.7 şeklinde olup daha yaşlı ve genellikle erken yaşta hastalık öyküsü ve ağırlıklı olarak iki mutasyona ek olarak diğer grupla kıyaslanınca daha çok artrit, ciltte kızarıklık, miyozit daha yaygın görülmüştür (19).

Mısır'da yapılmış bir çalışmada AAA hastalarında non medikal tedavinin – antiinflamatuvar diyet ve vitamin D, kurkumin ve keten tohumu takviyesinin etkinliği araştırılmış, 73 hastada anlamlı iyileşme, CRP değerlerinde düşüş kaydedilmiştir (20)

## **2.5 Tenascin C**

Tıbbi ve bilimsel camiada artmış indifferansiye ekstraselüler matriks şeklinde tanımlanan fibrozis kronik inflamatuvar hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin etyopatogenezinde önemli belirleyici faktör olarak kabul edilmektedir (21). Doğal seyrinde yara iyileşmesinde faydalı görülen kollajen birikimi matriks komponentlerinin bozulmuş depolanması organ malfonksiyonlarına, son dönem karaciğer ve böbrek hastalığında olumsuz sonuçlara neden olmaktadır (21). Bu konseptte Tenascin ailesi üyeleri ekstrasellüler matriksin önemli bileşeni olup glikoprotein yapısındadırlar. C, X, R, ve W subtipi olup benzer yapısal özellikler taşısa da ekspresyonları evre ve doku spesifiktirler (21). Tenascinlerin ekstraselüler matrikste olması onların yapısal özellikten daha çok sinyal özelliği gerçeğini değiştirmez (21). Bu aileden TNC ilk keşfedilen ve en iyi tanımlanan üyesidir (22). TNC organ gelişimindeki rolü özellikle yüksek gerilim ve hücre döngüsü olan bölgelere spesifitesi gösterilmiştir (21). Normal dokularda ekspresyon düzeyi azalmış olup remodeling ve neovaskülarizasyonla giden yara iyileşmesi, inflamasyon ve malignitelerde düzeyi artmış görülmektedir (22). Yapılmış hayvan deneyleri TNC'nin fibrozis gelişiminde önemli rolü olduğuna işaret etmekte. Çalışmalar TNC'nin karaciğer fibrozunda sitokin upregulasyonu, hepatik satellit hücreler (HSC) rekrutmenti ve TGF beta ekspresyonu yolağında önemli rol aldığını göstermiştir

(21). Akut akciğer hasarı modelinde TNC yüksek indüksiyon, öncelikli olarak enflamatuvar fazdan sorumlu görülmüştür (21). Fareler üzerinde yapılan bu deneyde wild tip farelerde %85 daha düşük düzey fibroblast ekspresyonu ve fibroza neden olduğu gözlemlenmiştir (21). Ayrıca ratlarda akut MI modelinde akut evrede TNC ekspresyonu baskındır (21). Midwood ve arkadaşları çalışmalarında TNC'nin artritlik eklem hastalığında sinovyal inflamasyon ve doku harabiyetinde rol aldığına kanaat getirmişdirler (21). Bu çalışmada TNC'nin özellikle doku hasarında indükleyici etken değil mevcut hasarın devamında önem arz etmekte – normal seyirli yara iyileşmesinde yer almaması önemli detaydır (21). TNC indüksiyonu daha fazla TNC sentezi ve iyileşmeyen kronik inflamasyon döngüsüne yol açmaktadır (21).

TNC molekülü 6 bağımsız subüniteden oluşmaktadır. Her subunit 4 farklı domainden oluşmaktadır (22). İlk domain aminoterminal ucu heptad tekrarı ve sistein rezidülerinden oluşmuş heksamer formdan sorumludur (22). İkinci domain EGF benzer molekülden ibarettir. Üçüncü domain fibronektin 3, dördüncü domain karboksil terminal fibrinojen benzeri domaini oluşturmaktadır (22). Tenascin C özellikle hücre adezyonunda ikili etkiye sahiptir (22). Adezyon modülatör ekstraselüler matriks proteini olup proliferasyon, hayatta kalma, diferansiasyon ve apoptozisde rol almakta ki bu nedenle matrikselüler protein olarak isimlendirilmekte (22). Aynı zamanda matriks metalloproteinaz ve yassı kas hücrelerinin ekspresyonunu upregüle ederek oluşan matriks metalloproteinazlarca fragmente olarak önceden kapalı olan aktiv bölge açığa çıkmaktadır ki bu da fonksiyonel önem arz etmektedir (22). İn vitro ve in vivo yapılan bir çalışma platelet paynaklı püyüme faktörü (Platelet Derived Growth Factor) uygulanmasıyla kardiyak mikrovasküler damar endotelinde TNC'nin upregülasyonu ile angiogenezde rol almakta olduğu düşünülmektedir (22). TNC nin olduğu ortamda apoptozisin inhibe olduğuna dair çalışmalar da yayınlanmıştır (22). TNC nin ekstensiv kardiyak remodelingde rol aldığı akut infarkt sonrası serum düzeyinin 12 saat sonra yüksek olması 5. günde pik yapması ve gerileyerek 28 günde bile hala bazal değerlerden yüksek seyretmesi manidardır (22). Bunun yanı sıra kardiyak remodelinge çelişkili bir durum da TNC nin MMP (matriks metallo proteinaz) artırarak ECM (ekstraselüler matriks) degradasyonu ve kardiyak dilatasyon ve rüptüre neden olabileceği öngörülmekte – bu da kardiyak remodelingde TNC nin ikili etkiye sahip olması ve hangi etkisinin

baskın olması halen net bilinmemektedir (22). Radyolojik işaretli ajanların kullanımıyla ateroskleritik plak oluşumu zamanı baskın olan TNC'nin tespiti aterosklerotik kalp hastalığı tanı ve yönetiminde faydalı olacağına dair çalışmalar literatürde yayınlanmıştır (22).

Önemli bir sağlık sorunu olan inme dünya çapında mortalite ve morbiditede en yaygın nedenlerden biridir. Akut inme sonrası biyokimyasal ve hücrel değişiklikler ileri beyin hasarını tetikleyerek nöroinflamasyon, hücre ölümü ve kan beyin bariyer disfonksiyonuna neden olmaktadır. TNC nin akut inme zamanı upregule olarak nöroinflamasyonu tetiklemesi ve olumsuz patolojik sonuçlara yol açtığı bilinmektedir. Post subaraknoid kanama sonrası beyin omurilik sıvısında yüksek düzeyde görülen TNC'nin gecikmiş serebral iskemi ve anjiyografik vazospazmala ilişkili olduğu klinik olgularda gösterilmiştir (23).

