







Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Oküler Yüzeyin Değerlendirilmesi

Ocular Surface Assessment in Patients with Familial Mediterranean Fever

-  Mustafa KÖŞKER,^a
 Mutlu ACAR,^a
 Neşe ARSLAN,^a
 Cem ÖZİŞLER,^b
 Ferda ALPASLAN PINARLI,^c
 Canan GÜRDAL^a

^aGöz Hastalıkları Kliniği,

^bRomatoloji Kliniği,

^cGenetik Tanı Merkezi,

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Received: 20.09.2017

Received in revised form: 29.11.2017

Accepted: 29.12.2017

Available online: 10.08.2018

Correspondence:

Mustafa KÖŞKER

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara,

TÜRKİYE/TURKEY

mustafakosker0@gmail.com

ÖZET Amaç: Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) olan hastalarda oküler yüzeyi değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, Haziran 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Tanı Merkezine yönlendirilen AAA hastaları çalışmaya alındı. Oküler yüzey değişiklikleri; oküler yüzey hastalık indeksi (OYHI) anketi, Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), oküler yüzey boyama paterni ve meibografi ile değerlendirildi. **Bulgular:** Ortalama yaş 88 AAA hastasında (grup 1) 35,1±13,1 yıl (67-10) iken, 31 kontrol hastasında (grup 2) 34,6±12,7 yıl idi (66-11). OYHI skoru grup 1'de 28,75±18,47 iken, grup 2'de 17,63±15,37 idi (p=0,03). Meibomian bez (MB) kaybı grup 1'de grup 2'den daha fazlaydı (sırasıyla %14,7±11,9 ve %9,9±8,9). Schirmer testi AAA grubunda kontrol grubuna göre daha kısa bulundu (sırasıyla 20,82±9,94 ve 26,03±8,28 mm). Grup 1'de ortalama GKZ 6,53±3,7 (1-15) iken, kontrol grubunda 11,64±2,97 (5-15) idi (p=0,0001). Ortalama fluoreseinle kornea boyanma skoru grup 1 ve 2'de sırasıyla 2,78±2,89 ve 0,19±0,4 idi. Ortalama Lisamin yeşili boyanma skoru grup 1'de 1,87±1,91 iken, grup 2'de 0,22±0,49 idi. Yeni AAA tanısı alan/kolşisin kullanmayan AAA'lı 26 hastayla önceden AAA tanısı konulmuş/kolşisin kullanan 62 hastanın oküler yüzeyinin değerlendirildiği test sonuçları benzer olarak saptandı. Homozigot M694V mutasyonu olan (16 hasta) ve olmayan (72 hasta) AAA hastaları karşılaştırıldığında, oküler yüzeyi değerlendirilen test sonuçları benzerdi. **Sonuç:** AAA hastalarındaki Akdeniz ateşi gen mutasyonu sonucu gelişen kontrol edilemeyen inflamasyonun hem MB kaybına neden olup gözyaşı buharlaşmasını artırarak hem de gözyaşı üretimini azaltarak kuru göze neden olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, M694V homozigot mutasyonunun ve kolşisinin oküler yüzeye önemli bir etkisinin olmadığını saptamıştır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz ateşi; kuru göz sendromları; mutasyon; kolşisin; inflamasyon

ABSTRACT Objective: To assess the ocular surface in patients with familial Mediterranean fever (FMF). **Material and Methods:** Patients with FMF referred to Genetic Diagnostic Center in Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital from June 2013-June 2015 were included in the study. Ocular surface changes were evaluated using ocular surface disease index questionnaire (OSDI), Schirmer test, break-up time (BUT), pattern of the ocular surface staining and meibography. **Results:** The mean age was 35.1±13.1 (67-10) years in 88 FMF patients (group 1) and 34.6±12.7 years (66-11) in the 31 controls (group 2). OSDI score was 28.75±18.47 in group 1 and 17.63±15.37 in group 2. Meibomian gland drop out was more in group 1 than in group 2 (14.7±11.9% and 9.9±8.9%, respectively). Mean schirmer test values were less in group 1 (20.82±9.94 mm) than in group 2 (26.03±8.28 mm). The mean BUT was 6.53±3.7 (1-15) and 11.64±2.97 (5-15) in groups 1 and 2, respectively. Mean corneal fluorescein staining score was 2.78±2.89 and 0.19±0.4 in groups 1 and 2. Mean Lissamine green staining score was 1.87±1.91 in group 1 and 0.22±0.49 in group 2. Ocular surface test results were similar between the new diagnosed FMF patients who were not on colchicine (26 patients) and previously diagnosed FMF patients who were on colchicine (62 patients). Ocular surface test results between FMF patients with M694V homozygote mutation (16 patients) and those without M694V homozygote mutation (72 patients) were similar. **Conclusion:** Uncontrolled inflammation triggered by Mediterranean fever gene mutations might lead to dry eye disease through both tear evaporation caused by meibomian gland drop out and aqueous deficiency caused by the decrease of tear production. But it has been detected that having M694V mutations and the use of colchicine did not have a major affect on the ocular surface.

