



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN GEBELERİN
GÖBEK KORDONU WHARTON JÖLESİ
MEZENKİMAL KÖK HÜCRE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Canan ÜNAL

HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Nuray BOSTANCIERİ

Aralık-2019

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN GEBELERİN
GÖBEK KORDONU WHARTON JÖLESİ
MEZENKİMAL KÖK HÜCRE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Canan ÜNAL

HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Nuray BOSTANCIERİ

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
TF.UT.18.36 proje numarası ile desteklenmiştir**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN GEBELERİN GÖBEK
KORDONU WHARTON JÖLESİ MEZENKİMAL KÖK HÜCRE
İLİŞKİSİ**

Dr. Canan ÜNAL

(04.12.2019)

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Dr. Öğr. Üyesi Nuray BOSTANCIERİ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ
2. Dr. Öğr. Üyesi Nuray BOSTANCIERİ
3. Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ERALP (Namık Kemal Üniversitesi)

I. ÖNSÖZ

Bilgi ve deneyimleri ile hem mesleki hem de sosyal açıdan yol gösterici olan, mutlu ve sorunsuz çalışabileceğimiz bir çalışma ortamı oluşturan çok kıymetli saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ'ye, beni bu çalışmaya yönlendirerek çalışmamın her aşamasında desteğini benden esirgemeyip hep yol gösterici olan, ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım kıymetli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Nuray BOSTANCIERİ'ne

Uzmanlık eğitimim boyunca yol gösterici olan sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet TÜRKER'e, tez çalışmalarımda yardımcı olan çok sevdiğim arkadaşlarım Uzm. Dr. Çiğdem KARACA, Arş. Gör. Dr. Selin KENAN, Arş. Gör. Dr. Dilşad ARISOY DEMİR'e,

Akım-sitometri çalışmalarında yardımcı olan Gaziantep Üniversitesi İleri Düzey Araştırma Laboratuvarı (İDEAL) çalışanlarına,

Tezimin istatistik değerlendirmesini yapan Dr. Öğr. Üyesi İlkay DOĞAN'a

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim sevgili annem, babam ve abime,

Canım kızım CANSU'ma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Canan ÜNAL

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
VIII. RESİM LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kök Hücre Tanımı ve Özellikleri	3
2.1.1. Kök Hücre Çeşitleri	4
2.2. Göbek Kordonu.....	7
2.2.1. Göbek Kordonu Anatomisi	7
2.2.2. Göbek Kordonu Histolojisi	8
2.2.3. Göbek Kordonu Embriyolojisi.....	10
2.3. Wharton Jölesi Mezenkimal Kök Hücreleri	11
2.4. FMF Tanım Tarihçe ve Prevalansı	13
2.4.1. Genetik.....	14
2.4.2. Genotip-Fenotip İlişkisi	15
2.4.3. FMF Ataklarının Ortak Özelliği	15
2.4.3.1. Ateş	16
2.4.3.2. Peritonit.....	16
2.4.3.3. Artrit ve Artralji	16
2.4.3.4. Plörezi ve Perikardit.....	17
2.4.3.5. Cilt Bulguları	18
2.4.3.6. Vaskülit.....	18

2.4.3.7. Miyalji.....	19
2.4.3.8. Amiloidoz	19
2.4.3.9. Diğer Organ Tutulumları	20
2.5. FMF ve Menstrüasyon	21
2.6. FMF ve Fertilite	21
2.7. FMF ve Gebelik	21
2.8. Laboratuvar Bulguları.....	22
2.9. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	22
2.10. Tedavi	26
2.11. Prognoz	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. İnsan Göbek Kordonu Eldesi ve Laboratuvara Transferi	29
3.1.1. Göbek Kordonu WJ-MKH İzolasyonu	30
3.1.2. WJ-MKH Sayılarının Belirlenmesi	32
3.1.3. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması	33
3.1.4. Kesitlerin Alınması ve Boyanmaları.....	34
3.1.5. Göbek Kordonu Dokusunun İmmünohistokimyasal İncelenmesi	37
3.1.6. Göbek Kordonu Çapları ve Damar Duvar Kalınlıklarının Ölçülmesi	38
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Demografik ve Klinik Veriler.....	39
4.2. Işık Mikroskobu Bulguları.....	40
4.3. İmmünohistokimya Bulguları	50
4.4. Akım-sitometri Bulguları.....	58
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR	68
8. EKLER	81

III. ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN GEBELERİN GÖBEK KORDONU WHARTON JÖLESİ MEZENKİMAL KÖK HÜCRE İLİŞKİSİ

Dr. Canan ÜNAL

Uzmanlık Tezi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı, Dr. Öğr. Üyesi Nuray BOSTANCIERİ,

Aralık 2019, 82 Sayfa

Ailesel Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever = FMF), tekrarlayan ateş ve seröz zarların iltihabıyla seyreder ve kalıtsal periyodik ateş sendromlarının en sık görülenidir. Otozomal resesif (OR) geçişlidir. Akdeniz çevresindeki ülkelerde daha sıktır. En önemli ve prognozu en çok etkileyen komplikasyonu amiloidozdur. Amiloidoz başta böbrekler olmak üzere kalp, bağırsaklar, testisler dahil birçok organda birikebilir. FMF'in gebelikteki seyri değişkendir. Bazı gebelerde remisyon, bazılarında ise FMF atak sıklığı ve şiddetinde artış görülür. Ayrıca gebelikte peritonit atakları erken uterus kasılmalarına ve abortusa neden olabilir. FMF tedavisinde kullanılan kolşisinin, anti-mitotik özelliklerinden dolayı gebelikte kullanımı tartışmalıdır. FMF, kolşisin ve amiloidoz gebeliği olumsuz etkileyebilmektedir.

Mezenkimal kök hücreler, doku rejenerasyonunda önemli potansiyele sahip hücrelerdir. Mezenkimal kök hücreler açısından zengin olan göbek kordonu bağ dokusu (Wharton Jölesi) kolay elde edilebilen bir dokudur.

Çalışmamızda FMF tanılı 7 gebe ile herhangi bir hastalığı bulunmayan (Kontrol) 7 gebenin doğum sonrası alınan göbek kordonları kullanıldı. Bu dokular; Hematoksilen-Eozin (H-E), Masson's Trikrom (TRI), Periodic Acid Schiff (PAS) ve Kongo Red boyaları uygulanarak ışık mikroskopik olarak değerlendirildi. Wharton jölesi kök hücreleri, enzimatik sindirim metodu ile izole edildi. Ardından mezenkimal kök hücrelerde (+) olan CD73, CD90, CD105; (-) olan CD45, CD34 belirteçleri kullanılarak akım-sitometri cihazında mezenkimal kök hücre sayıları tespit edildi. Aynı belirteçler kullanılarak mezenkimal kök hücreler immünohistokimyasal boyama ile görsel olarak da değerlendirildi.

Çalışmamızın sonunda FMF'li grupta göbek kordonu çapının ve göbek kordonundaki damar duvar kalınlıklarının, kontrol grubuna göre azalmış, damar lümen çaplarının ise artmış olduğu bulundu. FMF'li grup göbek kordonunda amiloidoz ve vaskülit bulgularına rastlanmadı. Wharton jölesi mezenkimal kök hücre sayı ve yüzdelerinde ise; FMF'li grupta anlamlı azalma tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: FMF, Gebelik, Göbek kordonu, Wharton jölesi, Mezenkimal kök hücreler

IV. ABSTRACT

THE CORRELATION BETWEEN UMBILICAL CORD OF PREGNANT WOMEN WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND WHARTON JÖLE MESENCHYMAL STEM CELLS

Dr. Canan ÜNAL

Thesis for specialization, Department of Histology and Embriology

Thesis Supervisor: Asis. Prof. Dr. Nuray BOSTANCIERİ,

December 2019, 82 pages

Familial Mediterranean Fever (FMF), occurs with repetitive fever and inflammation of serous membrane, and this is the most common disorder of genetic periodic fever syndromes. FMF is otosomal recessive (OR) transmitted. It is frequently seen among countries around the Mediterranean Sea. The complication, which is the most important and affect the prognoses the most, is amyloidosis. Amyloidosis can contaminate in various organs such as heart, intestine, testis and especially in kidneys. During pregnancy, the progress of FMF is changeable. While remission can be observed at some pregnant patients, frequent FMF attack and raise in its severity can be seen at some other patients. Furthermore, peritonitis attacks during pregnancy may cause early uterus contraction and abortus. The consumption of colchicine used at FMF treatment can be discussed due to anti-mitotik feature of colchicine. Pregnancy can be negatively affected by FMF, colchicine and amyloidosis.

Mesenchymal stem cells have essential potential for tissue regeneration. The umbilical cord connective tissue (Wharton's jelly), which is rich for mesenchymal stem cells, can be obtained easily.

In our study, umbilical cords obtained after the birth of 7 pregnant patients diagnosed with FMF and 7 pregnant patients (control group) with no patience are used. These tissues are assessed under light microscopic after the application of Hematoksilen-Eozin (H-E), Masson's Trikom (TRI), Periodic Acid Schiff (PAS) ve Kongo Red paints. The stem cells of Wharton's Jelly are isolated with enzymatic digestion method. Afterwards, the number of CD73, CD90, CD105 identifiers with (+) marks and the number of CD45, CD34 identifiers with (-) marks at mesenchymal stem cells are detected by a current cytometry device. By using the same identifiers, mesenchymal stem cells are visually evaluated by immunostaining. At the end of our study, it is found that the diameter and vein wall thickness of umbilical cords from the group diagnosed with FMF are decreased while the vein lumen diameters of the same group are increased in comparison with the control group. The evidence of vasculitis and amyloidosis are not observed at umbilical cords of the group diagnosed with FMF. When the number and percentage of mesenchymal stem cells at Wharton's jelly are concerned, a significant decrease is detected in the group diagnosed with FMF.

Keywords: FMF, pregnancy, umbilical cord, Wharton's jelly, mesenchymal stem cells.

V. KISALTMALAR

AA	: Sekonder Amiloidoz
Ab	: Antikor
Anti- TNF	: Anti Tümör Nekrozis Faktör
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
AFP	: Alfa- Fetoprotein
CD	: Farklanma Kümeleri
cm	: Santimetre
CRP	: C- Reaktif Protein
DAB	: Diaminobenzidine Tetrahidroklorid
dk	: Dakika
EKG	: Elektrokardiogram
EMG	: Elektromiyografi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
GAG	: Glikozaminoglikan
GK	: Göbek Kordonu
HA	: Hyalüronik Asit
H-E	: Hematoksilen- Eozin
hf	: Hafta
HLA	: Human Lökosit Antijen
HLA- DR	: Human Lökosit Antijen DR İzotipi

HSP	: Hanoch-Schönlein Purpurası
ICM	: İç Hücre Kütlesi
İPS	: İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler
L.Ç	: Lümen Çapı
MEFV	: Mediterranean Fever
MHC-II	: Major Histocompatibility Complex-II
MKH	: Mezenkimal Kök Hücreler
µl	: mikrolitre
OR	: Otozomal Resesif
PAN	: Polyarteritis Nodosa
PAS	: Periodic Acid Schiff
PAPP-A	: Pregnancy-Associated Plasma Protein A
PBS	: Tuzlu Fosfat Tamponu
TE	: Trofoektoderm
TRI	: Masson's Trikom
UC- MKH	: Umbilical Kord Mezenkimal Kök Hücreler
WJ- MKH	: Wharton Jölesi Mezenkimal Kök Hücreleri

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: MKH'lerin tanımlanmasında kullanılan belirteçler.....	12
Tablo 2: Tel-Hashomer Tanı Kriterleri.....	23
Tablo 3 : Livneh Tanı Kriterleri.....	23
Tablo 4: Çocukluk Çağı Tanı Kriterleri.....	24
Tablo 5: Semptom ve Bulgulara Göre Ayırıcı Tanı.....	25
Tablo 6: Ailesel Periyodik Ateş Sendromları	26
Tablo 7: Doku takibi cihazının protokolü.....	33
Tablo 8: Hematoksilen - Eosin (H-E) Boyama Protokolü	34
Tablo 9: Masson's Trikrom (TRI) Boya Solüsyonu.....	34
Tablo 10: Masson's Trikrom (TRI) Boyama Protokolü.....	35
Tablo 11: Periodic Acid Schiff (PAS) Boyama Protokolü	36
Tablo 12: Kongo Red Boyama Protokolü.....	36
Tablo 13: Demografik ve klinik verilerin gruplar arası karşılaştırılması	39
Tablo 14: FMF'li gebelerin klinik özellikleri	40
Tablo 15: FMF'li gebelerin obstetrik ve perinatal sonuçları	40
Tablo 16: GK çapı, Damar DK'ları ve damar çaplarının gruplar arası sayısal verileri .	42
Tablo 17: Damar LÇ'ları ve Damar DK / GK çapına oranlarının gruplar arası sayısal verileri.....	43
Tablo 18: CD90, CD44, CD73, CD105 antikorlarının gruplara göre sayı dağılımları..	60
Tablo 19: CD90, CD44, CD73, CD105 antikorlarının gruplara göre hücre yüzdeleri dağılımları.....	61

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 2009-2016 yılları arasında GK-MKH ile yapılan çalışmalar.....	13
Şekil 2: Damar duvar kalınlıklarının gruplar arası karşılaştırılması	41
Şekil 3: Damar DK / GK çapına oranlarının gruplar arası karşılaştırılması	42
Şekil 4: WJ-MKH'lerinin akım-sitometri değerlendirilmesi kontrol grubu	59
Şekil 5: WJ-MKH'lerinin akım-sitometri değerlendirilmesi FMF grubu	60
Şekil 6: CD90, CD44, CD105, CD73 ekspresyon değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasını gösteren grafik	61
Şekil 7: CD90, CD44, CD105, CD73 hücre yüzdelerinin gruplar arası karşılaştırılmasını gösteren grafik	62

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1: Kök hücre çeşitleri ve farklılaşabildikleri hücreler.....	5
Resim 2: Göbek kordonu ve plasenta	8
Resim 3: Göbek kordonu yapısı.....	9
Resim 4: Göbek kordonu gelişimi	11
Resim 5: Kolşisinin elde edildiği Colchium Autumnale (Güz Çiğdemi)	27
Resim 6: Göbek kordonunun plasentadan ayrılması.....	30
Resim 7: Plasentaya en yakın yerinden alınan göbek kordonu.....	31
Resim 8: Elde edilen Wharton jölesinin küçük parçalara ayrılması	31
Resim 9: WJ'nin enzimatik sindiriminden sonra hücre süzgecinden geçirilmesi	32
Resim 10: Akım-sitometri cihazı ve ölçümlerin yapıldığı bilgisayar sistemi.....	33
Resim 11: Kontrol grubu arter duvarı (H-E, 10X).....	43
Resim 12: Kontrol grubu ven duvarı (H-E, 10X)	44
Resim 13: Kontrol grubu WJ ve amnion zarı (H-E, 10X)	44
Resim 14: FMF grubu arter duvarı (H-E, 10X)	45
Resim 15: FMF grubu ven duvarı (H-E, 10X).....	45
Resim 16: FMF grubu WJ ve amnion zarı (H-E, 10X).....	46
Resim 17: Kontrol grubu arter, ven, amnion zarı (TRI, 4X)	46
Resim 18: FMF grubu arter duvarı (TRI, 4X)	47
Resim 19: FMF grubu ven duvarı, WJ ve amnion zarı (TRI,4X).....	47
Resim 20: Kontrol grubu arter duvarı, WJ ve amnion zarı (PAS, 4X)	48
Resim 21: Kontrol grubu ven duvarı (PAS, 4X).....	48
Resim 22: FMF grubu arter ve ven duvarı (PAS,4X)	49

Resim 23: FMF grubu arter duvarı (Kongo red, 4X)	49
Resim 24: FMF grubu WJ (Kongo red, 4X)	50
Resim 25: CD90 pozitif kontrol beyin dokusu (20X)	51
Resim 26: CD90 Kontrol grubu WJ (20X)	51
Resim 27: CD90 FMF grubu WJ (20X)	52
Resim 28: CD105 pozitif kontrol tonsil dokusu (20X)	52
Resim 29: CD105 Kontrol grubu WJ (20X)	53
Resim 30: CD105 FMF grubu WJ (20X)	53
Resim 31: CD73 pozitif kontrol dalak dokusu (20X)	54
Resim 32: CD73 Kontrol grubu WJ (20X)	54
Resim 33: CD73 FMF grubu WJ (20X)	55
Resim 34: CD34 pozitif kontrol beyin dokusu (20X)	55
Resim 35: CD34 Kontrol grubu WJ (20X)	56
Resim 36: CD34 FMF grubu WJ (20X)	56
Resim 37: CD45 pozitif kontrol dalak dokusu (20X)	57
Resim 38: CD45 Kontrol grubu WJ (20X)	57
Resim 39: CD45 FMF grubu WJ (20X)	58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kök hücreler, canlı vücudunun ihtiyacına göre bölünerek kendini yenileyen ve çeşitli dokulardaki hücelere farklılaşarak doku bütünlüğünün korunmasını sağlayan hücrelerdir. Bulundukları dokulara göre isimlendirilen kök hücrelerin özelleşmemiş hücreler olması, uzun süre bölünerek kendini yenilemesi, özelleşmiş hücelere farklılaşabilmesi onları diğer hücelerden ayıran özelliklerdir. Çeşitli hücelere farklılaşabilmeleriyle özellikle son 10 yılda doku rejenerasyonu için umut olmuşlardır. Kök hücrelerden üretilen dokular, ilaç geliştirme çalışmalarında test amaçlı da kullanılmaktadır [1-3].

İnsan göbek kordonu (GK), gebeliğin 5. haftasında gelişmeye başlayarak fetüs ile plasenta arasında yaşamsal bağlantıyı sağlayan bir organdır. Amniyotik epitelle kaplı olan bu organ, anne ile fetüs arasında kan akımında görevli damarlar ve mukoid bağ dokusu olan Wharton jölesinden (WJ) oluşur. Göbek kordonu damarları ile fetal kan akımı arasında problem olması durumunda fetüs ve yenidoğan sağlığı olumsuz etkilenir. WJ ise göbek kordonundaki 2 arter ve 1 venin etrafını sararak göbek kordonunu torsiyona ve bükülmelere karşı koruma sağlar [4,5]. WJ, zengin bir mezenkimal kök hücre kaynağıdır. Göbek kordonu mezenkimal kök hücreleri kolay elde edilebilir ve doku uygunluk kompleksi sınıf II antijeni (major histocompatibility complex=MHC-II) eksprese etmezler. Bu kök hücrelerden yapılan ksenograft transplantasyonlarda immünsüpresif kullanımı gerekmeden, nakilden 4 ay sonra bile doku reddi olmadığı gösterilmiştir. Bu yüzden transplantasyonlarda uygun kaynak olabilirler [6].

FMF, pyrin/marenostrin proteinini kodlayan Mediterranean Fever (MEFV) genindeki mutasyonların neden olduğu OR geçişli inflamatuvar bir hastalıktır. Akdeniz ve Orta Doğu' da daha yaygın görülen FMF; kısa süreli tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve serözit atakları ile karakterizedir [7]. Kolşisin, FMF tedavisinde altın standart ilaç olarak

kullanılmaktadır [8]. Hastalığın en önemli komplikasyonu ise sekonder amiloidozdur (AA). Türk ırkında amiloidoz gelişiminin homozigot M694V mutasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [9]. Vaskülitlerle de ilişkilendirilen FMF hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar ve ateroskleroz diğer risk faktörlerindendir [10].

Amiloidoz, fertilitiyi de etkileyen bir komplikasyondur. Hastaların %30'u defektif ovulasyon nedeniyle infertil olup, ovumlarının sperm penetrasyonuna engel olan amiloid tabaka ile kaplı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca gebe kalabilen hastalarda peritonit atakları erken uterus kasılmaları ile abortus ve preterm doğuma neden olmaktadır [11-13].

Çalışmamızda FMF' in anne ile fetüs arasında madde alışverişi sağlayan göbek kordonunda yaptığı değişimleri araştırmayı planladık. FMF tanısı almış gebeler ve herhangi bir hastalığı olmayan normal gebelerin miadında doğumları sonrasında alınan göbek kordon dokuları kullanılarak;

1. FMF tanılı gebelerin göbek kordon dokularının histomorfolojik yapısını inceleyerek olası amiloidoz varlığını araştırmak ve normal gebelerin göbek kordon dokuları ile karşılaştırmasını yapmak

2. Aynı grupların göbek kordonu dokusunda; immünreaktivite açısından CD73, CD90, CD105, CD34, CD45 antikorları kullanılarak immün boyamaları yapıp; Wharton jölesi mezenkimal kök hücrelerini (WJ-MKH) ışık mikroskopik olarak göstermek

3. GK dokusundan amniyon zarı, arter ve venleri ayırarak kalan WJ'ni enzimatik sindirimle ayırıp, buradaki MKH'lerinin; CD73, CD90, CD44, CD105 ve bunların (+) ve (-) kontrol karışım (CD34, CD45) antikorlarını kullanarak akım-sitometri cihazı ile sayıp, varsa sayısal farklarını göstermek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kök Hücre Tanımı ve Özellikleri

Kök hücreler, embriyoya ait endoderm, mezoderm ve ektoderm tabakalarından izole edilebilen, çoğalarak kendi kendilerini yenileyebilen, özelleşmemiş fakat özelleşmiş hücrelere kaynaklık edebilen hücrelerdir [14]. Farklılaşma (plastisite), kendi kendini yenileme (self-renewal) ve köklülük (stemness) kök hücreleri diğer hücrelerden ayıran üç temel özelliktir. Plastisite özellikleri ile hasarlanmış dokulardaki hücrelerin yeniden çoğalmasını ve dokunun eski fonksiyonunu tekrar kazanmasını sağlarlar. Kök hücre plastisite mekanizması iki farklı yolla açıklanır. Bir dokudaki kök hücrenin farklı bir dokunun hücrelerini oluşturabilmesi transdifferansiyasyon, sonuna kadar farklılaşmış bir hücrenin erken gelişim evresindeki düzeyine dönmesi ise dedifferansiyasyon olarak adlandırılır [15].

