

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**DÜZENLİ KOLŞİSİN TEDAVİSİ UYGULANAN  
AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA  
SERUM VİTAMİN B12 DÜZEYİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**DR. ALİ İHSAN GEMİCİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. MEHMET TUNCA**

**İZMİR-2010 YILI**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**DÜZENLİ KOLŞİSİN TEDAVİSİ UYGULANAN  
AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA  
SERUM VİTAMİN B12 DÜZEYİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**DR. ALİ İHSAN GEMİCİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. MEHMET TUNCA**

**İZMİR-2010 YILI**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	i
<b>KISALTMALAR</b> .....	ii
<b>TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	iii
<b>ÖZET</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	5
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	7
2.1 Epidemiyoloji .....	7
2.2 Etiyoloji ve Patogenez .....	8
2.3 Kalıtım .....	9
2.4 Klinik Bulgular .....	9
2.5 Tanı Kriterleri .....	11
2.6 FMF Tedavisi ve Kolşisin .....	12
2.6.1 Etki Mekanizması .....	13
2.6.2 Absorbsiyon ve Metabolizma .....	13
2.6.3 Doz ve Etkinlik .....	14
2.6.4 Yan Etkiler .....	14
2.7 B12 Vitamini .....	15
2.7.1. Vitamin B12 Metabolizması ve fonksiyonları .....	15
2.7.2 Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular .....	16
2.7.3 Vitamin B12 Eksikliği Nedenleri .....	17
2.7.4 Vitamin B12 Eksikliği ve İlaçlar .....	18
<b>3. MATERYAL-METOD</b> .....	20
3.1 Tanımlamalar .....	21
3.2 İstatistiksel Analizler .....	22
<b>4. BULGULAR</b> .....	23
4.1 Demografik Veriler ve Örneklem Dağılımı .....	23
4.2 Demografik Özellikler ve Örneklem Grupları .....	23
4.3 Hastaların Tanı Yaşları ve Kolşisin Kullanım Özellikleri .....	25
4.4 Hemoglobin, Hematokrit, Folik Asit ve Ferritin Dağılımı .....	26
4.5 Vitamin B12 Düzeyi Dağılımları .....	27

4.6 Vitamin B12 eksikliğinin gruplara göre dağılımları .....	29
4.7 Kolşisin Kullanım zelliklerinin Vitamin B12 Eksikliğine Göre Dağılımları .....	29
4.8 Hemoglobin, Hematokrit, Folik Asit ve Ferritin Düzeylerinin Vitamin B12 Eksikliğine Göre Dağılımları.....	30
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>33</b>
5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları .....	36
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>37</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>38</b>

## **TEŞEKKÜR**

Başta İç Hastalıkları uzmanlık tezimi hazırlamamda ve tüm eğitim sürecimde kıymetli katkı, yardım ve görüşlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet Tunca'ya ve tez projesinin hazırlanması ve yazım aşamasındaki desteklerinden dolayı Sayın Uzm. Dr. Ömür Gökmen Sevindik'e teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince değerli destek ve katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İlkey Şimşek nezdinde bütün Saygıdeğer İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca beni destekleyen, deneyimleri ile hayatıma yön veren, sevgilerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili babam Fevzi Gemici, sevgili annem Mükerrreme Gemici ve sevgili kardeşlerim Av. Süleyman Gemici ve Hümanur Gemici'ye teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Eğitim sürecim boyunca yanımda olan, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen ve bu süreci anlamlandıran başta Uzm. Dr. Oktay Olmuşçelik, Uzm. Dr. Mehmet Polat, Dr. Kemal Kural ve Dr. Özgür Kılıç olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak da hayatıma hüznün ve sevinciyle anlam katan, fikir dünyamın gelişmesinde emeği geçen ve özgür bir birey olmamda katkısı bulunan herkese teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Ali İhsan Gemici  
Ekim 2010- İzmir

## **KISALTMALAR**

<b>FMF:</b>	Ailevi Akdeniz Ateşi
<b>MEFV geni:</b>	MEditerrenean FEver geni
<b>IL-1:</b>	Interlökin - 1
<b>IL-18:</b>	Interlökin - 18
<b>IL-33:</b>	Interlökin - 33
<b>IL-1<math>\beta</math>:</b>	Interlokin - 1 $\beta$
<b>IFN-<math>\alpha</math>:</b>	Interferon - $\alpha$
<b>ASC:</b>	Apoptosis- Associated Speck-like Protein
<b>CARD:</b>	Caspase Recruitment Domain
<b>PYD:</b>	Pyrin Domain
<b>DDF:</b>	Death Domain Fold
<b>ELE:</b>	Erizipel Benzeri Eritem
<b>SAA:</b>	Serun Amiloid A
<b>IF:</b>	Intrensek Faktör
<b>TC-I:</b>	Transkobalamin I
<b>TC-II:</b>	Transkobalamin II
<b>TC-III:</b>	Transkobalamin III
<b>H2RA:</b>	Histamin Reseptör Antagonistleri
<b>PPI:</b>	Proton Pompa İnhibitörü
<b>DM :</b>	Diyabetes Mellitus

## **TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ**

- Tablo 1** Demografik Özellikler
- Tablo 2** Örneklem Dağılımı
- Tablo 3** Demografik Özellikler ve Örneklem Grupları
- Tablo 4** Hastaların Tanı Yaşları
- Tablo 5** Kolşisin Kullanım Özellikleri
- Tablo 6** Hemoglobin, Hematokrit, Folik Asit ve Ferritin Dağılımları
- Tablo 7** Hemoglobin, Hematokrit, Folik Asit ve Ferritin Düzeylerinin Gruplara göre Dağılımı
- Tablo 8** Vitamin B12 Düzeyi Dağılımları
- Tablo 9** Vitamin B12 Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımları
- Tablo 10** Vitamin B12 Eksikliğinin Gruplara Göre Dağılımları
- Tablo 11** Kolşisin Kullanım Özelliklerinin Vitamin B12 Eksikliğine Göre Dağılımı
- Tablo 12** Hemoglobin, Hematokrit, Folik Asit ve Ferritin Düzeylerinin Vitamin B12 Eksikliğine Göre Dağılımları
- 
- Şekil 1** Vitamin B12 ve DNA sentezi
- Şekil 2** Yaş Ortalamalarının Gruplara Göre Dağılımı
- Şekil 3** Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı
- Şekil 4** Vitamin B12 Eksikliğinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı
- Şekil 5** Hemoglobin, Hematokrit, Folik Asit ve Ferritin Düzeylerinin Vitamin B12 Eksikliğine Göre Dağılımları

## **ÖZET**

**GİRİŞ:** Günümüzde FMF için standart tedavi düzenli kolşisin kullanımı olup bu tedavi çoğu hastada hastalığın tam remisyonu veya atakların sıklık ve şiddetinin azalmasına yol açmaktadır. Düzenli ve uygun dozlarda kolşisin kullanımının ataklar üzerinde etkisi olmasa bile, amiloidoz gelişiminden koruduğu hatta renal amiloidozun gerilemesine yol açtığı gösterilmiştir. Kolşisin tedavisinin B12 eksikliği yaptığına dair yayınlar ilk olarak 1960-1970'li yıllara aittir. Günümüzde düzenli kolşisin tedavisi alan hastaların B12 replasman tedavisi kullanma gerekliliği net değildir. B12 vitamin düzeyinin saptanmasında kullanılan biyokimyasal kitlerin gelişmesi de göz önüne alındığında son yıllarda bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada düzenli kolşisin tedavisi kullanan hastalardaki vitamin B12 düzeyini saptamayı amaçladık.

**GEREÇLER VE YÖNTEM:** Çalışmaya hastanemiz dahiliye kliniğinde düzenli takipleri yapılan 95 fmf hastası ve karşılık gelen yaş ve cinsiyet benzer 90 kontrol grubu dahil edilmiştir. Bütün hastaların hemoglobin, hematokrit, folik asit, ferritin ve vitamin B12 düzeyleri ölçülmüş; elde edilen ölçümlerin uzun süreli ve düzenli kolşisin kullanımı ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

**BULGULAR:** Çalışmamızda hasta grubununun ortalama vitamin B12 düzeyi  $352,12 \pm 171,62$  olarak ölçülmüş; kontrol grubunda ise vitamin B12 düzeyi ortalaması  $360,96 \pm 146,53$  olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında ortalama vitamin B12 düzeyi açısından istatistiki anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p = 0,707$ ). Vitamin B12 düzeyinin  $194 \text{ pg/ml}$ 'nin altında ölçülmesi olarak tanımlanan eksiklik açısından gruplar incelendiğinde hasta bireylerin % 12,6'sında; kontrol grubunun ise %3,3'ünde eksiklik saptanmıştır. Sonuç olarak düzenli kolşisin kullanan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fazla kişide vitamin B12 eksikliği gözlenmiştir. Bu bireylerin ortalama hemoglobin, hematokrit, folik asit ve ferritin düzeyleri eksiklik saptanmayan hastalarla benzer özellikteydi.

**SONUÇ VE ÖNERİLER:** Çalışmamız sonuçları doğrultusunda, uzun süreli ve düzenli kolşisin kullanan hastalarda klinik olarak asemptomatik vitamin B12 eksikliği gelişebileceğinden ve bu eksikliğin tedavi edilmemesi durumunda hastalarda vitamin



eksikliğine bağlı ciddi hematolojik ve nöropsikiyatrik sorunlar ortaya çıkabileceğinden bu hastalarda belli aralıklarla serum vitamin B12 düzeylerinin ölçölmesi önerilebilir. Eksiklik durumunda kolşisin tedavisinin kesilmesi söz konusu olamayacağından vitamin B12 replasmanı gündeme gelebilir. Bu konuda daha önce yapılmış çalışmaların geniş insan serilerini içermemesi ileride yapılacak geniş çaplı çalışmaları gerekli kılmaktadır. Çalışmamız literatürde konu ile ilgili yapılmış en geniş erişkin insan çalışması olması özelliği ile diğer çalışmalara ışık tutacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** FMF, Vitamin B12, Kolşisin

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Unremitting use of daily colchicine as a standard therapeutic regimen for Familial Mediterranean Fever (FMF) warrants a decrease in frequency and intensity of acute episodes in a majority of patients. It is denoted that regular intake of colchicine in appropriate dosage; not only prevents from amyloidosis to develop, but also elicits a regression in renal involvement of amyloidosis; even though it is ineffective in the course of exacerbations. Initial articles blaming the colchicine treatment as a causative agent for B12 insufficiency were published at 60's and 70's. It is still debated that B12 replacement is required for patients under regular colchicine treatment. There is no recent data with large sample population when improvements in biochemical kits detecting B12 vitamin levels are taken into account. In this study we aimed to measure vitamin B12 levels in patients under regular colchicine treatment.

**MATERIALS AND METHOD:** 95 FMF patients with a close follow up by our outpatient clinics and a control group of 90 individuals sharing the same demographic characteristics were included in the study. Hemoglobin, folic acid, ferritin and B12 vitamin levels of all individuals were measured and relationship of the obtained data with regular colchicine intake was investigated.

**RESULTS:** Mean vitamin B12 levels were measured as  $352,12 \pm 171,62$  in the sample group and  $360,96 \pm 146,53$  in the control group. No statistical significance between B12 vitamin levels of two groups were observed ( $p = 0,707$ ). When two groups were compared for vitamin B12 deficiency defined as serum level of 194 pg/ml and below.; 12,6% of patients and 3,3% of control group was stated to be deficient. Consequently; vitamin B12 deficiency was significantly higher in patients under regular colchicine treatment in comparison to the control group. Hemoglobin, haematocrit, folic acid and ferritin levels were similar both in sample and control group.

**DISCUSSION:** As a result of this study; long lasting and constant intake of colchicine may cause asymptomatic vitamin B12 deficiency and may lead to severe neuropsychiatric and haematological disorders if left untreated; we suggest to measure vitamin B12 levels in certain intervals. If a deficiency is determined because cessation of colchicine is not reliable; replacement of vitamin B12 may be considered. Absence of investigations about this topic involving large patient series necessitates further evaluation. Having the property of largest sample population in the literature; distinguishes our study from others and hopefully inspire the larger ones.

**Keywords:** FMF, Vitamin B12, Colchicine

## **1. GİRİŞ VE AMAÇ**

Ailevi Akdeniz ateşi (*Familial Mediterranean fever*, FMF) başlıca Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplarda görülen, otozomal resesif kalıtılan, herediter bir hastalıktır. FMF geni (*MEFV*), 16. kromozomun kısa kolunda yer almakta [1,2] ve “*pyrin*” veya “*marenostri*n” olarak adlandırılan bir proteini kodlamaktadır. Söz konusu proteinin fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, N-terminal bölümünün inflamasyon ve apoptoz yollarında rol oynayan bazı proteinlere benzerliği gösterilmiştir [3]. Günümüzde pyrinin fonksiyonu ile ilişkili en güçlü kanıt interlökin-1(IL-1) işlenmesi dolayısı ile proinflamatuvar yanıtta rol oynadığı yolundadır. Ancak ilginç olarak hastalıkta rol oynadığı gösterilen mutasyonlar proteinin C terminal kısmında lokalizedir.