Keywords: Familial Mediterranean fever; dry eye syndromes; mutation; colchicine; inflammation

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA); serozit ataklarıyla karakterize, sıklıkla ateşin eşlik ettiği otozomal resesif geçen otoinflamatuar bir hastalıktır. Akdeniz ateşi (*MEFV*) geninin nötrofil ve monositlerden salınan sitoplazmik bir proteini kodladığı bilinmektedir.¹ Bu proteinin immün yanıtı inhibe ederek inflamasyonu baskıladığı, dolayısıyla inflamasyon kontrolünde otoregülatuar bir görevi olduğuna inanılmaktadır. *MEFV* geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda interlökin 1β (IL-1β) aktif hâle gelmekte ve inflamasyona neden olmaktadır. IL-1β'nin AAA hastalığının patogenezinde önemli bir rolü bulunmaktadır.²

Kuru göz, oküler yüzeyin kronik inflamasyonu ile ilişkilidir. Kuru gözün klinik semptomları T-hücre aktivasyonu ve dirençli otoimmün inflamasyonu sonucu olmakta olup, çeşitli immünolojik hastalıkların kuru göze neden olduğu literatürde bildirilmiştir.³⁻⁵ Birçok çalışmada proinflamatuar sitokinlerin kuru gözdeki rolü gösterilmiştir. IL-1 kuru gözde en çok çalışılan sitokinlerden biridir.⁶ Solomon ve ark., kuru göz hastalarının göz yaşında IL-1β seviyelerinin artmış olduğunu saptamışlardır.⁷

AAA hastalarının tedavisinde kullanılan kolşisin mitozu metafaz evresinde durdurarak hücre bölünmesini engellemek suretiyle etki göstermektedir.⁸ Bazı hayvan modellerinde ve in vitro çalışmalarda kolşisinin epitel ve fibroblast mitozunu, fibroblast-endotel hücre migrasyonunu ve kollajen depolanmasını inhibe ettiği gösterilmesine rağmen, kuru gözle direkt olarak ilişkisi gösterilmemiştir.^{9,10} Birkaç yayında kolşisin tedavisi altında olan AAA hastalarında yara iyileşmesinde gecikme saptanmıştır.^{11,13} Ancak, kolşisinin oküler yüzeye etkisini değerlendiren prospektif karşılaştırmalı bir çalışma bulunmamaktadır. Leibovitch ve ark., gözyaşında az miktarda kolşisin saptamalarına karşın bunun toksik miktarda olup olmadığını belirtmemişlerdir.¹⁴ Dolayısıyla AAA hastalarında izlenen kuru göze AAA'nın kendisinin mi yoksa tedavide kullanılan kolşisinin mi neden olduğu tartışmalıdır.

Bu çalışmada, AAA tanısı alan ve *MEFV* gen mutasyonu testi yapılan 88 hastada, AAA ile kuru göz arasında bir ilişkinin olup olmadığını saptaması amaçlanmıştır. Çalışmamızın ikinci amacı ise

kolşisin kullanan önceden tanı konulmuş AAA hastaları ile yeni AAA tanısı almış henüz kolşisin başlanmayan AAA hastalarının oküler yüzeylerinin değerlendirilerek oküler yüzeyde gelişen etkilerin kolşisine mi, yoksa direkt olarak AAA'nın kendisine mi bağlı olduğunu araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için yerel etik kurulundan 2015 yılında 24/05 sayı ile onay alınmış ve çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onamları alınmıştır. Bu prospektif çalışma Haziran 2013-Haziran 2015 arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Tanı Merkezine yönlendirilen AAA hastalarında oküler yüzeyin değerlendirilmesi için yapılmıştır. AAA hastalığı olan 113 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Kontrol grubundaki 31 hasta, refraktif kusur nedeni ile başvuran, başka oküler veya sistemik hastalığı bulunmayan, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu hastalardan oluşturulmuştur. Gözyaşı testlerini etkileyebilecek sistemik ilaç (antihistaminik, beta blokerler, antikolinergik) kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Önceden oküler cerrahi geçiren, kontakt lens kullanan, hipotiroidi, hipertiroidi, akne rozasea hastalığı bulunan ve sigara kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Yaş, cinsiyet, AAA tanı süresi, AAA şikâyet süresi, kolşisin kullanımı, *MEFV* gen mutasyonları, oküler ve sistemik öyküden oluşan demografik veriler toplanmıştır. Hastaların sadece sağ gözleri incelenmiştir. Muayeneler ve ölçümler saat 8.30-10.00 arasında yapılmıştır.