Kök hücrelerin diğer önemli özellikleri ise kendilerini yenileyebilmeleridir. Gerektiğinde farklı dokulardaki hücrelere öncülük etmek için farklılaşan kök hücreler simetrik ve asimetrik şekilde bölünürler. Simetrik hücre bölünmesinde yeni kök hücreler oluşturulur (kök hücre + kök hücre). Asimetrik bölünmede ise kök hücre havuzunu sabit tutmak için hem kendi yedeklerini oluştururlar hem de öncülük edeceği hücreye farklılaşırlar (kök hücre + öncü hücre) [16]. Kök hücrelerin asimetrisi, hücre dışı mikroçevre (niş) tarafından meydana getirilir. Kök hücre ile niş arasındaki sürekli etkileşim, dokuların spesifik anatomik bölgelerinde kök hücre trafiğini oluşturur. Bu süreçte sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri gibi çözünür maddeler, ortamın oksijen basıncı, pH, iyon dengesi, metabolitler gibi fiziksel ve kimyasal faktörler önemli rol oynar.

Köklülük terimi ise kök hücrelerin hücresel ve moleküler özelliklerini tanımlamak için kullanılır. Kök hücre türlerine özgü pozitif ve negatif farklı yüzey belirteçleri vardır. Bunlardan hücre yüzeyinde bulunan adezyon molekülleri CD

(Farklanma kümeleri= Cluster of differentiation) belirteçleri olarak tanımlanmış olup bu belirteçler hücre türüne özgün olarak bulunurlar.

2.1.1. Kök Hücre Çeşitleri

Kök hücreler farklılaşma (plastisite) potansiyellerine ve bulundukları yere göre iki ana grupta sınıflandırılırlar.

I- Farklılaşma potansiyeline göre:

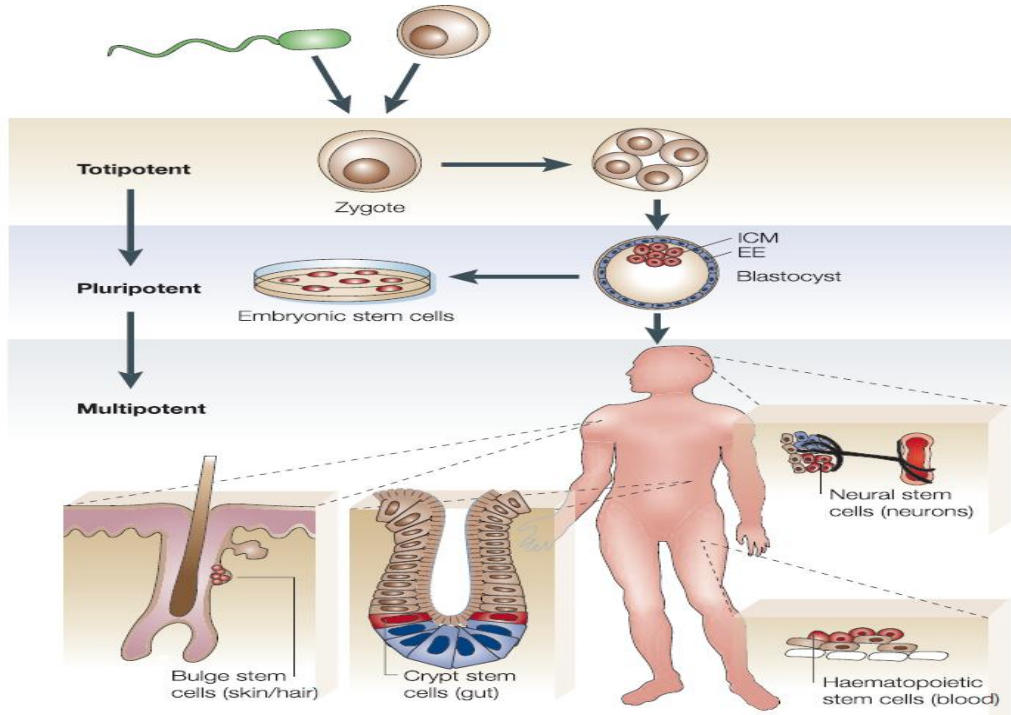
A. Totipotent kök hücreler: Fertilizasyon sırasında ovum ve spermin birleşmesi ile oluşan zigot, tüm hücrelere dönüşebilen totipotent bir hücredir. Totipotent kök hücreler bir organizmayı oluşturabilecek kadar güçlüdür ve hem ekstraembriyonik dokulara hem de üreme hücreleri dahil vücudun tüm dokularına farklılaşabilme potansiyeli taşırlar [17]. Fertilizasyonun 5. gününe kadar totipotent özellikte olan blastomerler, gelişimin ileri günlerinde pluripotent hücrelere dönüşürler.

B. Pluripotent Kök Hücreler: Embriyo gelişiminin blastokist evresinden itibaren fetüste bulunan ve her üç germ yaprağına dönüşebilme potansiyeli olan hücrelerdir. Embriyonik olmayan hücrelere farklılaşamazlar. Embriyoya ait tüm hücre tabakalarını, onlardan köken alacak doku ve organ sistemlerini oluşturabilirler. Yüksek telomeraz enzim etkinliklerinden dolayı kontrolsüz çoğalma ve tümör hücresine dönüşme riski taşırlar.

C. Multipotent Kök Hücreler: Embriyoner gelişimin 16. gününden itibaren trilaminer germ diskinin oluşmasıyla görülür ve bulunduğu organa özgü hücrelere farklılaşabilirler. Yani soy potansiyelleri pluripotent kök hücrelere kıyasla sınırlı sayıdadır [18].

D. Oligopotent Kök Hücreler: Hem fetüs hem de yetişkin organizmada bulunup yalnızca birkaç hücre tipine farklılaşma yeteneğine sahip kök hücrelerdir.

E. Unipotent (Prekürsör) Kök Hücreler: Yalnızca tek bir hücre tipine dönüşebilen kök hücrelerdir. Karaciğer ve beyin gibi organlarda, organın bütünlüğünü ve fonksiyonunu devam ettirebilmek için ölen hücrelerin yerini alırlar [19].



Resim 1: Kök hücre çeşitleri ve farklılaşabildikleri hücreler [18]

II- Bulundukları yere göre kök hücreler

A. Embriyonik kök hücreler: Blastokistin iç hücre kitlesindeki her bir hücre embriyonik kök hücredir. Tüm fetal dokulara, erişkin kök hücrelerine ve bunların progenitörlerine farklılaşabilen pluripotent hücrelerdir [19]. Pluripotent özellikleri, gereken hücrede uygun zaman ve miktarda gen ifadenmesini sağlayan transkripsiyon faktörleri tarafından sağlanır [20]. Blastokistin iç hücre kitlesinden elde edilerek uygun kültür ortamlarında farklılaştırılırlar. İlk kez 1981 yılında Evans ve Kaufman fare embriyosundan embriyonik kök hücre elde etmişlerdir [21]. Ardından 1998 yılında Thomas et al. laboratuvarında ilk kez insan embriyonik kök hücrelerini türetmiştir [22]. Günümüzde embriyonik kök hücrelerin bu farklılaşabilme özellikleri doku hasarında iyileşmeyi hızlandırmak veya sinir hücrelerinin geri dönüşümsüz hasarında, yerine konulamayan hücrelere farklılaştırılarak hasarı onarmak gibi birçok çalışmaya konu olmaktadır.

B. Embriyonik olmayan kök hücreler: Dokuya özgü olan kök hücrelerdir ve görevleri bulundukları dokuyu tamir ederek doku bütünlüğünü sağlamaktır.

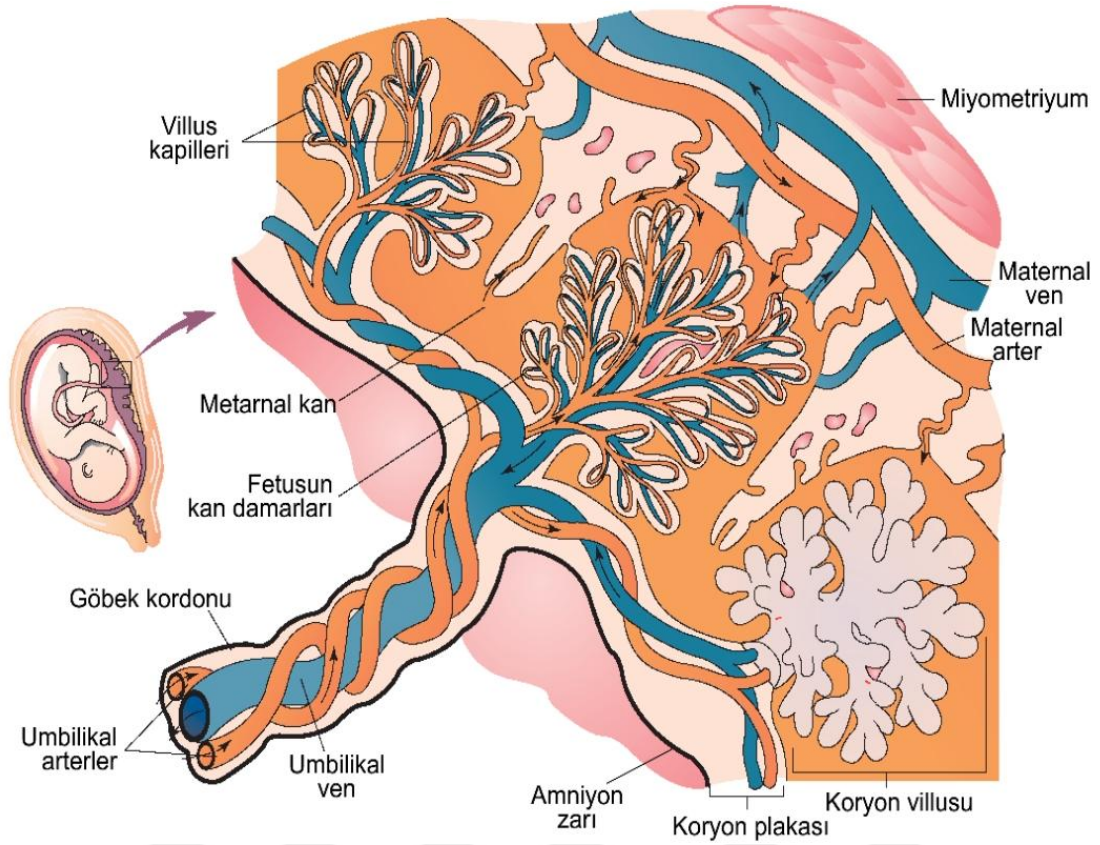
- a- Fetal kök hücreler: Gebeliğin 28. haftasından itibaren organ taslaklarında bulunan hücrelerdir. Fetüsten elde edilebilen bu hücreler embriyoner kök hücrelere göre daha geç dönemde elde edildiklerinden çoğalma potansiyelleri daha düşük yani multipotent hücrelerdir. Abort materyali olan fetüs veya çeşitli nedenlerle gebeliğin sonlandırıldığı fetüsler bu kök hücrelere kaynaklık ederler.
- b- Erişkin kök hücreler: En fazla kemik iliğinde olmak üzere karaciğer, kas, deri gibi erişkin dokularda, hasarlanan veya ölen hücrelerin yerine yenilerini oluşturmak için bulunan kök hücrelerdir. Çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılırlar [23]. Başlıca erişkin kök hücreler;
- Hematopoetik kök hücreler: Tüm matür kan hücrelerine farklılaşabilen ve hastalıkların tedavisinde yaygın kullanılan kök hücrelerdir. Çoğunluğu kemik iliğinden olmak üzere periferik kan, kordon kanı ve fetal karaciğerden elde edilirler.
 - Mezenkimal kök hücreler: Stromal hücreler olarak da tanımlanan bu hücreler bağ dokunun ana hücreleridir. Kemik iliği, WJ ve adipoz doku gibi çeşitli kaynaklardan invitro elde edilebilirler [19]. Yağ, kas, kemik, kıkırdak, tendon ve ligament gibi hücrelere farklılaşabilirler.
- c- Kadavra kök hücreleri: Organ bekleyen hastalara umut olan kadavralardan kök hücreler de elde edilmektedir. Mezenkimal kök hücrelerin diğer hücrelere kıyasla daha düşük miktardaki oksijenli ortamda bir süre daha yaşayabilmeleri kadavra kök hücreleri eldesini mümkün kılmaktadır.
- d- İndüklenmiş pluripotent kök hücreler (İPS): Organizmadaki somatik hücrelerin transkripsiyon faktörleri tarafından yeniden programlanması ile elde edilen hücrelerdir. İPS eldesinde hücresel kaynak olarak cilt fibroblast hücreleri, eritrosit ve trombosit dışındaki periferik kan hücreleri (granülositler, monosit, B ve T lenfositler, progenitör hücreler) kullanılır [24].

2.2. Göbek Kordonu

2.2.1. Göbek Kordonu Anatomisi

Göbek kordonu (GK); anne ile fetüs arasında bağlantıyı sağlayan, bağ dokusu ve damarsal yapılardan oluşan, gebeliğin ilk trimesterinden itibaren ultrasonda da görülebilen bir organdır. Termde ortalama 40 gr ağırlığında, 50-60 cm uzunluğunda, 1-2 cm çapında ve fetüsten plasental insersiyon yerine kadar 10-12 sarmalı tamamlayan yapıdadır. Kordon yapısında bulunan 2 adet umbilikal arter hipogastrik arterlerden köken alır ve deoksijene kanı fetüsten plasentaya taşırlar. Orta hatta seyreden 1 adet umbilikal ven ise umblikustan portal venin sol dalına, oradan da duktus venozus aracılığıyla oksijenize kanı plasentadan fetüse iletirler [25].

Kordon içindeki embriyonik müköz bağ dokusu olan WJ, çift yönlü maternal-fetal sirkülasyonu sağlayan damarsal yapıları destekler, onların bükülme ve torsiyona uğramalarına engel olur [26]. Ayrıca metabolik olarak aktif bir dokudur ve damarlar arasında sıvı alışverişinde rol oynar [27,28]. Büyüme faktörleri gibi bileşikler (IGF-I, EGF, FGF, TGF- β vb.) depolar [29]. WJ'nin miktarı üçüncü trimestere doğru oransal olarak artar ve bu artış amniyon sıvısı ile kordon kanı arasındaki sıvı alışverişinin düzenlenmesinde fonksiyonel olarak olgunluk kazanmasını sağlar. Fakat gebeliğin erken dönemlerinde ki umbilical kord büyümesi, WJ'nden değil damarların progresif genişlemesinden kaynaklanır [30].



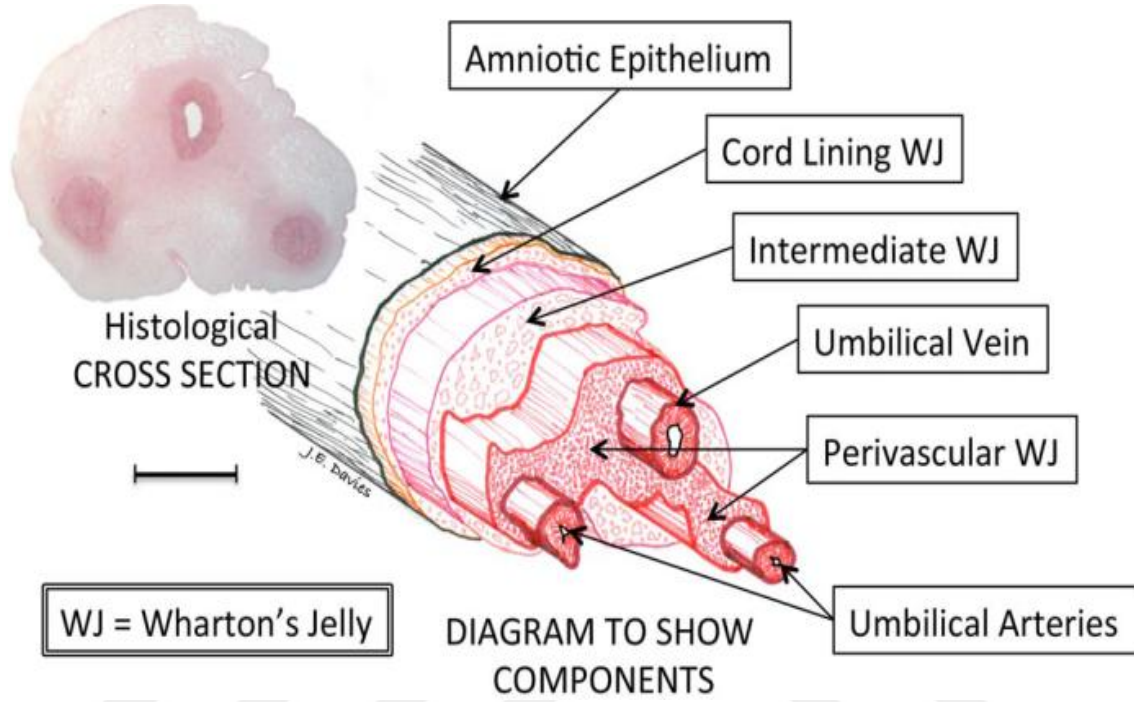
Resim 2: Göbek kordonu ve plasenta

2.2.2. Göbek Kordonu Histolojisi

Göbek kordonu gebeliğin erken dönemlerinde tek katlı, geç dönemlerinde ise çok katlı kübik-yassı epitelden oluşan amniyon zarı ile kaplıdır [31]. Epitel altında intervasküler (Wharton jölesi), perivasküler ve subamniyotik stroma yer alır (Resim 2) [32].

Subamniyotik stromanın altında yer alan içi sıvı dolu cepler (yarıklar) kordon gerildiği zaman damarlara yastıkçık görevi yaparlar. Stroma; kolajen lifler, az miktarda stromal hücre ve zengin hücreler arası sıvıdan oluşur. İntervasküler ve subamniyotik stroma ile damar duvarında tip I, III, VI kolajen; GK epitelinin bazal membranında ve subamniyotik stroma eksternal laminasında tip IV kolajen; GK epitelinin bazal membranında tip VII kolajen bulunur [33]. Stromal hücrelerin sitoplazmalarında iyi gelişmiş endoplazmik retikulum ve golgi kompleksi, çok sayıda mitokondri bulunması

aktif protein sentezi ve salgılama yeteneğinde olduklarını gösterir. Kasılma kabiliyetleri olan bu hücreler kolajen ve matriks bileşenlerini de sentezlerler [34]



Resim 3: Göbek kordonu yapısı [35]

Göbek kordonunda lenfatik ve kapiller damarlar bulunmaz. İntervasküler stroma, GK damarlarının adventisyası gibi işlev gören WJ bölümüdür. WJ ağırlıklı olarak glikozaminoglikanlardan (GAG), tip I ve tip III kolajen liflerden ve miyofibroblast benzeri stromal hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin sitoplazmalarında aktin, miyozin, vimentin ve desmin gibi filamanlar olduğu gösterilmiştir [26,36]. Hücreler arası maddenin temel elemanı olan GAG'ların %70'ini hyalüronik asit (HA) oluşturur ve bu sayede göbek kordonu, insanda en yoğun HA içeren doku özelliği taşır. Bunun sayesinde yüksek miktarda su tutabilir. Kordon yapısında bulunan sülfatlı GAG'lar ise proteinlere bağlanarak proteoglikanları meydana getirirler.

Ayrıca WJ, zengin bir mezenkimal kök hücre kaynağıdır. Bu kök hücreler stromada ve damarların subendotelyal bölgesine dağılmış halde bulunurlar [26]. Göbek kordonunda bulunan damarlar endotel ile döşeli, internal elastik laminalarında ara ara düz kas hücreleri bulunan anne ile fetüs arasında madde alışverişini sağlayan yapılardır.

Eksternal elastik lamina, adventisya ve vaza vazorumları bulunmaz. Son trimesterde umblikal arter, umblikal venden daha küçük boyutta, her ikisinin lümeni düzensiz ve endotel hücreleri daha az belirgindir [37].