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışmamıza 2021 ve 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Romatoloji polikliniğine başvuran, MEFV geni saptanmış, ilave hastalığı olmayan, 18 yaş ve üzerindeki gönüllü daha önceden takipli 38 hasta birey dahil edildi. Gebelik, devam eden emzirme, alerji öyküsü olanlar ile aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak, 18 yaş ve üzerinde, herhangi bir hastalığı, aktif enfeksiyonu olmayan, sağlıklı gönüllülerden oluşan 38 kişi dahil edildi. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu onayı alındı. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi ve sözlü ve yazılı onamları alındı.

##### Çalışmaya alınma kriterleri

1. 18-65 yaş arası olmak
2. Kooperasyon kurulabilen, kontrole gelecek ve takibi yapılabilen olmak
3. Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı almış, genetik taramadan geçmiş hastalar
4. Çalışmaya alınmayı kabul eden katılımcılar çalışmaya alındı

##### Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Ek romatolojik hastalığa sahip olması (Behçet hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis gibi)
2. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi ek sistemik/metabolik hastalıkların olması
3. Malignite öyküsünün olması
4. Akut enfeksiyon ve ciddi tiroid disfonksiyonu olan hastalar.

#### 3.2 Klinik Veriler

Hastaların isim soyisim bilgileri, cinsiyeti, yaşı, tanı yaşı, aile öyküsü, AAA atak öyküsü, testiküler ağrı öyküsü, artrit öyküsü, kolşisin kullanım öyküsü, sigara kullanımı not edildi. Hasta ve kontrol grubundan ayrıntılı olarak anamnez alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), beyaz küre, hemoglobin, platelet, fibrinojen, BUN, kreatinin, AST ve ALT değerleri kaydedildi.

### 3.3 Kan Örnekleri ve Laboratuvar Verileri

Çalışmaya katılan her iki gruptaki bireylerin periferik venöz kanları 3000 RPM'de 15 dakika santrifüj edildi ve serumlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında -80 °C'de saklandı. Değerlendirme gününde numuneler oda sıcaklığında eritildi ve çalışıldı.

Hasta ve kontrol gruplarının -80°C'de muhafaza edilen serum örneklerinden Tenascin C düzeyleri, ticari olarak temin edilebilen HUMAN TNC ELISA (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi) kiti (Sunred Biological Technology Co., Kat. No. 201-12-1415, Şangay, Çin) kullanılarak ölçüldü. Enzimatik reaksiyonlar, otomatik bir mikropleyt fotometresinde ölçüldü. Tanescin C konsantrasyonları, numunelerin optik yoğunluğunun standart eğriyle karşılaştırılmasıyla belirlendi. Kitin ölçüm aralığı 200-60000 pg/mL idi. Tüm ölçümler üretici firmanın talimatları doğrultusunda yapıldı. Ayrıca, poliklinik muayenesi esnasında rutin olarak bakılan ESH, CRP, beyaz küre, hemoglobin, platelet, üre, kreatinin, AST ve ALT değerleri kaydedildi.

### 3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS) for Windows Version 22.0" programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerde normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Çalışmaya katılan bireylerin demografik verileri ve klinik bulgularına ait sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. AAA hastalığındaki klinik bulguların TNC düzeyi ile ilişkisi; değişkenlerin dağılımının normal olması durumunda T testi ile, dağılımın normal olmaması durumunda ise Mann Whitney-U testi ile incelendi. Veriler arasındaki ilişkiler, değişkenlerin dağılımı normal olduğunda Pearson korelasyon testiyle, normal olmadığında ise Spearman's korelasyon testiyle incelendi. İstatistiksel anlamlılık P değerinin 0.05'in altında olduğu değerler olarak kabul edildi.

## 4 BULGULAR

Çalışmada TNC düzeyinde AAA hastaları ve sağlıklı kontrol arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Hasta bireylerde, sağlıklı bireylerle kıyaslanınca Tenasin C düzeyinin düşük olduğu gözlemlenmiştir. Tablo 1 de çalışmaya dahil edilmiş 78 hasta ve gönüllünün çeşitli demografik ve laboratuvar değerleri verilmiştir.

Çalışmaya AAA hastalığı tanısı konmuş 38 hasta ile 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 78 kişi dahil edildi. Hasta grubu 26 kadın (%44) ve 12 erkek (%56) hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubu 24 kadın (%57) ve 16 erkek (%43) bireyden oluşmaktaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $33.4 \pm 14$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $29.2 \pm 5,3$  yıl olarak saptandı. AAA hastalarında tanı yaşı  $22.1 \pm 14.1$  yıldır. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, ESH ortalaması hasta grubunda  $27.1 \pm 20$  mm/saat iken, kontrol grubunda  $13.2 \pm 8.1$  mm/saat olarak tespit edildi. CRP ortalaması hasta grubunda  $13.6 \pm 27,9$  mg/dl iken, bu değer kontrol grubunda  $4.9 \pm 5,3$  mg/dl olarak bulundu. Lökosit sayısı ortalaması  $\text{mm}^3$ 'de hasta grubunda  $7119 \pm 2448$ , kontrol grubunda  $6725 \pm 1576$  olarak saptandı. Hemoglobin düzeyi ortalaması hasta grubunda  $13.4 \pm 1.5$  g/dL, kontrol grubunda  $13.9 \pm 1.7$  g/dL, platelet sayısı ortalaması hasta grubunda  $\text{mm}^3$ 'de  $275815 \pm 72646$ , kontrol grubunda  $263300 \pm 46808$  olarak saptandı. Kreatinin düzeyi ortalaması hasta grubunda  $0.72 \pm 0,22$  mg/dL, kontrol grubunda  $0.79 \pm 0.14$  mg/dL olarak bulundu. AST düzeyi ortalaması hasta grubunda  $24 \pm 12.6$  U/L, kontrol grubunda  $22.6 \pm 15.7$  U/L, ALT düzeyi ortalaması hasta grubunda  $26.1 \pm 19$  U/L, kontrol grubunda  $19.1 \pm 13.3$  U/L olarak bulundu. TNC düzeyi ortalaması hasta grubunda  $13531 \pm 13656$  pg/mL, kontrol grubunda  $27510 \pm 14511$  pg/mL olarak saptandı.