Hastalara toplam 12 sorudan oluşan oküler yüzey hastalık indeksi (OYHI) anketi uygulanmıştır.¹⁵ Daha sonra tüm hastalara görme keskinliği, bazal sekresyon testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) testi ve oküler yüzey boyanma şeklini de içeren tam bir oftalmolojik muayene yapılmıştır. Son olarak da Sirius Scheimpflug kamera (Sirius, CSO, Florence, İtalya) ile meibografi ölçümleri yapılmıştır.

Oküler Yüzey Hastalık İndeksi: Kuru göz ile uyumlu oküler irritasyon semptomları ve bu semptomların görme ile ilişkisinin hızlı değerlendiril-

mesi amacıyla geliştirilen ve 12 sorudan oluşan bir ankettir.¹⁶ Bu anket, 0 ile 100 arasında bir gösterge çizelgesi olup, normal hastalar ile oküler yüzey problemi olanları birbirinden ayırmada duyarlılığı ve özgüllüğü kanıtlanmış bir testtir. Hasta etkilene şiddeti 0'dan (hiçbir zaman) 4'e (her zaman) kadar olan bir ölçekte işaretlenmektedir. Çalışmamızda, anket sonucunda her hastanın toplam OYHİ skoru şu şekilde hesaplanmıştır: $OYHİ = \frac{(\text{yanıtlanan tüm soruların toplam skoru}) \times 100}{(\text{yanıtlanan toplam soru sayısı}) \times 4}$. OYHİ skoruna göre; 0-12 puan arası normal, 13-22 puan arası hafif, 23-32 puan arası orta ve 33-100 puan arası ağır oküler yüzey hastalığı olarak kabul edilmiştir.¹²

Meibografi: Kuru göz gelişiminin nedeni, ya gözyaşı üretiminde azalma ya da bileşiminde değişiklik olmasıdır. Gözyaşı bileşiminde yer alan lipitler meibomian bezi (MB) tarafından salgılanmaktadır. Sirius Scheimpflug kamera temassız meibografi yapabilen ve MB kaybının şiddetinin derecelendirmesine olanak veren noninvaziv bir test olması açısından önemlidir.¹⁷ Sirius Scheimpflug kamera, MB morfolojisini değerlendirmek için non-kontakt görüntü alınmasını sağlayan Phoenix-Meibografi Görüntüleme Modülü ile birlikte kullanılmaktadır. Phoenix meibografi modülünün dijital analizi, MB kaybının bir klasifikasyonunu sağlamaktadır. Tüm katılımcıların sağ göz alt ve üst kapak MB'deki kayıp oranı meibografide saptanmıştır. MB'deki kayıp oranı %15'in altında ise evre 0, %15-33 arasında ise evre 1, %33-66 arasında ise evre 2, %66 üstünde ise evre 3 kayıp olarak değerlendirilmiştir (Resim 1A, B).

SCHIRMER TESTİ

Schirmer testi anestezi kullanılmadan yapıldı ve konjonktival keseye alt kapak dış ve orta üçte bir bölümünün birleşim yerine şerit yerleştirildikten sonra göz 5 dk kapatıldı. Beş dk sonra şeritteki ıslanma miktarı mm olarak kaydedildi. Schirmer testinin 5 mm/5 dk ve altında olması anormal kabul edildi.^{18,19}

GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANI

Bir mg fluoresein emdirilmiş şeritler (Visimed, İzmir, Türkiye) ıslatıldı ve alt göz kapağının dış üçte

birine yerleştirildi. Sonra, tam göz kırpma ile boyanan gözyaşı filmindeki ilk korneal siyah noktanın belirmesi arasında geçen süre üç kez ölçüldü. Ölçümlerin ortalaması hesaplandı ve 10 saniye ve altı anormal kabul edildi.²⁰