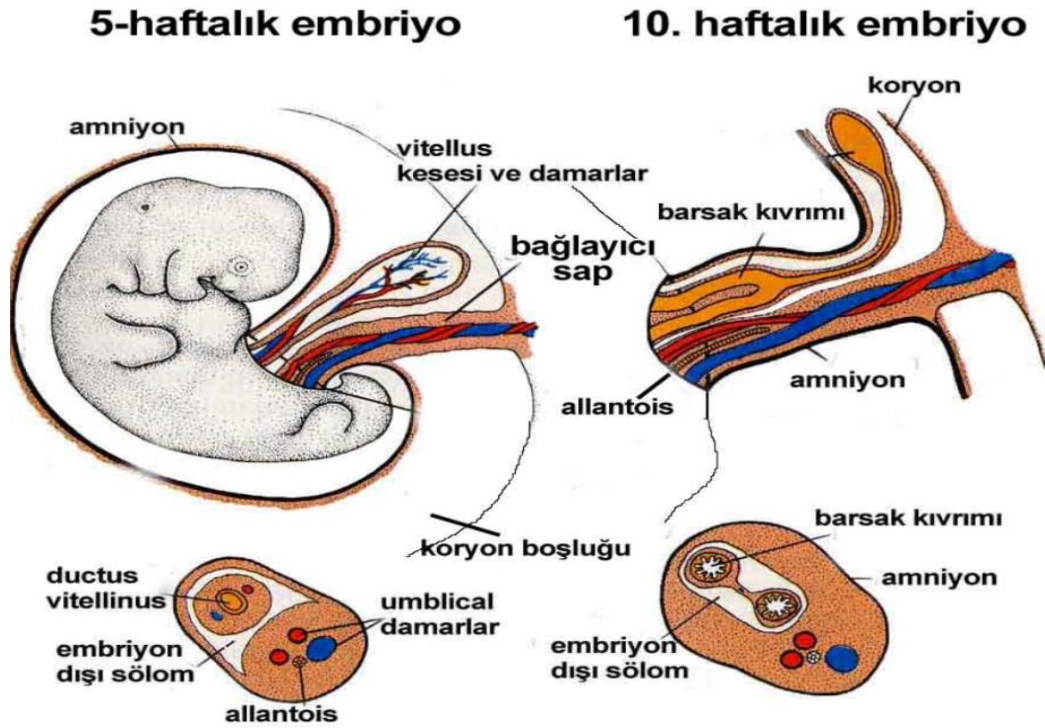
2.2.3. Göbek Kordonu Embriyolojisi

Sperm ve ovumun tuba uterinanın ampuller bölgesinde fertilize olmasıyla gelişen zigot, mitotik bölünmelerle blastomer, morula ve blastosist aşamalarından geçerek fertilizasyonun 5-6. günlerinde uterusu ulaşarak endometriyuma implante olmaya başlar. İmplantasyon öncesinde yani fertilizasyonun 4. gününde morula merkezinde hücreler arası boşluk oluşur ve uterin kavitedeki besleyici sıvı zona pellusidayı geçerek bu boşluğu doldurur. Sıvı doluşuyla birlikte hücreler iki gruba ayrılırlar. Blastosistin eksternal hücreleri (trofoektoderm- TE) epidermal morfoloji göstererek tüm embriyoyu sararken, bu hücrelerin bazalinde yerleşen internal hücreler (iç hücre kitlesi- ICM) tek bir hücre kitlesi şeklinde bir aradadır [38].

TE, embriyoner gelişim döneminde epitel özelliğindeki ilk hücre türüdür ve erken blastosist döneminde pluripotent iç hücre kitlesinden ayrılırlar. Ayrıca implantasyona aracılık eden trofoblastların öncül hücreleridirler [39]. Trofoblastların endometriuma implantasyonunun tamamlanmasıyla, embriyonik disk trofoblastlardan uzaklaşır ve trofoblast duvarındaki ekstra embriyonik mezodermden ileride GK'na dönüşecek olan bağlantı sapı gelişmeye başlar. Trofoblast hücreleri farklılanırken ICM ise embriyo gelişimine öncülük eder ve bilaminer germ diskini oluşturur. Primer yolk kesesine komşu kübik hücreler hipoblast, diskin implantasyon bölgesine bakan prizmatik hücreler ise epiblast hücreleridir. Epiblast hücreleri çoğalırken amniyon boşluğu şekillenir ve bu boşluğu çevreleyen hücelere amniyoblast denir. Hipoblast hücrelerinin bir kısmı da prekordal plağı oluşturur. Prekordal plak embriyonun kranial bölgesi, bağlantı sapı ise kaudal bölgesidir.

Gelişimin 3. haftasında vitellus kesesi kaudal duvarından bağlantı sapı içine doğru alloenterik divertikül yani allantois kesesini oluşturur. Umbilical damarlardan arteria umblikalisler allontoisten gelişirler. Fertilizasyonun 21. gününden itibaren bağlantı sapı, vitellus kesesi ve ekstra embriyonik mezodermden damar gelişmesi başlar. Embriyo, 3 germ yaprağının oluşmasından sonra medial- kaudal yönde uzar ve enine

kıvrılma ile beraber bağlantı sapı embriyo ventraline geçer. Embriyoner gelişimin 5. haftasında bağlantı sapının içinde allantois ve iki arter, bir venden oluşan umblikal damarlar bulunur. 10. haftada gastrointestinal sistem gelişir ve bu dönemde bağırsakların bir kısmı karın boşluğuna sığmadığından bağlantı sapına doğru itilerek karın boşluğu dışına çıkarlar. Bu duruma fizyolojik göbek hernisi denir. Barsak kıvrımları 3. ayın sonuna doğru tekrar karın boşluğuna döner ve GK içinde yer alan sölom boşluğu kapanır. Allantois, vitellin kanal ve bu kanalın damarları da kapandıktan sonra GK içinde mezenkimal bağ dokusu olan WJ ile umblikal damarlar kalır. Embriyonik gelişim ilerledikçe GK’ndaki boyca uzama ve çaptaki genişleme WJ hacim artışı ile orantılı seyrederek ilerler [35,40].



Resim 4: Göbek kordonu gelişimi

2.3. Wharton Jölesi Mezenkimal Kök Hücreleri

Mezenkimal kök hücreler (MKH), rejeneratif tıpta ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılan; mikroçevrenin sağlandığı in vitro koşullarda adipojenik, kondrojenik, osteojenik vb. farklılaşma potansiyeli olan hücrelerdir. Özellikle göbek

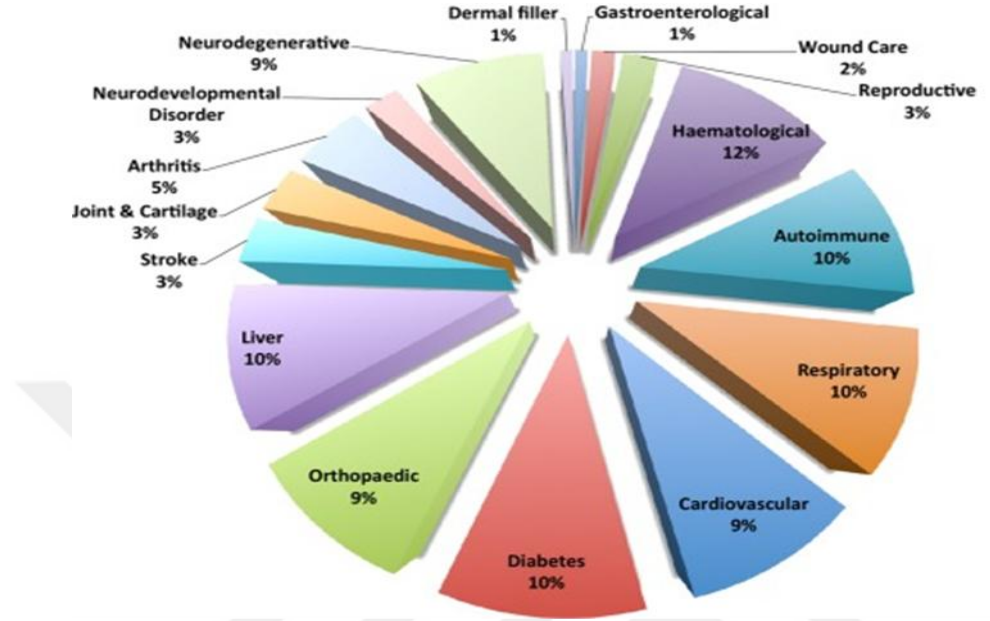
kordonu mezenkimal kök hücreleri (GK-MKH) kolay ulaşılabilen ve etik kaygı olmadan in vitro ortamda rahatça kullanılabilen, hastalıkların altta yatan nedenlerini ortadan kaldırarak doku hasarını tedavi etmede umut vadeden hücrelerdir. Klinik uygulamalarda tercih edilmesinin önemli bir nedeni de kemik iliği kök hücrelerine göre HLA-II (human lökosit antijen-II) ve MHC-I (major histocompatibility complex-I) moleküllerini daha az bulundurması, bu sayede doku reddine yol açmaması, hipoimmunojenik olmalarıdır [41,42]. Wharton jölesi mezenkimal kök hücreleri (WJ-MKH) özellikle perivasküler bölgede yoğunlaşmıştır [35]. Bu hücreleri tanımlamak için özel yüzey belirteçleri bulunmayıp MKH belirteçleri ile tanınırlar. MKH'ler in vitro ortamda farklılaşabilme özelliklerinin yanında, plastik yüzeylere yapışabilir ve spesifik yüzey antijenleri eksprese ederler. MKH populasyonunun $\geq 95\%$ 'i akım-sitometride CD105, CD73, CD90 eksprese ederken; CD45 ve CD34 gibi hematopoetik yüzey belirteçlerini, monosit ve makrofajlarda belirgin olan CD14, CD11b ile B hücre belirteci olan CD79 α ve CD19, lökosit antijeni olan HLA-DR ekspresyonları yoktur [43]. MKH tanımlanmasında kullanılan pozitif ve negatif belirteçler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: MKH'lerin tanımlanmasında kullanılan belirteçler

Pozitif Belirteçler	CD9, CD10, CD13, CD29, CD44, CD51, CD54, CD58, CD71, CD73, CD90, CD102, CD104, CD105, CD106, CD119, CD126, CD127, CD146, CD164
Negatif Belirteçler	CD4, CD11a, CD11b, CD14, CD15, CD18, CD25, CD31, CD45, CD50, CD144

GK-MKH'leri, embriyo ve yetişkin kök hücrelerinin özelliklerini gösterirken, teratom geliştirmemesi embriyo kök hücrelerine üstünlük sağlar. Ayrıca salgıladıkları sitokin ve kemokinlerle immün yanıtı düzenler, apoptozu önler ve tümöral kitleleri küçültürler [26]. Bu özellikleri birçok hastalığın tedavisinde umut olmaktadır (Şekil 1). GK-MKH'lerinin kanserli dokuları küçültmesinin muhtemel iki mekanizması vardır. Birincisi bu kök hücrelerin kanser hücrelerinin ölümünü sağlayan ve hücre döngüsünü durduran salgı proteinleri üretirler. İkinci olası mekanizma ise, ölü tümör hücreleri de dahil kanser hücrelerine karşı yüksek immün reaksiyon geliştirirler [44]. GK-MKH

postnatal elde edilip uygun koşullarda çoğaltılabilen, donör riski olmadan saklanabilen, vücudun diğer doku ve organlarına olumsuz etki yapmayan güvenli hücrelerdir [45].



Şekil 1: 2009-2016 yılları arasında GK-MKH ile yapılan çalışmalar [35]

2.4. FMF Tanım Tarihçe ve Prevalansı

Ailesel Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever = FMF) tekrarlayan ateş ve poliserözit ataklarıyla seyrederek zamanla amiloidoz gelişimine neden olan non-infeksiyöz enflamatuvar bir hastalıktır [46,47]. Çocuk yaşlarda başlayıp hastaların üreme sistemini dahi tutarak multisistemik etkiler bırakır [11]. Pyrin/marenostrin proteinini kodlayan MEiterranean FeVer (MEFV) genindeki mutasyonla ilişkilendirilen FMF, OR geçişlidir [48]. Hastalığın tedavisinde kullanılan kolşisin atak sıklığı ve şiddetinde azalma sağlar [46].

Heberden'in 1802 yılında hastalıkları anlattığı 500 sayfalık kitabında romatizmal nitelikli, karın bölgesi ve göğüs kafesinde hissedilen uzun süreli ağrıların olduğunu kaleme almıştır [49]. Hastalığı T.C. Janeway ve M. O. Mosenthal ilk kez 1908 yılında olgu sunumu şeklinde tarif etmişlerdir. Araştırmacıların tekrarlayan ateş, epigastrik ya da abdominal rahatsızlık ve lökositozu olan hastaları 16 yaşında Yahudi bir kız hastadır [50]. Dünya literatüründe ki ilk hastadan sonra ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden

klirik durum için 1945 yılında Siegal ‘Benign Paroksizmal Peritonitis’ tanımlaması yaparken, 1951 yılında Reimann ‘Periyodik Hastalık’ ismini kullanmıştır [51,52].

FMF, Akdeniz havzasının hastalığıdır. MEFV mutasyonu sıklığı Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler’den oluşan 4 nüfus arasında daha sık olmak üzere tüm dünyada görülür. Dünyada en yüksek prevalansın (1/400-1000) Türklerde olduğu bilinmektedir. İkinci yüksek prevalans İsrail’de non-Askenazi (Sefhardik) Yahudilerine (1/1000 den fazla) aittir. Ermeniler’de ise FMF sıklığı 1/500 olarak belirtilmiştir [53]. FMF sıklığına rastlanan diğer Akdeniz kökenli populasyonlar İtalya, İspanya, Portekiz, Fransa ve Yunanistan’dır [54]. İtalya’da E148Q (%18); İspanyol hastalarda M694V (%32) ve E148Q (%14) en yaygın görülen mutasyonlardır. Rumlar, Araplar ve İtalyanlar’da MEFV mutasyon dağılımı benzerdir [55]. Türk hastalarda en sık görülen mutasyonlar M694V, M680I, V726A olup az sayıda hastadan oluşan mutasyon analizi araştırmasına göre E148Q, M694I, R761H, K695R, E148V ve P369S saptanan diğer mutasyonlardır [56]. Türkiye’de %20 oranında taşıyıcılık tespit edilmiştir ve en sık görülen taşıyıcı mutasyon E148Q olup bunu M680I, M694V, V726A mutasyonları izler [57].

2.4.1. Genetik

Hastalıktan sorumlu olan MEFV geni kromozom 16p13.3’te lokalize, Pyrin (marenostrin) proteinini kodlayan ve 10 ekzondan oluşan bir gendir. Pyrin proteini 781 aminoasitten oluşur ve immün sistemde önemli bir role sahiptir [58]. MEFV geninin mutasyona uğramasıyla pyrin proteinindeki anormallik yetersiz veya uzamış inflamatuvar yanıtı neden olur. İnflamazom kompleksinde de rolü olan pyrinin mutasyona uğramasıyla IL-1 sürekli ve artan miktarda üretilir. Artan IL-1, inflamasyon gelişimi ve hastaların klinik semptomlarının oluşumuna neden olur [59]. Mutasyonlar en sık exon 10 (M694V, M680I, M694I, V726A), ikinci sıklıkta exon 2’de (E148Q) meydana gelir. Nokta mutasyon, tek nükleotid değişimli mutasyon ve yanlış anlamlı (missense) mutasyon vb. çeşitlilik, hastaların kliniğinde ve atak şiddetinde değişikliğe, genotip-fenotip ilişkisi kurulmasına neden olmaktadır [60].

2.4.2. Genotip-Fenotip İlişkisi

Genetik mutasyon çeşitliliği, hastalığın çok farklı kliniklerde görülmesine neden olmuştur. Örneğin M694V mutasyonu olan hastalarda ateş, karın ağrısı, artrit ve amilodoz gelişme riski yüksekken, E148Q ve V726A mutasyonları amilodoz için daha az risk taşır [61,62]. Erizipel benzeri eritem M694V-R202Q birleşik heterozigot mutasyonu olan hastalarda en önemli semptomdur [62]. pGlu 148Gln mutasyonuna sahip hastalar ise asemptomatiktir [63].

Hastalığı iki ayrı fenotipte değerlendirmek mümkündür:

Fenotip 1 (Tipik FMF Atağı): M694V, M680I, M694I homozigot mutasyonuna sahip hastalarda görülen ataklar 12-72 saat sürer ve iki atak arası süre haftalar veya aylar kadar uzun olabilir. 38-40°C olan rekürren ateşe antibiyotikler etki etmezken, antipiretik veya steroidler cevap verir [64]. Yaygın peritonit, unilateral plevrit, perikardit, alt ekstremitelerde monoartrit, miyalji, erizipel benzeri eritem ve nadiren orşit tipik FMF atağında görülen semptom ve bulgulardır [65]. Ayrıca hastalarda rekürren aseptik menenjit de gelişebilir [66].

Fenotip 2 (Atipik FMF Atağı): Aile öyküsü pozitif olup, FMF kliniği görülmeden AA tipi sekonder amilodoz gelişen hastalar atipik fenotipe örneklerdir [46]. Bazı hastalarda semptom olmadan amilodoz gelişirken, bazı hastalarda ise FMF tanısının gecikmesine neden olan kronik aseptik menenjit gelişmektedir [66]. 2010' da yapılan bir çalışmada, P369S/R408S mutasyonları olan hastaların atipik kliniği olduğu ve kolşisin tedavisine cevap vermedikleri saptanmıştır [67]. Böyle hastalarda IL-1 reseptör antagonistleri ve TNF- α vb. ajanlar yararlı olmaktadır [68].

2.4.3. FMF Ataklarının Ortak Özelliği

FMF'te atak süresi değişken olmakla birlikte ortalama 3 gündür. Hastalık yenidoğan döneminde klinik bulgu vermeyip ilk atakla 20 yaşından önce karşılaşılır [69]. Atakların başlamasına neden olan faktörler net ortaya konmamıştır ama soğuk, enfeksiyonlar, menstrüasyon, emosyonel ve fiziksel stres tetikleyici olabilmektedir. Bazı hastalar baş dönmesi, tat duyusunda değişiklik gibi duyuşal ve fiziksel şikayetlerin olduğu prodromal bir dönem tarif ederler. Ataklar 39°C'yi bulan yüksek ateşle seyreder

[70]. Klinik belirtiler polimorfonükleer lökosit birikimi olan yerlerde gözlenir [71]. Yüksek ateşe en sık karın ağrısı ve eklem tutulumu eşlik eder. Sık görülen diğer klinik bulgular baş, göğüs ve kas ağrıları, eklemlerde şişme ve hareket kısıtlılığı, ciltte erizipel benzeri döküntüdür. Hastalar ataklar arasında tamamen sağlıklı görünürler. Gebelik döneminde atakların şiddeti ve sıklığında azalma ya da remisyon görülebilir [69,72].

2.4.3.1. Ateş

FMF’te en sık görülen semptom ateştir. Titremenin de eşlik ettiği yüksek ateş (max 41°C) atak süresince devam eder [73,74]. Ateş yüksekliği hastalar arasında veya aynı hastanın farklı atak dönemlerinde değişiklik gösterir. Yüksek ateş konvülsiyonlara bile neden olurken, bazı hastalar FMF ataklarını subfebril ateşle atlattırılar. Kolşisin kullanan hastaların abortif ataklarında ateş izlenmeyebilir [75].

2.4.3.2. Peritonit

Ateşten sonra 2. sıklıkta görülen semptom karın ağrısıdır ve FMF hastalarının %95’ inde gözlenir. Karın ağrısı lokalize başlayıp kısa sürede generalize olabilir. Bulantı, kusma, gaz sancıları, konstipasyon ve %10-20 hasta diyareden yakınır [76]. Hastalar ataklı dönemde ağrıyı azaltmak için kendini fleksiyon pozisyonuna alarak hareketsiz kalmak isterler. Hastaların kliniği ve muayene bulguları (rebound, tahta karın rijiditesi, distansiyon, paristaltizmde azalma, batın grafisinde hava sıvı seviyesi) akut karın tablosudur. Apandisit, kolesistit, pankreatit, pelvik enflamatuvar hastalık ve renal koliği düşündüren bulgular hastaların yanlış tanı almalarına neden olur [75]. FMF tanısını henüz alamayan hastaların 1-3 gün sürüp operasyona gerek olmadan iyileşebilen karın ağrısı ataklarında, akut karın düşünülerek elektif laparotomi, laparoskopi ve appendektomi yapılmaktadır [63,46].

2.4.3.3. Artrit ve Artralji

Eklem atakları ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen üçüncü semptomdur. Eklem tutulumu %70 hastada artrit, %30 hastada ise artralji şeklindedir [77]. Artrit ataklarından Türkler, Araplar, Ermeniler ve Japonlardan daha çok askenazi

olmayan Yahudiler etkilenir [78]. Uzun yürüyüşler, ağır egzersiz ve küçük travmalar eklem ataklarını tetikleyebilir. Eklem atakları tutulumun süresine, tutulan eklem sayısına ve lokalizasyonuna göre üç farklı şekilde görülür [47,75,79]:

1. Asimetrik tutulumlu non-destrüktif artrit (%75) akut başlangıçlıdır. 38-40°C ateş, eklemde şiddetli ağrı ve hareket kısıtlılığı vardır. Kalça, diz ve ayak bilekleri tutulur. Akut eklem atağında tam rezolusyon 2-3 günde olurken bazı hastalarda bir haftayı veya bir ayı bulur.
2. Kronik destrüktif artrit (%2-5) eklemler uzun süre şiş ve ağrılıdır. Ağrı birkaç hafta, ay bazen de bir yılı aşkın sürede kendiliğinden geçer. Kalça ve diz eklemleri daha çok etkilenir. Nadiren sakroileit eşlik eder (%0.4). Sakroileit nadir olsa da FMF ile birlikteliğine özellikle çocuk yaş grubunda rastlanır. 650 FMF hastası ile yapılan bir çalışmada atak geçirenlerin %27'sinde HLAB27 pozitifliği de tespit edilmiştir.
3. Gezici poliartrit tipindeki FMF ataklarında ise eklem tutulumu ve hastaların yaş grupları akut romatizmal ateşe benzerliğinden FMF hastalarının yanlış tanı almasına neden olur.

Düşük dereceli ateşin eşlik ettiği üst ekstremit eklemlerinin tutulumu ise inkomplet eklem atakları olarak isimlendirilir. İnkomplet atakların süresi değişkendir.

2.4.3.4. Plörezi ve Perikardit

FMF ataklarındaki göğüs ağrısı, plevra veya perikard inflamasyonuna bağlıdır. Göğüs ağrısı olan hastaların %30-50'sinde plevra tutulmuştur. Plörezide inflamasyon tek taraflıdır, ağrı aniden başlayıp nefes alıp verdikçe kötüleşir ve hastanın yüzeyel solumasına neden olur. Akciğer grafisinde plevral effüzyona bağlı kostofrenik açıda obliterasyon görülebilir [64,80]. Göğüs ağrısının diğer nedeni ise perikard tutulumudur ve %0.5 hastada bildirilmiştir. Perikardial kaynaklı göğüs ağrısı perikardit, plevral efüzyon veya tamponad gelişimine bağlıdır. Muayenede perikardial sürtünme sesi, EKG' de (elektrokardiogram) geçici ST-T değişiklikleri izlenir. Ataklar akut başlayarak yaklaşık 4 gün sürer ve çoğunlukla sekel bırakmadan spontan iyileşir. Fakat tamponatta

acil perikardiyosentez, konstrüktif perikarditte ise perikardiotomi müdahalesi gereklidir [56,81].