Hastalık başlıca tekrarlayan, ateşli serözit atakları ile karakterizedir. FMF'in ilk olarak 1908 yılında tanımlandığı [4,5] düşünülmele beraber 1945 yılında ayrı bir klinik antite olarak bildirilmiştir [6]. 1950'li yılların başlarında FMF ile ölümcül potansiyeli bulunan bir komplikasyon olarak, amiloidoz ile ilişkisi tanımlanmıştır [7]. Fenotip ve genotip ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber bazı araştırmalarda M694V mutasyonunun daha ciddi hastalık bulguları ve amiloidoza yatkınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha önce yaptığımız ve Türkiye'den çok sayıda merkezin katıldığı bir çalışmada [17] diğer mutasyonlar ile fenotip ilişkisi gösterilememiş yalnızca homozigot M694V mutasyonu taşımanın daha erken başlangıç yaşı, daha sık artralji ve artrit ile ilişkisi saptanmıştı.

FMF hastalığının 1945 yılından sonraki seyri üç döneme ayrılır

1. 1945-1972: Hastalığın tanımlanmasından kolşisinin tedavide etkinliğinin kanıtlanmasına kadar geçen dönem.
2. 1972-1997: Kolşisinden hastalık geninin tanımlanmasına kadar geçen dönem.
3. 1997'den günümüze: Hastalık geninin bulunmasını izleyen dönem.

1972 yılında Goldfinger ve Özkan, uzun süreli kolşisin kullanımının FMF hastalarında atakları engellediğini göstermiştir [8,9].

Kolşisinin doza bağlı olarak değişik etkileri bulunmakla birlikte, sitoplazmada tubuline bağlanarak hücre mikrotübül polimerizasyonunu durdurduğu için, hücre iskeleti proteinlerini etkileyerek nötrofil kemotaksisini inhibe eder [15,16].

Tunca ve ark [17]. yaptıkları bir çalışmada, Türkiye'de kolşisini hastaların % 80'inin düzenli, % 17'sinin düzensiz ve % 0,6'sının yalnızca ataklar sırasında kullandığı gösterilmiştir. Bu hastaların % 51,2'sinde tam cevap, % 46'sında kolşisine rağmen ara sıra atak gözlenmiş, % 2,8'i tedaviye cevapsız kalmıştır.

Günümüzde FMF için standart tedavi düzenli kolşisin kullanımı olup bu tedavi çoğu hastada hastalığın tam remisyonu veya atakların sıklık ve şiddetinin azalmasına yol açmaktadır [8,10]. Düzenli ve uygun dozlarda kolşisin kullanımının ataklar üzerinde etkili olmasa bile, amiloidoz gelişiminden koruduğu hatta renal amiloidozun gerilemesine yol açtığı gösterilmiştir [11,12].

Vitamin B12'nin total vücut deposu 2-10 mg arasında değişir. Eksikliği olan kişilerdeki vitamin B12 depoları 0.5 mg (0.1-0.7) olarak tahmin edilmektedir. En fazla karaciğerde depo edilir ve bunu böbrekler, kalp, dalak ve beyin izler. Karaciğer deposu yavaş kullanılır. Serum vitamin B12 ölçümü normal limitleri çoğu laboratuarda 200-900 pg/ml olarak kullanılmaktadır. 150 pg/ml'nin altındaki düzeylerin vitamin B12 eksikliği tanısındaki spesivitesi yüksektir ancak 150-400 pg/ml arasındaki değerlerde spesivite düşer. Eşlik eden folik asit ve demir eksikliği durumlarında yanlış pozitif sonuçlar oluşabilir. Vitamin B12 eksikliği sinsi ve ciddi seyir gösteren bir durumdur. Olguların % 75-90'ında nörolojik semptomlar görülür. Bu nörolojik semptomlar periferik ve motor nöropatilerden demans ve hafıza kaybına kadar geniş bir çeşitlilik gösterir. Ayrıca hematolojik (anemi, trombositopeni, nötropeni), GİS bulguları (otonomik disfonksiyona bağlı konstipasyon ve meteorizm), cilt bulguları (hipopigmentasyon, alopesi) görülebilir [61,62].

Kolşisin tedavisinin vitamin B12 emilimi üzerine etkisine dair yayınlar ilk olarak 1960-1970'li yıllara aittir [13,14]. Bu yayınlarda kolşisinin direk ileum mukoza tabakasına etkisiyle vitamin B12'nin geri dönüşümlü emilimine engel olduğu hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Ancak FMF hastalarında kolşisin tedavisinin kesilmesi ya da ara verilmesi söz konusu olmadığından, günümüzde düzenli kolşisin tedavisi alan hastaların vitamin B12 replasman tedavisi kullanma gerekliliği net değildir. Vitamin B12 düzeyinin saptanmasında kullanılan biyokimyasal kitlerin gelişmesi de göz önüne alındığında son yıllarda bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada düzenli kolşisin tedavisi kullanan hastalardaki vitamin B12 düzeyini saptamayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş ve serözit ataklarıyla karakterize bir hastalıktır [18]. Dünya genelinde 100.000'den fazla kişi bu hastalıktan etkilenmiştir. Hastalık başlıca Sefardik Yahudiler, Türkler, Araplar ve Ermenileri etkilemektedir. Hastalık nedeni olarak MEFV gen mutasyonu sorumlu tutulmaktadır [1,2]. İlk tanımlandığı 1997 tarihinden itibaren bu gen mutasyonu ile ilişkili olarak giderek artan sayıda çalışma bildirilmektedir. MEFV mutasyonlarıyla klinik tablolar arasında tam bir korelasyon bulunmamasına rağmen bazı durumlarla klinik paralellik söz konusudur. Hastalığın patogenezinde belirgin ilerleme kaydedilirken aynı ilerleme tedavi konusunda sağlanamamıştır. Halen kolşisin alternatifi olmayan tedavi gibi görünmektedir. Tüm bunlara rağmen patogeneze üzerine yapılan çalışmalar arttıkça, tedavi konusundaki alternatifler çoğalacak gibi görünmektedir.

### **2.1 Epidemiyoloji**

FMF hastalığı özellikle doğu Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde; Türk, Yahudi, Ermeni ve Arap popülasyonunda sık görülür. Bu etnik gruplar içinde de kuzey Afrikalı Sefardik (Endülüs-İspanya) Yahudilerinde sık gözlenirken, Askenazi Yahudilerinde nadirdir. Günümüzde Yunanistan, İtalya gibi güney doğu Avrupa ülkelerinde, Almanya, Polonya, Avustralya gibi orta Avrupa ülkelerinde hatta Uzakdoğu ülkelerinden Japonya'da FMF hastaları bildirilmiştir [8,19,20].

Türkiye'de ülke genelinde yaygın olmakla birlikte, ilk veriler FMF hastalarının çoğunun Orta Anadolu kökenli olduğunu düşündürse de, son çalışmalar Doğu ve Kuzey Anadolu kökenli hasta yoğunluğunun daha fazla olduğunu göstermiştir [21]. Sıklığı Non Askenazik Yahudilerde 1/250-1/500 arasında bildirilmiştir. Mutasyon taşıyıcı sıklığı; Türkler ve Kuzey Afrikalı Yahudiler arasında 1/13, Ermeniler arasında 1/6, Askenazik Yahudiler arasında ise 1/11 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan birkaç çalışmada farklı veriler bildirilmekle birlikte prevalansının 1/1073 olduğu tahmin edilmektedir. Orta Anadolu'da yapılan bir başka çalışmada ise, bu oran 1/395 olarak bildirilmiştir. Otozomal resesif bir hastalık olması nedeniyle her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülmesi beklenir.

## 2.2 Etiyoloji ve Patogenez

Ailevi Akdeniz Ateşinde, hastalığa yol açan (*MEditerranean FEver-MEFV*) gen 1997 yılında bulunmuştur [1,2]. MEFV, 16.kromozomun kısa kolunda (16.p13.3) yer almaktadır ve 781 amino asitten oluşan, 95-kDa ağırlığında bir protein olan *pyrin* veya *marenostriin* adı verilen bir proteini kodlamaktadır. Pyrin proteini başlıca nötrofillerde, eozinofil, monosit, dendritik hücreler ve fibroblastlarda eksprese edilmektedir [1,2]. Ancak günümüzde pyrinin fizyolojik rolü ve FMF'li hastalarda bulunan mutant pyrinin patofizyolojideki yeri konusunda tam bir görüş birliği yoktur.

MEFV geninin tanımlandığı çalışmalarda ekson 10'da dört mutasyon (M680I, M694V, M694I, V726A) gösterilmiştir ve ardından ekson 2'de sekans değişikliği olarak E148Q bulunmuştur. Birkaç çalışmada bu beş mutasyonun Orta Doğu bölgesindeki FMF hastalarının %85'inden fazlasında sorumlu oldukları gösterilmiştir [20].

Pyrin proteini sitoplazmada yer alır ve tubuline (mikrotubullere) bağlanır. Bu durum belki de, tubuline bağlanarak hücrenin normal tubuler şebekesinde fonksiyon kaybına yol açan, kolşisinin tedavi edici etkisi için de bir bağlantı olabilir [22]. Pyrin C terminalinde B30.2, coiled coil, B-box ve N terminalinde pyrin (*pyrin domain*; PYD) olmak üzere en az dört bölüm içerir. PYD; bir ölüm bölgesi katlantısı (*Death Domain Fold*; DDF) içerir ve apoptozda rolü olan bir adaptör protein ile (*apoptosis-associated speck-like protein with a CARD*; ASC) etkileşime girer [16]. Ancak pyrin ile apoptozun hem uyarıldığı [23] hem de inhibe edildiği [3,24] gösterilmiştir. Pyrinin kendisinin pro-inflamatuvar sitokin üretimine neden olduğuna dair kanıtlar yer almaktadır. Daha önce de bahsedildiği üzere pyrin bir adaptör protein olan ASC'a bağlanır [3]. Bu şekilde pyrinin kendisinin interlökin (IL)-1, IL-18 ve IL-33 oluşumuna yol açan bir inflamazom oluşturabileceği ileri sürülmüştür [25]. Bununla birlikte diğer çalışmalarda pyrinin ASC'a bağlanmada kaspas-1 ile yarışmaya girerek [26] veya B30.2 bölgesinin doğrudan kaspas-1'e bağlanması yoluyla [27] sitokin üretimini inhibe ettiği de gösterilmiştir. Hastalığa neden olan mutasyonların büyük bir bölümünün B30.2 bölümünde bulunması nedeniyle bu sekans değişikliklerinin kaspas-1'e bağlanma ve inhibe etme fonksiyonuna engel olarak IL-1 $\beta$  üretiminde artışa yol açtığı ileri sürülmüştür [16].

### 2.3 Kalıtım

FMF otozomal resesif bir hastalıktır. Bununla birlikte homozigot olarak mutasyonları taşıyan her kişide hastalık gelişmemektedir. Mutasyonların penetransları farklıdır. M694V penetransı en yüksek, E148Q en düşük mutasyonlardır. FMF kalıtımı her ne kadar otozomal resesif olarak bildirilse de, otozomal dominant vakalar da vardır. Bu durum özellikle akraba evliliğinde sık görülmektedir[17,28].

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, FMF hastalarında 5 yaygın mutasyon araştırılmış en sık M694V olarak bulunmuştur [29]. Bir çok çalışmada homozigot M694V mutasyonu ağır seyirli hastalık ile ilişkilidir. Bu hastalarda, semptomların erken yaşta başladığı, atak sıklığının daha fazla olduğu, atakların kontrolü için daha fazla kolşisin dozu kullanıldığı ve tedavi almayan hastalarda daha fazla amiloidoz gelişim riskinin olduğu saptanmıştır. M694V mutasyonunun; hem homozigot, hem de heterozigot formunun amiloidoz gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. E148Q mutasyonunun daha hafif hastalığa neden olduğu düşünülmektedir [30]. Türk toplumunda yapılan üç çalışmada, M694V mutasyonu olanlarda amiloidoz gelişim riski açısından çelişkili sonuçlar bulunmuştur [31-33].