FLUORESEİNLE KORNEA BOYANMASININ SINIFLAMASI

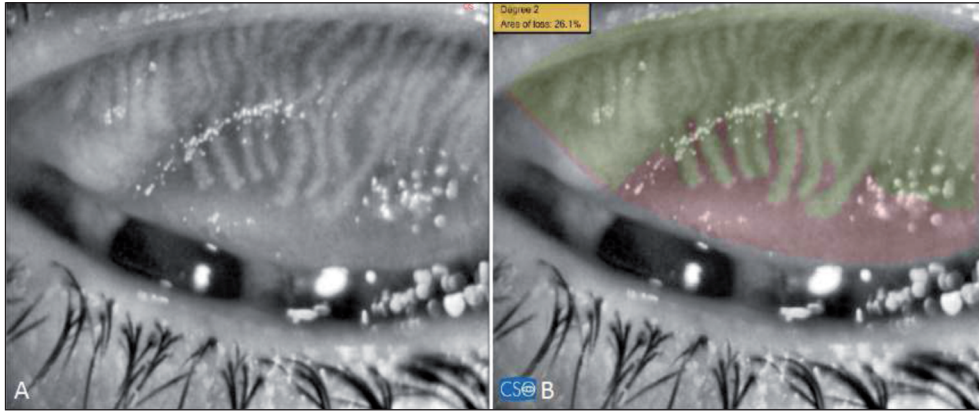
Korneanın fluoresein ile boyanması mavi filtre altında GKZ ölçümlerinden sonra değerlendirildi. Evreleme sistemi "Ulusal Göz Enstitüsü" çalıştayında önerilen şekilde yapıldı.²¹ Kornea 5 zona bölündü: santral, üst, dış, iç ve alt. Her bir zon için, korneanın fluoresein ile boyanma skoru 0 ile 3 arasında derecelendirildi; 0=normal; 1=hafif veya yüzeysel noktalanma; 2=yüzeysel kornea abrazyonunu da içeren orta şiddette veya noktasal boyanma ve 3=şiddetli abrazyon veya derin kornea abrazyonu. Dolayısıyla maksimum skor 15 olarak belirlendi.²¹

LİSSAMİN YEŞİLİ İLE KONJONKTİVA BOYANMASININ SINIFLAMASI

Lissamin yeşili ile konjonktiva boyanması %1'lik sodyum Lissamin'in damlatılmasından sonra değerlendirildi. Konjonktiva boyanmasının değerlendirilmesinde Van Bijsterveld tarafından tanımlanan derecelendirme sistemi kullanıldı: 0-3 arasında derecelendirme 3 kadran için yapıldı (dış, santral ve iç). Boyanma yoğunluğuna göre her kadrana 0 ile 3 arasında bir skor verildi. Dolayısıyla maksimum skor 9 olarak belirlendi.^{22,23}

GEN MUTASYON ANALİZİ

Hastalardan etilendiamin tetra asetik asitli tüplere alınan 2-5 mL tam kan örneğinden DNA izolasyon kiti ile [DNA Isolation Kit for Mammalian Blood (Roche Diagnostics, Indianapolis, ABD)] genomik DNA elde edildi. Hastalara ait DNA örneğinde spesifik oligonükleotid primer setleri kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] ile *MEFV* genine ait 2. ve 10. eksonlar ve ekson-intron komşuluğundaki bölgeler amplifiye edildi. PCR amplikonları saflaştırılıp ABI BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit v3.1 (ABI Applied Biosystems, Foster City, CA) kullanılarak ABI Prism 3130XL Genetic Analyzer (ABI Applied Biosystems, Foster City, CA) cihazında üretici fir-



RESİM 1: A) Sol üst göz kapağının "red-free" görüntüsü. Meibomian glandlarda yer yer kısalma ve kıvrımlanma artışı görülmektedir. **B)** Sağdaki fotoğrafta meibomian gland kaybı olan alanlar pembe renkte izlenmektedir. Yeşil renkte izlenen meibomian glandlarda yer yer kısalma ve kıvrımlanma artışı görülmektedir. Bu hastanın %26,1 (evre 2) meibomian gland kaybı mevcut.

manın kullanma talimatlarına göre her iki yönde doğrudan sekanslandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 18 for Windows (SPSS Inc., Chicago, ABD) paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. İkili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi veya bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Cinsiyete göre kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için ki-kare testi kullanıldı. Değerlendirmeler %95 güven aralığında yapıldı, p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Totalde 113 AAA hasta arasından çalışma kriterlerine uyan 88 hasta çalışmaya alındı. Hipertiroidisi olan 11 hasta, hipotiroidisi olan 4 hasta, eşlik eden romatolojik hastalığı olan 5 hasta, ve akne rozacea hastalığı olan 5 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Hastalardan 37'sinin kompond heterozigot mutasyonu, 24'ünün homozigot mutasyonu, 18'inin de heterozigot mutasyonu bulunmakta idi. Dokuz hastada *MEFV* geninde mutasyon saptanmadı (Tablo 1). AAA hastalarının ortalama yaşı $35,1 \pm 13,1$ (67-10) yıl iken, kontrol grubunun ortalama yaşı $34,6 \pm 12,7$ (66-11) yıl idi ($p=0,76$). AAA hastalarının 30'u erkek iken, 58'i kadın idi. Kontrol grubundaki hastaların ise 10'u erkek, 21'i kadın idi ($p=0,67$). İki grup ara-

sında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak önemli bir fark yoktu. AAA tanı süresi ortalama 6,95 (0-44) yıl iken AAA şikâyetlerinin ortalama süresi 18,2 (1-54) yıl idi. AAA hastalarının 26'sı yeni tanı alan henüz kolşisin başlanmayan hastalardan oluşur iken, 62 hastanın önceden konulan AAA tanısı mevcuttu ve kolşisin kullanmakta idi.