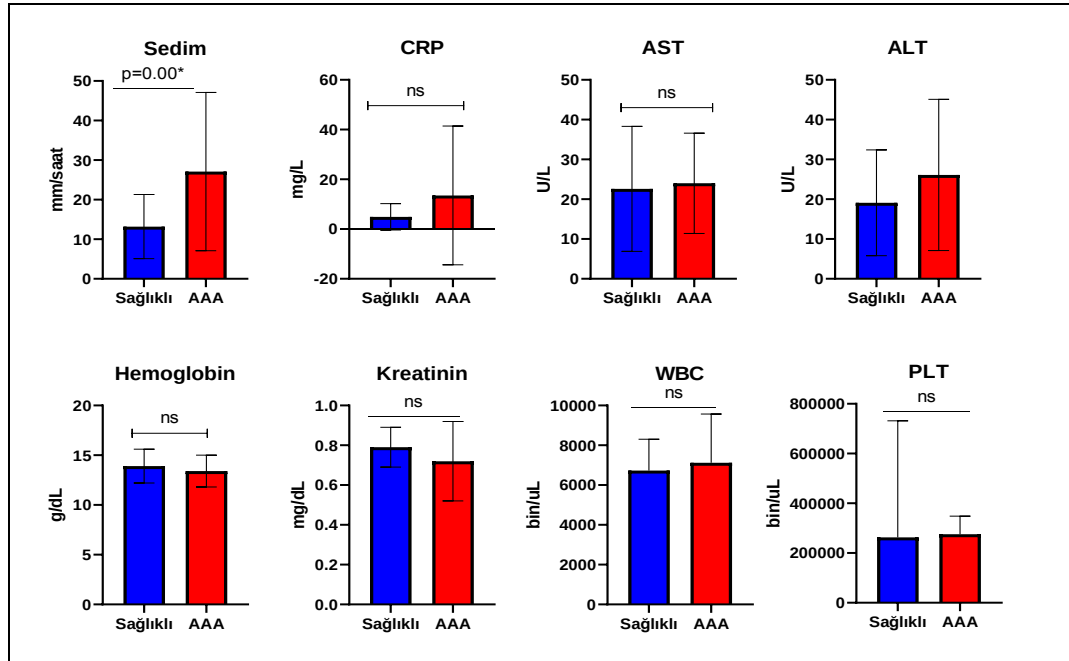
İki grup arasında yaş (p:0.08), CRP (p:0.06), hemoglobin (p:0.13), trombosit (p:0.37), kreatinin (p:0.1), AST (p:0.68) ve ALT (p:0.06) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ESH (p:0.001), lökosit sayısı (p:0.4) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. (Tablo 3)

Tablo 3. Çalışma gruplarında demografik ve laboratuvar veriler

| Parametre          | Sağlıklı     | AAA          | P değeri |
|--------------------|--------------|--------------|----------|
| Yaş (yıl)          | 29.2±5.3     | 33.4±14      | 0.08     |
| ESH (mm/saat)      | 13.2±8.1     | 27.1±20      | <0.000   |
| Fibrinojen (mg/dL) |              | 327.9±115.8  |          |
| CRP (mg/dL)        | 4.9±5.3      | 13.5±27.9    | 0.06     |
| AST (U/L)          | 22.6±15.7    | 24.0±12.6    | 0.68     |
| ALT (U/L)          | 19.1±13.3    | 26.1±19      | 0.06     |
| Hemoglobin (g/dL)  | 13.9±1.7     | 13.4±1.6     | 0.13     |
| Kreatinin (mg/dL)  | 0.79±0.1     | 0.72±0.2     | 0.1      |
| WBC (bin/uL)       | 6725.8±1576  | 7119.7±2448  | 0.4      |
| PLT (bin/uL)       | 263300±46808 | 275815±72646 | 0.37     |
| TNC (pg/mL)        | 27510±14511  | 13531±13656  | <0.000   |

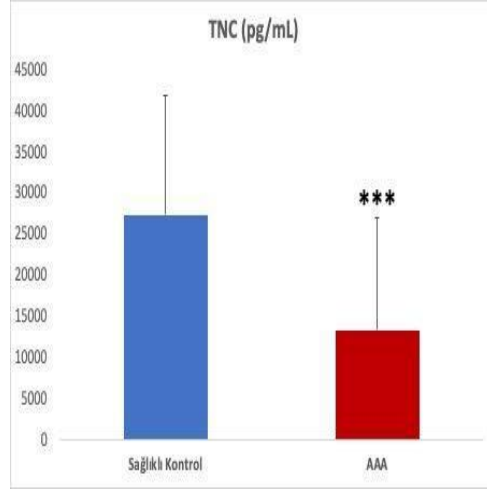
AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, WBC: Beyaz küre sayısı, PLT: Platelet sayısı, TNC: Tenascin-C

Tablo 3 deki istatistiksel veriler Şekil 1 de grafiksel olarak verilmiştir.



Şekil 1 Sağlıklı ve hasta grubunda laboratuvar verilerinin korelasyon grafiği

AAA: Ailesel Adeniz Ateşi, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, WBC: Beyaz küre sayısı, PLT: Platelet sayısı, TNC: Tenascin-C



Şekil 1.1 Sağlıklı ve hasta grubunda TNC düzeyinin korelasyon grafiki

Tüm çalışma grubunda TNC düzeyleri yaş, ESH, CRP, WBC, hemoglobin, PLT, kreatinin, AST ve ALT düzeyleri ile korele değildi. Bu korelasyon çalışması Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 4 TNC’nin diğer laboratuvar parametrelerin korelasyon verileri.