### 2.4 Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), otozomal resesif kalıtımla aktarılan, tekrarlayan ateşli ataklarla karakterli bir hastalıktır. Ataklarda başlıca steril peritonit, plevrit, artrit görülür daha az oranda perikard, deri (erizipel benzeri eritem; ELE) ve tunika vaginalis de etkilenebilir. Hastaların %90’ında ilk atak 20 yaşından önce görülür [18]. Ataklar genellikle aniden başlar ve çoğu kez 6-96 saat içerisinde kendi kendini sınırlar. Ataklar arası dönemde hastalarda klinik olarak herhangi bir yakınma görülmez. Yaklaşık %60 oranında ilk atak 10 yaşından önce görülür ve hastaların büyük kesiminde (%90) başlangıç yaşı 20 yaş ve daha öncedir [18].

Hızla yükselen, 38<sup>0</sup>C üzerine çıkan ateş yüksekliği hemen tüm hastalarda gözlenir. Nadiren hastalarda daha düşük ateş yüksekliği veya bazen ateşsiz ataklar olabilir. Bazı hastalar hiç ateşlerinin yükselmediğinden bahsetmektedir. Ateşsiz ataklar yaşadığını söyleyen hastaların çoğu vücut ısılarını ölçmemektedir. Çok sık olmayarak tekrarlayan ateş yüksekliği FMF’in ilk bulgusu olabilir [34].



Abdominal ataklar, oldukça yaygındır ve hastaların yaklaşık %95'inde gözlenir [17,18,34]. Karın ağrısı sıklıkla lokalize başlar ve ardından tüm karına yayılır. Klinik ve patolojik bulgular generalize akut peritonit tablosuyla uyumludur. Tipik ataklarda, atak süresince kabızlık görülmekle birlikte %10-20 hastada ishal de olabilir [34]. İshal çocuk hastalarda daha sık olabilmektedir. Direk karın grafisinde, ileus düşündürten çok sayıda hava-sıvı seviyesi görülebilir. Genellikle abdominal ataklar 1-3 gün sonunda kendiliğinden iyileşir.

Eklem tutulumu, FMF'in sık görülen bulgularından birisidir. Sefardik hastaların yaklaşık %75'inde görüldüğü ve %16'sında ilk yakınma olduğu bildirilmiştir [18]. Artrit; Türk [17], Arap [35] ve Ermenilerde [36], Yahudilere göre önemli oranda daha düşük oranda bildirilmektedir. Artralji, artritden daha siktir. En sık klinik tablo alt taraf büyük eklemlerinde ortaya çıkan akut monoartrittir. Başlangıç; genellikle ani olup, 39-40°C'yi bulan ateşle birlikte eklemden kızarıklık, şişlik, ısı artışı vardır. Sıklıkla kendiliğinden gelişmekle birlikte bazen öncesinde travma veya uzamış bacak egzersizleri bulunabilir. Çoğu kez atak bir hafta içinde çözülürken yaklaşık %5 hastada, daha çok diz veya kalça ekleminde, uzamış artrit atakları olabilir. Hastaların çoğunda artrit tamamen iyileşmesine rağmen bazı kronik artritli hastalarda destrüktif artrit gelişebilir ve eklem replasmanına ihtiyaç duyulabilir [37].

Artritli hastalarda, artikuler tutulum olmayanlarla kıyaslandığında, hastalık başlangıç yaşı daha erkendir, erizipel benzeri eritem, myalji ve vaskulit daha sık görülür. Göğüs ağrısının eşlik ettiği akut ateşli ataklar yaklaşık hastaların üçte birinde görülür [21] ve sıklıkla plörit nedeniyle ortaya çıkar. Plevral ataklar genellikle tek taraflıdır, tek başına görülebileceği gibi abdominal veya artiküler tutulumla eşlik edebilir. Plörezi ağrı nefes alma sırasında ortaya çıkar, dispne veya yüzeysel solunum görülebilir. Fizik muayene sıklıkla normal olmasına karşın tutulan tarafta solunum seslerinde azalma veya plevral frotman duyulabilir. Akciğer grafisinde kostofrenik açıda az miktarda geçici efüzyon veya atelektazi gözlenebilir. Bu tip ataklar, bir hafta kadar sürebilir ve sekel bırakmadan iyileşir [34,37]. Perikard FMF'de nadiren tutulur, genelde diğer hastalık bulgularına eşlik eder. Türkiye'de perikardit %1,4 bildirilmiştir. Tamponat ve konstriktif perikardit gelişimi ise oldukça nadirdir [17].

Amiloidoz, belki FMF'in en korkulan komplikasyonudur. FMF'de biriken amiloid fibrilleri AA tipindedir ve süregiden inflamasyona sekonder olduğu düşünülmektedir. FMF ile ilgili amiloidozda başlıca böbreklerin etkileniyor olmasına karşın günümüzde kolşisin kullanımı, diyaliz ve transplantasyon gibi tedavi seçeneklerinin giderek yaygınlaşması nedeniyle gastrointestinal sistem, kalp, akciğerler, sürrenaller ve tiroid gibi önceleri klinik belirti vermeyen diğer organ tutulumları görülür hale gelmiştir [34]. Bu hastalarda histolojik doğrulama gerektiğinde rektal biyopsi, kemik iliği biyopsisi ve hatta böbrek biyopsisi gündeme gelebilir

## **2.5 Tanı Kriterleri**

Ailesel Akdeniz ateşi tanısında; karakteristik klinik özellikler, aile öyküsü, kolşisine cevap ve moleküler tarama temel teşkil eder. Atak sırasında sedimantasyon, CRP, fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4 gibi akut faz reaktanlarının artışı da klinik tablo ile birlikte FMF tanısı koymada yardımcı unsurlardır [37].

Livneh ve ark.'nın önerdiği FMF tanı kriterleri majör kriterler, minör kriterler ve destekleyici kriterlerden meydana gelmektedir [39,40]

### **Livneh ve ark.'nın majör FMF kriterleri;**

- 1- Yaygın peritonit,
- 2- Plörit (tek taraflı) veya perikardit
- 3- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
- 4- Yalnız ateş ( Rektal ısının olmaması)
- 5- Eksik (inkomplet) abdominal ataklar

1, 2, 3 ve 4. kriterler tipik ataklardır. Tipik ataklar her seferinde aynı karakterdedirler, atak süresi 12–72 saattir ve ateş 38 °C'den yüksektir. Eksik ataklar ise vücut ısısının 38 °C'nin altında olması, atak süresinin tipik atak süresinden daha uzun veya daha kısa olması, abdominal atak boyunca peritoneal bulguların bulunmaması, lokalize abdominal ağrıların bulunması ve spesifik eklemlerden başka eklemleri tutan artrit özelliklerinden biri veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı ataklardır.

### **Livneh ve ark.'nın minör FMF kriterleri;**

- 1- İnkomplet göğüs atakları
- 2- İnkomplet artrit atakları

- 3- Egzersizle bacak ağrısı
- 4- Kolşisine iyi cevap

#### **Livneh ve ark.'nın destekleyici FMF kriterleri;**

- 1- Ailede FMF öyküsü
- 2- Etnik köken
- 3- Atakların 20 yaşından önce başlaması
- 4- Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
- 5- Atakların kendiliğinden geçmesi
- 6- Ataklar arası semptom olmaması
- 7- Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
- 8- Gereksiz laparotomi veya apendektomi hikâyesi
- 9- Akraba evliliği

Livneh ve ark.'nın öne sürdüğü tanı kriterlerine göre; kesin tanı için 1 majör kriter, en az 2 minör kriter, 1 minör ve 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk dördü seçeneklerinden biri gerekmektedir [38]. Klinik tanı kesinse, genetik tanı ne olursa olsun, tanı değişmemekte ve tedaviye devam edilmektedir. Genetik tanı klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda önemlidir. Bazı araştırmacılar klinik herhangi bir belirti olmasa da kötü prognozu gösteren M694V mutasyonuna sahip hastaların tedavi edilmesini önerirler [38].

## **2.6 FMF Tedavisi ve Kolşisin**

FMF tedavisinde kolşisin kullanılmaktadır. Ancak kolşisine dirençli veya yan etkileri nedeni ile kolşisin kullanamayan hastalarda kısıtlı alternatif tedavi yöntemleri bulunmaktadır.

Kolşisin FMF tedavisinde uzun yıllardır kullanılan etkili ve güvenilir bir ilaçtır. İlk kez 1972 yılında FMF ataklarının kontrolünde, günlük oral kolşisin tedavisi kullanımı önerilmiştir. Kolşisin tedavisi FMF atak sıklığı ve şiddetini azaltmanın yanı sıra, amiloidoz gelişimine karşı koruyucudur [8]. Kolşisinin Behçet hastalığı, birçok vaskülit ve perikardit gibi inflamatuvar hastalıkta da faydalı etkisi gösterilmiştir [41].

### **2.6.1 Etki Mekanizması**

Kolşisinin ana etki mekanizması, mikrotübül polimerizasyonunu inhibe etmesidir [31]. Her bir kolşisin molekülü tübülün molekülü bağlar ve polimerler arasındaki ilişkiyi engeller. Böylece mikrotübül uzaması durur, mitotik iğneler parçalanır ve hücre bölünmesi bozulur. Kolşisin hücre iskeletini bozarak hücrenel bir çok sinyal yolunu inhibe eder. Bu yolla birçok sitokin ve kemokinin etkileri değişikliğe uğrar. Kolşisin belirgin etkilerini lökositlerin, adezyon, mobilite ve sitokin üretimi değişikliği üzerinden gösterir. Bu etkisi kolşisinin antiinflamatuvar etkisi ile açıklanabilir, bu özelliği de kolşisinin farklı birçok hastalıkta kullanılabilmesini sağlar. Aynı zamanda kolşisin siklooksigenaz üretiminde ana role sahip olan siklooksigenaz 1 ve 2'nin etkilerini hafifletir [42].

### **2.6.2 Absorbsiyon ve Metabolizma**

Kolşisin jejunum ve ileumdan emilir ancak emilen miktar hastadan hastaya farklılık gösterir. Kolşisin 1 mg tek doz alındıktan sonra minimum 30-90 dakika sonra pik plazma konsantrasyonu gözlenir. Kolşisin bağırsakta CYP3A4 ile metabolize olur ve P-glikoprotein ile transporta uğrar. Absorbe olan kolşisin bağırsak ve karaciğerde CYP3A4 ile metabolize edilir. P-glikoprotein ile safra kanalları yoluyla karaciğerden % 16-50 oranında atılır. Kan-beyin bariyeri p-glikoprotein nedeniyle kolşisinin Emilimini kısıtlar. Kolşisinin intravenöz verilmesiyle gastrointestinal yan etkilerin gelişmediği görülmüştür, fakat aşırı doz verilmesi ile ven sklerozu ve ven nekrozuna neden olabilir. Kolşisinin lökositler üzerindeki biyolojik etkinliği için 24-48 saat geçmesi gerekir. Kolşisin kesildikten 16 saat sonra yarısı elimine olurken, 24-48 saat sonra etkisi kaybolur [43]. Kolşisin kronik olarak alındığı zaman plasental bariyeri geçer. FMF tanısıyla tedavi edilen annelerden doğan bebeklerde kord kanında kolşisin gösterilmiştir. Ancak glikoprotein fetal transportu kısıtladığı için maruziyet oranı düşüktür. Kolşisin hem glomeruler filtrasyon, hem de tubuler sekresyon ile idrarla atılır. Siklosporin kullanımı kolşisin atılımını % 50 oranında azaltır [10].

### 2.6.3 Doz ve Etkinlik

Kolşisin terapötik dozu 0,015-0,030 mg/kg arasındadır. Bu yüzden terapötik aralığı çok dardır. Genellikle erişkinlerde 1-2 mg/gün dozunda kullanılır. Kolşisin dozunun, bir akut faz reaktanı olan SAA düzeyine göre yapılması önerilmektedir. Kolşisinin etkinliği plazma konsantrasyonundan çok lökosit konsantrasyonu ile ilişkilidir. Amiloidoz gelişimini engellemek için kolşisin en az 1 mg/gün dozunda kullanılmalıdır [10]. Amiloidoz gelişimi, hastanın sürekli olarak kolşisin kullanımı ile engellendiği için, hastaların mutlaka hayat boyu tedavi almaları gerekmektedir. Genellikle kolşisin tedavisi ile hastaların % 65'inde tam remisyon, % 30'unda parsiyel remisyon sağlanır, % 5-10 hastada semptomlar kolşisine yanıt vermez [10]. Tedaviye uyumlu hastalarda 11 yıllık izlemde % 1,7 oranında proteinüri geliştiği, bu oranın tedaviye uyumsuz hastalarda 9 yılda % 48,7 olduğu bildirilmiştir [12].