Oküler Yüzey Hastalık İndeksi: OYHİ evrelemesine göre AAA hastalarının 29 (%32,9)'u normal sınırlarda iken, 16 (%18,1)'sında hafif, 15 (%17)'inde orta ve 28 (%31,8)'inde ağır oküler yüzey hastalığı vardı. Kontrol grubundaki hastaların 15'i (%48,4) normal sınırlarda iken 8 (%25,8) hastada hafif, 3 (%9,7) hastada orta ve 5 (%16,1) hastada ağır oküler yüzey hastalığı bulunmakta idi. OYHİ skoru AAA hastalarında kontrol grubu hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $28,75 \pm 18,47$ ve $17,63 \pm 15,37$) ($p=0,03$).

Meibografi: AAA grubunda üst kapakta 34 hastada evre 0, 42 hastada evre 1, 10 hastada evre 2, 2 hastada evre 3 MB kaybı mevcuttu. AAA grubunda alt kapakta 32 hastada evre 0, 48 hastada evre 1, 7 hastada evre 2, 1 hastada evre 3 MB kaybı bulunmakta idi. Kontrol grubunda üst kapakta 21 hastada evre 0, 8 hastada evre 1, 2 hastada evre 2 MB kaybı var iken, hiçbir hastada evre 3 MB kaybına rastlanmadı. Kontrol grubunda alt kapakta 20 hastada evre 0, 10 hastada evre 1, 1 hastada evre 2 MB kaybı mevcut iken, hiçbir hastada evre 3 MB kaybına rastlanmadı.

TABLO 1: AAA hastalarında saptanan *MEFV* gen mutasyonları.

Kompond heterozigot mutasyon	N	Homozigot mutasyon	N	Heterozigot mutasyon	N	Mutasyon negatif
M694V/M680I	16	M694V/M694V	16	M694V	11	
M694V/E148Q	5	V726A/V726A	3	E148Q	4	
M694V/V726A	6	M680I/M680I	3	M680I	1	
G304R/M680I	2	E148Q/E148Q	2	V726A	2	
M680I/V726A	3					
Diğer mutasyonlar	5					
Total	37		24		18	9

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi; MEFV: Akdeniz Ateşi; N: hasta sayısı.

Meibografide AAA grubunda üst kapakta ortalama $14,7 \pm 11,9$ MB kaybı varken, kontrol grubunda ortalama $9,9 \pm 8,9$ MB kaybı mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,04$). Meibografide AAA grubunda alt kapakta ortalama $14,4 \pm 10,5$ MB kaybı var iken, kontrol grubunda ortalama $9,1 \pm 7,1$ MB kaybı bulunmaktaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,01$). AAA grubunda üst kapakta ortalama evre $0,77 \pm 0,73$ iken, kontrol grubunda $0,39 \pm 0,61$ idi ($p=0,01$). AAA grubunda alt kapakta ortalama evre $0,73 \pm 0,65$ iken, kontrol grubunda $0,38 \pm 0,55$ idi ($p=0,009$).

Schirmer Testi: Schirmer 1 testi AAA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulundu (sırasıyla $20,82 \pm 9,94$ ve $26,03 \pm 8,28$ mm) ($p=0,01$). AAA grubunda 4 hastanın Schirmer 1 test sonucu 5 mm'nin altında iken, kontrol grubundaki tüm hastaların test sonucu 5 mm'nin üzerinde idi.

Gözyaşı Kırılma Zamanı: AAA grubunda 74 (%84,1) hastada GKZ 10 saniye veya altında iken,

kontrol grubunda 16 (%51,6) hastada 10 saniye veya altında idi. AAA grubunda ortalama GKZ $6,53 \pm 3,7$ (1-15) iken, kontrol grubunda $11,64 \pm 2,97$ (5-15) idi ($p=0,0001$).

Oküler Yüzey Boyanma Skorları: Ortalama fluoreseinle kornea boyanma skoru AAA grubunda $2,78 \pm 2,89$ iken, kontrol grubunda $0,19 \pm 0,4$ idi ($p=0,0001$). Ortalama Lissamin yeşili boyanma skoru AAA grubunda $1,87 \pm 1,91$ iken, kontrol grubunda $0,22 \pm 0,49$ idi ($p=0,0001$).