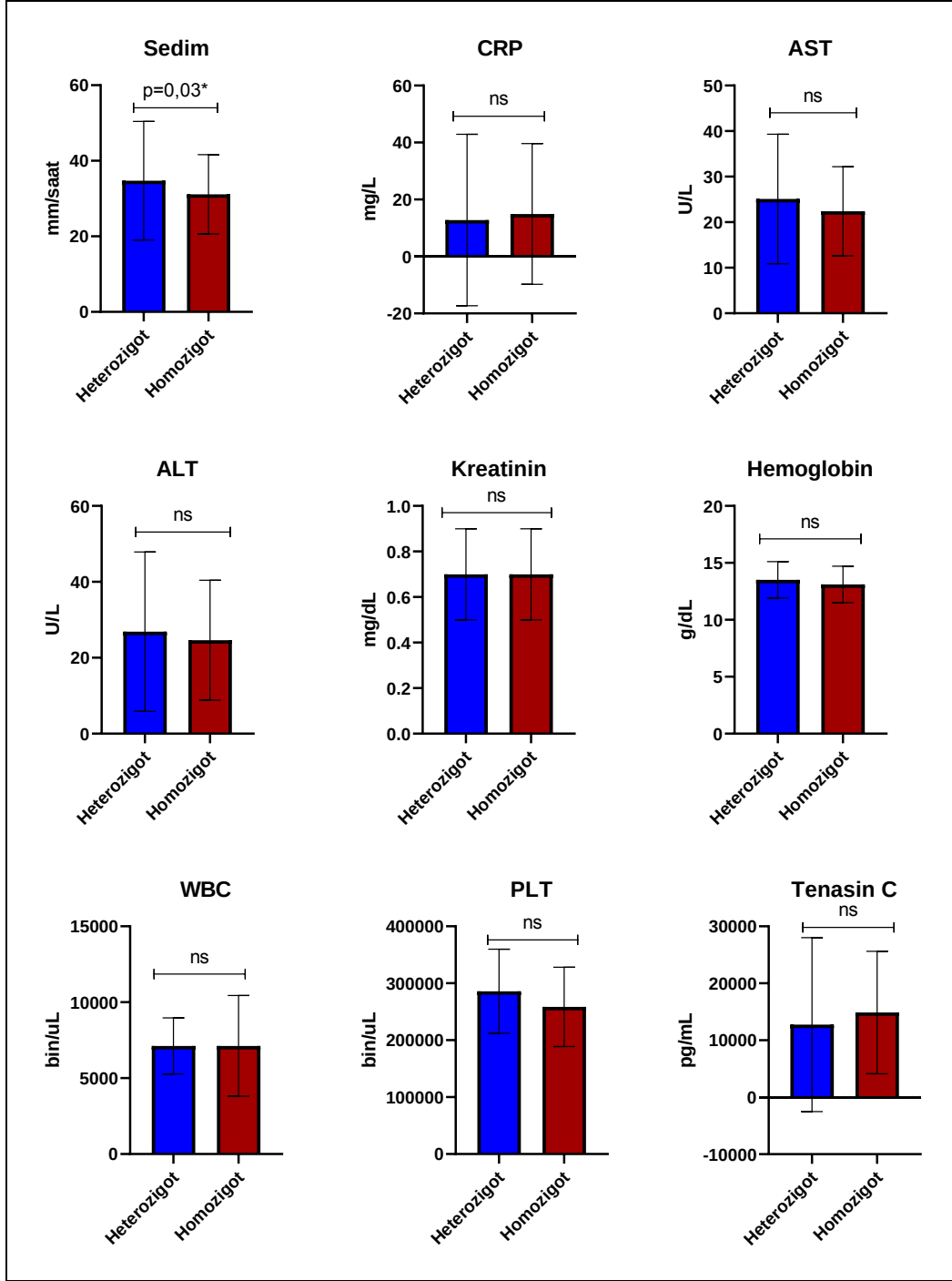
| Parametre                                                                                                                                                                            | R değeri | P değeri |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|
| Yaş (yıl)                                                                                                                                                                            | -0.126   | 0.273    |
| ESH (mm/saat)                                                                                                                                                                        | -0.104   | 0.367    |
| CRP (mg/dL)                                                                                                                                                                          | -0.197   | 0.084    |
| AST (U/L)                                                                                                                                                                            | 0.072    | 0.547    |
| ALT (U/L)                                                                                                                                                                            | -0.079   | 0.492    |
| Kreatinin (mg/dL)                                                                                                                                                                    | 0.051    | 0.659    |
| Hemoglobin (mg/dL)                                                                                                                                                                   | -0.021   | 0.853    |
| WBC (bin/uL)                                                                                                                                                                         | 0.057    | 0.621    |
| PLT (bin/uL)                                                                                                                                                                         | 0.047    | 0.686    |
| ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, WBC: Beyaz küre sayısı, PLT: Platelet sayısı, TNC: Tenascin-C |          |          |

Hastalığın etyopatogenezinde önemli rol alan M694V mutasyonunun istatistiksel incelenmesi sonucunda homozigot genotipli bireylerde sedimentasyon değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Tablo 3’de bu sonuçlar sergilenmektedir.

Tablo 5. M694V homozigot ve heterozigot bireylerde parametrelerin anlamlılık karşılaştırılması.

| Parametre                                                                                                                                                                        | M694V heterozigot | M694V homozigot | P değeri |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|
| Yaş (yıl)                                                                                                                                                                        | 34.7±15.7         | 31.1±10.5       | 0.89     |
| ESH (mm/saat)                                                                                                                                                                    | 23.5±20.3         | 33.2±18.7       | 0.03     |
| CRP (mg/dL)                                                                                                                                                                      | 12.8±30.1         | 14.9±24.7       | 0.273    |
| AST (U/L)                                                                                                                                                                        | 25.1±14.2         | 22.4±9.8        | 0.73     |
| ALT (U/L)                                                                                                                                                                        | 26.9±21           | 24.6±15.8       | 0.99     |
| Kreatinin (mg/dL)                                                                                                                                                                | 0.7±0.2           | 0.7±0.2         | 0.917    |
| Hemoglobin (mg/dL)                                                                                                                                                               | 13.5±1.6          | 13.1±1.6        | 0.643    |
| WBC (bin/uL)                                                                                                                                                                     | 7118±1851         | 7122±3316       | 0.622    |
| PLT (bin/uL)                                                                                                                                                                     | 285875±73854      | 258571±69737    | 0.482    |
| Tenascin C                                                                                                                                                                       | 12744.5±15263.6   | 14881.8±10749   | 0.235    |
| ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, WBC: Beyaz küre sayı, PLT: Platelet sayı, TNC: Tenascin-C |                   |                 |          |

M694V mutasyon sonucuna göre yapılan anlamlılık karşılaştırma sonuçları şekil 2 de grafiksel olarak verilmiştir.



Şekil 2 M694V homozigot ve heterozigot hastalarda laboratuvar verilerin grafiksel anlamlılık sonuçları.

Sedim: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, WBC: Beyaz küre sayı, PLT: Platelet sayı, TNC: Tenascin-C

AAA hasta grubunda TNC düzeyi ile ESH, CRP, WBC, hemoglobin, PLT, kreatinin, ASTve ALT değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 6 TNC sonuçlarının AAA hastalarının diğer laboratuvar parametreleri ile korelasyonu.

| Parametre                                                                                                                                                                            | R değeri | P değeri |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|
| Yaş (yıl)                                                                                                                                                                            | 0.003    | 0.987    |
| Tanı yaşı (yıl)                                                                                                                                                                      | 0.024    | 0.888    |
| ESH (mm/saat)                                                                                                                                                                        | 0.025    | 0.88     |
| CRP (mg/dL)                                                                                                                                                                          | -0.191   | 0.252    |
| Fibrinojen (mg/dL)                                                                                                                                                                   | -0.135   | 0.453    |
| AST (U/L)                                                                                                                                                                            | -0.106   | 0.558    |
| ALT (U/L)                                                                                                                                                                            | -0.127   | 0.448    |
| Kreatinin (mg/dL)                                                                                                                                                                    | -0.112   | 0.502    |
| Hemoglobin (mg/dL)                                                                                                                                                                   | -0.157   | 0.347    |
| WBC (bin/uL)                                                                                                                                                                         | 0.155    | 0.347    |
| PLT(bin/uL)                                                                                                                                                                          | 0.272    | 0.099    |
| ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, WBC: Beyaz küre sayısı, PLT: Platelet sayısı, TNC: Tenascin-C |          |          |

## 5 TARTIŞMA

Çalışmamızda; AAA hastalığında TNC nin serum düzeylerini ve hastalık aktivitesiyle olan ilişkisini araştırmayı, hastalarda serum TNC düzeyinin yüksek saptanması durumunda tanı ve tedavide yeni protokollerin geliştirilebilmesi açısından literatüre katkı sunmayı amaçladık.