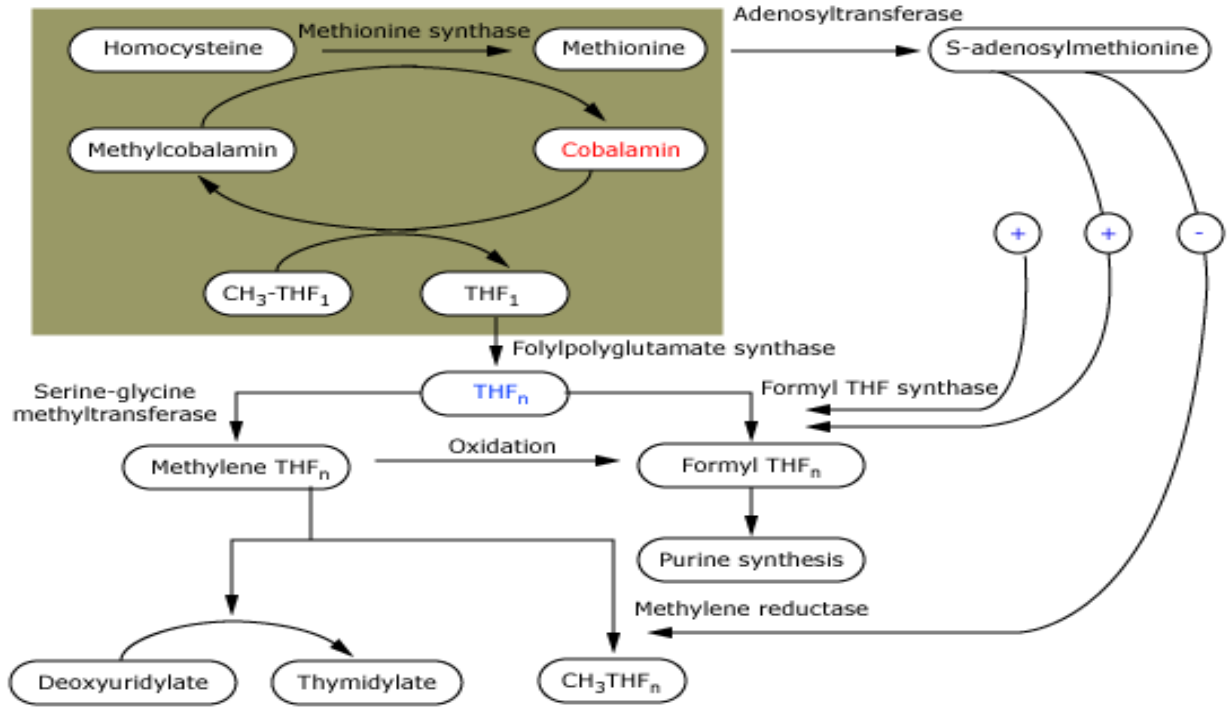
### 2.6.4 Yan Etkiler

Kolşisinin terapötik aralığı dar olduğu için, yan etki gelişim oranı fazladır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyaredir. Hastaların % 20'sinde bu yan etkiler gözlenir. Yan etki gelişimini azaltmak için kolşisin dozunun azaltılması, sonrasında tolere edilebilen dozlara yeniden yükseltilmesi önerilebilir. Akut kolşisin zehirlenmesi yüksek mortalite oranı taşımaktadır. Düşük dozlarda (0,5 mg/kg) gastrointestinal yan etkiler ve pıhtılaşma faktör eksiklikleri görülebilir. Doz eğer 0,5-0,8 mg/kg arası olursa kemik iliği baskılanması ve % 10 mortalite seyrederken, daha yüksek dozlarda ölüm görülür [10]. Kolşisin gebelik ve emzirme döneminde kullanılabilir . Ancak trizomi 21 sıklığının kesin olarak arttığı gösterilmiş olmasa da, gebelik süresinde kullananların amniosentez ile değerlendirilmesi önerilmektedir [44]. Kolşisin kronik kullanımında bazı vitamin ve minerallerin emilimine engel olabilir. Özellikle terminal ileumdan emilimi gerçekleşen vitamin B12'nin kronik kolşisin kullanımında geri dönüşümlü olarak emiliminin engellendiği hayvan deneyleriyle gösterilmiştir[13]. Ancak bu konuda yapılmış geniş hasta serili bir çalışma bulunmamaktadır.

## 2.7 B12 Vitamini

### 2.7.1. Vitamin B12 Metabolizması ve fonksiyonları

Vitamin B12 nin metabolizması, hayvansal gıdalardan elde edilen ve proteinlere bağılı olarak alınan kobalaminin mideye girişı ile başlar. Midede pepsin ve hidroklorik asit hayvansal proteini ayırarak kobalamini serbestleştirir. Daha sonra serbest kobalaminin büyük bir kısmı parietal ve tükrük bezlerinden salınan R-proteine bağlanır. İntrinsik faktör de mideden salgılanır, ancak gastrik ve tükrük R-protein varlığında kobalamine zayıf şekilde bağlanır. Duodenumda diyetle alınan R-proteine bağılı kobalamin, safraya salgılanan kobalamin-R-protein kompleksleriyle birleşir. Pankreatik enzimler biliyer ve gıdasal kobalamin-R protein komplekslerini parçalayarak serbest kobalamini ayırır. Kobalamin daha sonra intrinsik faktöre(IF) bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi mukozal hücre reseptörlerine (kubilin) bağlandığı ileumun distal 80 cm sine kadar değişmeden kalır ve burada kobalamin, transkobalamin I, II, III (TCI, TCII ve TCIII) olarak bilinen taşıyıcı proteinlere bağlanır. Transkobalamin II, transkobalaminlerin sadece küçük bir bölümünü (yaklaşık %10) temsil etse de kobalamini vücuttaki tüm hücrelere dağıtabilme yeteneği nedeniyle en önemlisidir. Kobalamin daha sonra portal sistem aracılığı ile sistemik olarak taşınır. Transkobalamin II - kobalamin kompleksi hücre içine endositoz yoluyla alınır, lizozomal enzimlerle kobalamin serbestleştirilir ve sonra kobalamin iki koenzim formuna (metilkobalamin ve adenzilkobalamin) enzimatik olarak dönüştürülür [45]. Metabolize olan kobalamin, DNA sentezi, homosisteinden metionin sentezi ve propionilin suksinil koenzime dönüştürülmesi gibi birçok biyokimyasal reaksiyonda kofaktör ve koenzimdir. Vitamin B12 eksikliğinin geniş spektrumlu ve ciddi sonuçlara yol açmasının temel nedeni, B12 vitamininin monoaminlerin katabolizmasında anahtar role sahip olması ve yaşamın devamı için en önemli faaliyetler arasında yer alan DNA ve RNA yapımında görev almasıdır [46]. Vitamin B12 insanlarda iki temel enzimatik reaksiyonda gereklidir; bunlar metionin sentezi ve tek sayıda karbon atomu içeren yağ asitlerinden gelen metil malonil CoA'nın izomerizasyonudur. Bu vitamin eksikliğinde anormal yağ asitleri birikir ve sinir sistemi dahil olmak üzere hücrelerin membranlarında birleşirler [47]. Sinir sisteminde vitamin B12 etkilerinin çok geniş bir yelpaze oluşturmasının ve özellikle myelin üreten hücreleri daha çok ilgilendirmesinin bir nedeni budur.



**Şekil 1:** Vitamin B12 ve DNA sentezi

## 2.7.2 Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular

Vitamin B12 eksikliği hematolojik, nöropsikiyatrik, sindirim ve jinekolojik belirtilerle ilişkilidir [48]. Bu belirtiler sensöriyel nöropati ve makrositoz gibi hafif durumlardan spinal kordun kombine sklerozu ve pansitopeni gibi ciddi bozukluklara kadar değişen geniş bir spektrum içinde görülebilir [48,49]. Vitamin B12 eksikliği makrositer anemi, izole trombositopeni, nötropeni ve ilerlemiş vakalarda pansitopeninin sık görülen nedenlerinden biridir [48]. DNA replikasyon ve tamirindeki bozukluklar sonucunda oluşan ineffektif eritropoezle birlikte makrositer anemi gelişir [50]. Nöropsikiyatrik belirtiler paresteziler, periferik nöropatiler, spinal kordun kombine sklerozu, optik nörit, üriner veya fekal inkontinans, hafıza bozuklukları, depresyon, demans, huzursuzluk ve psikozu içerir [49,51]. Vitamin B12 eksikliğinde gastrointestinal sistem de etkilenir; normalde yenilenme hızı yüksek olan gastrointestinal epitelyal hücrelerde yenilenme güçlüğü görülür. Belirti ve bulgular arasında iştahsızlık, atrofik glossite bağlı dilde ağrı ve kırmızılık, karın ağrısı, bulantı, kusma, dispepsi, mukokutanöz ülserler, sarılık, ishal ile barsak fonksiyonlarında

değişiklikler sayılabilir [52,54]. Bunların dışında saçlarda erken beyazlaşma, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği görülebilir [53,54]. Vajinal mukoza atrofisi, tekrarlayan düşükler, hipofertilite, venöz tromboembolizm ve anjinanın vitamin B12 eksikliği ile ilişkisi halen araştırılmaktadır [55,56]. Vitamin B12 eksikliği bulunan annelerin bebeklerinde veya Imerslünd - Grasbeck sendromu, transkobalamin II eksikliği ve intrasellüler kobalamin bozuklukları gibi herediter hastalığı bulunan bebeklerde anormal vitamin B12 metabolizması oluşur. Uterusta kazanılan vitamin B12 depoları boşaldığında, gelişme geriliği, letarji, zayıf beslenme, mental retardasyon, nöbetler, hiporefleksi, hipotoni, patolojik refleksler, koma, tremor ve myoklonus görülebilir [57].

### **2.7.3 Vitamin B12 Eksikliği Nedenleri**

Vitamin B12 eksikliği nedenleri üç gruba ayrılabilir; nutrisyonel eksiklik, malabsorpsiyon sendromları ve diğer gastrointestinal nedenler [58]. Normal bir batılının diyetinde gerekli olandan daha fazla vitamin B12 bulunur. Ayrıca insanlar ciddi malabsorpsiyon durumlarında bile iki ile beş yıl arasında yetebilecek kadar vitamin B12 depolarlar [58]. Sanayileşmiş ülkelerde sağlıklı insanlarda nutrisyonel vitamin B12 eksikliği çok nadir görülür. Yaşlılar, kronik alkolikler ve katı vejeteryanlar, nutrisyonel eksiklik açısından risk altında olan kişilerdir. Malabsorpsiyonun klasik bozukluğunun ve aynı zamanda vitamin B12 eksikliğinin de en sık nedeni pernisiyöz anemidir [59]. Pernisiyöz anemi özellikle fundal mukoza hasarı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Vitiligo, tiroid bozuklukları, Addison hastalığı, Sjögren sendromu gibi birçok otoimmün hastalıkla ve artmış adenokarsinom, lenfoma ve karsinoid tümör gibi gastrik neoplazm sıklığı ile ilişkilidir [60,61]. Parietal hücre antikorlarının varlığı pernisiyöz anemi için %85-90 duyarlıdır. Ancak parietal hücre antikor varlığı nonspesifik olup, diğer otoimmün hastalıklarda da görülebilir [48]. İlk kez 1995 yılında Carmel tarafından tanımlanan besin-kobalamin malabsorpsiyon sendromu, kobalaminin besinden veya intestinal transport proteinlerinden ayrılmasındaki bozuklukla karakterize, daha çok hipoklorhidri durumlarında görülen ve bağlanmamış kobalaminin emiliminin normal olarak kaldığı bir bozukluktur [62]. Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda bu sendrom, yeterli kobalamin alımı, negatif standart Schilling testi ve predispoze faktörler varlığında kobalamin eksikliği olması



olarak tanımlanmıştır [62,64]. Besin kobalamin malabsorpsiyonu ile ilişkili predispoze faktörler H. pylori enfeksiyonu, uzun süreli gastrik asit inhibitörü veya biguanid kullanımı, kronik alkolizm, intestinal mikrobiyal proliferasyon (antibiyotik kullanımına ikincil), parsiyel pankreatik ekzokrin yetmezlik, geçirilmiş cerrahi veya gastrik rekonstruksiyon (obezite için yapılan bypass cerrahisi) ve Sjögren sendromudur [63]. Gastrektomi ve terminal ileumun cerrahi rezeksiyonu yaşlılarda önemli kobalamin malabsorpsiyon nedenlerinden biri iken bu tür operasyonların sıklığının azalması ile nadir hale gelmiştir [51]. Total gastrektomi intrinsik faktörün tek kaynağını ortadan kaldırmakla birlikte gastrik asiditeyi de azaltır. Gastrik asidite yokluğunda kobalamin malabsorpsiyonu intraluminal mikrobiyal proliferasyona ikincil oluşur [51]. İnce barsağın distal 80 cm'lik kısmında hasara yol açan Crohn hastalığı, tüberküloz, lenfoma, amiloidoz, skleroderma, Whipple hastalığı, Çölyak hastalığı, Diphyllobothrium enfeksiyonu, kolestramin veya kolşisin kullanımı vitamin B12 eksikliğinin diğer nadir görülen nedenleridir[66]. Agamaglobulinemia, AIDS (beraberinde görülen mikrobiyal proliferasyon nedeniyle) de vitamin B12 eksikliğine neden olabilir [65].