Yeni tanı alan, kolşisin kullanmayan AAA'lı 26 hastayla önceden AAA tanısı konulmuş kolşisin kullanan 62 hastanın OYHİ skoru, meibografi skoru, Schirmer 1 testi, GKZ ve oküler yüzey boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Homozigot M694V mutasyonu olan (16 hasta) ve olmayan (72 hasta) AAA hastaları karşılaştırıldığında OYHİ skoru, meibografi skoru, Schirmer 1 testi, GKZ ve oküler yüzey boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

TABLO 2: Eski tanılı kolşisin kullanan 62 AAA hastasıyla, yeni tanılı kolşisin kullanmayan 26 AAA hastasının oküler yüzey bulguları.

	Üst kapak meibografi hasar oranı	Alt kapak meibografi hasar oranı	Schirmer testi	GKZ değeri	Kornea boyanma skoru	Konjonktiva boyanma skoru	OYHİ
Eski tanılı kolşisin	13,48±11,37	16,32±7,61	19,93±10,11	6,16±3,51	2,91±2,6	2,09±2,01	24,11±19,06
Yeni tanılı kolşisin kullanmayan AAA hastaları	17,83±12,98	19,23±14,39	22,96±9,37	7,42±4,04	2,46±3,52	1,34±1,57	26,26±17,24
p	0,120	0,213	0,195	0,146	0,502	0,094	0,621

AAA: Ailesel Akdeniz ateşi; GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı; OYHİ: Oküler yüzey hastalık indeksi.

TABLO 3: M694V/M694V homozigot mutasyonu olan 16 hastayla, diğer 72 AAA hastası arasında muayene bulguları.

	Üst kapak meibografi hasar oranı	Alt kapak meibografi hasar oranı	Schirmer test sonucu	GKZ değeri	Kornea boyanma skoru	Konjonktiva boyanma skoru	OYHi skoru
M694V homozigot mutasyonu olmayan AAA hastaları	14,77±11,96	14,36±10,5	23,82±9,94	6,53±3,7	2,78±2,89	1,87±1,91	24,75±18,47
M694V homozigot mutasyonu olan AAA hastaları	10,86±4,69	11,16±6,55	26,46±7,97	6,06±2,54	3,26±2,31	1,8±1,78	17,7±14,18
p	0,216	0,256	0,12	0,64	0,542	0,888	0,162

AAA: Ailesel Akdeniz ateşi; GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı; OYHi: Oküler yüzey hastalık indeksi.

TARTIŞMA

AAA; özellikle Yahudiler, Araplar, Ermeniler ve Türkler'de daha sık görülmektedir. AAA görülme sıklığı ülkemizde 1/1.000 olarak bulunmuştur.²⁴ Kuru göz de oküler yüzeyin sık görülen bir hastalığıdır ve prevalansı %3,9-33,7 arasında bildirilmiştir.^{25,26} AAA tanısında kullanılabilir belirlenmiş bir laboratuvar testi henüz bulunmamaktadır. Günümüzde AAA tanısı klinik bulgular, aile öyküsü ve kolşisine yanıt gibi tamamen klinik bulgulara göre konulmaktadır.²⁷ Genetik testler %75 oranında pozitif prediktif etkiye sahip olduğundan, son yıllarda mutasyon analizleri de klinik tanıyı desteklemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁸ Çalışmamızdaki tüm AAA hastalarına *MEFV* gen mutasyonu yönünden testlerin yapılmasının yanlış pozitif AAA tanı olasılığını azalttığı ve çalışmanın güvenilirliğini artırdığı düşünülmektedir.

AAA hastalarında göz tutulumu nadir olarak bildirilmiştir.^{29,31} Son zamanlarda AAA hastalığıyla üveit ve keratokonus arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır.^{29,30} Şu ana kadar sadece Karalezli ve ark., AAA'lı hastalarda gözyaşı filmi fonksiyonlarını araştırmış olup; bu çalışmada kontrol grubuna göre GKZ'yi azalmış, fluoresein ve Rose Bengal ile oküler yüzey boyanma skorlarını ise yüksek bulmuşlardır.³¹ Çalışmamızın ana sonuçları; 1. AAA hastalarında kontrol grubu hastalarına göre kuru göz bulguları anlamlı olarak daha fazla idi, 2. M694V mutasyonu olan ve olmayan AAA hastaları karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı bir fark yoktu, 3. Kolşisin kullanan ve kullanmayan AAA hastaları karşılaştırıldığında 2 grup

arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu bulguların AAA hastalarındaki kuru göze kolşisinin toksik etkisinden ziyade AAA'daki kronik inflamasyonun neden olduğu yönünde yorumlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda, Türk toplumunda en sık *MEFV* gen mutasyonunun M694V genine ait olduğu saptanmıştır.³² *MEFV* gen mutasyonları arasında M694V homozigot mutasyonunun amiloidoz geliştirme riskinin en fazla olduğu saptanmıştır.^{33,34} Homozigot M694V genotipine sahip hastalarda, hastalığın daha ciddi formunun görüldüğünü ve amiloidoz geliştirme riskinin daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen, aralarında anlamlı bir fark olmadığını saptayan çalışmalar da bulunmaktadır.³³⁻³⁵ Çalışmamızda en sık saptanan mutasyon literatürle uyumlu olarak M694V mutasyonu idi. Çalışmamızda, M694V homozigot mutasyonu olan ve olmayan AAA hastaları arasında oküler yüzey testleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Yani, M694V homozigot mutasyonu ile oküler yüzey hastalığının derecesi arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Literatürde, bazı *MEFV* gen mutasyonlarının daha fazla oküler patolojiye neden olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.²⁹ Bilgilerimize göre bu çalışma, *MEFV* gen mutasyonları ve oküler yüzey bulguları arasında ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızda, AAA hastalarında hem alt hem de üst kapakta MB kaybı kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bununla uyumlu olarak, GKZ'de AAA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. MB kaybına bağlı gözyaşı film tabakasındaki lipit miktarındaki azalma gözyaşı bu-

harlaşmasında artışa neden olmaktadır. AAA hastalarındaki kısa GKZ, MB hasarıyla açıklanabilmektedir. AAA hastalarındaki MB kaybı ise *MEFV* gen mutasyonu sonucu oluşan kontrol edilemeyen aşırı inflamasyona bağlanabilmektedir. Çalışmamız, AAA hastalarında meibografi ile MB fonksiyonunun değerlendirildiği ilk çalışmadır. Meibografi kuru göz etiyojisinin belirlenmesinde, dolayısıyla tedavi seçiminde çok faydalı bir tetkiktir.

Karalezli ve ark., 35 AAA hastasıyla 35 sağlıklı kontrol hastasının oküler yüzey parametrelerini karşılaştırdıklarında, Schirmer 1 testinde herhangi bir fark bulmamalarına rağmen, AAA hastalarında kontrol grubuna göre daha az sayıda konjonktiva goblet hücresi, daha kısa GKZ ve yüksek oküler boyanma skoru saptamışlardır.³¹ Çalışmamızda önceki çalışmadan farklı olarak, AAA hastalarında Schirmer 1 testinde gözyaşı üretiminin kontrol grubuna göre daha az olduğu ve MB kaybının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Önceki çalışmanın sonuçlarından farklı olarak, Schirmer 1 testini AAA hastalarında düşük bulmamız; vaka sayımızın fazla olmasına, *MEFV* gen analiziyle yanlış pozitif AAA olasılığının azalmış olmasına bağlanabilmektedir. Bununla birlikte Schirmer testinin tekrarlanabilirliğinin, sensitivitesinin ve spesifitesinin düşük olduğunun unutulmaması gerekmektedir.³⁶ Oküler yüzey boyanma skorları ise Karalezli ve ark.'nın çalışmasıyla uyumlu olarak AAA hastalarında daha yüksek bulunmuştur.³¹ Bu bulgu, AAA hastalarındaki MB eksikliği ile açıklanabilmektedir. Ayrıca, yeni AAA tanısı konulan/kolşisin kullanmayan hastalardaki oküler yüzey bulgularıyla, önceden AAA tanısı alan/kolşisin kullanan AAA hastalarının oküler yüzey bulguları karşılaştırılmış ve 2 grup arasında oküler yüzey testlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre; oküler yüzeyde oluşan etkinin AAA hastalarındaki kontrol edilemeyen inflamasyona bağlı olduğu, kolşisinin oküler yüzeye önemli bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Çalışmamız, AAA hastalarında kolşisin'in oküler

yüzeye etkisini araştıran ilk çalışma olmasına ve "AAA hastalarındaki oküler yüzey bulgularının AAA'nın kendisine mi, yoksa AAA tedavisinde kullanılan kolşisine mi bağlı" sorusuna yanıt vermesi açısından da önemlidir.