Çalışma sonucunda 38 hastada bakılan TNC düzeyinin AAA hastalarında yüksek olmadığı aksine AAA hastalarında daha düşük düzeyde TNC düzeyi saptanmıştır. Ayrıca TNC düzeylerinin inflamatuvar belirteçler ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Literatürde benzer çalışmanın olmaması tartışma konusunda zorluklara neden olmakta. Farklı çalışmalar otoimmün hastalıkları ve Tenascin C düzeyini incelemiş olsa da günümüze kadar ki zaman dilimi araştırıldığında ulusal ve uluslararası bilgi kaynaklarında benzer çalışma görülmemektedir.

AAA serozal yüzyleri tutan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı ile seyreden sistemik otoenflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle beraber hastalığın patogeneziindeki en yaygın düşünce pirin marenostin protein ekspresyonu ve serozal mukozal harabiyete sekonder inflamatuvar cevap oluşumudur.

TNC, doku hasarı durumunda ekspresyonu artan hücre dışı matrisin bir heksamerik proteindir. TNC'nin devamlı yüksek seyri otoimmün, fibrotik, metabolik hastalıklarla, birçok kanserle ve çok çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir.

TNC, yapı olarak; Tenascin düzeneği alanı, epidermal büyüme faktörü benzeri (EGF-L) tekrarları, FNIII benzeri tekrarları ve fibrinojen benzeri halka yapıları olmak üzere 4 alan içerir (24, 25). Bu alanların her biri, hücre yüzey reseptörleri ve diğer hücre dışı bileşenler dahil olmak üzere farklı bağlanma bölgeleri ile etkileşime girebilmektedir. TNC geni 9q33 kromozomu üzerindedir ve 9'u (her biri bir fibronektin tip III alanını kodlayan) alternatif olarak eklenebilen 29 ekzon içerir. Alternatif ekleme, değişken sayıda FNIII tekrarı içeren birkaç farklı TNC formuyla sonuçlanır. FNIII tekrarlarının sekizi yapısal olarak ifade edilir (FNIII 1-8) ve 9'u alternatif olarak eklenebilir (FNIIIA1-D) (26). TNC FNIII alanı, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), TGF- $\beta$  ve insülin benzeri büyüme faktörü olmak üzere birçok büyüme faktörüne karşı yüksek bir afinitesi vardır (27). TNC, FBG integrinlere bağlanır ve TLR4'ü aktive eder (28). Bu, TNC'nin hücre göçü, hücre

bağlanması, hücre yayılması, fokal yapışma, hücre hayatta kalması, matris montajı ve proinflatuar sitokin sentezi dahil olmak üzere çok çeşitli işlevlerde yer almasını sağlar (24). Normalde TNC, embriyogenez sırasında belirgin olarak sentezlenirken, sağlıklı yetişkin dokusunda sınırlı miktarda bulunur. Bununla birlikte yara iyileşmesi ve dinamik doku yeniden şekillenmesi sırasında geçici olarak miktarı yüksek düzeylere çıkar. Kanseri, romatoid artrit ve fibroz gibi çeşitli kronik patolojik durumlarda ve kimyasal veya mekanik bir yaralanmaya yanıt olarak persistan TNC artışı olur (26).

TNC ekspresyonu, çeşitli inflammatuar sitokinler, TGF- $\beta$  ve PDGF gibi büyüme faktörleri, integrinler ve oksidatif ve/veya mekanik stres tarafından indüklenir. Ayrıca TCF/LEF, Nf $\kappa$ B ve c-Jun, Ets, Sp1 ve Prx-1 gibi sinyal yollarının da TNC transkripsiyonunu indüklediği belirtilmektedir (29). Yapılan çalışmalarda, dermal fibroblastlardaki TGF- $\beta$  artışı Smad3/4, Sp1, Ets1 ve CBP/p300 yolları aracılığıyla TNC transkripsiyonunu indüklediği gösterilmiştir (29-31). Diğer taraftan TNC gen ekspresyonunun diğer bir önemli düzenleyicisi de PDGF olup bunu PI3K/AKT sinyali aracılığıyla yapmaktadır (21, 32, 33). Kardiyak fibroblastlarda, TNC ekspresyonunun, fibrozisin patogenezinin önemli sitokinleri olan anjiyotensin II, TGF $\beta$ 1 ve PDGF tarafından indüklendiği gösterilmiştir (34). Diğer taraftan kortikosteroid tedaviler, kemik iliği stromal hücrelerinde TNC ekspresyonunu güçlü bir şekilde baskılamaktadır (35).

Çalışmamızda; AAA hastaları ve kontrol grubunun serum TNC düzeylerini karşılaştırdığımızda, AAA hastalarında serum TNC düzeyini daha düşük bulduk. Literatürde daha önce romatolojik hastalıklar ile serum TNC seviyesinin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcut olsa da AAA hastalarında serum TNC seviyeleri ile hastalık ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamız bu yönü ile AAA hastalarında serum TNC düzeyleri ile hastalık ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

AAA hastalığı, yaşamda genellikle ilk iki dekada görülür (14). Ancak son yıllardaki çalışmalarda artan bilgi ve birikimle hafif seyirli AAA vakalarına da tanı konduğu ve tanı yaşının yükseldiği belirtilmektedir (36). Elde edilen epidemiyolojik verileri değerlendirdiğimizde bizim çalışmamızda da tanı yaşının 20.1 olup bu veri literatür verileri ile uyumluydu.

Bubova ve ark. tarafından 61 hasta ve 20 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada aksiyel spondiloartritli hastalarda serum TNC seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. TNC seviyesi hastalık aktivitesi ile korele bulunmamakla beraber kronik yapısal spinal değişiklikleri yansıtır olabileceği düşünülmüştür (21, 35). Gupta ve ark. tarafından ankilozan spondilitte TNC'nin serum ve sinoviyal sıvı düzeylerini inceleyen 36 hasta ve 39 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada, ortalama serum TNC düzeyleri ankilozan spondilitli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek ve TNC seviyeleri ESR ile korele bulunmuştur. Sinoviyal sıvı TNC düzeyi serumdakine göre daha düşük düzeyde bulunmuştur. Çalışma sonucunda serum TNC seviyelerinin ankilozan spondilitte yükseldiği ve erken hastalıkta inflamasyonun belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (35). Çalışmamızda bu çalışmanın aksine TNC düzeyi AAA hastalarında düşük olarak bulundu.