#### **2.7.4 Vitamin B12 Eksikliği ve İlaçlar**

İF, midede asit sekrete eden paryetal hücrelerden salgılanır. Diyetteki B12 vitamininin besinlerden serbestleşmesi için mide asitine ihtiyaç vardır. Asit sekresyonunu uyaran histamin İF salgısını da artırır. Asit sekresyonunu inhibe eden H2RA ve PPI'ler, İF sekresyonunu azaltarak, barsakta bakteri kolonizasyonuna neden olarak B12 vitamini eksikliğine neden olabilirler [51,58]. Kolestramin, metformin, kolşisin ve aspirin B12 vitamini eksikliğinde suçlanan diğer ilaçlardır. Yaşlı ve kalp yetmezliği olanlarda daha sık olmak üzere aspirin kullanan hastalarda peptik ülser, gastrit, gastrik kanama gibi gastrik komplikasyonlar gelişir. Bu komplikasyonlar B12 vitamini emilimini engelleyebilir. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar da aynı mekanizma ile gastrik mukozal hasar yaparak B12 vitamini emilimini bozabilirler [58]. Literatürde metformin kullanan hastaların %10-30 unda B12 vitamini eksikliğinin (<150 pmol/L) görüldüğü bildirilmiştir. Metforminin intestinal motiliteyi değiştirerek, bakteriyel aşırı çoğalmaya zemin hazırlayarak, İF-B12 vitamini kompleksi ile etkileşerek ve ileal yüzeyel hücrelerdeki kalsiyum kullanılabilirliğini bozarak B12

vitamini eksikliğine neden olduğu öne sürölmektedir [68]. Kolşisinin ileal mukoza hücrelerindeki villusların yapısında hasar oluşturduğu, villusların sayısını azalttığı, böylece ileumdaki B12 vitamininin emilimini sağlayan reseptör fonksiyonlarını bozduğu bildirilmiştir [69]. Bazı ilaçlar DNA sentezini bozarak megaloblastik anemiye neden olabilir. Folat antagonistleri (Metotrexate, trimetopirim, triamterin), pürin analogları (6-Merkaptopürin, 6-Tioguanin, acyclovir), pirimidin analogları (5-Fluoraurasil, zidovudin), antikonvülsanlar (Phenobarbital), alkilleyici ajanlar (siklofosfamid), ribonökleotit redöktaz inhibitörleri (hidroksiüre, C-arabinozid), antrasiklinler gibi ilaçlar DNA sentezini bozarlar [67].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Çalışmaya İzmir 3 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 238/2009 protokol numaralı onayı ile başlanmıştır.

Çalışmaya Livneh ve arkadaşlarınınca ileri sürülen kriterlerine [51] göre FMF tanısı konan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya en az 2 yıldır kolşisin tedavisi alan 95 FMF hastası ve 90 kontrol grubu alınmıştır. Kontrol grubu Dahiliye polikliniğine başvuran ve FMF tanısı olmayan ayrıca B12 vitamin eksikliği yapabilecek diğer nedenlerin dışlandığı gönüllü kişilerden seçilmiştir. Çalışmaya bizzat katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Hastaneye gelen ve onam formu alınan hastalardan rutin kontrolleri sırasında 20 cc kan alınarak Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında vitamin B12, folik asit, hemogram ve ferritin düzeyleri ölçülmüştür. Vitamin B12 düzey ölçümü için chemiluminescent immunassay yöntemi ile siemens immulite 2500 LA USA otoanalizöründe orijinal kiti (Referans değerler: Serum: 193 – 982 pg/mL (142 - 725 pmol/L) Sensitivite: % 9,76) kullanılmıştır. Folik asit düzeyleri için chemiluminescent immunassay yöntemi ile siemens immulite 2500 LA USA otoanalizöründe orijinal kiti (Referans değerler: Serum: 3–15 ng/mL (6-34 nmol/L) Sensitivite: % 4,21 ) kullanılmıştır. Ferritin düzeyleri için chemiluminescent immunassay yöntemi ile siemens immulite 2500 LA USA otoanalizöründe orijinal kiti (Referans değerler: 5–148 ng/mL (10.1 - 325 nmol/L) Sensitivite: % 4,66 ) kullanılmıştır. Hemogram ölçümü için flow sitometri yöntemi ile Beckman- Coulter LH750 otoanalizör cihazı kullanılmıştır.

Hastaların kendilerinden ve dosya kayıtlarından demografik verileri, başvuru ve klinik takip sırasında gözlenen klinik bulguları, hastalık şiddeti ve tedavi hakkında veriler elde edilmiştir.

Atak dönemindeki hastalar ,  
herhangi bir nedenle B12 preparatı kullananlar ,  
atrofik gastrit tanısı olanlar ,  
gastrik cerrahi (total ya da subtotal gastrektomi ) öyküsü olanlar,  
DM (Diyabetes Mellitus) nedeniyle düzenli metformin kullananlar ,  
hipotiroidizmi mevcut olanlar veya bu nedenle ilaç kullananlar,  
kronik alkol alan kişiler ve vejeteryan beslenenler çalışma dışı bırakılmıştır.

### 3.1 Tanımlamalar

FMF tanısı: Livneh ve arkadaşlarının ileri sürülen kriterlere göre belirlenmiştir[39].

Livneh ve arkadaşlarının ileri sürülen kriterler:
<b>Major kriterler:</b>
1-4.Tipik atak
1. Generalize peritonit
2. Unilateral plevrit veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, omuz)
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet karın ağrısı atağı
<b>Minör kriterler:</b>
1-2.İnkomplet karın ağrısı atağına aşağıdakilerden 1 yada 2 bölgenin eşlik etmesi:
1. Göğüs
2. Eklem
3. Egzersisle bacak ağrısı
4. Kolşisinle iyi yanıt

Tanı için:  $\geq 1$  majör kriter veya  $\geq 2$  minör kriter

Tipik atak: Tekrarlayan,  $\geq 3$  aynı karakterde, rektal  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , 12 saat-3 gün arasında sonlanan,

İnkomplet atak: Ağrılı ve tekrarlayan ataklarla, tipik ataktan farklı olarak aşağıdakilerden 1 veya 2 sinin eşlik etmesi,

1. Ateşin normal yada  $< 38^{\circ}\text{C}$

2. Atakların daha kısa yada uzun olması (fakat, 6saatten kısa yada, 1 haftadan uzun olmaması)

3. Abdominal atak sırasında peritonit bulguları olmaması

4. Abdominal atakların lokalize olması

5. Spesifik eklemlerden başka diğer eklemlerde artrit olması,

(Ataklar tipik yada inkomplet atak değilse sayılmamalı)

### 3.2 İstatistiksel Analizler

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirildi. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak analiz edildi. Parametrik veriler, ortalama  $\pm$  standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunuldu.

İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

### **4.1 Demografik Veriler ve Örneklem Dağılımı**

Çalışmaya dahil edilen 185 kişinin yaş ortalaması 38,55'ti ve bu kişilerin 79 (%42,7)'u erkek, kalan 106 (%57,3)'sı kadındı.

Çalışmamızda 95 (%51,4) hasta ve karşılık gelen 90 (%48,6) sağlıklı kontrol grubu bulunmaktaydı.

**Tablo 1** Demografik Veriler

		<b>(n = 185)</b>
<b>Yaş</b>		38,55 ± 11,49
<b>Cinsiyet</b>		
<b>Erkek</b>		79 (% 42,7)
<b>Kadın</b>		106 (% 57,3)

**Tablo 2** Örneklem Dağılımı

		<b>(n = 185)</b>
<b>Hasta</b>		95 (% 51,4)
<b>Kontrol</b>		90 (% 48,6)

### **4.2 Demografik Özellikler ve Örneklem Grupları**

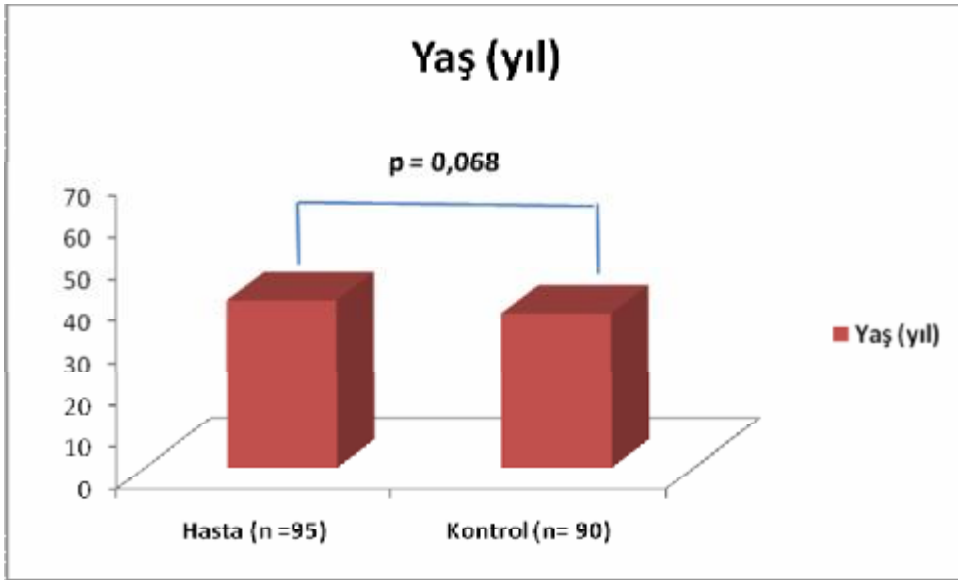
Çalışmada yer alan bireyler hasta ve kontrol grubu olarak ayrı ayrı incelendiğinde hasta grubun yaş ortalaması 40,05, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 36,97 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı (p=0,068).

Yine gruplar ayrı ayrı incelendiğinde cinsiyet açısından da istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,469)

**Tablo 3****Demografik Özellikler ve Örneklem Grupları**

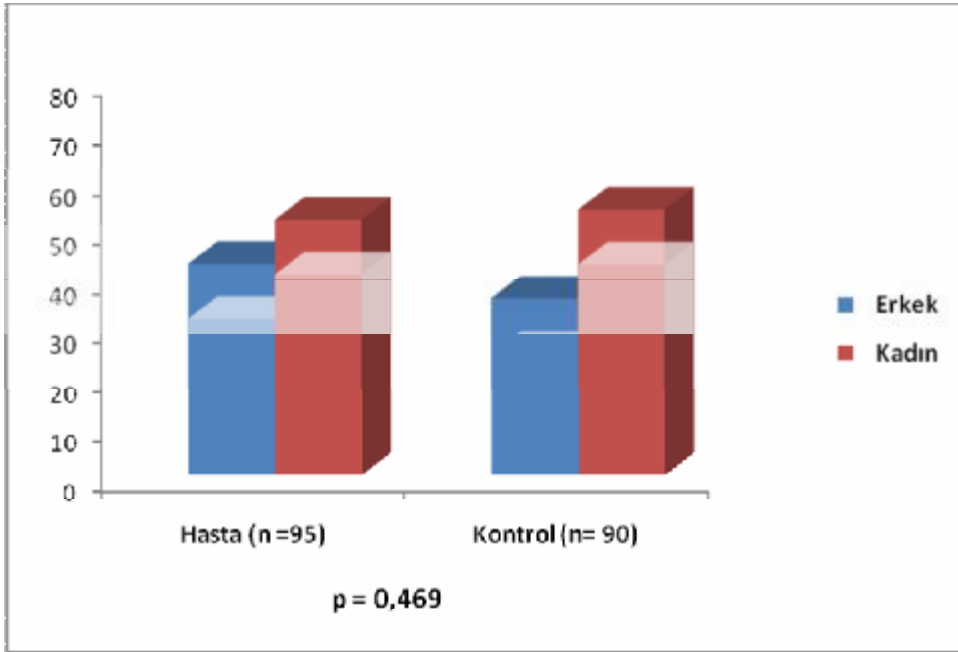
	<b>Hasta (n =95)</b>	<b>Kontrol (n= 90)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	40,05 ± 11,44	36,97 ± 11,39	0,068*
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Erkek</b>	43 (% 45,3)	36 (% 40)	0,469*
<b>Kadın</b>	52 (% 54,7)	54 (% 60)	

\* P > 0,05

**Şekil 2****Yaş ortalamalarının gruplara göre dağılımı**

**Şekil 3**

Gruplara göre cinsiyet dağılımı



#### 4.3 Hastaların Tanı Yaşları ve Kolşisin Kullanım Özellikleri

Hastaların tanı yaşı ortalaması 28,37 idi. Ortanca kolşisin kullanım süresi 10 yıl ve ortalama kullanılan kolşisin dozu ise 1,56 olarak hesaplandı.