2.4.3.5. Cilt Bulguları

FMF için patognomik cilt lezyonu erizipel benzeri eritemdir. Prevalansı çocuk hastalarda %15-20 iken erişkin yaş grubunda %3-48 olarak gösterilmiştir [82]. Lezyon en sık alt ekstremitelerde bacak ön yüzünde, ayak sırtında ve ayak bileğinde meydana gelir. Pembe-mor renginde, ciltten kabarık, gergin, eritem ve ödemli görünümde lokal ısı artışı da mevcuttur. Tüm bu bulgular 2-3 gün içinde spontan düzelir. Eritematöz lezyonun histolojik incelemesinde epidermiste değişiklik olmadan papiller dermiste ödem, lenfositik infiltrasyon ve kan damarlarında dilatasyon vardır [83]. Ürtiker, non-spesifik purpura, anjionörotik ödem, subkutan nodül, Reynoud fenomeni ve kutanöz vaskülit FMF'li hastalarda gözlenen diğer cilt lezyonlarıdır [84].

2.4.3.6. Vaskülit

Vaskülitler, kan damarlarının inflamasyonu ile karakterize bir grup hastalıktır. Henoch-Schönlein Purpurası (HSP), Polyarteritis Nodosa (PAN) ve Behçet Hastalığı FMF'li hastalarda, genel popülasyona göre daha sık izlenir. HSP çocuk yaştaki hastalarda en sık görülen vaskülitir. Palpabl purpura, glomerulonefrit ve gastrointestinal kanama klinik bulgulardan bazılarıdır [46]. Tipik döküntü, şiddetli karın ağrısı, nefrotik proteinüri ve renal biyopside immünglobulin depositlerinin gösterilmesi ile tanı konur [85].

PAN orta çaplı arterlerin tutulumu ile karakterize nekrotizan bir vaskülitir. FMF'li hastalarda PAN tanısı 20-30 yaşlarda konurken, idiopatik seyir söz konusu olduğunda tanı dördüncü veya beşinci dekata kadar gecikebilir. Karın ağrısı ve merkezi sinir sistemi tutulumu daha sık görülürken kilo kaybı, artralji, periferik nöropati ve kardiak tutulum daha nadirdir [86].

Behçet Hastalığı, ilk kez 1937 yılında Türk hekim Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanan vaskülit ile birlikte birçok organ ve sistemi etkileyen kronik bir hastalıktır. Özellikle büyük çaplı damarlar ile kalp damarlarının tutulumu hayati risk

taşıır. FMF- Behçet Hastalığı birlikte görüldüğüne dair yayınlar vardır ama aralarındaki ilişki net olarak açıklanmamıştır [11].

FMF’li hastalarda görülen diğer vaskülitik tablo ise Uzamış Febril Miyalji Sendromu’dur (UFMS). Bu sendrom ilk kez 1994 yılında Langevitz tarafından tanımlanmıştır [87]. Elektromiyografi (EMG), kas enzimleri ve kas biyopsisi normaldir. Hipergamaglobulinemi önemli laboratuvar bulgusudur. ESR (eritrosit sedimentasyon hızı) değerleri yüksektir ve kortikosteroidlere yanıt verir [88]. Periton irritasyonu olmadan gelişen karın ağrısı, uzun süreli yüksek ateş (38.5°C’ye çıkabilen) ve ciddi kuvvet kaybı vardır. Ayırıcı tanıda kolşisin toksisitesinde görülen miyopati mutlaka düşünölmelidir.

2.4.3.7. Miyalji

FMF ataklarının kas bulgusu miyaljidir. Küçük efor veya kısa yürüyüşlerde bacaklarda ağrı, ağır egzersizlerde ise ayak ve ayak bileğinde inflamatuvar şişlik gözlenir. Spontan miyalji ataklarında ateş gözlenmezken, egzersize bağıli miyaljiye hafif dereceli ateş de eşlik eder. İnkomplet FMF ataklarında ise miyalji tek taraflıdır ve yalnızca üst ekstremitte kaslarında gelişir [65,89,90].

2.4.3.8. Amiloidoz

Amiloidoz; fizyolojik ortamda çözünmeyen, proteolitik enzimlere direnç gösteren ‘amiloid’ isimli fibriler proteinlerin ekstraselöler ortamlarda birikerek organ fonksiyonlarını bozan bir hastalıktır. FMF’te en önemli komplikasyondur ve AA tipi sekonder amiloidoz (reaktif amiloidoz) görülür. Reaktif amiloidozun prekürsör proteinini serum amilod A’dır (SAA). SAA; seruloplazmin, C reaktif protein ve ferritin vb. gibi akut faz proteinidir. Başta böbreklerde olmak üzere adrenal, tiroid, akciğer, karaciğer, bağırsaklar, dalak, testis ve kemik iliğinde birikim görülür. Renal amiloidoz gelişimi için M694V homozigot mutasyonun prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir [91]. AA amiloidozun Türk hastalarda görülme sıklığı %12.9 olup bu oldukça yüksek bir rakamdır [46]. Amiloidoz; diyare, malabsorbsiyon, kaşeksi, proteinüri, son dönem

böbrek yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara neden olur [92].

1958 yılında rektal kanama ve persistan karın ağrısı ile gelen hastaya descendes ve sigmoid kolon rezeksiyonu yapılmıştır. Ödematöz ve polipoid görünümlü spesimendeki poliplerin amiloid depozitleri içerdiği gösterilmiştir. Karın ağrısı ve kusma şikayeti ile gelen başka bir hastaya da yapılan eksploratif cerrahi sonrasında mezenterik çok sayıda lenf nodunda amilod birikimleri tespit edilmiştir [72]. Klinik olarak amiloidoz düşünüldüğünde kesin tanı için birikim düşünülen organdan biyopsi yapılır. En sık renal ve rektal biyopsi tercih edilirken ülkemizde Sungur ve ark. ilk kez kemik iliği biyopsisi ile amiloid birikimini göstermişlerdir.

FMF’te proteinüri varlığında renal amiloidozdan şüphe edilmelidir. Renal amiloidoz Kuzey Afrika Yahudilerinde; Türkler, Ermeniler ve Askenazi Yahudilerinden daha sık izlenir. Başlıca risk faktörleri aile öyküsü, erkek cinsiyet, artrit ve M694V mutasyonudur [93]. Tekrarlayan ataklar ve yetersiz tedavi renal amiloidoz gelişimini kolaylaştırır. Kolşisin amiloidoz gelişimini önlemede etkiliyken, kolşisine rezistan FMF’te ise Anakinra ve Canakinumab kullanımının etkin tedavi sağladığı, bu hastalarda AA amiloidoz gelişmediği gösterilmiştir [94].

2.4.3.9. Diğer Organ Tutulumları

FMF’te bu ataklar dışında birçok organ ve sistem tutulumu da gözlenir. Nörolojik tutulumda en sık görülen semptom baş ağrısıdır. Aseptik menenjit ataklarına nadir de olsa rastlanır [88]. Kronik aseptik menenjitte kolşisine yanıtın iyi olduğu gösterilmiştir [66]. FMF hastalarında splenomegali %10-60 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Amiloidoza sekonder splenomegali oldukça nadirdir ve daha çok devam eden inflamatuvar sürece bağlı olarak gelişir [76]. Karaciğer tutulumunda ise hepatomegali amiloidozise sekonderdir. Çocuk ve prepubertal erkek hastalarda görülen diğer bir bulgu da orşittir. Bazen FMF’in ilk bulgusu olabilen orşit atakları spontan iyileşmektedir [95].

2.5. FMF ve Menstrüasyon

FMF atakları ile menstrüasyon birlikteliğini ilk kez 1960 yılında Schwartz ifade etmiştir. Schwartz'ın, Yahudi ırklı genç bayan hastasında uzun yıllar peritonit atakları vardır ama menstrüasyonla birlikte olan ataklar diğerlerinden farklıdır [96]. Menstrüel dönemdeki retrograd kanamanın neden olduğu periton irritasyonu ile hormonal değişimin inflamatuvar yoldaki etkileri FMF ataklarını tetiklemektedir [97].

2.6. FMF ve Fertilité

Tedavi edilmeyen FMF'li bayanların %30'unda peritoneal adezyon ve ovulatuvar disfonksiyona bağılı infertile görülür [98]. Peritoneal adezyonlar rekürren peritonit ataklarına bağılı olarak gelişir. Yapılan çalışmalarda ovaryan yetmezliğe bağılı gelişen infertilite, kolşisinin tedavide kullanılmaya başlanmadan önceki yıllarda bildirilmiştir. Kolşisinin kullanımından itibaren ovaryan amiloid birikimiyle oluşan ovaryan yetmezliğe bağılı infertilite oldukça nadirdir [11].

Azospermik FMF'li erkeklerde azosperminin tek nedeni kolşisin olarak suçlansa da kolşisin kullanmayan hastalarda da azospermiyi gösteren yayınlar mevcuttur. Bu hastaların testiküler biyopsi örneklerinde spermatogeneizde maturasyon arresti, germ hücreli aplazi ve kan damarlarında amiloid birikimleri gösterilmiştir. Testiküler amiloidoz ile sekonder azospermi arasındaki ilişki hala net olarak açıklanamamıştır [11].

2.7. FMF ve Gebelik

FMF hastalarında gebeliğin seyri oldukça değişkendir. FMF hastası kadınların yaklaşık 1/3'ü infertil olup, gebeliklerin ise %20-30 kadarı abortus ile sonuçlanır [99]. Gebelikte renal amiloidoz, böbrek fonksiyon bozukluğunun yanında kürtaj ve abortusa neden olabilmektedir [100]. FMF'in akut karın ile seyreden atakları akut peritonit ve kolesistit şeklinde gebe hastalarda da görülebilir. Peritonit, erken uterus kasılmalarına ve gebeliğin kürtajla sonlandırılmasına neden olur. Bu yüzden gebelik ve emzirme döneminde kolşisin tedavisi dikkatli planlanmalıdır [101]. Diğer taraftan bazı gebelerde

ise kolşisin kullanmamasına rağmen gebelikteki hormonal değişimlerin etkisi ile semptomatik remisyon gelişebilmektedir [102].

2.8. Laboratuvar Bulguları

Hastalıkta tanı koyduracak özgün bir laboratuvar testi yoktur. Ataklar sırasında lökositoz ve akut faz reaktanlarında (Eritrosit sedimentasyon hızı [ESR], C-reaktif protein [CRP], ferritin, haptogloblin, fibrinojen, C3, C4) önemli ölçüde yüksek değerler görülür [103]. Bu parametrelerin hepsi her atakta yükselmez. Bazı hastalarda ise ataklar sırasında geçici hematüri ve proteinüri gözlenir. CRP, proteinürisi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek seyreder [104]. Ataksız dönemlerde görülen yüksek CRP seviyeleri, FMF hastalarında amilodoz gelişimi için güçlü bir risk faktörü olabilir [105].

Gebe FMF hastalarında ise AFP (Alfa-fetoprotein), β -HCG (Beta-Human Chorionic Hormon), östriol seviyeleri normal gebelerin serum düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamazken PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) düzeyleri düşük bulunmuştur [106]. Yapılan bir başka çalışmaya göre PAPP-A değerinin beklenenden farklı çıkması abortus, ölü doğum ve rahim içi büyüme gibi ilk trimesterdeki anormal plasentasyondan kaynaklanmaktadır [107].

2.9. Tanı ve Ayırıcı Tanı

FMF atakları ile hastalığın en önemli komplikasyonu olan amiloidoz gelişimini önleyebilmek için tedaviye başlamak doğru ve zamanında tanı koymaya bağlıdır [108]. Klinik semptomlar non-spesifik olup tanı için özgün bir laboratuvar testi de yoktur. Yine de hastalığın tanısı klinik semptomlara dayandırılışı için geçmişte birçok kriter değerlendirilmiştir ve en sık kullanılanı Tel-Hashomer tanı kriterleridir (Tablo 2). Bu kriterler kısa süreli febril ataklarla birlikte seröz membranlardan birinin iltihabı, renal amiloidoz gelişimi ve kolşisin tedavisine verilen yanıtı içermektedir. Hastaların etnik kökeni ve pozitif aile öyküleri dikkate alınmamıştır [109].

Tablo 2: Tel-Hashomer Tanı Kriterleri [109]

Major Kriterler	Minor Kriterler
- Peritonit, sinovit veya plörit ile giden tekrarlayıcı ateşli ataklar - AA tipi amiloidoz - Kolşisin tedavisine olumlu cevap	- Tekrarlayan ateş atakları - Erizipel benzeri eritem - Birinci derece akrabalarda FMF öyküsü
Kesin Tanı: 2 major veya 1 major + 2 minor kriter Şüpheli Tanı: 1 major + 1 minor kriter	

1997 yılında Sheba Tıp Merkezi'nde yapılan bir çalışmaya göre bu diagnostik kriterlerin spesifitesi %99 olarak bulunsa da tanı kriterleri tekrar gözden geçirilip Livneh tarafından ailede FMF öyküsü, etnik köken vs. destekleyici bazı eklemeler yapılmıştır (Tablo 3) [65,110].

Tablo 3 : Livneh Tanı Kriterleri

Majör Kriterler Peritonit (yaygın) Plörit (tek taraflı) ya da perikardit Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) Tek başına ateş Tam olmayan karın ağrısı atakları
Minör Kriterler Tam olmayan ataklar iki ya da tek bölgeyi tutabilen Göğüs Eklem Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı Kolşisin tedavisine iyi yanıt
Destekleyici Kriterler Ailede FMF öyküsü Uygun etnik köken Hastalığın 20 yaşından önce başlaması Atak Özellikleri

Ağır ve yatak istirahatını gerektiren ataklar Kendiğinden geçmesi Ataklara arasındaki bulgusuz dönem Aşağıdaki testlerin bir ya da daha fazlasında oluşan geçici inflamatuvar yanıt: lökosit, sedimantasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen Aralıklı proteinüri ve hematüri Apendektomi ya da diagnostik laparotomi öyküsü Ailede akrabalık
Tanı: 2 majör ya da 1 minör kriter yeterlidir

2011 yılında yayınlanmış bir çalışmada da çocuk yaştaki FMF hastaları için sensitivitesi %93 olan yeni tanı kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 4) [111].

Tablo 4: Çocukluk Çağı Tanı Kriterleri

Ateş (3 kez ya da daha fazla, 6-72 saat süren, aksiler >38°C) Karın ağrısı (≥ 3 , 6-72 saat süren) Göğüs ağrısı (≥ 3 , 6-72 saat süren) Artrit (≥ 3 , 6-72 saat süren) Ailede pozitif FMF öyküsü
2 ya da daha fazla kriterin olması FMF tanısını destekler

Kliniği tanı kriterlerini desteklemeyen hastalarda genetik testler yapılabilir. %75 pozitif prediktif değere sahip MEFV gen analizi 1997'den beri FMF tanısı için kullanılmaktadır ama her hastada yapılması zorunlu değildir [112]. Hastaların %5-10 'unda bilinen mutasyonlar bulunmadığı için mutasyonun olmaması FMF tanısını dışlayamaz. Bu hastalarda tanıyı kesinleştirmek için kolşisin ile altı aylık deneme tedavisi uygulanabilir. Mutasyonlar prognozu belirlemede önemlidir [113]. Öykü ve klinik bulgulardan sonra şüphelenilen hastalarda atak sırasında ve sonrasındaki akut faz reaktanlarının değerlerine bakılabilir.

Semptom ve muayene bulguları birçok hastalığa benzediği için ayırıcı tanı da çok önemlidir. FMF tanısı konmadan önce dışlanması gereken başlıca durumlar akut karın semptomları ile seyreden akut apandisit, akut kolesistit vb. romazitmal haslıklar, ailesel periyodik ateş sendromları vb. dir (Tablo 5-6) [110,113].

Tablo 5: Semptom ve Bulgulara Göre Ayırıcı Tanı

ATAK TİPİ	AYIRICI TANIYA GİREN HASTALIKLAR
Ateşli Ataklar	Sıtma, Lyme hastalığı, Malignite, Herediter Tekrarlayan Ateş Sendromları (TRAPS, HIDS, PFABA vb.)
Abdominal Ataklar	Cerrahi aciller (Akut apandisit, pankreatit İnvajinasyon, Perfore peptik ülser vb.), Abdominal migren, İdrar yolu enfeksiyonu, Renal kolik, Kolelitiazis, İnflamatuvar barsak hastalığı
Eklem Atakları	Behçet hastalığı, Akut romatizmal ateş (ARA), Palindromik romatizma, Gut, Sarkoidoz, Spondiloartropatiler, Reiter sendromu
Göğüs Ağrısı Atakları	Perikadit, Pnömoni, Pulmoner emboli, Plörezi
Skrotal Ataklar	Testis torsiyonu, Orşit, Epididimit

Tablo 6: Ailesel Periyodik Ateş Sendromları

HASTALIK	KLİNİK BULGULAR
FMF	Otozomal resesif 1-3 gün süren febril ataklar, karın ağrısı, sinovit, erizipel benzeri eritem, amiloidoz
PFAPA (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenopati Sendromu)	Otozomal dominant 24-48 saat süren ateş atakları, boğaz ağrısı, ağızda aft, farenjit, servikal adenopati
TRAPS (Tümör Nekroz Faktör ile ilişkili Periyodik Sendrom)	Otozomal dominant 1 hafta veya daha uzun süren ateş atakları, karın ağrısı, plöritik göğüs ağrısı, artrit, konjonktivit
HIDS (Hiperimmunglobulin D Sendromları)	Ailesel geçişli 3-7 gün süren ateş atakları, karın ağrısı (peritonit, ishal), deri döküntüleri, eklem atakları, servikal lenfadenopati
MWS (Muckle- Wells Sendromu)	3-7 gün süren ateş atakları, karın ağrısı, artralji, ürtiker benzeri deri lezyonları, amiloidoz
FCAS (Ailevi Soğuk Otoenflamuar Sendrom)	Ateş nadir, soğukta ekstremiteler etkilenir Semptomlar MWS ile benzer
CINCA/NOMID (Kronik İnfanitl Nörolojik Kutanoz Sendrom/ Yenidoğanın Multisistemik İnflamatuvar Hastalığı)	Kısa süren ateş atakları, deri döküntüleri, artrit, menenjit, mental retardasyon, işitme kaybı, üveit, konjonktivit, papil ödem

2.10. Tedavi

Ataklı dönemlerde iv. hidrasyon, NSAIDs veya parasetamol ile destek tedavisi verilen FMF hastalarının çocukluk dönemlerinden başlayarak hayat boyu kullanmaları gereken ilaç kolşisinidir. Colchium Autumnale (Güz Çiğdemi) bitkisinden elde edilen bir alkaloid olan kolşisin adını antik çağda Doğu Karadeniz sahilindeki Kolşis ülkesinden alır (Resim 4). Kolşisin, birçok hastada atak sıklığını ve şiddetini azaltarak, amiloidoz gelişimini önler. Fakat atak geliştikten sonra atakları geçirmede etkili değildir. Etki mekanizması hücre bölünmesi üzerinedir, mitozu metafaz aşamasında durdurur. Ayrıca

inflamasyon siklusunda polimorfonükleer lökositlerle olan fagositozu engeller ve lökositlerin dolaşıma çıkmasını önler.

Hayvan çalışmalarında teratojeniteye neden olduğu kanıtlanmış olup bu konuda insanlarda yapılmış yeterli bir çalışma olmadığından FDA (U.S Food and Drug, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından gebelik kategorisi D olarak belirlenmiştir. Kolşisin kullanan gebelere fetal karyotip tayini yapılması önerilir. Ayrıca kolşisin anne sütüne de geçebilen bir ilaç olduğundan, özellikle bebeklerini yalnızca anne sütü ile besleyen annelerin ilaç dozu çok iyi düzenlenmelidir [100,114]. Erişkin hastalarda minimal 1 mg/gün kolşisin FMF ataklarını önlemede altın standart tedavi yöntemidir [101]. Fakat renal amiloidoz gelişmiş hastalarda 2 mg/gün olarak doz artırılır [115]. Kolşisin toksisitesinde ilk 24 saatte karın ağrısı, kusma, diare, dehidratasyon gibi gastrointestinal sistem semptomları görülürken; 24-72 saat sonra böbrek ve kalp yetmeliği, metabolik asidoz, konvulziyon ve komaya kadar ilerleyebilir [58].



Resim 5: Kolşisinin elde edildiği *Colchicum Autumnale* (Güz Çiğdemi)

Kolşisin tedavisine yanıtızsız hastalarda kolşisin dozu ile plazma kolşisin seviyeleri tedaviye cevap veren hastalarla benzerken, mononükleer hücrelerdeki ilaç konsantrasyonları daha düşük seviyede bulunmuştur [116]. Kolşisin rezistan hastalara

anakinra, talidomid, interferon, anti-TNF (anti tümör nekrozis faktör) ajanları önerilmektedir.

IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra sistemik amiloidozu olan FMF hastasında dahi başarılı bir tedavi ajanı olmuştur [117]. Fakat birçok inflamatuvar hastalıkta kullanılan Anakinranın maliyeti oldukça yüksektir [118].

Talidomid ise kolşisin tedavisine dirençli hastalarda etkin bir tedavi ajanı olmasına rağmen yan etkileri oldukça ağırdır. Periferik nöropati, baş dönmesi, kabızlık, lökopeni, deri döküntüleri vb. yan etkilerinin yanı sıra gebelikte kullanımı ağır doğumsal anomalilere neden olmaktadır. Spermlere de geçebildiğinden Talidomid kullanan erkek ve kadın hastaların sıkı doğum kontrolü altında olmaları gerekmektedir. FMF hastalarında interferon enjeksiyonun etkinliği konusunda net sonuca ulaşamamıştır [78].