Chevalier ve ark. tarafından yapılan çalışmada sağlıklı insanlarda ve osteoartrit ve romatoid artritli hastalarda eklem kıkırdığında TNC ekspresyonu değerlendirilmiş ve TNC'nin artritik kıkırdakta arttığı, normal kıkırdakta zayıf eksprese edildiği görülmüştür (29). Chevalier ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise TNC'nin normal kıkırdak yapıda mevcut olup ve osteoartritik kıkırdakta artış gösterdiği, normal ve osteoartritik kıkırdakta TNC varlığı ve dağılımının IL-1 beta'dan etkilendiği gösterilmiştir (37). Cutolo ve ark. tarafından anlatılan bir çalışmada TNC seviyelerinin romatoid artritli hastalarda eklem erozyonları ile korele olduğu belirtilmiş olup TNC'nin romatoid artritte erken tanı ve tedavide önemli rolü olabileceği düşünülmüştür (38). Zavada ve ark. tarafından 59 SLE (sistemik lupus eritematozus) hastası ve 65 sağlıklı kontrol grubu ile bir çalışmada SLE hastaları ile kontrol grubunun serum TNC seviyeleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş olup, aktif hastalığı olan SLE hastalarında TNC seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ve hastalığı aktif olmayan SLE hastalarından anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda TNC'nin hastalığa özgü olmadığı, ancak SLE aktivitesini gösterebileceği ve immünsupresif tedaviyi artırma ihtiyacını öngörebileceği belirtilmiştir. Böylece TNC'nin, SLE'de aktiviteye özgü yararlı bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceği düşünülmüştür (39). Yukarıda belirtilen romatizmal hastalıklarda TNC düzeylerinin yapısal hasarlarla ilişkili olarak hasta gruplarında arttığı bulunmuştur. Ancak çalışmamızda AAA hastalarında TNC

düzeyleri anlamlı olarak sağlıklı kontrol grubundan düşük saptanmıştır.

Pek çok çalışma, TNC'nin hayvan modellerinde doku fibrozunu ilerlettiğini göstermiştir. Örneğin, El-Karef ve ark.'ı konkanavalin A'nın intravenöz enjeksiyonları ile indüklenen immün aracılı hepatit modelinde, TNC'nin karaciğer fibrozuna katkısını araştırmış ve TNC knock-out farelerin vahşi tip ile karşılaştırıldığında daha az fibrotik ve inflamatuvar yanıt gösterdiğini saptamıştır (40). Ayrıca, rekombinant TNC tedavisi, hepatik stellat hücrelerinin migrasyonunu ve tip I kollojen üretimini TGF- $\beta$ 1 ve  $\alpha$ 9 $\beta$ 1 integrin sinyal yoluyla arttırmaktadır (41). Sonuçta TNC, hepatik fibrozun ilerlemesi sırasında hepatik stellat hücrelerinin toplanmasını, sitokinlerin ve TGF- $\beta$ 'ların salınımını artırarak, inflamatuvar ve fibrotik reaksiyonları tetiklemekte ve karaciğer fibrozunun progresyonuna neden olmaktadır (40). Bununla birlikte, TNC eksikliği olması durumunda, hepatik iskemi/reperfüzyon hasar modelinde, lökositlerin bozulmuş migrasyonu ve IL-1 $\beta$ , IL-6, CXCL2 ve matris metalloproteinaz-9'un azalmış ekspresyonu sonucu karaciğer rejenerasyonunda iyileşme ve karaciğer hasarında azalma olduğu görülmüştür (42). İntratrakeal bleomisin ile indüklenen akut akciğer hasarı modelinde, WT farelerinin hasarlı dokularının alveolar septal duvarlarında TNC'nin önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Buna karşılık, TNC knock-out farelerin TGF- $\beta$  aktivasyonunun bozulduğu, akciğer kollojeninde, miyofibroblast farklılaşmasında ve intranükleer Smad2/3'de azalma sonucu interstisyel fibrozdan korundukları görülmüştür (32, 43). TNC'nin miyokard fibrozundaki rolü üzerine pek çok çalışma yapılmış ve TNC'nin ana kaynağının hasarlı kardiyomiyositlerin çevresindeki interstisyel fibroblastlar olduğu saptanmıştır. Ratlarda miyokard enfarktüsü modelinde, koroner ligasyondan 24 saat sonra interstisyel fibroblastlardan TNC eksprese edildiği ve 14. günde bu ekspresyonun kaybolduğu belirtilmiştir (44). Miyokardda iyileşme süreci sırasında, fibroz gelişiminin efektör hücresi olan  $\alpha$ -düz kas aktin-pozitif miyofibroblastların, hasarlı miyokard çevresinde TNC ile birlikte yerleştiği görülmüştür. İnterstisyel hücreler tarafından erken dönemden itibaren sentezlenen TNC, miyofibroblastlara farklılaşmayı indükler ve otokrin ve parakrin etkiler ile hasarlı bölgelere migrasyonu sağlar. Hem elektrik ile hem de anjiotensin II ile uyarılan miyokard fibroz modellerinde TNC eksikliği, fibrotik süreçte azalmaya neden olmuştur (45). Bu modellerde TNC tarafından hızlandırılmış makrofaj göçü ve artan

proinflamatuvar/profibrotik sitokinler ve integrin  $\alpha V\beta 3$ /FAK-Src/NF- $\kappa B$ 'nin artmış ekspresyonları saptanmıştır (46). Yonebayashi ve ark. kalpte TNC'yi aşırı eksprese eden transgenik fareler üretmiştir. Bu farelerde miyokard enfarktüsünden sonraki akut evrede proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunun belirgin olarak arttığı ve ilişkili olarak yine bu farelerde ölüm oranlarının önemli ölçüde arttığı görülmüştür. TNC ekspresyonları, skleroderma hastalarında hem etkilenen dokuda hem de dolaşımda önemli ölçüde yükselmiştir (47). Makhluf ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sklerodermalı hastaların hastalıktan etkilenen dokusunda TNC düzeyinin yüksek görüldüğü ve bunun yüksek IL-4 seviyesinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Sklerodermalı ve sağlıklı fibroblastlar arasında TNC ekspresyonunda veya sitokinlerin TNC ekspresyonu üzerindeki etkilerinde farklılık gözlemlenmemesine rağmen, sklerodermalı hastaların etkilenen cildinde hem IL-4, hem de TNC'nin yüksek seviyede mevcut olduğu gözlemlenmiştir. Buna göre, sklerodermalı hastaların etkilenen dokusunda bulunan yüksek TNC seviyesinin, mevcut yüksek IL-4 seviyesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (47). Sistemik sklerozda; kalıcı organ fibrozunun sürdürülmesinden sorumlu faktörler bilinmemekle beraber ortaya konan kanıtlar, skleroderma patogenezinde toll like reseptörler (TLR'ler)'in olduğunu göstermektedir. Bhattacharyya ve ark. tarafından yapılan çalışmada endojen TLR aktivatörlerinin ekspresyonu, etki mekanizması ve sklerodermalı hastalarda deride, deri fibroblastlarında ve fare organ fibroz modellerinde patojenik rolü araştırılmıştır. Skleroderma cilt biyopsisi numunelerinde, serum ve skleroderma fibroblastlarında ve farelerden alınan fibrotik cilt dokularında TNC seviyelerinin yükseldiği belirtilmiştir. Ekzojen TNC, TLR4 sinyal yoluyla kollojen gen ekspresyonunu ve miyofibroblasta farklılaşmayı indükler. TNC knock-out farelerde, cilt ve akciğer fibrozunun zayıfladığı ve fibroz çözünürlüğünün hızlandığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, TNC'yi, sklerodermada ekspresyonu artan ve TLR4'e bağlı fibroblast aktivasyonunu yönlendiren ve kalıcılığı ile fibroz çözünürlüğünü engelleyen endojen bir tehlike sinyali olarak tanımlamaktadır. Bu fibrotik döngünün başlıca sorumlusunun TNC olduğu kanıtlanmıştır (48).