**Tablo 4** Hastaların tanı yaşları

	Hasta (n = 95)
Tanı Yaşları (yıl)	28,37 ± 12,66

**Tablo 5** Kolşisin kullanım özellikleri

	Hasta (n = 95)
Kolşisin dozu (mg)	1,56 ± 0,37
Kullanım süresi (yıl)	10 (2 – 46)



#### 4.4 Hemoglobin, Hematokrit, Folik Asit ve Ferritin Dağılım

Hasta ve kontrol grubu bir arada değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin düzeyi 13,65 mg/dl, ortalama hematokrit yüzdesi % 40,29, ortalama folik asit düzeyi 8,56 pg/ml ve ortanca ferritin düzeyi 32 ng/ml olarak ölçüldü.

Hasta ve kontrol grupları ayrı ayrı incelendiğinde hasta bireylerin ortalama hemoglobin düzeyi 13,32 mg/dl, ortalama hematokrit yüzdesi % 39,36, ortalama folik asit düzeyi 8,49 pg/ml ve ortanca ferritin düzeyi 21,6 ng/ml; kontrol grubunda yer alan bireylerin ise ortalama hemoglobin düzeyi 14 mg/dl, ortalama hematokrit yüzdesi % 41,26, ortalama folik asit düzeyi 8,63 pg/ml ve ortanca ferritin düzeyi 38,2 ng/ml olarak ölçüldü.

Hasta bireylerin hemoglobin, hematokrit, ve ferritin düzeyleri istatistiki olarak anlamlı düzeyde kontrol grubundaki bireylerden düşük ölçüldü. İki grup arasında folik asit düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

**Tablo 6** Hemoglobin, hematokrit, folik asit ve ferritin dağılımları  
(n = 185)

<b>Hemoglobin (mg/dl)</b>	13,65 ± 1,71
<b>Hematokrit ( % )</b>	40,29 ± 4,66
<b>Folik asit (pg/ml)</b>	8,56 ± 3,89
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	32,00 (6,1 – 189)

**Tablo 7** Hemoglobin, hematokrit, folik asit ve ferritin düzeylerinin gruplara göre dağılımı

	<b>Hasta (n = 95)</b>	<b>Kontrol (n = 90)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Hemoglobin (mg/dl)</b>	13,32 ± 1,91	14,00 ± 1,39	0,006*
<b>Hematokrit (%)</b>	39,36 ± 5,19	41,26 ± 3,82	0,005*
<b>Folik asit (pg/ml)</b>	8,49 ± 4,41	8,63 ± 3,28	0,319
<b>Ferritin (mg/ml)</b>	21,6 (6,1 – 161)	38,2 (8,6 – 189)	0,001*

\* P < 0,05

#### 4.5 Vitamin B12 Düzeyi Dağılımları

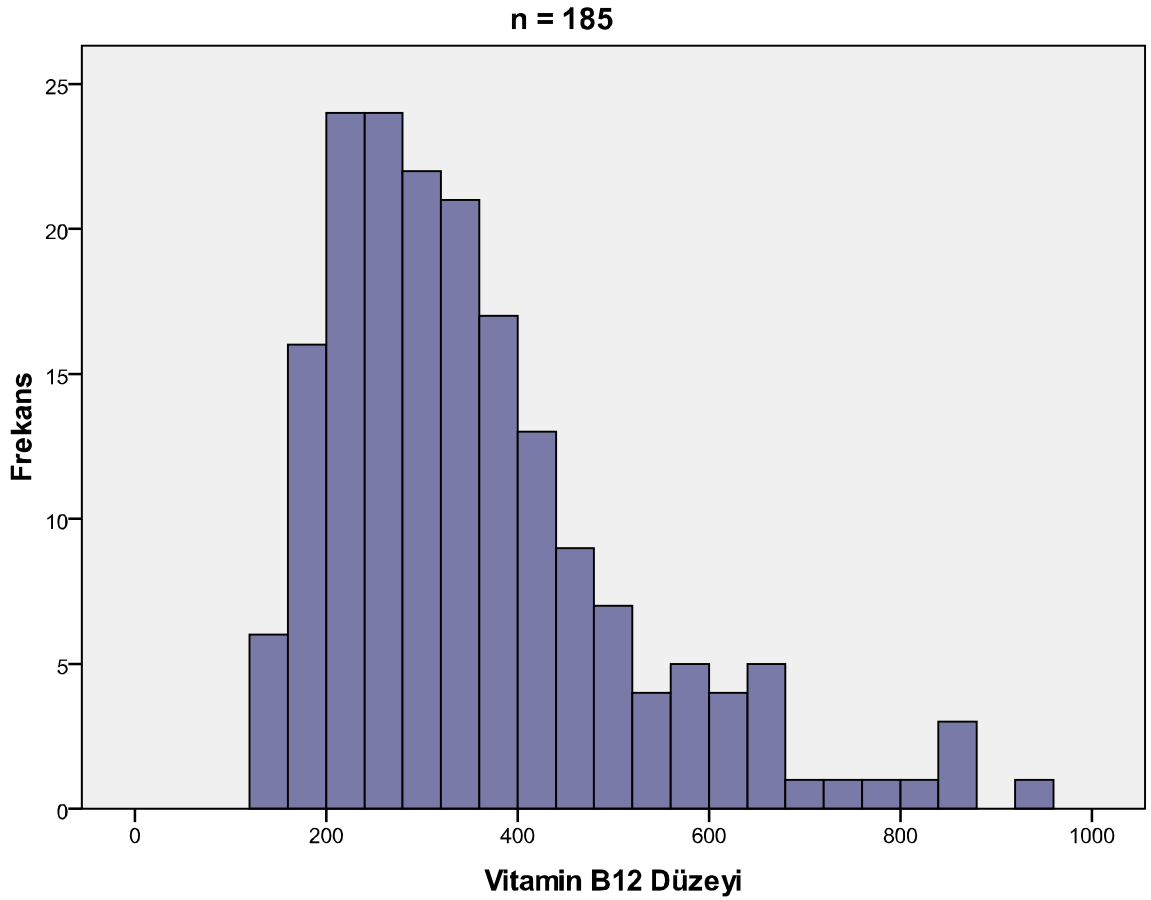
Tüm bireylerin ölçülen ortalama vitamin B12 düzeyi 356,42 pg/ml idi.

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde hasta bireylerin ortalama vitamin B12 düzeyi 352,12 pg/ml; kontrol grubunda yer alan bireylerin ortalama vitamin B12 düzeyleri ise 360,96 pg/ml olarak ölçüldü. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında vitamin B12 düzey ortalamaları açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p=0,707$ ).

**Tablo 8** Vitamin B12 düzeyi dağılımları

(n = 185)

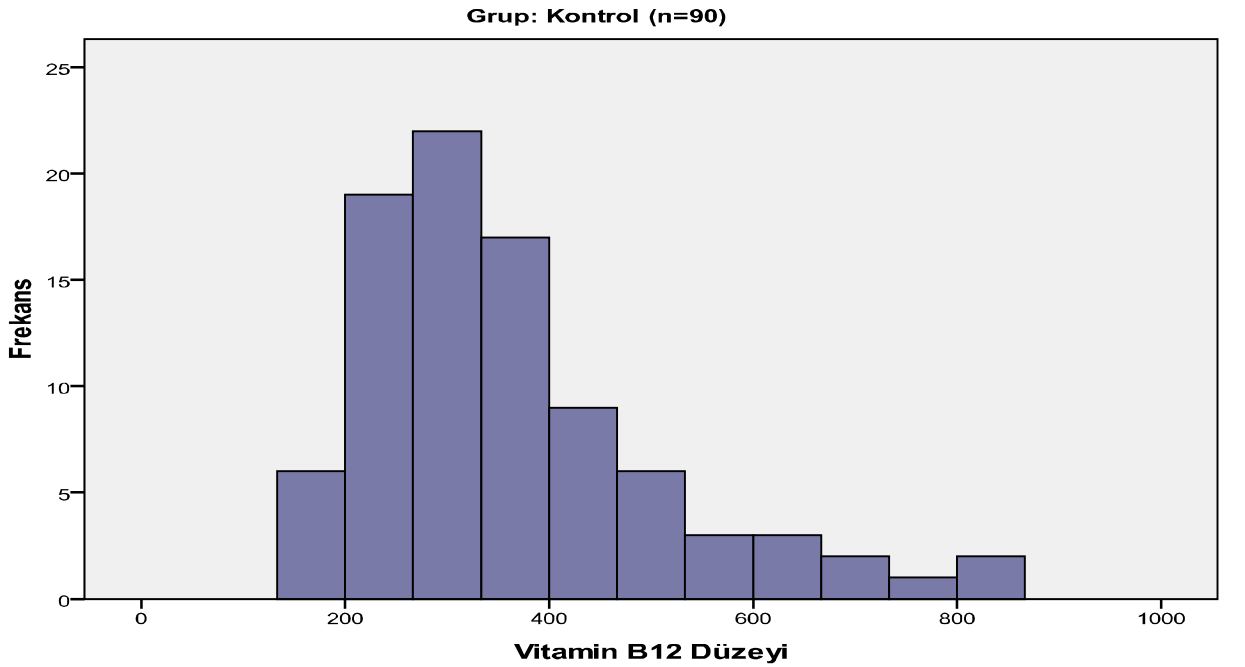
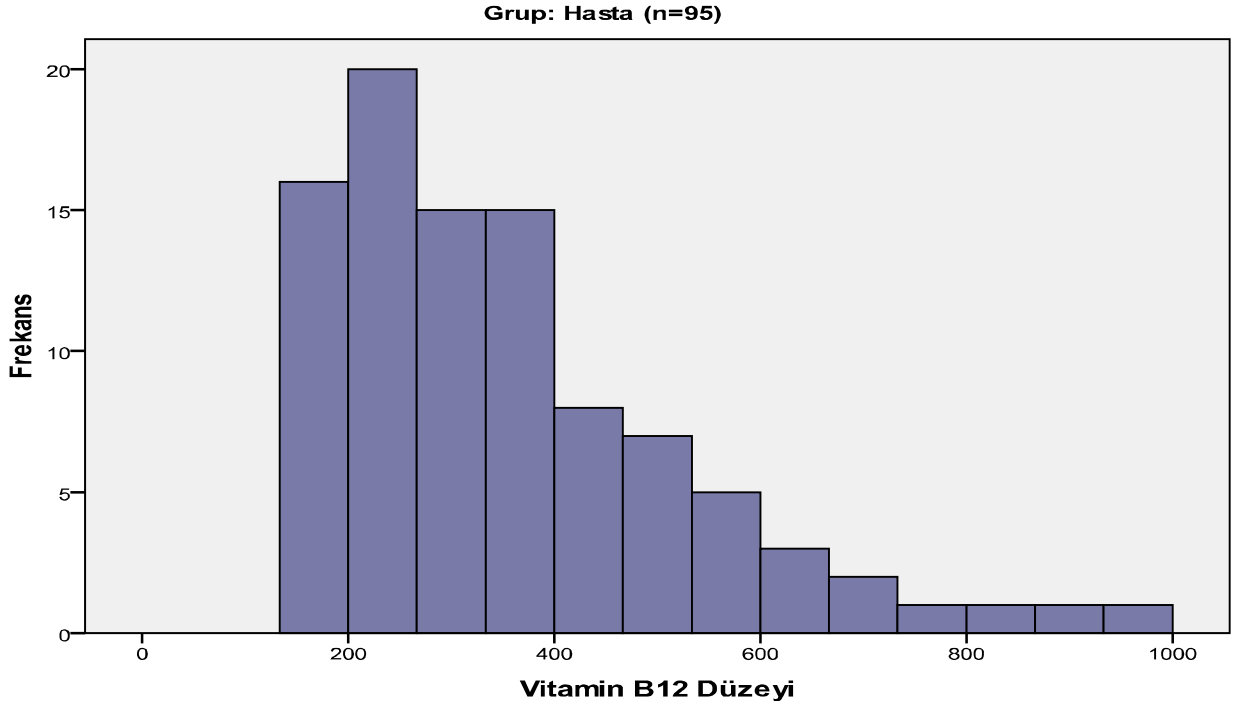
Vitamin B12 (pg/ml)	356,42 ± 159,54
---------------------	-----------------



**Tablo 9**

Vitamin B12 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

	Hasta (n = 95)	Kontrol (n = 90)	p değeri
Vitamin B12 (pg/ml)	352,12 ± 171,62	360,96 ± 146,53	0,707



#### 4.6 Vitamin B12 eksikliğinin gruplara göre dağılımı

193 pg/ml ve altında ölçülen vitamin B12 düzeyi olarak tariflenen vitamin B12 eksikliği açısından bütün bireyler değerlendirildiğinde toplam 15 (% 7,7) kişide eksiklik saptandı.