TNF, immün sistemde düzenleyici fakat aşırı üretildiğinde sistemik inflamasyona katkı yapan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α ve TNF- β olmak üzere başlıca iki tipi vardır. TNF- α birçok sistemik otoinflamatuvar hastalığın patogenezinde rol oynar ama FMF’teki rolü net değildir. FMF hastalarında görülen spondilootropati gibi kas iskelet sistemi tutulumlarında kolşisin dışında ek tedavi gerekmektedir. Anti-TNF ajanlardan olan İnfliximab’ın spondilitik bulguları olan FMF hastalarına iyi geldiği gösterilmiştir [119].

2.11. Prognoz

FMF, ataklar ve remisyonlu dönemlerden oluşan kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve ataklı dönemlerde akut faz reaktanlarında artış izlenir. Kronik inflamasyonun bir komplikasyonu olarak bazı hastalarda sekonder amiloidoz gelişir. Kolşisinin amiloidoz gelişme riskini %60’tan %13’e indirdiği gösterilmiştir [120]. Kolşisin, amiloidoz gelişimini önlemesinin yanında atak sıklığını ve şiddetini de azaltan bir tedavi ajanı olmasından tüm hastalara ömür boyu kullanması önerilir. Kolşisinin keşfiyle hastalığın prognozu eskiye nazaran daha iyidir. Çocukluk yaşından itibaren doğru ve zamanında tanı koymak ve hastalara tedaviye uyum eğitimi vermek hastaların yaşam kalitesi ve hastalığın prognozu için çok önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 20.06.2018 tarihli ve 2018/120 no'lu kararıyla izin alınmıştır (Ek: 1)

3.1. İnsan Göbek Kordonu Eldesi ve Laboratuvara Transferi

Çalışmamızda kullanılan göbek kordonları Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, daha önce yapılmış olan gen analizlerine ve hastaların klinik semptomlarına göre FMF tanılı 7 gebe ve herhangi bir hastalığı bulunmayan 7 gebe olmak üzere toplam 14 kadından temin edildi.

Hasta ve sağlıklı gebelerin maternal yaş, gravite, parite, abortus öyküleri ve gebelikte alınan kilo değerleri kaydedildi. Ayrıca FMF'li gebelerde hastalığın süresi, atak sıklığı, kullanılan ilaçlar, gebelikte FMF komplikasyonu geçirme öyküsüne ilişkin bilgiler kayıt edildi.

Anne adaylarına bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulup onaylatıldı. Doğum sonrasında örnekler alınırken; göbek kordonu plasentaya en yakın yerinden ölçülerek 10 cm kesildi ve gentamisin (Genta ® 80 mg Ampul, İE) eklenen steril Leibovitz L15 (gibco®, LOT: 1922999) solusyonuna, 2 cm'lik parçası da formaldehite konuldu (Resim 5).



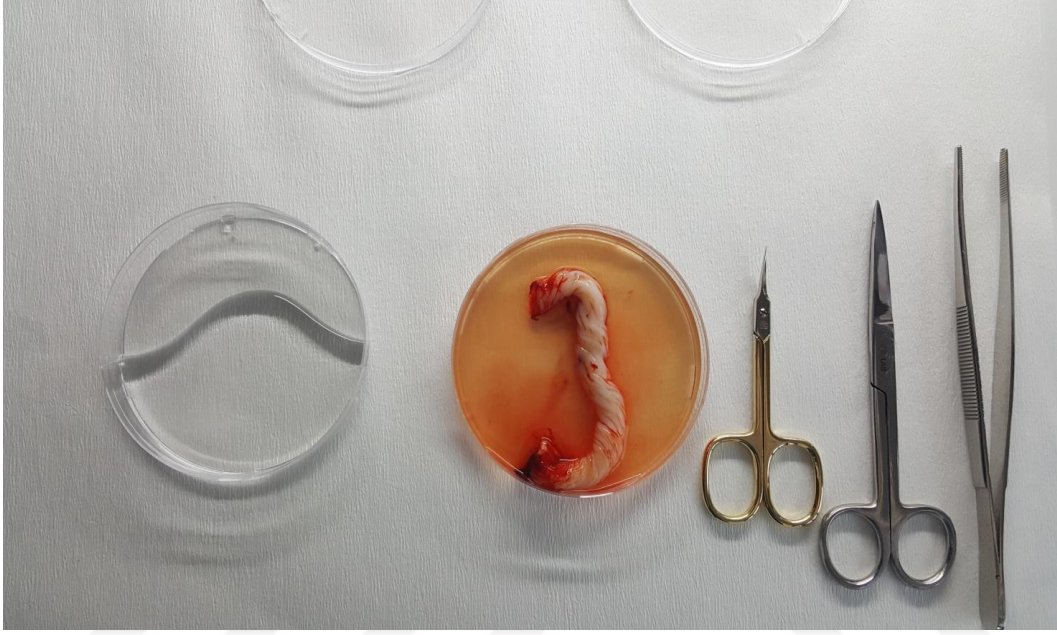
Resim 6: Göbek kordonunun plasentadan ayrılması

Bebek kilosu ölçülerek kayıt edildi. Doğum şekli, bebeğin sağlığı (konjenital anomali açısından) değerlendirildi. Daha sonra alınan doku örnekleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İleri Düzey Eğitim ve Araştırma Laboratuvarı'na (İDEAL) getirilerek akım-sitometrik ölçümler için çalışmalara başlandı.

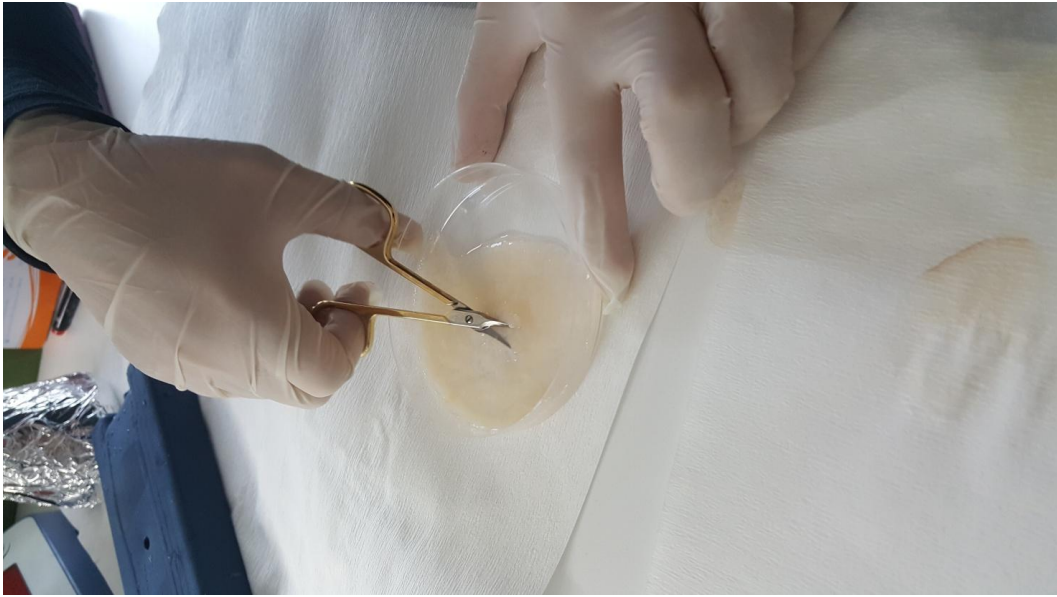
3.1.1. Göbek Kordonu WJ-MKH İzolasyonu

Laboratuvarda petri kabına alınan göbek kordonu, etrafını saran amnion zarından ayrılarak 2 adet arter ve 1 adet ven damarları çıkarıldı. Elde edilen WJ makas yardımıyla küçük parçalara ayrıldı (Resim 6, Resim 7). 3 kez PBS (fosfat tamponlu tuzlu su) ile yıkanan WJ parçaları falkona alınarak 4000 rpm'de 10 dk. santrifüj edildi. Süpernatant atıldıktan sonra kalan WJ'nden 4cc hacminde falkon tüpe alındı. Üzerine doku hacminin 3 katı olacak şekilde %0,1 Kollajenaz tip B (Collegenaz-B 100 mg, Sigma) ilave edilerek 37 °C'de çalkalamalı sıcak su banyosunda 3 sa. sindirime bırakıldı. Daha sonra son konsantrasyon %2,5 olacak şekilde tripsin (Trypsin from bovine pancreas 50 mg, Sigma) eklenerek 30 dk. 37°C çalkalamalı su banyosunda ileri

sindirime tabii tutuldu. Sindirim işleminden sonra oluşan jelatinöz yapı 70 µm'lik hücre süzgecinden süzüldü (Resim 8). Sonra 4000 rpm'de 15 dk. santrifüj edildi. Süpernatant atıldıktan sonra kalan pellet 700 µl PBS ile sulandırılarak akım-sitometri cihazında WJ-MKH sayımı için hazır hale getirildi



Resim 7: Plasentaya en yakın yerinden alınan göbek kordonu



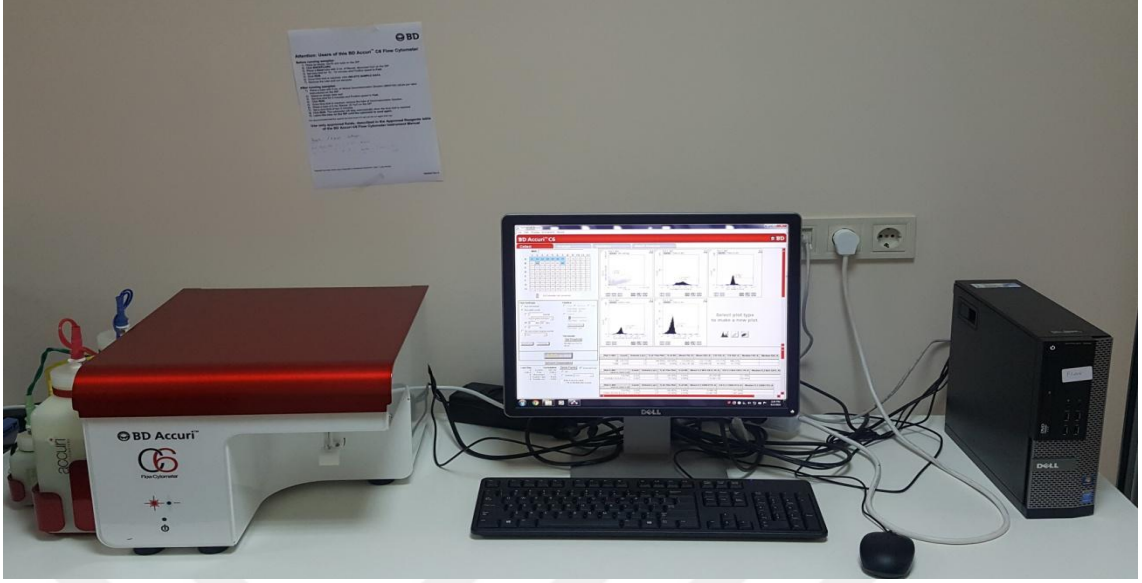
Resim 8: Elde edilen Wharton jölesinin küçük parçalara ayrılması



Resim 9: WJ'nin enzimatik sindiriminden sonra hücre süzgecinden geçirilmesi

3.1.2. WJ-MKH Sayılarının Belirlenmesi

WJ-MKH'lerini akım-sitometri cihazında saymak için BD Stemflow™ Human MKH Analysis Kit'i kullanıldı. Antikor kitinde ki CD90, CD44, CD105, CD73, (+) izotip kontrol, (+) ve (–) kontrol kokteyli olan 6 antikor grubu solüsyonu sırası ile ependorflara -kitin protokolüne uygun miktarda-; ilk dört antikordan 5'er µl, karışım antikorlarından 20'şer µl ilave edildi. Daha sonra hazırlanan WJ-MKH süspansiyonundan 100'er µl ependorflara eklenerek 30 dk inkübasyona bırakıldı. Sonrasında her bir tüpe 500'er µl PBS eklenip ilk yıkaması yapılarak 2000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Süpernatantı atıldıktan sonra 500'er µl daha PBS eklenerek ikinci yıkaması yapıldı ve 2000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Süpernatant atılıp kalan pellete 300'er µl PBS eklenerek akım-sitometri cihazında okutularak eklenen antikor ile reaksiyon veren hücre sayıları belirlendi. Akım-sitometri için BD Accuri®C6 akım-sitometri cihazı kullanıldı. Analizler BD Accuri C6 yazılım programıyla yapıldı (Resim 10).



Resim 10: Akım-sitometri cihazı ve ölçümlerin yapıldığı bilgisayar sistemi

3.1.3. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması

Fiksasyon için %10'luk formaldehit çözeltisi içinde bekletilmesinin ardından fikse olup sertleşen göbek kordon dokuları yaklaşık 0,5 cm eninde parçalar olarak kasetlere yerleştirildi. Doku takip işlemleri Leica TP 1010 doku takip cihazında gerçekleştirildi (Tablo 7). Cihazdan alınan dokular parafin bloklara gömüldü.

Tablo 7: Doku takibi cihazının protokolü

İŞLEM VE KİMYASAL	SÜRESİ
Akar su	1 gece
%60'lık Alkol	1 sa .
%70'lik Alkol	1 sa.
%80'lik Alkol	1 sa.
%96'lık Alkol	1 sa.
%100'lük Alkol	1 sa.
Ksilen I	1 sa.
Ksilen II	1 sa.
Parafin I	1 sa.
Parafin II	1 sa.
Gömme	

3.1.4. Kesitlerin Alınması ve Boyanmaları

Leica RM 2245 mikrotomunda parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında alınan kesitler 1 gece etüvde bekletildikten sonra Hematoksilen-Eozin (H-E) (Tablo 8), Masson's Trikrom (TRI) (Tablo 9-Tablo 10) ve Periodic Acid Schiff (PAS) (Tablo 11) ve Kongo red boyama protokolü uygulandı (Tablo 12).

Tablo 8: Hematoksilen - Eosin (H-E) Boyama Protokolü

İŞLEM VE KİMYASAL	SÜRESİ
Ksilen	30 dk-1 sa.
Azalan alkol serileri (%100, %90, %80, %70)	5'er dk.
Distile su	3 dk.
Hematoksilen	20 dk.
Akar çeşme suyu	15 dk.
Asit - Alkol	1-2 kere batır çıkar
Çeşme suyu	Çalkala
Akar çeşme suyu	15 dk.
Distile su	2 dk.
Eozin	7 sn.
Distile su	Çalkala
Artan alkol serileri (%90, %96, %100)	2'şer dk.
Ksilen	1 sa.
Kapatma	

Tablo 9: Masson's Trikrom (TRI) Boya Solüsyonu

A Solüsyonu	Asit Fuksin: 0,5 g Xylidine Ponceau: 0,5 g Distile Su: 99 ml Glasiyal Asetik Asit: 1 ml
B Solüsyonu	Fosfomolibdik Asit: 1 g Distile Su: 100 ml
C Solüsyonu	Light Green SF Yellowish: 400 mg Distile Su: 100 ml Glasiyal Asetik Asit: 0,2 ml
D1 – D2 Solüsyonlar	Asetik Asit: 1 ml Distile Su: 99 ml

Tablo 10: Masson's Trikrom (TRI) Boyama Protokolü

İŞLEM VE KİMYASAL	SÜRESİ
Etüv	1 gece
Ksilen	1 sa.
Azalan alkol serileri (%100, %90, %70, %50)	3'er dk.
Distile su	Çalkala
Bouin Solüsyonu'nda 56°C'de	1 sa.
Musluk suyu	Sarı rengi gidene kadar yıka
Distile su	Çalkala
Demirli Hematoksilen	1-2 sa.
Akar çeşme suyu	20 dk.
%1 hidroklorik asit + %70 etanol	Batır çıkar
Akar çeşme suyu	20 dk.
Distile su	Batır çıkar
A Solüsyonu	5-10 dk.
Distile su	Batır çıkar
B Solüsyonu	5-15 dk.
D1 Solüsyonu	Birkaç kere çalkala
C Solüsyonu	5-10 dk.
D2 Solüsyonu	1 dk. çalkala
Distile su	Birkaç kere çalkala
Alkol serileri (%50, %70)	2'şer dk.
Alkol serileri (%90, %96)	1'er dk.
Ksilen	1 sa.
Kapatma	

Tablo 11: Periodic Acid Schiff (PAS) Boyama Protokolü

İŞLEM VE KİMYASAL	SÜRESİ
Etüv	1 gece
Ksilen I-II	30'ar dk.
Azalan alkol serileri (%95, %80, %70)	2'şer dk.
Distile su	5 dk.
Periyodik asit solüsyonu	5 dk.
Distile su	Çalkalama
Schiff reaktifi	15 dk.
Akar su	10 dk.
Hematoksilen	6 dk.
Akar su	10 dk.
Asit alkol batır çıkar	1-3 sn.
Akar su	10 dk.
%80 alkol	1 dk.
%95 alkol	1 dk.
Ksilen	1 sa.
Kapama	

Tablo 12: Kongo Red Boyama Protokolü

İŞLEM VE KİMYASAL	SÜRESİ
Etüv	1 gece
Ksilen I-II	Batır çıkar
%1 sulu Kongo Red	10-30 dk.
Doyurulmuş sulu Li_2Co_3	15 sn.
%80 alkol	Dekolorize
Akar su	15 dk.
Alum Hematoksilen	2-8 dk.
Akar su	10 dk.
% 95 alkol	1 dk.
% 100 alkol	1 dk.
Ksilen	2 dk.
Kapama	

3.1.5. Göbek Kordonu Dokusunun İmmünohistokimyasal İncelenmesi

Göbek kordonu dokusunda WJ-MKH'lerini tespit etmek için özel bir antikor bulunmadığından bağ doku MKH'leri için pozitif reaksiyon verdiği bilinen; CD90, CD105, CD73 ve negatif reaksiyon veren CD34, CD45 antikorlar kullanılmıştır.

Bloklanmış dokulardan Leica RM 2245 (Almanya) mikrotomunda 4-5 µm kalınlığında alınan kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı ve bir gece 60°C etüvde bekletildi. Lamlar 2x5 dk. ksilende bekletildikten sonra azalan alkol serilerinden (%100, %90, %80, %70) 5'er dk. geçirildi. Distile suda 5 dk. bekletildikten sonra, PBS ile 1x5 dk. yıkandı. Bu aşamada antijen kurtarma basamağı için CD90, CD105, CD73, CD34, CD45 uygulanacak olan lamlar %10 sitratlı tampon çözeltisi ile 700 watta 7 dk. ve 400 watta 7 dk. olmak üzere 2 defa mikrodalga fırında kaynatıldı. Tüm lamlar aynı solüsyonlar içerisinde 15 dk. soğutulduktan sonra 3x2 dk. PBS ile yıkandı. Yıkama sonrası dokular Pap Pen ile çerçevelendi. Sonra %3 H₂O₂'de (Hidrojen Peroksit) 20 dk. bekletildi. Ardından tekrar 3x2 dk. PBS ile yıkandı. 5 dk. UV blokta bırakıldı. Primer antikorlar CD90 (Anti-CD90/Thy1 antibody [EPR3132] ab92574): 1/250; CD105 (Anti-CD105 antibody [EPR10145-12] ab169545): 1/900; CD73 (Anti-CD73 antibody [7G2] ab54217): 1/200; CD34 (Anti-CD34 antibody [EPR373Y] ab81289): 1/3000 ve CD45 (Anti-CD45 antibody ab10558): 1ml/µg olacak şekilde dilüe edilerek dokulara uygulandı ve +4°C'de 1 gece inkübasyona bırakıldı. Ardından 3x2 dk. PBS ile yıkandı ve 20 dk. biyotinlenmiş sekonder antikor uygulandı, sonrasında 3x2 dk. PBS ile yıkandı ve 10 dk. 100 µl streptavidine maruz bırakıldı. Yıkama sonrası (3x2 dk. PBS) lamlardaki dokular 5-10 dk. 100 µl DAB (Diaminobenzidine Tetrahidroklorid) kromojen (kahverengi renk görülene kadar) ile boyandı. Daha sonra lamlar musluk suyunda yıkandı ve 3 dk. Mayers Hematoksilen ile boyandı. Ardından lamlar tekrar musluk suyu ile yıkanarak artan alkol serilerinden geçirildi. Son aşama olarak ksilende 5dk. kalan preparatlara kapama işlemi yapıldı.

3.1.6. Göbek Kordonu Çapları ve Damar Duvar Kalınlıklarının Ölçülmesi

Göbek kordonu damar duvar kalınlıkları ImageJ 1.51K Analiz Programı ile Leica DM 750 ışık mikroskopunda ölçüldü. Her grupta 4X'lik büyütmelelerde, her bir damar duvarının kalınlığı 4 farklı yerden ölçüldü ve ortalamaları alındı.