Ankilozan spondilit, romatoid artrit, SLE ve sklerodermanın aksine, AAA hastalığı kronik seyir göstermeyip, alevlenmeler ile karakterize asemptomatik dönemlerin olduğu bir hastalıktır. SLE ve sklerodermada tutulan organlarda son dönem organ

hasarı gelişmekte olup, normal dokunun yerini fibrotik doku almaktadır. Yine sistemik sklerozda cilt fibroblastları deri fibrozunun başlıca sorumlusudur. Diğer taraftan romatoid artritte ise sinoviyal fibroblastlar eklem hasarının efektör hücreleridir. Ancak AAA hastalığı patogenezinde fibroblastların önemli bir görevi yoktur ve iç organlarda son dönem organ hasarı gelişmemekte ve böbrek ve akciğer fibrozundan bahsedilmemektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmalar TNC'nin yara iyileşmesinde ve doku fibrozunda rol aldığını göstermektedir. Çalışmamızda AAA hastalığında serum TNC düzeyinin artmaması ve hatta anlamlı olarak azalmış düzeyde saptanmasının, AAA hastalığının patogenezinin farklı olması, doku fibrozunun görülmemesi ve hastalığın kronik seyirden çok alevlenmeler ile seyreden ve kalıcı eklem hasarına yol açmayan bir hastalık olması ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Bu çalışma kesitsel bir çalışma olup, sebep sonuç ilişkisi kurmakta yetersizdir. TNC düzeyini etkilediği düşünülen diğer faktörler obezite, ilaç kullanımı gibi faktörler de çalışmadan izole edilebilseydi daha iyi olurdu. Yine çalışmamızda güç analizleri 70-80 toplam hasta sayısını iki grup için yeterli bulmakla birlikte, hastalık grubunda alt grup analizlerinde TNC düzeyinin ilişkilerini göstermekte örnek sayısı yetersiz kalabilmiş olabilir. Bununla birlikte AAA hastalarında TNC düzeyini değerlendiren ilk çalışma olması ve diğer romatizmal hastalıklarda yüksek bulunduğu halde çalışmamızda düşük bulunmasının ulaştığımız sonuçlar açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; daha önce patogeneplerinde doku fibroblastların önemli roller üstlendikleri hastalıklar olan RA, SLE ve SSk gibi hastalıklarda TNC düzeyinin yüksek saptandığı bilinmektedir. Diğer taraftan çalışmamızda AAA hastalarında TNC düzeyinin artmaması ve hatta sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış düzeyde saptanmıştır. Romatizmal inflamatuvar hastalıklar arasındaki TNC düzeyleri açısından saptanan bu zıtlığın fibroblastik aktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Diğer romatizmal inflamtuvar hastalıklarda artarken AAA hastalarında azalması TNC düzeyinin AAA hastalığı ayırıcı tanısında yol gösterici olacağını göstermektedir.

## 6 KAYNAKLAR

1. Masri DE, Alsaayed B, Masri JE, Zreika B, Chanbour H, Salameh P. Contribution of Arab Countries to Familial Mediterranean Fever Research: a PubMed-based bibliometric analysis. *Rheumatol Int.* 2022;42(1):95-100.
2. Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Besbas N, et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):750-2.
3. Familial Mediterranean fever: New phenotypes.
4. Pozzato M, Micaglio E, Starvaggi Cucuzza C, Cagol A, Galimberti D, Calandrella D, et al. Case Report: Efficacy of Rituximab in a Patient With Familial Mediterranean Fever and Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11:591395.
5. Yamada Y, Inui K, Okano T, Mandai K, Nishikomori R, Nakamura H, et al. Ultrasound and biopsy findings in arthritis with familial Mediterranean fever. *J Med Ultrason (2001).* 2022;49(1):115-6.
6. Yokoyama Y, Yamakawa T, Ichimiya T, Kazama T, Hirayama D, Wagatsuma K, et al. Gastrointestinal involvement in a patient with familial Mediterranean fever mimicking Crohn's disease: a case report. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14(4):1103-7.
7. Yildirim T, Kutahya B, Is F, Erdevir M, Uzerk Kibar M, Koc NS, et al. Mean platelet volume in familial Mediterranean fever related AA amyloidosis and comparison with common primary glomerular diseases. *Turk J Med Sci.* 2021;51(5):2364-8.
8. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(7):473-83.
9. Suticen E, Atas N, Guler AA, Akdogan O, Babaoglu H, Satis H, et al. Work productivity impairment in patients with familial Mediterranean fever and effects of interleukin-1 antagonists. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2865-71.
10. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever.

11. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases.
12. Akbaba TH, Akkaya-Ulum YZ, Demir S, Ozen S, Balci-Peynircioglu B. The pyrin inflammasome aggravates inflammatory cell migration in patients with familial Mediterranean fever. *Pediatr Res*. 2021.
13. Yackov Berkun EME. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity Reviews*. 2013;13(4-5):388-90.
14. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(9):853-9.
15. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(10):916-9.
16. Andrea Doria J-MD, Leonardo Punzi Autoinflammatory diseases: How to put the fire inside the body out? *Autoimmunity Reviews*. 2012;12:1-4.
17. Roberta Caorsi SF, Marco Gattorno Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmunity Reviews*. 2012;12:81-6.
18. Milledge J, Shaw PJ, Mansour A, Williamson S, Bennetts B, Roscioli T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation: cure for familial Mediterranean fever. *Blood*. 2002;100(3):774-7.
19. Bodakci E, Yasar Bilge NS, Atas N, Armagan B, Satis H, Sari A, et al. Appendectomy history is associated with severe disease and colchicine resistance in adult familial Mediterranean fever patients. *Turk J Med Sci*. 2021;51(4):1706-11.
20. Kazem Y, Zarouk WA, Hamed K, Tosson AMS, Essa HA, El-Bassyouni HT. The Effect of Anti-inflammatory Diet and Vitamin D Supplementation on the Amelioration of the Clinical Status and Cognitive functions of Familial Mediterranean Fever Patients. *Kobe J Med Sci*. 2021;66(5):E159-E65.
21. Tenascins in fibrotic disorders—from bench to bedside.
22. Pawitan JA. Weighting The Potential of Using Tenascin C in Diagnosis and Therapy of Atherosclerosis. *Indones J Intern Med*. 2010;2(42):104-7.