SONUÇ

AAA hastalarındaki *MEFV* gen mutasyonu sonucu oluşan kontrol edilemeyen inflamasyonun hem MB kaybına neden olup göz yaşı buharlaşmasını artırarak hem de gözyaşı üretimini azaltarak kuru göze neden olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, tüm AAA hastalarının oküler yüzey muayenesinin düzenli olarak yapılması gerektiğine inanılmaktadır. Genotip ve oküler yüzey patolojisinin şiddeti arasındaki ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş vaka serilerinde yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mustafa Köşker; **Tasarım:** Mustafa Köşker, Mutlu Acar, Neşe Arslan; **Denetleme/Danışmanlık:** Cem Özişler, Ferda Alpaslan Pınarlı, Canan Gürdal; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mustafa Köşker, Mutlu Acar, Neşe Arslan; **Analiz ve/veya Yorum:** Mustafa Köşker; **Kaynak Taraması:** Cem Özişler, Ferda Alpaslan Pınarlı, Canan Gürdal; **Makalenin Yazımı:** Mustafa Köşker; **Eleştirel İnceleme:** Cem Özişler, Ferda Alpaslan Pınarlı, Canan Gürdal; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Cem Özişler, Ferda Alpaslan Pınarlı, Canan Gürdal; **Malzemeler:** Cem Özişler, Ferda Alpaslan Pınarlı, Canan Gürdal.

KAYNAKLAR

1. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001;98(3):851-9.
2. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(26):9982-7.
3. Stern ME, Gao J, Schwab TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(8):2609-14.
4. Türkyılmaz K, Küçükali Türkyılmaz A, Kurt A, Kurt EE, Sevim MŞ, Oner V. Investigation of tear osmolarity in early rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Can J Ophthalmol* 2013;48(4):235-9.
5. Türkyılmaz K, Türkyılmaz AK, Kurt EE, Kurt A, Öner V. Dry eye in patients with fibromyalgia and its relevance to functional and emotional status. *Cornea* 2013;32(6):862-6.
6. Na KS, Mok JW, Kim JY, Joo CK. Proinflammatory gene polymorphisms are potentially associated with Korean non-Sjogren dry eye patients. *Mol Vis* 2011;17:2818-23.
7. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2283-92.
8. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972;287(25):1302.
9. Chvapil M, Peacock EE Jr, Carlson EC, Blau S, Steinbronn K, Morton D. Colchicine and wound healing. *J Surg Res* 1980;28(1):49-56.
10. Olsen EG, Davanger M. Influence of colchicine on the healing of corneal endothelium. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985;63(2):226-31.
11. Alster Y, Varssano D, Loewenstein A, Lazar M. Delay of corneal wound healing in patients treated with colchicine. *Ophthalmology* 1977;104(1):118-9.
12. Leibovitch I, Alster Y, Lazar M, Langevitz P, Livneh A, Loewenstein A. Corneal wound healing in a patient treated with colchicine for familial Mediterranean fever (FMF). *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(8):1021-2.
13. Biedner BZ, Rothkoff L, Friedman L, Geltman C. Colchicine suppression of corneal healing after strabismus surgery. *Br J Ophthalmol* 1977;61(7):496-7.
14. Leibovitch I, Alster Y, Scherrmann JM, Azmon B, Barequet IS, Livneh A, et al. Colchicine in tear fluid of treated patients with familial Mediterranean fever. *Cornea* 2003;22(3):191-3.
15. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615-21.
16. Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010;128(1):94-101.
17. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115(5):911-5.
18. The definition classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):75-92.
19. Danjo Y. Diagnostic usefulness and cutoff value of Schirmer's I test in the Japanese diagnostic criteria of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;35(12):761-6.
20. Toda I, Tsubota K. Practical double vital staining for ocular surface evaluation. *Cornea* 1993;12(4):366-7.
21. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221-32.
22. Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols JJ. Reliability of grading lissamine green conjunctival staining. *Cornea* 2006;25(6):695-700.
23. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82(1):10-4.
24. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25(12):2445-9.
25. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127(6):763-8.
26. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118(9):1264-8.
27. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hasin Y, Chajek-Shaul T. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(10):836-8.
28. Fonnesu C, Cerquaglia C, Gioviale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. Familial Mediterranean fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009;76(3):227-33.
29. Kosker M, Arslan N, Alp MY, Ozisler C, Acar M, Dogan AS, et al. Association between keratoconus and familial Mediterranean fever in Turkey. *Cornea* 2016;35(1):77-80.
30. Petrushkin H, Stanford M, Fortune F, Jawad AS. Clinical review: familial Mediterranean fever-an overview of pathogenesis, symptoms, ocular manifestations, and treatment. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24(4):422-30.
31. Karalezli A, Borazan M, Yilmaz S, Kiyici H, Akova YA. Conjunctival impression cytology and tear-film changes in patients with familial Mediterranean fever. *Acta Ophthalmol* 2009;87(1):39-43.
32. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(1):1-11.
33. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999;7(3):287-92.
34. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Derwichian M, Nédelec B, Reinert P, et al. MEFV-gene analysis in armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999;65(1):88-97.
35. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;10(5):1-6.
36. Cho P, Yap M. Schirmer test. I. A review. *Optom Vis Sci* 1993;70(2):152-6.