Göbek kordonu çapı ve damar çapları ise 4X'lik büyütmede görülen her bir alanı 0,5 cm olarak hesaplayıp en geniş çap ve en dar çapın ortalaması alınarak, ölçümleri hesaplandı. Damar lümen çapları da yine aynı yöntemle, en geniş ve en dar çapların ortalama ölçüleri alınarak yapıldı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen verilerin gruplara göre normal dağılım testi Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile yapılmıştır. A2 çap dışındaki değişkenlerin gruplara göre normal dağılım gösterdiği tespit edilmiştir ($p>0,05$). A2 çap değişkenlerini gruplara göre karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi diğer değişkenlerin analizinde ise student t testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $P<0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Veriler

Çalışmamızda kontrol grubu ve FMF'li gebelerin yaş ve gebelikte alınan kilo değerleri ($p=0,052$, $p=0,962$) ile bebeklerin doğum ağırlıkları (DA), doğum haftaları, GK çapları ($p=0,429$, $p=0,579$, $p=0,256$) gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Demografik ve klinik verilerin gruplar arası karşılaştırılması

		N	Ortalama $\pm$ SD	P
Yaş [†]	Kontrol	7	24,57 $\pm$ 3,99	0,052
	FMF	7	32,14 $\pm$ 7,97	
Gebelikte alınan kilo [†]	Kontrol	7	12,57 $\pm$ 5,06	0,962
	FMF	7	12,86 $\pm$ 14,63	
Bebek DA [†]	Kontrol	7	2762,86 $\pm$ 404,55	0,429
	FMF	7	2998,57 $\pm$ 646,46	
Doğum hf. [†]	Kontrol	7	38,00 $\pm$ 1,29	0,579
	FMF	7	38,43 $\pm$ 1,51	
GK çap/ mm [†]	Kontrol	7	9,79 $\pm$ 2,18	0,256
	FMF	7	8,71 $\pm$ 0,76	

$p<0,05$

Çalışmamızda FMF'li gebelerimize özgü klinik karakteristikler değerlendirildiğinde; ortalama yaş 32,14 $\pm$ 7,96 bulunmuştur. Gebelerimizden ikisi nullipar (%28,6), üçünde ise abortus öyküsü alınmıştır (%42,9). FMF tanısını alma süreleri ortalama 15,29 $\pm$ 7,71 yıl olup, gebelik sırasında FMF atağı gözlenmemiştir. Gebelik öncesi başlanan Kolşisin tedavisine gebelik sırasında da tüm hastalar düzenli olarak devam etmiştir (Tablo 14).

Tablo 14: FMF’li gebelerin klinik özellikleri

Yaş (yıl)	32,14 ± 7,967
Nulliparite (n), (%)	2, (28.6)
Hastalık süresi (yıl)	15,29 ± 7,718
Gebelikte atak geçiren hasta (n), (%)	0, (0)
Abortus öyküsü olan hasta (n), (%)	3, (42.9)
Kolşisin (n), (%)	7, (100)

FMF’li gebelerin obstetrik ve perinatal bulgularına bakıldığında; ortalama doğum haftası 38,43 ± 1,5 olup, ortalama doğum kilosu 2998,57 ± 646,46 gr. bulunmuştur. Çalışmamızdaki FMF’li tüm gebelerimiz sezeryan ile doğum yapmış olup 3 gebenin ise daha önce geçirilmiş sezeryan öyküsü olduğu tespit edilmiştir (%42). Yine bu grupta preterm doğum (<37 hafta) ortalaması 38,43 ± 1,51 olup, abortus ve konjenital anomalili doğum saptanmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15: FMF’li gebelerin obstetrik ve perinatal sonuçları

Ortalama doğum haftası	38,43 ± 1,51
Ortalama doğum kilosu (gr)	2998,57 ± 646,46
Sezeryan ile doğum (n), (%)	7, (100)
Geçirilmiş sezeryan öyküsü (n), (%)	3, (42)
<37 haftada doğum ortalaması	38,43 ± 1,51
Abortus (n), (%)	0, (0)
Konjenital anomalili doğum (n), (%)	0, (0)

4.2. Işık Mikroskobu Bulguları

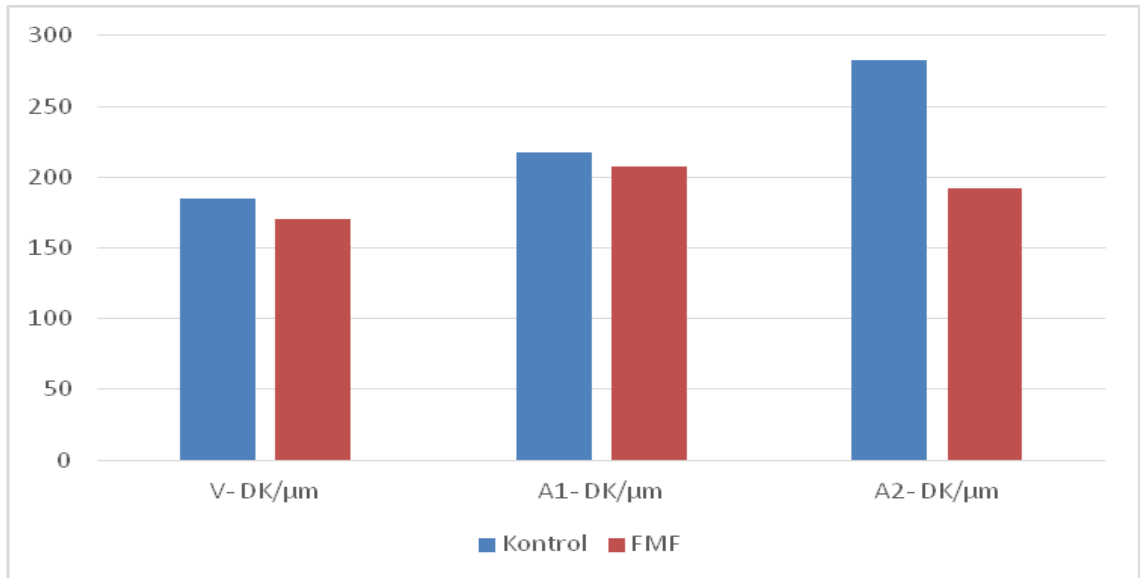
Çalışmamızda Kontrol ve FMF grubu gebelerin göbek kordonlarının ışık mikroskopik görünümünü değerlendirmek için H-E, TRI, PAS boyama yöntemleri yapılmıştır. FMF’li grupta ise ayrıca amiloidoz varlığını araştırmak için Kongo Red boyama yöntemi uygulanmıştır.

Kontrol Grubu; Amnion zarı, WJ, göbek kordonu ven ve arterleri normal histolojik yapıda izlenmiş, GK çapı ($9,79 \pm 2,18$) mm, ven duvar kalınlığı (V- DK) ($185,23 \pm 33,79$) μm , birinci arterin duvar kalınlığı (A1- DK) ($217,71 \pm 66,72$) μm , ikinci arterin duvar kalınlığı (A2- DK) ($282,49 \pm 99,36$) μm , ven çapı (V çap) ($825,22 \pm 132,16$) μm , A1 çapı ($617,20 \pm 103,31$) μm , A2 çapı ($1318,89 \pm 1767,17$) μm değerlerinde bulunmuştur (Şekil 2), (Tablo 16), (Resim 11 - 13).

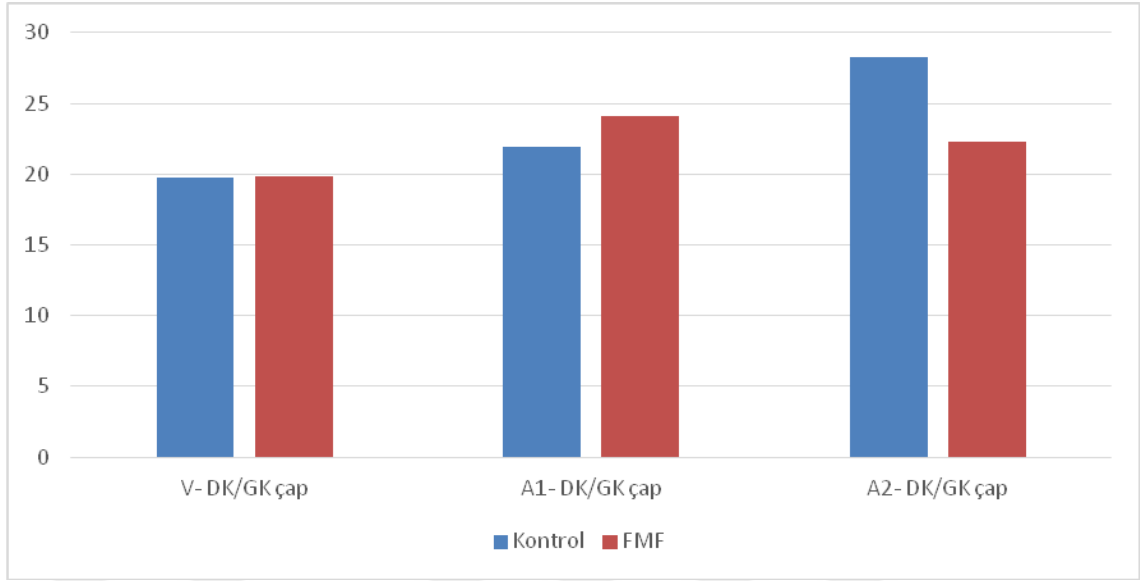
FMF Grubu; FMF'li gebelerin göbek kordonlarının incelenmesinde; amnion zarı ve WJ normal histolojik yapıda izlenmiş olup; GK çapı ile ($p=0,256$), V- DK, A1- DK, A2- DK'larının ($p=0,456$, $p=0,737$, $p=0,058$) kontrol grubuna göre azalmış; ven lümen çapı (V.L.Ç), A1 lümen çapı (A1 L.Ç.), A2 lümen çaplarının (A2 L.Ç.) ise artmış olmasına rağmen ($p=0,787$, $p=0,549$, $p=0,110$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. V- DK ve A1- DK'larının / GK çapına oranlarında artma ($p=0,981$, $p=0,436$), A2- DK'nın / GK çapına oranında azalma da ($p=0,054$) yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 2, 3), (Tablo 16 - 17), (Resim 14 - 16). Bu sonuçlar

H-E, TRI ve PAS boyamalarla da gösterilmiştir. (Resim 11 - 19).

GK, olası amiloid birikimi açısından Kongo Red boyama ile polarize ışık altında değerlendirilmiş ve amiloid birikimine rastlanmamıştır (Resim 20 - 24).



Şekil 2: Damar duvar kalınlıklarının gruplar arası karşılaştırılması



Şekil 3: Damar DK / GK çapına oranlarının gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 16: GK çapı, Damar DK'ları ve damar çaplarının gruplar arası sayısal verileri

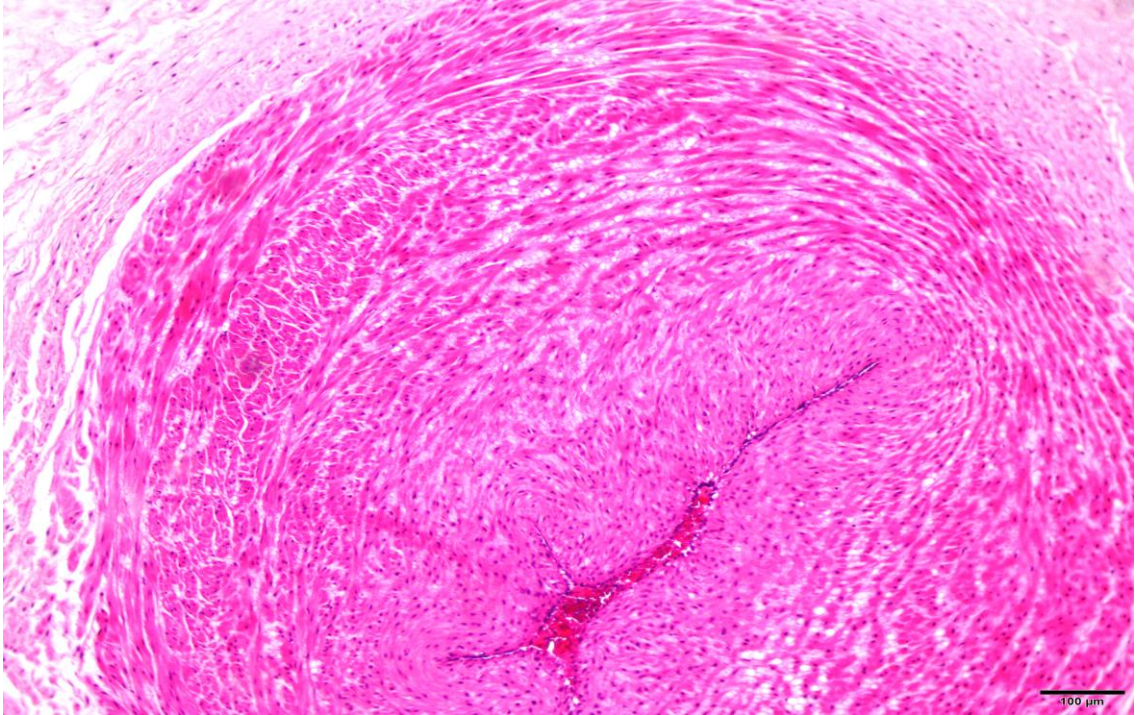
		N	Ortalama ± Std.Sapma	P [‡]
GK çap/ mm[‡]	Kontrol	7	9,79 ± 2,18	0,256
	FMF	7	8,71 ± 0,76	
V- DK µm[‡]	Kontrol	7	185,23 ± 33,79	0,456
	FMF	7	170,25 ± 38,77	
A1- DK µm[‡]	Kontrol	7	217,71 ± 66,72	0,737
	FMF	7	207,31 ± 43,84	
A2- DK µm[‡]	Kontrol	7	282,49 ± 99,36	0,058
	FMF	7	192,22 ± 44,69	
V çap µm[‡]	Kontrol	7	825,22 ± 132,16	0,662
	FMF	7	863,72 ± 183,89	
A1 çap/µm[‡]	Kontrol	7	617,20 ± 103,31	0,276
	FMF	7	674,07 ± 81,10	
A2 çap/µm[‡]	Kontrol	7	1318,89 ± 1767,17	0,259
	FMF	7	1436,97 ± 1601,79	

p<0,05

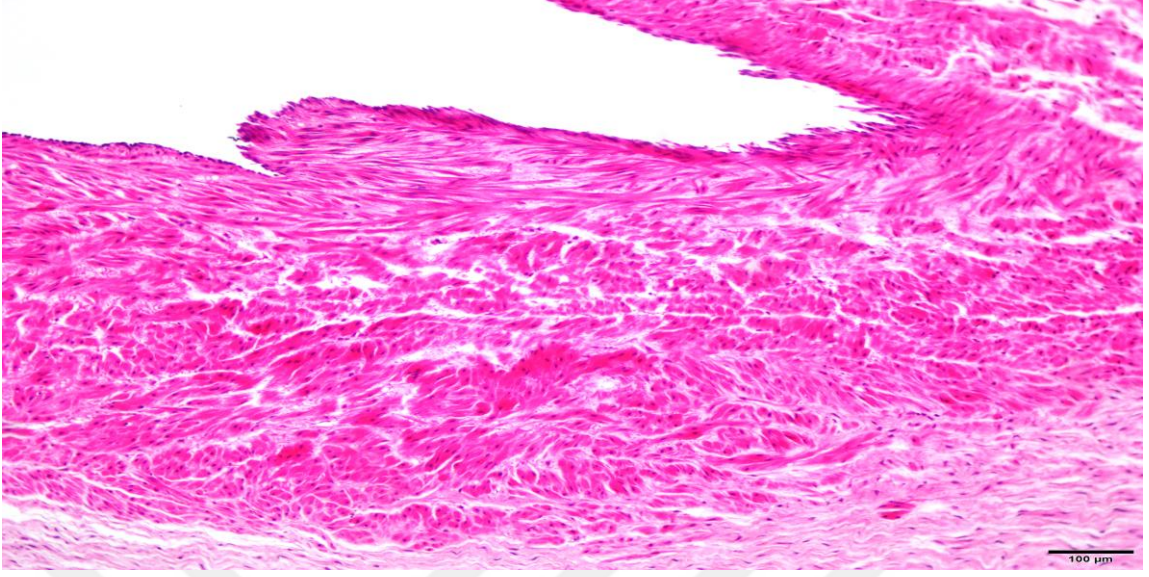
Tablo 17: Damar LÇ'ları ve Damar DK / GK çapına oranlarının gruplar arası sayısal verileri

		N	Ortalama $\pm$ Std. Sapma	P [‡]
V.L.Ç/$\mu\text{m}^{\ddagger}$	Kontrol	7	490,74 $\pm$ 97,71	0,787
	FMF	7	517,92 $\pm$ 237,53	
A1 L.Ç/$\mu\text{m}^{\ddagger}$	Kontrol	7	179,63 $\pm$ 95,35	0,549
	FMF	7	209,94 $\pm$ 88,25	
A2 L.Ç/$\mu\text{m}^{\ddagger}$	Kontrol	7	161,68 $\pm$ 62,26	0,110
	FMF	7	310,93 $\pm$ 206,97	
V-DK/GK çap[‡]	Kontrol	7	19,76 $\pm$ 5,06	0,981
	FMF	7	19,83 $\pm$ 5,58	
A1-DK/GK çap[‡]	Kontrol	7	21,93 $\pm$ 2,87	0,436
	FMF	7	24,06 $\pm$ 6,26	
A2-DK/GK çap[‡]	Kontrol	7	28,23 $\pm$ 4,35	0,054
	FMF	7	22,26 $\pm$ 5,89	

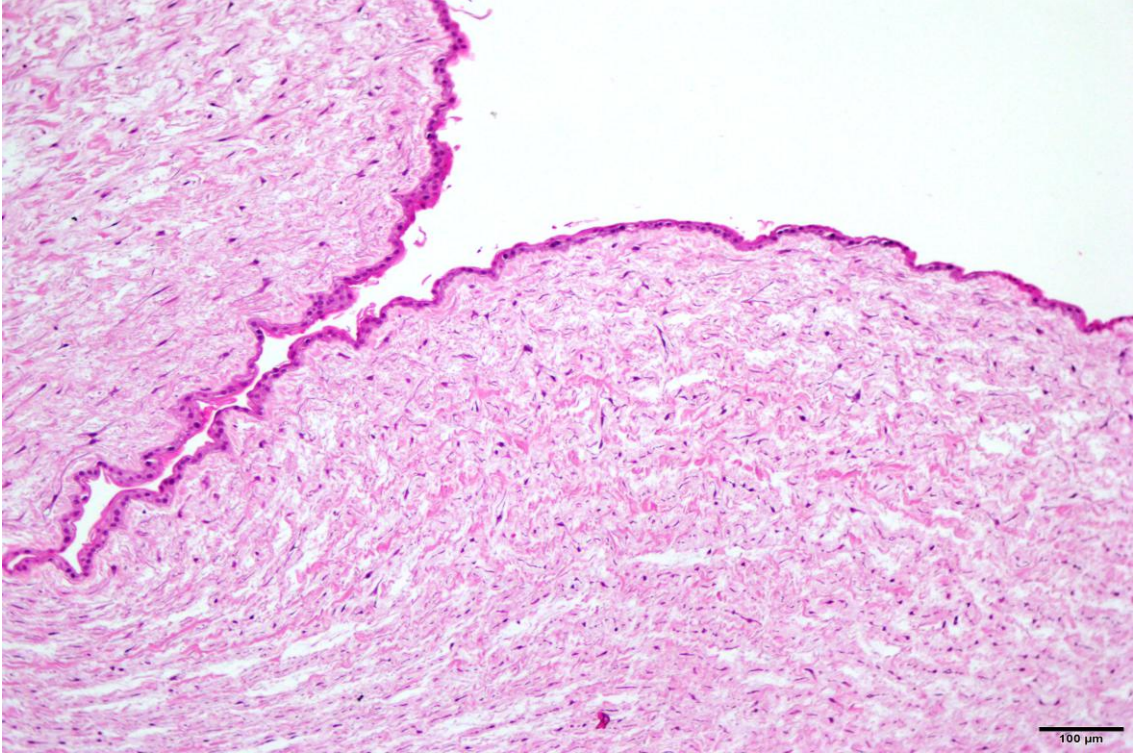
p<0,05



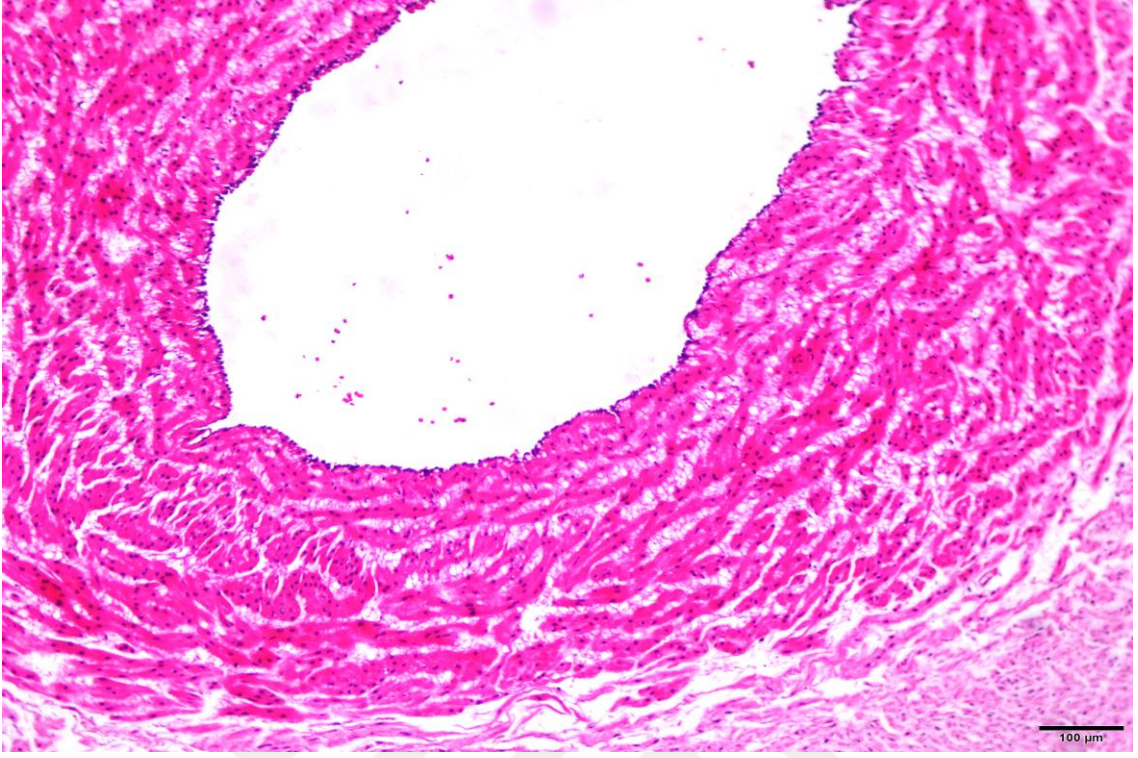
Resim 11: Kontrol grubu arter duvarı (H-E, 10X)