23. Okada T, Suzuki H. The Role of Tenascin-C in Tissue Injury and Repair After Stroke. *Front Immunol.* 2020;11:607587.
24. Giblin SPaKSM. Tenascin-C: Form versus function. *Cell adhesion & migration.* 2015;9(1-2):48-82.
25. Giblin SP, Midwood KS. Tenascin-C: Form versus function. *Cell Adh Migr.* 2015;9(1-2):48-82.
26. Midwood KS, et al. Tenascin-C at a glance. *Journal of cell science.* 2016;129(23):4321-7.
27. De Laporte L, et al. Tenascin C promiscuously binds growth factors via its fifth fibronectin type III-like domain. . *PloS one.* 2013;8(4):e62076.
28. Piccinini AM, et al. Distinct microenvironmental cues stimulate divergent TLR4-mediated signaling pathways in macrophages. *Science signaling.* 2016;9(443):ra86-ra.
29. Chiovaro F, R. Chiquet-Ehrismann, and M. Chiquet. Transcriptional regulation of tenascin genes. . *Cell adhesion & migration.* 2015;9(1-2):p. 34-47.
30. Hasegawa M, Yoshida T, Sudo A. Role of tenascin-C in articular cartilage. *Mod Rheumatol.* 2018;28(2):215-20.
31. Matsumoto KI, Aoki H. The Roles of Tenascins in Cardiovascular, Inflammatory, and Heritable Connective Tissue Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:609752.
32. Gremlich S, Cremona TP, Yao E, Chabenet F, Fytianos K, Roth-Kleiner M, et al. Tenascin-C: Friend or Foe in Lung Aging? *Front Physiol.* 2021;12:749776.
33. Chiquet M. Tenascin-C: From Discovery to Structure-Function Relationships. *Front Immunol.* 2020;11:611789.
34. Tenascins and the Importance of Adhesion Modulation.
35. Hasegawa M, Yoshida T, Sudo A. Tenascin-C in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2020;11:577015.
36. Demet Yalçın Kehribar MÖ. The importance of Mediterranean fever gene in familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol.* 2020;7(4):173–6.

37. Chevalier X, et al. Influence of interleukin 1 beta on tenascin distribution in human normal and osteoarthritic cartilage: a quantitative immunohistochemical study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(10):772-5.
38. Cutolo M, S. Soldano, and S. Paolino. Potential roles for tenascin in (very) early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019.
39. Závada J, et al. Serum tenascin-C discriminates patients with active SLE from inactive patients and healthy controls and predicts the need to escalate immunosuppressive therapy: a cohort study. . *Arthritis research & therapy*. 2015. ;17(1):1-11.
40. El- Karef A, et al. Deficiency of tenascin- C attenuates liver fibrosis in immune- mediated chronic hepatitis in mice. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2007;211(1):86-94.
41. Ma J-C, et al. Tenascin-C promotes migration of hepatic stellate cells and production of type I collagen. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2016;80(8):1470-7.
42. Kuriyama N, et al. Tenascin- C: a novel mediator of hepatic ischemia and reperfusion injury. *Hepatology*. 2011;54(6):2125-36.
43. Gremlich S, Roth-Kleiner M, Equey L, Fytianos K, Schittny JC, Cremona TP. Tenascin-C inactivation impacts lung structure and function beyond lung development. *Sci Rep*. 2020;10(1):5118.
44. Imanaka-Yoshida K, et al. Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction. *Laboratory investigation*. 2001;81(7):1015-24.
45. Tamaoki M, et al. Tenascin-C regulates recruitment of myofibroblasts during tissue repair after myocardial injury. *The American journal of pathology*. 2005;167(1):71-80.

46. Shimojo N, et al. Tenascin-C may accelerate cardiac fibrosis by activating macrophages via the integrin  $\alpha V\beta 3$ /nuclear factor- $\kappa B$ /interleukin-6 axis. *Hypertension*. 2015; 66(4):757-66.
47. Brissett M, et al. Localized expression of tenascin in systemic sclerosis–associated pulmonary fibrosis and its regulation by insulin- like growth factor binding protein 3. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(1):272-80.
48. Bhattacharyya S, et al. Tenascin-C drives persistence of organ fibrosis. *Nature communications*. 2016;7(1):1-14.

## 7. EKLER

### 7.1 Etik kurul onayı



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/765-908-574

22.08.2022

**Sayın Prof Dr Metin Özgen**

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Ailesel Akdeniz Ateşi fizyopatolojisinde Tenascin-C'nin rolü başlıklı OMÜ KAEK 2021/492 Karar nolu Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 08.12.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

## 7.2 İntihal raporu

### Emin dahiliye tez - uptodate (1).docx

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

#### PRIMARY SOURCES

|   |                                                                                                                                                                                                                          |                 |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1 | <a href="http://acikerisim.dicle.edu.tr">acikerisim.dicle.edu.tr</a><br>Internet                                                                                                                                         | 270 words — 4%  |
| 2 | <a href="http://dergipark.org.tr">dergipark.org.tr</a><br>Internet                                                                                                                                                       | 100 words — 1%  |
| 3 | <a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a><br>Internet                                                                                                                                               | 67 words — 1%   |
| 4 | Senem Karabulut, Mehmet Karabulut, Halil Alış, Makbule Tambaş et al. "Is serum tenascin-C level potential biomarker in pancreatic adenocarcinoma?", Bakirkoy Tip Dergisi / Medical Journal of Bakirkoy, 2016<br>Crossref | 33 words — < 1% |
| 5 | <a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a><br>Internet                                                                                                               | 28 words — < 1% |
| 6 | <a href="http://www.utsakcongress.com">www.utsakcongress.com</a><br>Internet                                                                                                                                             | 28 words — < 1% |
| 7 | <a href="http://www.selcukmedj.org">www.selcukmedj.org</a><br>Internet                                                                                                                                                   | 23 words — < 1% |
| 8 | "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015<br>Crossref                                                                                                                                  | 19 words — < 1% |