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde hasta bireylerin 12 (% 12,6)'sinde kontrol grubundaki bireylerin ise 3 (% 3,3)'nde vitamin B12 eksikliği saptandı, saptanan bu fark istatistiki olarak anlamlı düzeydeydi ( $p = 0,021$ )

**Tablo 10** Vitamin B12 eksikliğinin gruplara göre dağılımı

	Hasta (n = 95)	Kontrol (n = 90)	P değer
<b>Vitamin B12 düzeyi</b>			
$\leq 193$ pg/ml	12 (% 12,6)	3 (% 3,3)	<b>0,021*</b>
$>193$ pg/ml	83 (% 87,4)	87 (% 96,7)	

\*  $P < 0,05$

#### 4.7 Kolşisin Kullanım zelliklerinin Vitamin B12 Eksikliğine Göre Dağılımı

Vitamin B12 eksikliği saptanan hastaların ortalama kolşisin kullanım dozu 1,37 mg; eksiklik saptanmayan hastaların ise ortalama kolşisin kullanım dozu 1,59 mg idi. Ortalama kolşisin kullanım dozu açısından eksiklik saptanan ve saptanmayan bireyler arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark mevcut değerildi ( $p = 0,076$ ).

Vitamin B12 eksikliği saptanan hastaların ortanca kolşisin kullanım süresi 11 yıl; eksiklik saptanmayan hastaların ise ortanca kolşisin kullanım süresi 10 yıl idi. Ortanca kolşisin kullanım süresi açısından eksiklik saptanan ve saptanmayan bireyler arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark mevcut değerildi ( $p = 0,835$ ).

**Tablo 11** Kolşisin kullanım özelliklerinin vitamin B12 eksikliğine göre dağılımı

	Vitamin B12 düzeyi		p değeri
	≤ 193 pg/ml (n =15)	> 193 pg/ml (n =170)	
<b>Kolşisin dozu (mg)</b>	1,37 ± 0,43	1,59 ± 0,36	0,076*
<b>Kullanım süresi (yıl)</b>	11 (2 – 23)	10 (2 – 46)	0,835*

\* P > 0,05

#### **4.8 Hemoglobin, Hematokrit, Folik Asit ve Ferritin Düzeylerinin Vitamin B12 Eksikliğine Göre Dağılımları**

Vitamin B12 eksikliği saptanan ve saptanmayan bireyler ayrı ayrı incelendiğinde eksiklik saptanan bireylerin ortalama hemoglobin düzeyi 13,55 mg/dl, ortalama hematokrit yüzdesi % 40,05, ortalama folik asit düzeyi 7,07 pg/ml ve ortalama ferritin düzeyi 37,9 ng/ml; eksiklik saptanmayan bireylerin ise ortalama hemoglobin düzeyi 13,66 mg/dl, ortalama hematokrit yüzdesi % 40,31, ortalama folik asit düzeyi 8,69 pg/ml ve ortalama ferritin düzeyi 32 ng/ml olarak ölçüldü.

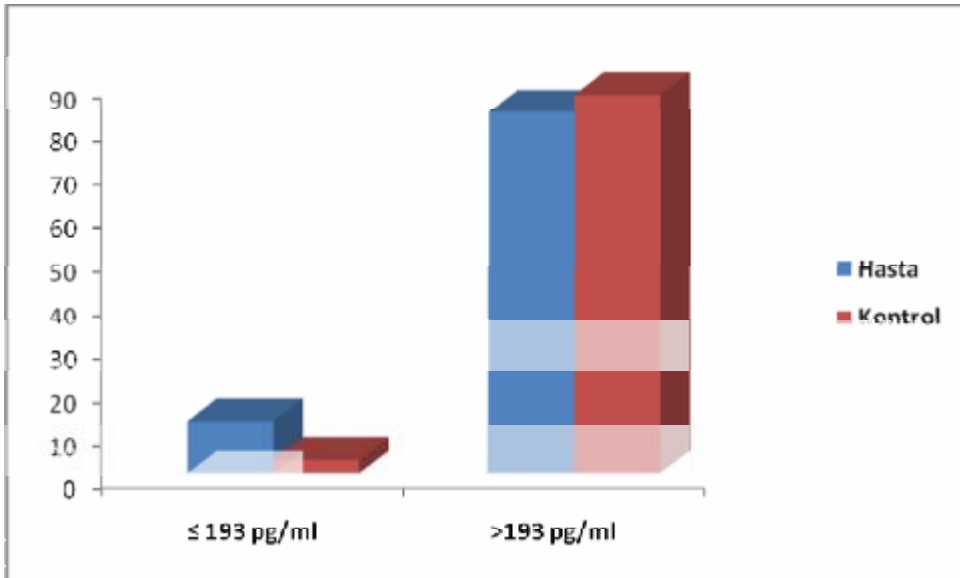
Vitamin B12 eksikliği saptanan ve saptanmayan hastalar arasında hemoglobin, hematokrit, folik asit ve ferritin düzeyleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

**Tablo 12** Hemoglobin, hematokrit, folik asit ve ferritin düzeylerinin vitamin B12 eksikliğine göre dağılımları

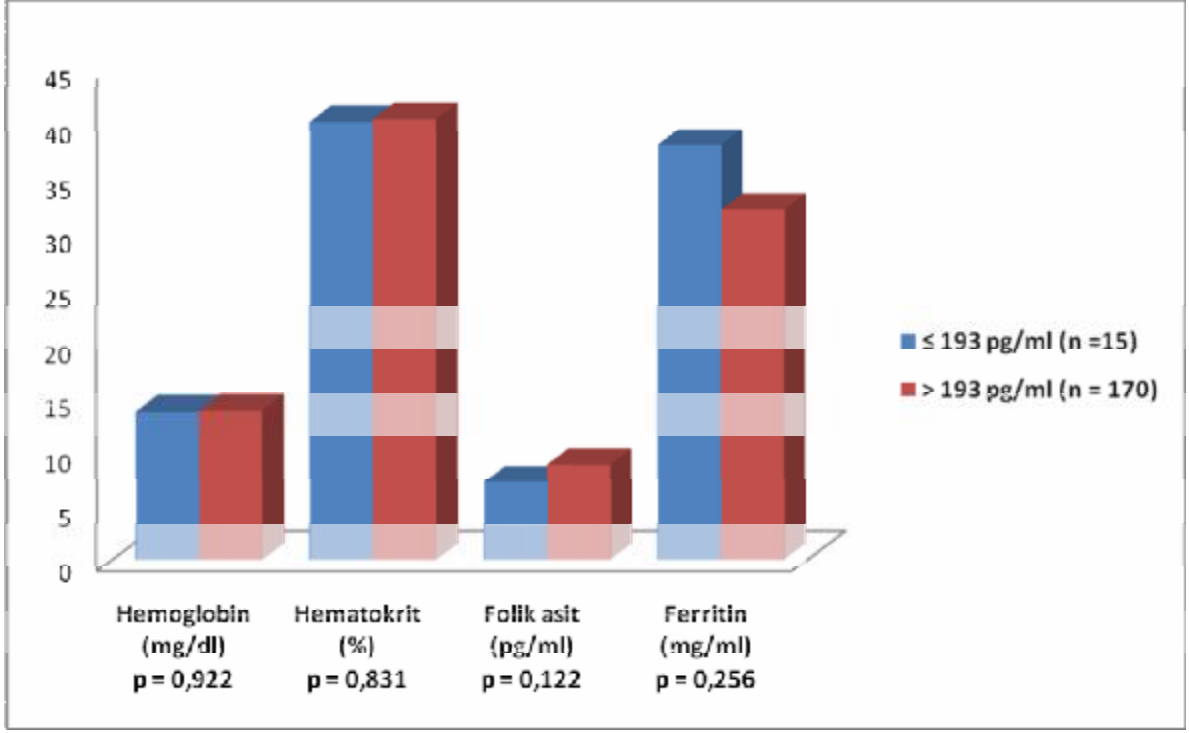
	Vitamin B12 düzeyi		p değeri
	$\leq 193$ pg/ml (n =15)	$> 193$ pg/ml (n = 170)	
<b>Hemoglobin (mg/dl)</b>	13,55 $\pm$ 1,82	13,66 $\pm$ 1,70	0,922*
<b>Hematokrit (%)</b>	40,05 $\pm$ 5,07	40,31 $\pm$ 4,64	0,831*
<b>Folik asit (pg/ml)</b>	7,07 $\pm$ 2,44	8,69 $\pm$ 3,97	0,122*
<b>Ferritin (mg/ml)</b>	37,9 (16,0 – 165,0)	32,0 (6,1 – 189,0)	0,256*

- P > 0,05

**Şekil 4** Vitamin B12 eksikliğinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı



**Şekil 5** Hemoglobin, hematokrit, folik asit ve ferritin düzeylerinin vitamin B12 eksikliğine göre dağılımları



## **5. TARTIŞMA**

Çalışmamızda FMF hastalarında atak kontrolü, amiloidoz gelişimini önleme ve yaşam beklentisini uzatma amacı ile yoğun ve düzenli kullanılan kolşisin tedavisi ile uzun süreli kullanımda daha önce kısıtlı çalışmalar ile tanımlanmış vitamin B12 eksikliği arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamız sonucunda uzun süreli kolşisin kullanımının, vitamin B12 eksikliği sıklığını anlamlı düzeyde artırdığı net bir şekilde ortaya konmuştur.

FMF, daha çok Akdeniz havzası toplumlarını etkileyen kronik ve tedavi edilmediği takdirde amiloidoz gibi ciddi komplikasyonlar ile ölüme neden olabilen ve toplumumuzda sık görülen bir hastalıktır. Kolşisinin hastalık tedavisinde kullanımı hastalık sürecini anlamlı şekilde değiştirmiş, hastalarda atak sıklıklarını ve şiddetini belirgin azaltmış ve amiloidoz gelişimini önemli ölçüde engellemiştir. Kolşisin tedavisi her ne kadar ciddi komplikasyonlara neden olmasa da sindirim sistemi üzerine çeşitli yan etkilerinin sık görüldüğü bilinmektedir. İshal, bulantı, kusma ve karın ağrısı en sık görülen yan etkileridir. Bu yan etkileri azaltmak için kolşisin dozunun azaltılması ve sonrasında tolere edilebilen dozda kullanılması önerilebilir ancak tedavinin kesilmesi önerilmez. Bu yan etkilerden birisi de daha önce kısıtlı ve küçük serilerde bildirilmiş olan geri dönüşümlü vitamin B12 eksikliğidir. İlk olarak 1968 yılında Faloon ve arkadaşları kolşisinin ileal mukoza fonksiyonunu bozarak geri dönüşümlü vitamin B12 emilimini engellediği öne sürülmüştür. Peşi sıra 1979'da Stopa ve arkadaşları yine ileal mukoza hasarı yoluyla kolşisinin vitamin B12'nin emilimini geri dönüşümlü olarak engellediğini gine domuzlarında yaptıkları bir çalışmada ortaya koymuşlardır. Kolşisin tedavisinin FMF hastalığının tedavisinde 1972 yılında kullanılmaya başladığını dikkate alırsak her iki çalışmada da FMF hastaları kullanılmamıştır ve bu konuda erişkinlerde yapılmış geniş hasta serili bir çalışma bulunmamaktadır.

Vitamin B12 eksikliği fark edilmediği takdirde hematolojik, nöropsikiyatrik, sindirim ve jinekolojik belirtilerle ilişkilidir. Bu belirtiler sensoriyal nöropati ve makrositoz gibi hafif durumlardan spinal kordun kombine sklerozu ve pansitopeni gibi ciddi bozukluklara kadar değişen geniş bir spektrum içinde görülebilir. Sinsi seyirli bir



durumdur ve özellikle hematolojik ve nörolojik ciddi semptomlara neden olabilir. Tek tedavi yöntemi eksik vitamin B12'nin yerine konmasıdır.