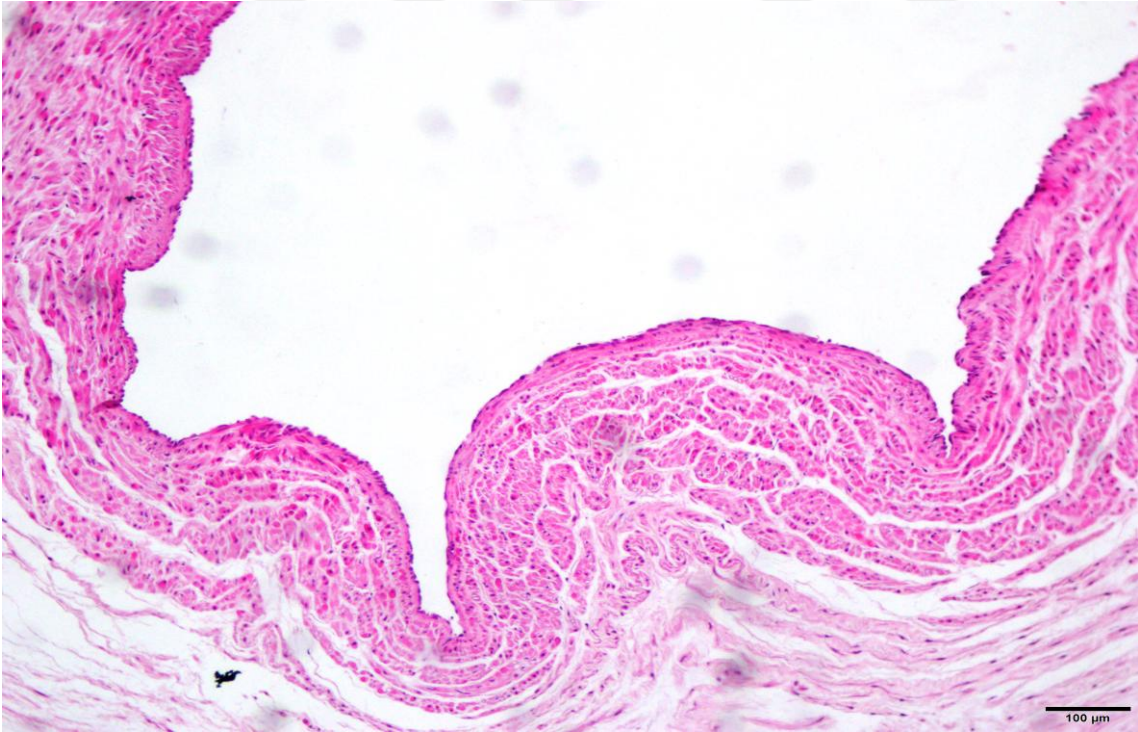
Resim 12: Kontrol grubu ven duvarı (H-E, 10X)



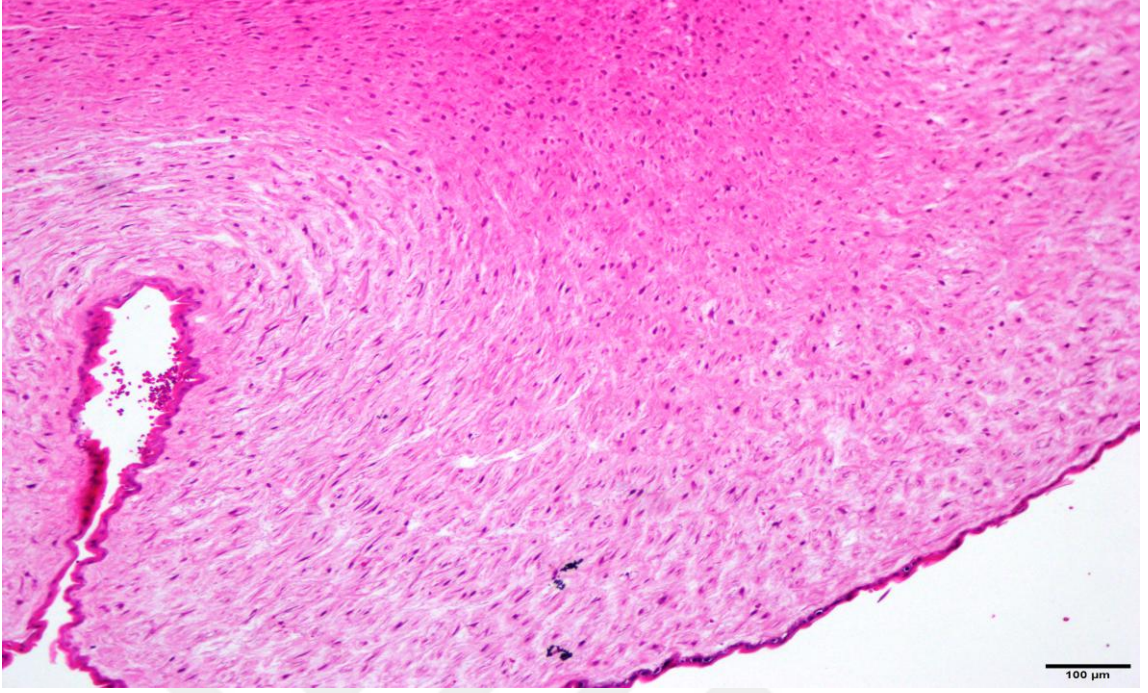
Resim 13: Kontrol grubu WJ ve amnion zarı (H-E, 10X)



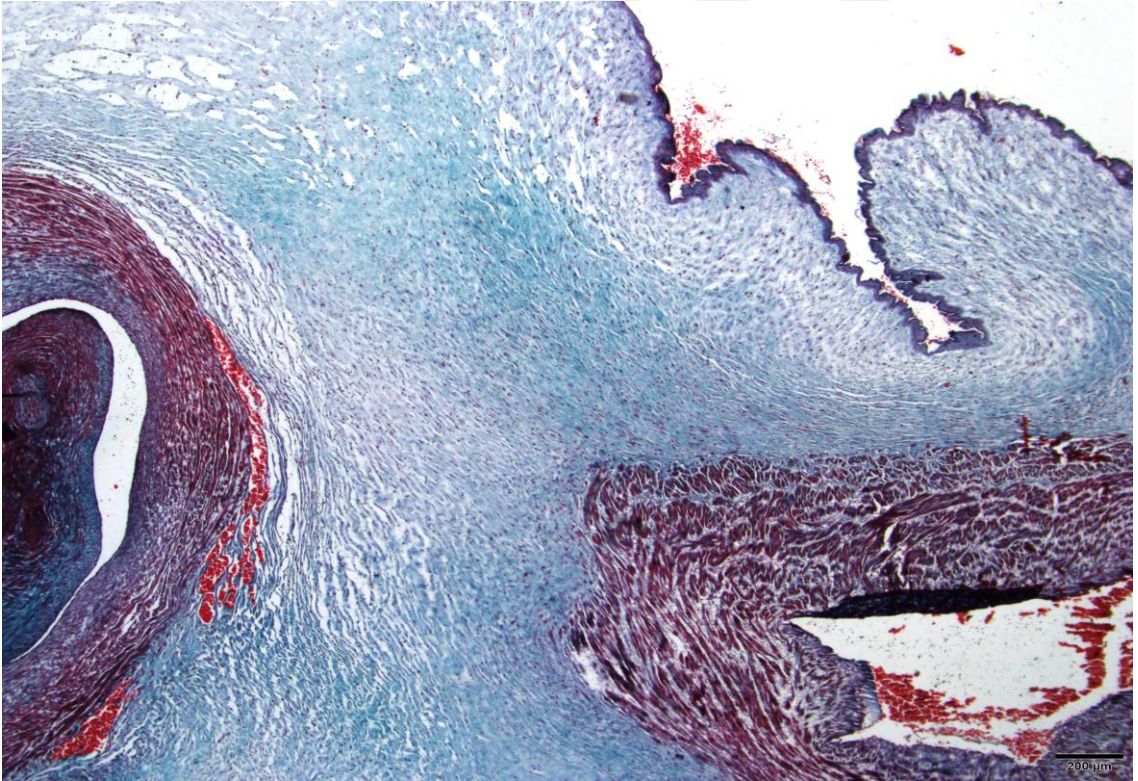
Resim 14: FMF grubu arter duvarı (H-E, 10X)



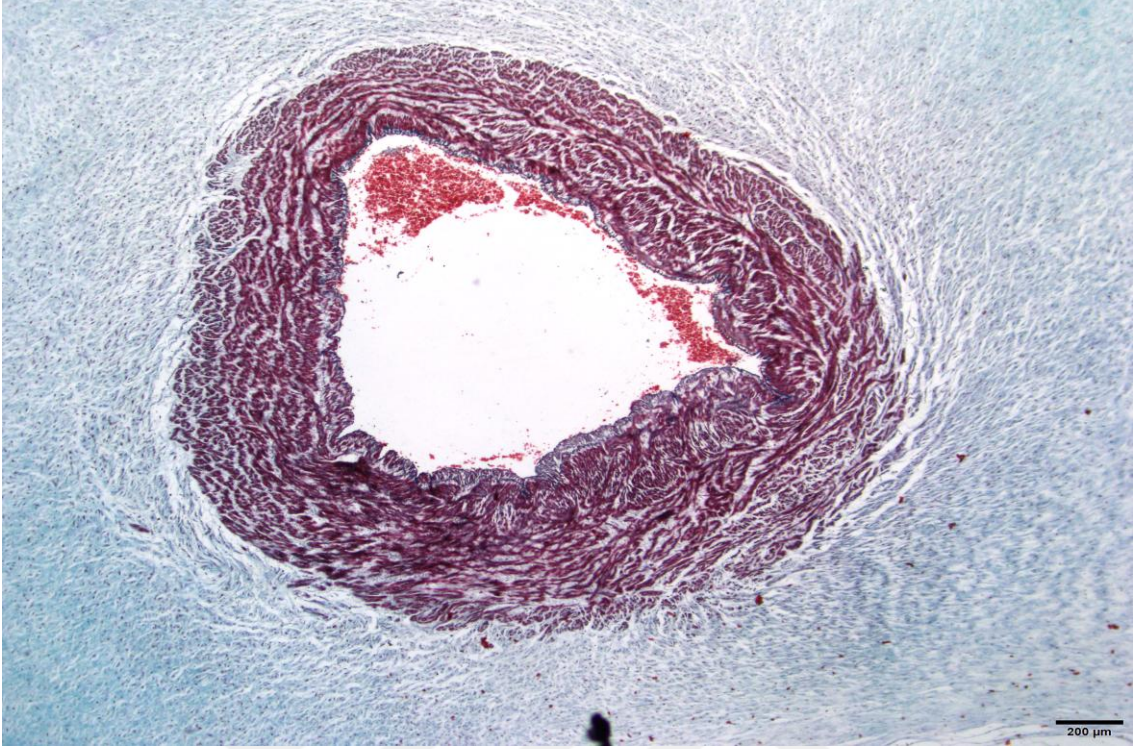
Resim 15: FMF grubu ven duvarı (H-E, 10X)



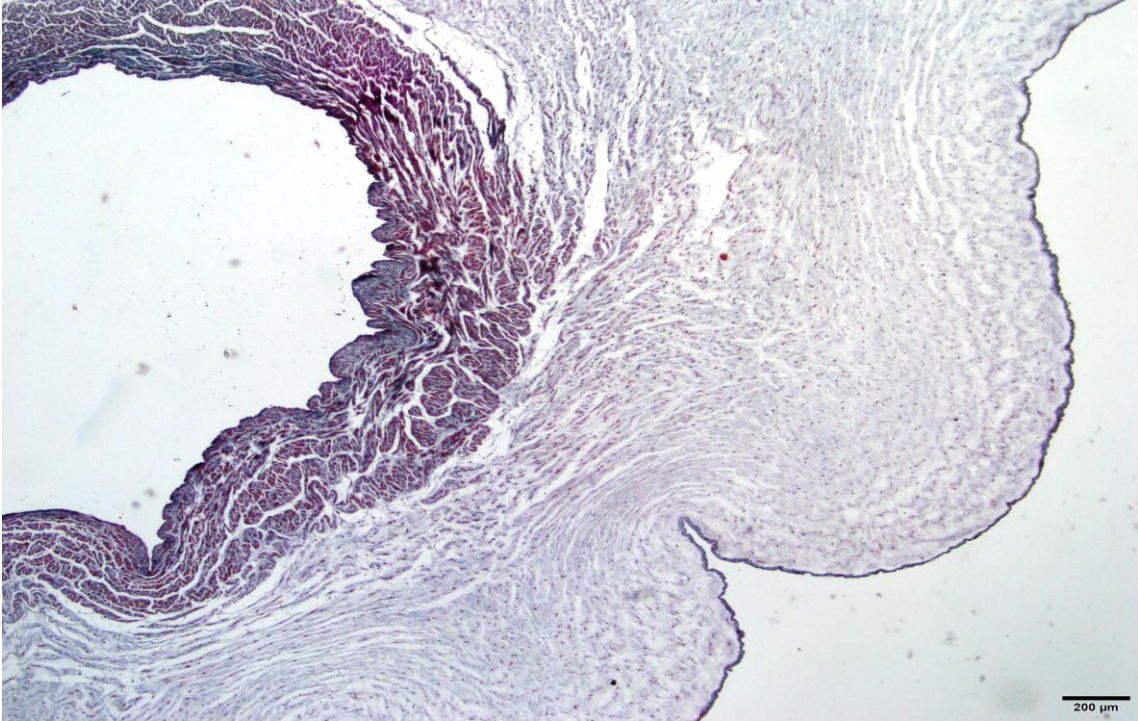
Resim 16: FMF grubu WJ ve amnion zarı (H-E, 10X)



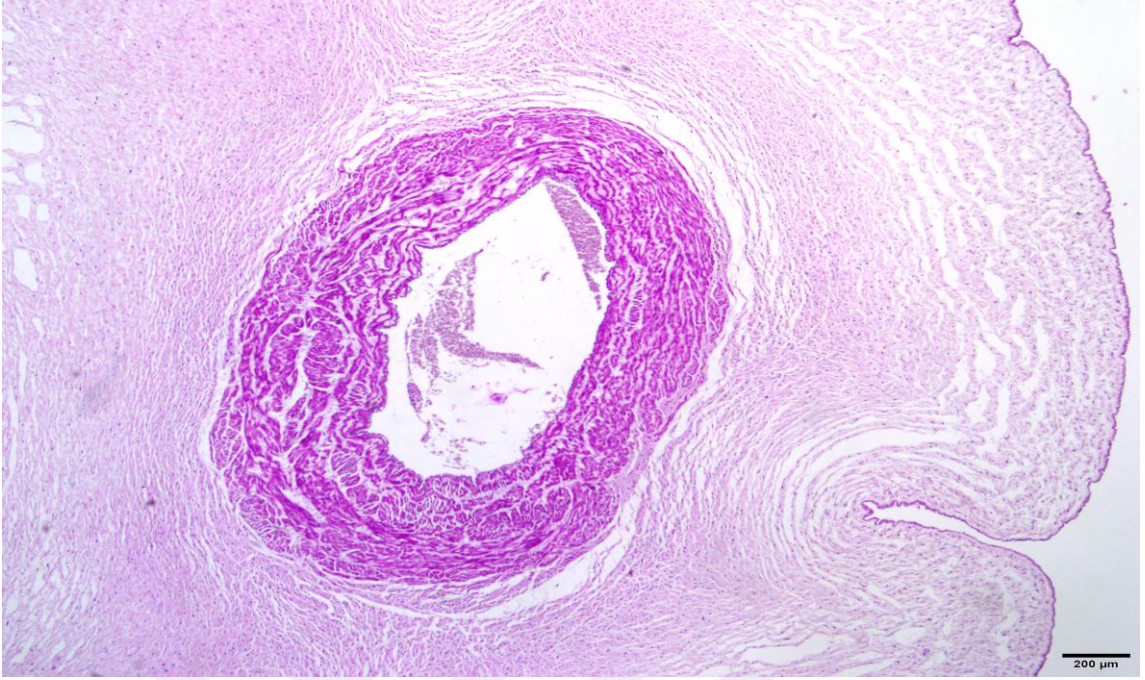
Resim 17: Kontrol grubu arter, ven, amnion zarı (TRI, 4X)



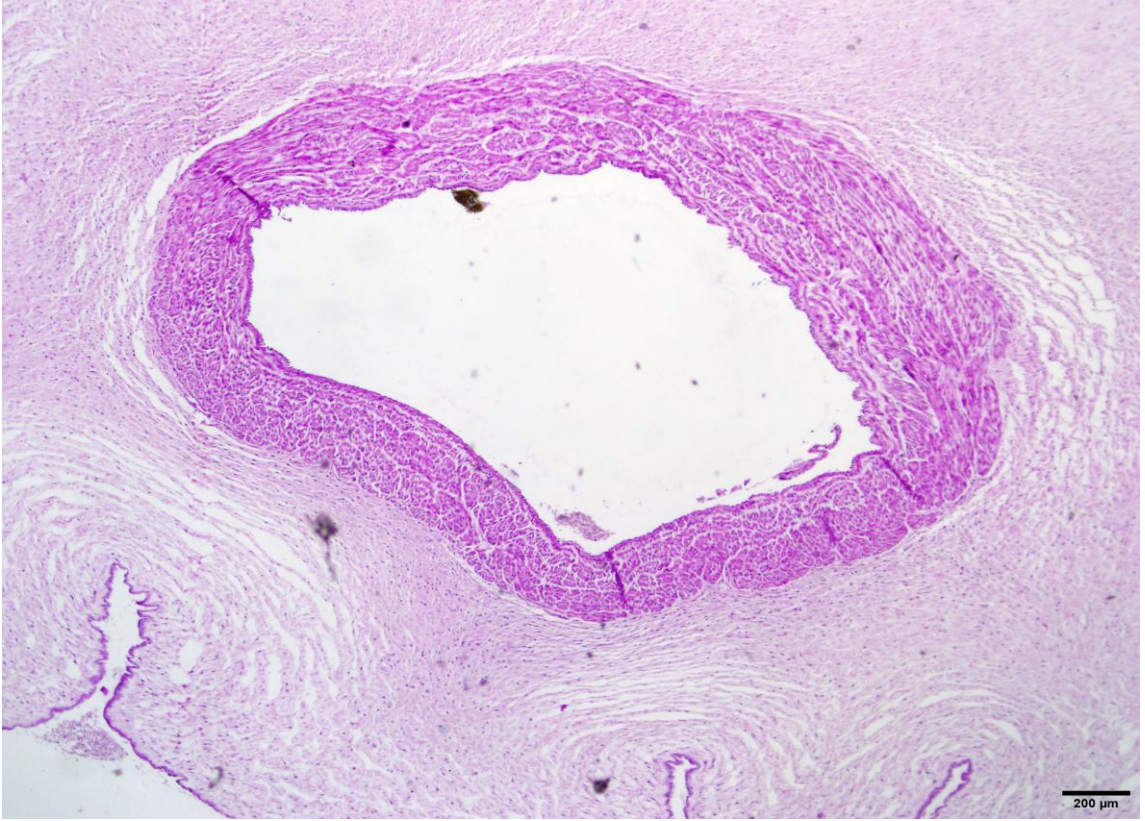
Resim 18: FMF grubu arter duvarı (TRI, 4X)



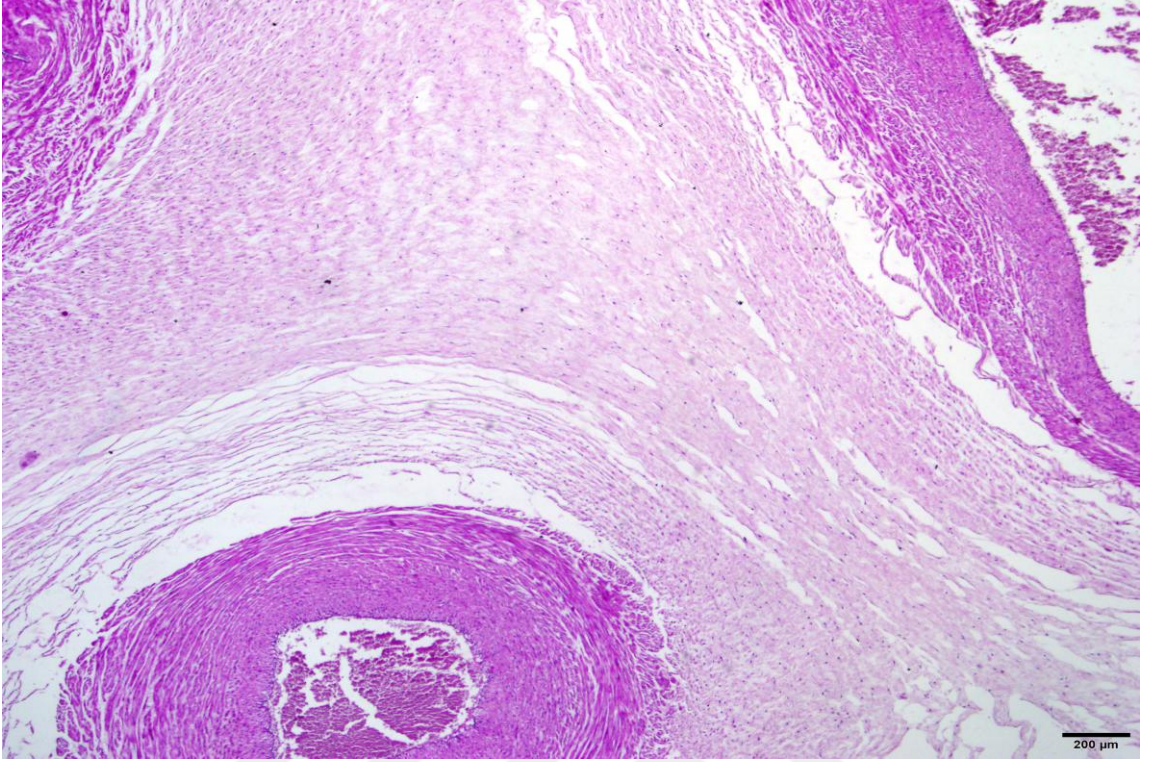
Resim 19: FMF grubu ven duvarı, WJ ve amnion zarı (TRI,4X)