FMF hastalarında kolşisin tanı anından itibaren kullanılan ve ömür boyu sürdürülmesi gereken en temel tedavidir. Bu tedavinin hastalarda ataklar kontrol altına tamamen alınsa dahi amiloidoz gelişimini engellediği gösterildiği için kesilmesi veya ara verilmesi söz konusu değildir. Uzun dönem kullanımı zorunlu olan kolşisinin FMF hastalarında vitamin B12 eksikliği ve klinik sonuçlarına neden olup olmadığının bilinmesi bu açıdan önemlidir.

Vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek pek çok ikincil sebep söz konusudur. Bunların en önemlileri katı vejeteryan diyet, gastrik cerrahi, kronik alkolizm, hipotiroidi ve bazı ilaç kullanımları (metformin, kolestiramin, proton pompa inhibitörleri gibi) olarak sayılabilir. Çalışmamıza hastalar ve kontrol grubu dahil edilirken vitamin B12 eksikliği yapabilecek ikincil durumlar dikkatlice irdelenmiş ve dışlanmıştır.

Çalışmamız bütün bu bilgiler ışığında fmf tanısı kesinleşmiş ve merkezimizde düzenli izlemi bulunan, ikincil vitamin B12 eksikliği nedenleri dışlanmış hali hazırda vitamin B12 preparatı kullanmayan fmf hastalarını ve karşılık gelen yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollerini içermiştir. İki yıldan az kolşisin kullanımı bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece elde edilen homojen gruplarda vitamin B12 düzeyi ve eksikliği araştırılmıştır. Hastalarda laboratuvar parametresi olarak hatalı vitamin B12 düzeyi düşüklüğüne neden olabilecek folik asit eksikliği ve demir eksikliği gibi durumları dışlamak için belirtilen vitamin ve minerallerin kan düzeyi de ölçülmüştür.

Sonuç olarak en az iki yıl ve daha fazla süreli düzenli kolşisin kullanan hastalarda vitamin B12 düzeyi ortalaması kontrol grubu ortalamasından anlamlı olarak farklı olmasa da ( $352,12 \pm 171,62 - 360,96 \pm 146,53$ ;  $p = 0,71$ ) daha fazla sayıda kişide vitamin B12 düzeyi alt sınır olan 194 pg/ml'nin altında saptanmıştır. Elde edilen bu bulgular Faloon ve Stopa'nın öne sürdüğü kolşisin ile vitamin B12 eksikliği arasındaki ilişkiyi destekler nitelikteydi. Faloon ve arkadaşlarının çalışmasının 19 kişiyi kapsadığı ve yine bu ilişkiyi irdeleyen başkaca geniş çaplı bir

çalışmanın literatürde yer almadığı düşünülürse çalışmamızın konusunda en geniş ölçekli çalışma olduğu aşikardır. Vurgulanması gereken bir diğer önemli husus ise çalışmamızın hasta bireyler yanında yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubu içermesidir.

Çalışmamızda vitamin B12 düzeyleri açısından hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiş iken 194 pg/ml eşik değeri altı olarak tanımlanan eksiklik açısından gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Hasta bireylerin % 12,6'sında (12 kişi) sağlıklı kontrol grubunun ise % 3,3'ünde (3 kişi) vitamin B12 düzeylerinin 193 pg/ml ve altında olduğu gösterilmiştir. Vitamin B12 düzeyleri laboratuvar tespit yöntemi nedeni ile geniş bir aralıkta dalgalanabilmektedir. Merkezimiz laboratuvarı da vitamin B12 düzeylerini 150 – 1000 pg/ml arasında rapor etmektedir. Gruplar arasında vitamin B12 düzey ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmamasının rapor aralığının genişliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler incelendiğinde vitamin B12 düzeyi 193 pg/ml ve altında olan kişiler ile vitamin B12 düzeyi normal sınırlar içerisinde ölçülen kişiler arasında hemoglobin, hematokrit, ferritin ve folik asit düzey ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Tespit edilen bu sonuç eşlik eden demir eksikliği veya folik asit eksikliğinin B12 düzeyleri açısından yanıltıcı özelliğini de ekarte etmiş ve çalışma sonuçlarının gücünü artıran bir durum olmuştur. Yine benzer şekilde vitamin B12 düzeyi alt sınır ve altında olan kişiler ile normal düzeylerde saptanan kişiler arasında kolşisin kullanan grup özelinde kolşisin dozu ve kullanım süresi açısından da anlamlı bir fark tespit edilmedi. Vitamin B12 eksikliği saptanan hastaların hiçbirisinde hematolojik veya nöropsikiyatrik eksiklik belirtisi veya bulgusuna rastlanmadı.

## 5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Yapılan çalışmada subklinik vitamin B12 eksikliğinin dışlanmasını sağlayabilecek homosistein düzeyinin ölçülmemiş olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Yine çalışmada vitamin B12 düzeyi düşük olarak saptanan hasta ve kontrol grubu bireylerinde vitamin B12 eksikliği nedeninin ilaç etkisine bağlanmasını destekleyebilecek atrofik gastrit gibi diğer gastrointestinal sorunların dışlanamamış olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Çalışmamız sonuçları doğrultusunda, uzun süreli ve düzenli kolşisin kullanan hastalarda klinik olarak asemptomatik vitamin B12 eksikliği gelişebileceğinden ve bu eksikliğin tedavi edilmemesi durumunda hastalarda vitamin eksikliğine bağlı ciddi hematolojik ve nöropsikiyatrik sorunlar ortaya çıkabileceğinden bu hastalarda belli aralıklarla serum vitamin B12 düzeylerinin ölçülmesi önerilebilir. Eksiklik durumunda kolşisin tedavisinin kesilmesi söz konusu olamayacağından vitamin B12 replasmanı gündeme gelebilir.

Bu konuda daha önce yapılmış çalışmaların geniş insan serilerini içermemesi ileride yapılacak geniş çaplı çalışmaları gerekli kılmaktadır. Çalışmamız literatürde konu ile ilgili yapılmış en geniş erişkin insan çalışması olması özelliği ile diğer çalışmalara ışık tutacaktır.

## **7. KAYNAKLAR**

1. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genet.* 1997;17:25-31.
2. 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.
3. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, Gümüoğlu DL. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem.* 2001;276:39320-39329.
4. Janeway TC, Mosenthal HO. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians.* 1908;23:504-518.
5. Reimann HA. *Periodic Diseases.* FA Davis: Philadelphia; 1963:14.
6. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23:1-21.
7. Mamou H, Cattani R. La maladie périodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliqués de néphropathies). *Sem Hop Paris.* 1952;28:1062-1070.
8. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972;287:1302.
9. Ozkan E, Okur O, Ekmekçi A, Özcan R, Tang T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul.* 1972;5:44-49.

10. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1974;291:932-934.
11. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. 1994 Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 37:1804-1811.
12. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J (1986). Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 314:1001-1005.
13. Stopa EG, O'Brien R, Katz M. Effect of colchicine on guinea pig intrinsic factor-vitamine B12 receptor. *Gastroenterology* 1979 Feb ;76(2):309-14
14. Webb DI, Chodos RB, Mahar CQ, Faloon WW. Mechanism of vitamine B12 malabsorption in patients receiving colchicine. *N Engl J Med*. 1968 Oct 17;279(16):845-50.
15. Terkeltaub RA. Colchicine Update: 2008. *Semin Arthritis Rheum* 2008.
16. Bodar EJ, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes. *Br J Haematol* 2009;144:279-302
17. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11
18. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967 Aug;43(2):227-53.

19. Doğanavsargil E, Keser G. Familial Akdeniz Atesi. Klinik Romatoloji, İstanbul, Deniz Matbaası, Ege Romatoloji. 1999 : 467-74.
20. Ben-Chetrit, E. & Levy, M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998, 351(9103), 659-664.
21. Önen F, Sümer H, Türkay S, Akyürek O, Tunca M, Özdoğan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. Clin Exp Rheumatol. 2004;22(4 Suppl 34):S31-3.
22. Dumontet, C. & Sikic, B.I. Mechanisms of action of and resistance to antitubulin agents: microtubule dynamics, drug transport, and cell death. J Clin Oncol 1999, 17(3), 1061-1070.
23. Chae, J.J., Komarow, H.D., Cheng, J. et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. Mol Cell 2003, 11(3), 591-604.
24. Dowds, T.A., Masumoto, J., Chen, F.F., Ogura, Y., Inohara, N. & Nunez, G. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. Biochem Biophys Res Commun 2003, 302(3), 575-580.
25. Yu, J.W., Wu, J., Zhang, Z. et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. Cell Death Differ 2006, 13(2), 236-249.
26. Papin, S., Cuenin, S., Agostini, L. et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. Cell Death Differ 2007, 14(8), 1457-1466.

27. Chae, J.J., Wood, G., Masters, S.L. et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103(26), 9982-9987.
28. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:634-7.
29. Akar N, Mısıroğlu M, Yalçinkaya F, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mutat.* 2000;15:118-9.
30. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet.* 2002;10:145-9.
31. Yalçinkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology.* 2000;39:67-72.
32. Yalçinkaya F, Tekin M, Çakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *QJM.* 2000;93:681-4.
33. Yılmaz E, Balcı B, Kutlay S, et al. Analysis of the modifying effects of SAA1, SAA2 and TNF-alpha gene polymorphisms on development of amyloidosis in FMF patients. *Turk J Pediatr.* 2003;45:198-202.
34. Livneh, A. Langevitz, P., Zemer, D. et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996, 26(3), 612-627.



35. Rawashdeh, M.O. & Majeed, H.A. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996, 155(7), 540-544.
36. Schwabe, A.D. & Peters, R.S. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974, 53(6), 453-462.
37. Onen, F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006, 26(6), 489-496.
38. Erdoğan Ö., Öner A. Ailevi Akdeniz Ateşi: *T Klin Pediatri* 2002;11;160-70
39. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40;1879-85
40. Livneh A, Langevitz P, Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.*2000;14;477-8
41. Hazen PG, Michel B. Management of necrotizing vasculitis with colchicine. Improvement in patients with cutaneous lesions and Behcet's syndrome. *Arch Dermatol.* 1979;115:1303-6.
42. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine.* 2006;73:672-8.
43. Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, Venet R, Scherrmann JM. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 46:351-4.
44. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28:245-6.

45. Swain R. An update of vitamin B12 metabolism and deficiency states. *J Fam Pract* 1995; 41:595-600.
46. Johnston PL, Carell EF. Vitamin B 12 and the macromolecular composition of *Euglena*. II. Recovery from unbalanced growth induced by Vitamin B 12 deficiency. *J Cell Biol* 1973; 57:668-674.
47. Beck WS. Diagnosis of megaloblastic anemia. *Annu Rev Med* 1991; 42:311-322.
48. Oh R, David LB. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67:979-989
49. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, et al. Clinical spectrum, diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76:871–881.
50. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96:239-246.
51. Andres E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, Goichot B, Schlienger JL. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med* 2003; 14:221-226.
52. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. Implications for therapy. *Drugs Aging*. 1998; 12:277-292.
53. Allen RH. Megaloblastic anemias. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, and Plum F, eds. *Cecil Textbook of Medicine* 19th Ed. Orlando, Florida: WB Saunders, 1991: 846-854.

54. Braunwald E et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. Fifteenth edition. USA, McGraw-Hill Companies, 2003: 674-680
55. Field EA, Speechley JA, Rugman FR, Varga E, Tyldesley WR. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *J Oral Pathol Med* 1995; 24:468-470.
56. Noppakun N, Swasdikul D. Reversible hyperpigmentation of skin and nails with white hair due to vitamin B12 deficiency. *Arch Dermatol* 1986; 122:896-899.
57. Gulden KD. Pernicious anemia, vitiligo, and infertility. *J Am Board Fam Pract* 1990; 3:217-220.
58. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-1298.
59. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337:1441-1448.
60. Genta RM. The gastritis connection: prevention and early detection of gastric neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:44-49.
61. Loukili NH, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, Andres E. Update of pernicious anemia. A retrospective study of 49 cases. *Rev Med Interne* 2004; 25:556-561.
62. Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Baillieres Clin Haematol.* 1995; 8:639-655.

63. Carmel R, Aurangzeb I, Ojan D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, Helicobacter pylori infection, and serum markers of gastritis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:63-70.
64. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. Helicobacter pylori — Is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000; 160:1349-1353.
65. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000; 51:357-375.
66. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicke JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171:251-259.
67. Pittock SJ, Payne TA, Harper CM. Reversible myelopathy in 34-year-old man with vitamin B12 deficiency. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:291-294
68. Lindgren A, Kilander A, Bagge A, Nexo E. Holotranscobalamin - a sensitive marker of cobalamin malabsorption. *Eur J Clin Investig* 1999; 29:321-329.
69. Wickramasinghe SN, Ratnayaka ID. Limited value of serum holotranscobalamin II measurements in the differential diagnosis of macrocytosis. *J Clin Pathol* 1996; 49:755-758.