Resim 20: Kontrol grubu arter duvarı, WJ ve amnion zarı (PAS, 4X)



Resim 21: Kontrol grubu ven duvarı (PAS, 4X)



Resim 22: FMF grubu arter ve ven duvarı (PAS,4X)



Resim 23: FMF grubu arter duvarı (Kongo red, 4X)

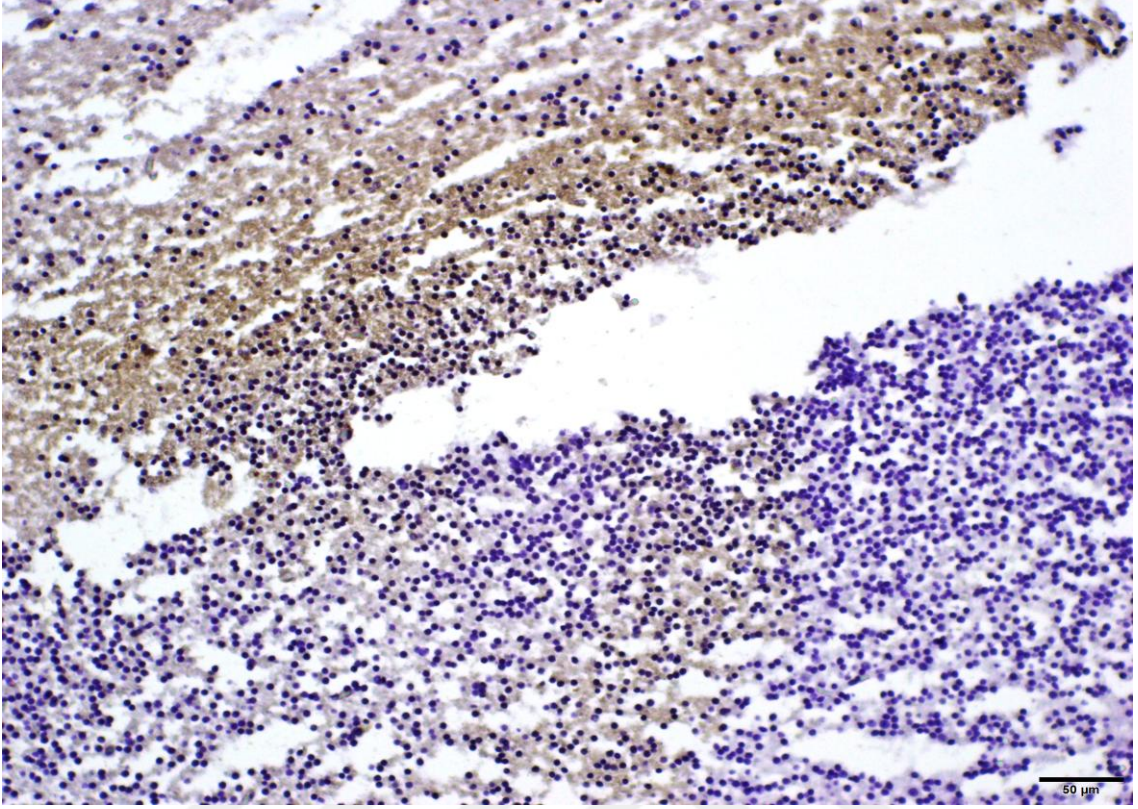


Resim 24: FMF grubu WJ (Kongo red, 4X)

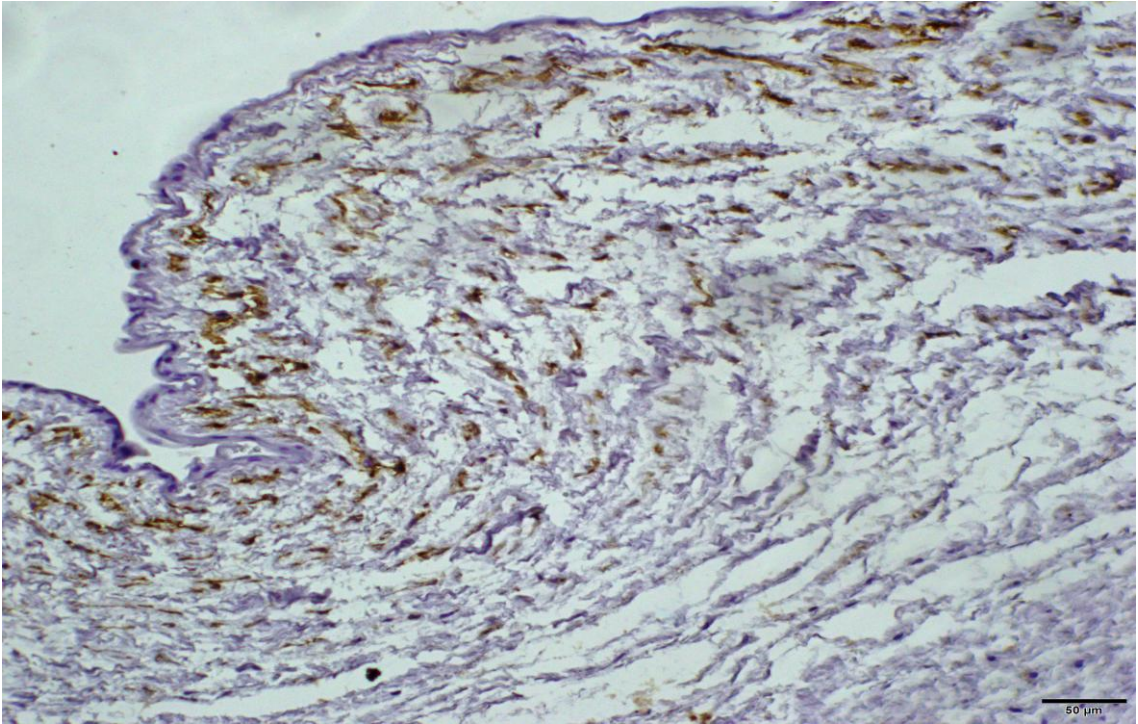
4.3. İmmünohistokimya Bulguları

İmmünohistokimyasal çalışmada Kontrol ve FMF gruplarının WJ-MKH'lerini immün reaktivitesini değerlendirmek için; MKH'lerde (+) olan CD90, CD105, CD73 ile (-) olan CD34 ve CD45 antikorları ile boyanmıştır. Pozitif kontrol dokuları olarak CD90 ve CD34 için beyin; CD45 ve CD73 için dalak; CD105 için tonsil dokuları kullanılmıştır. (-) kontrol olarak ise primer Ab yerine PBS solüsyonu uygulanmıştır. (Resim 25, Resim 28, Resim 31, Resim 34, Resim 37).

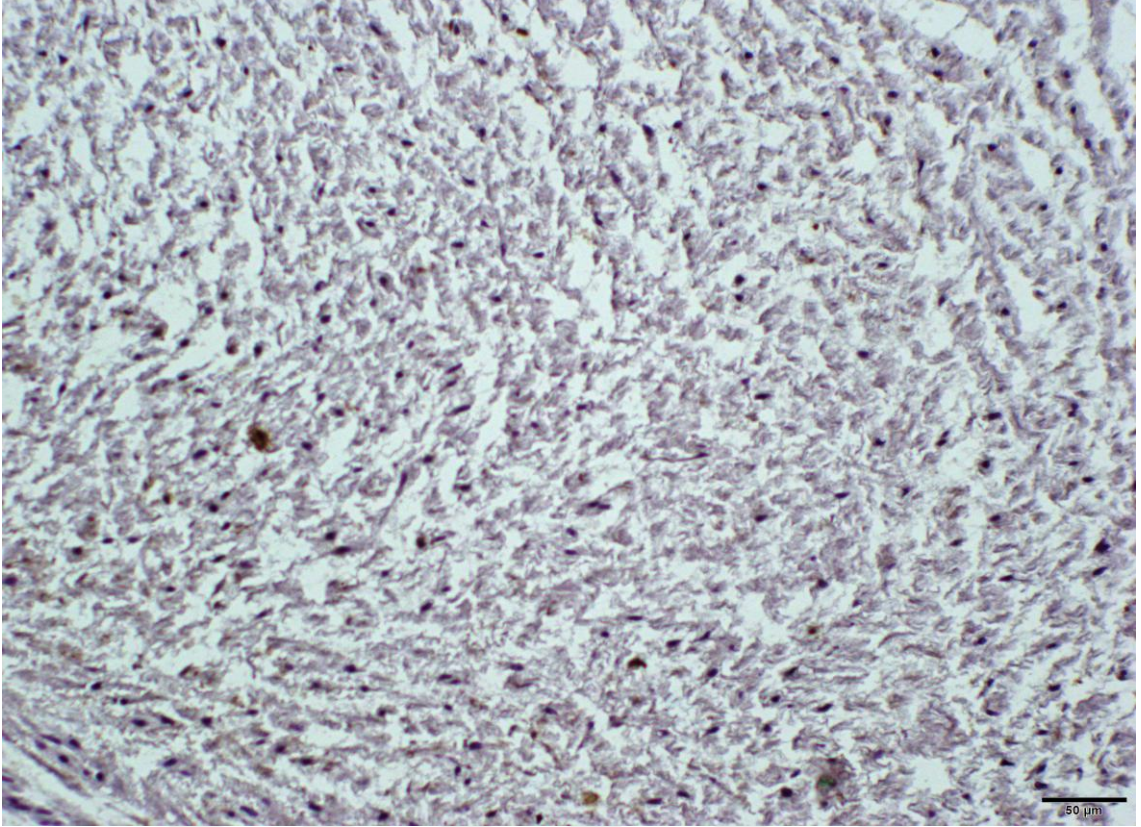
CD90, CD105, CD73 antikorları ile yapılan immünohistokimyasal boyamada Kontrol grubunda yoğun boyanma görülmüşken, FMF tanılı grupta boyanmanın daha az olduğu gözlenmiştir (Resim 26, 27), (Resim 29, 30), (Resim 32, 33). CD34 ve CD45 antikorları ile yapılan boyamada ise her iki grupta da boyanma gözlenmemiştir (Resim 35, 36), (Resim 38, 39).



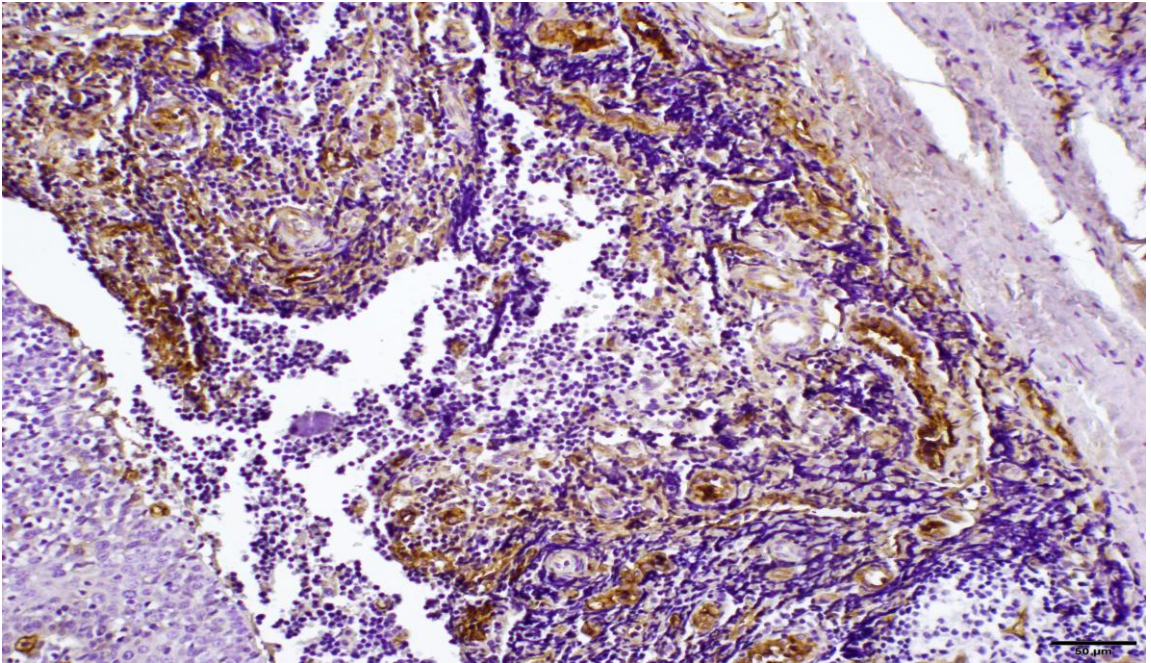
Resim 25: CD90 pozitif kontrol beyin dokusu (20X)



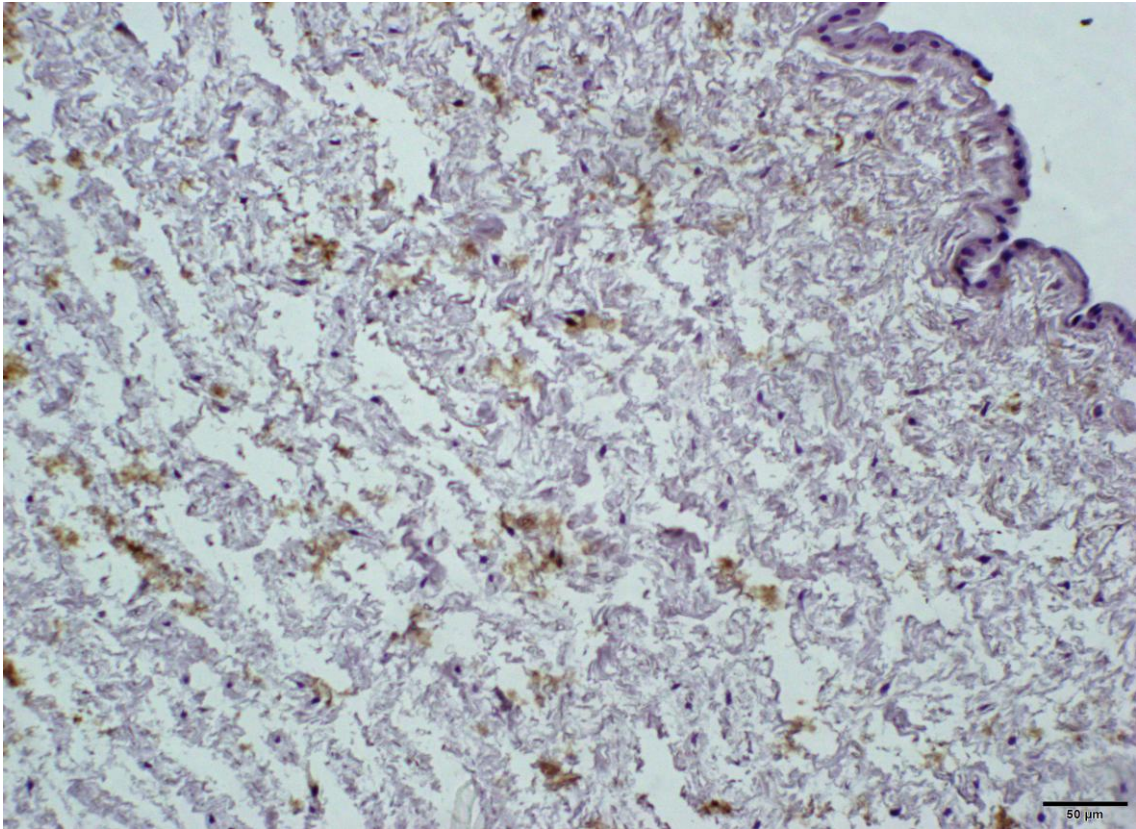
Resim 26: CD90 Kontrol grubu WJ (20X)



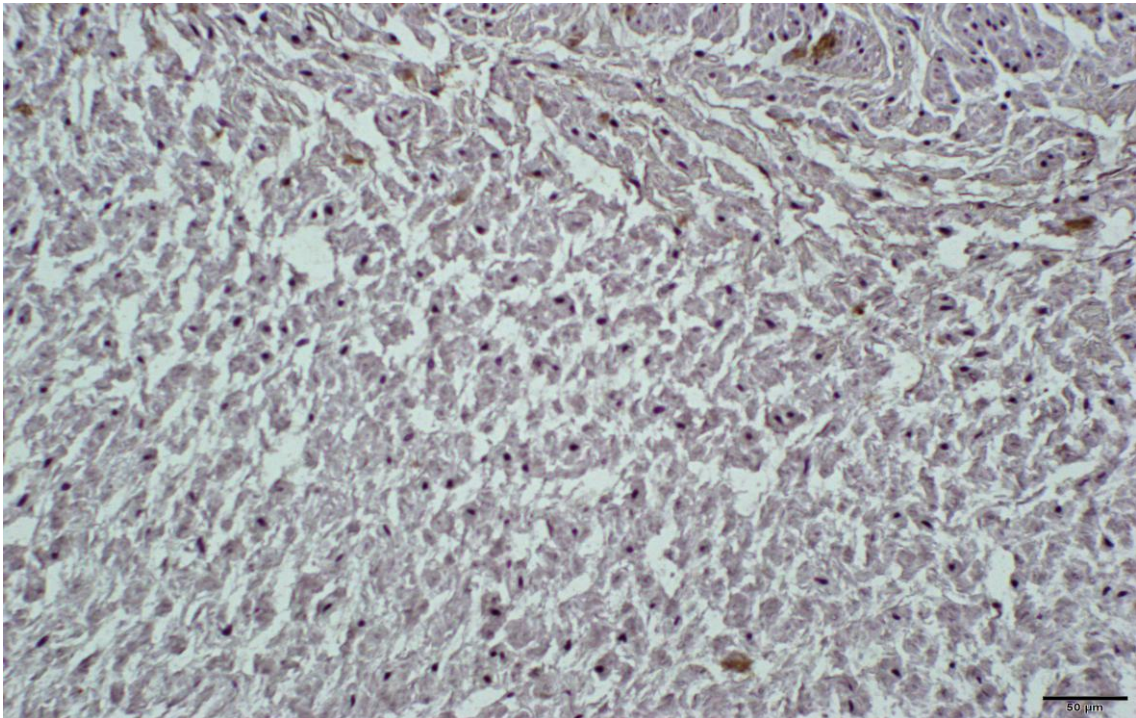
Resim 27: CD90 FMF grubu WJ (20X)



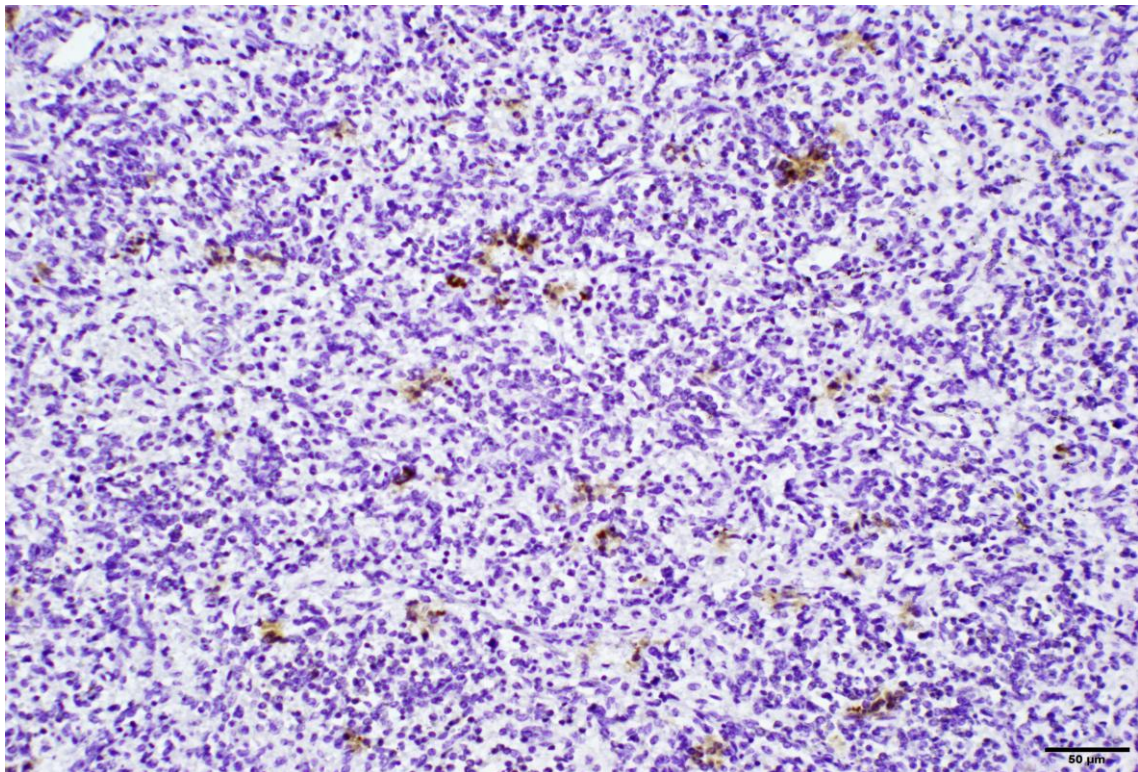
Resim 28: CD105 pozitif kontrol tonsil dokusu (20X)



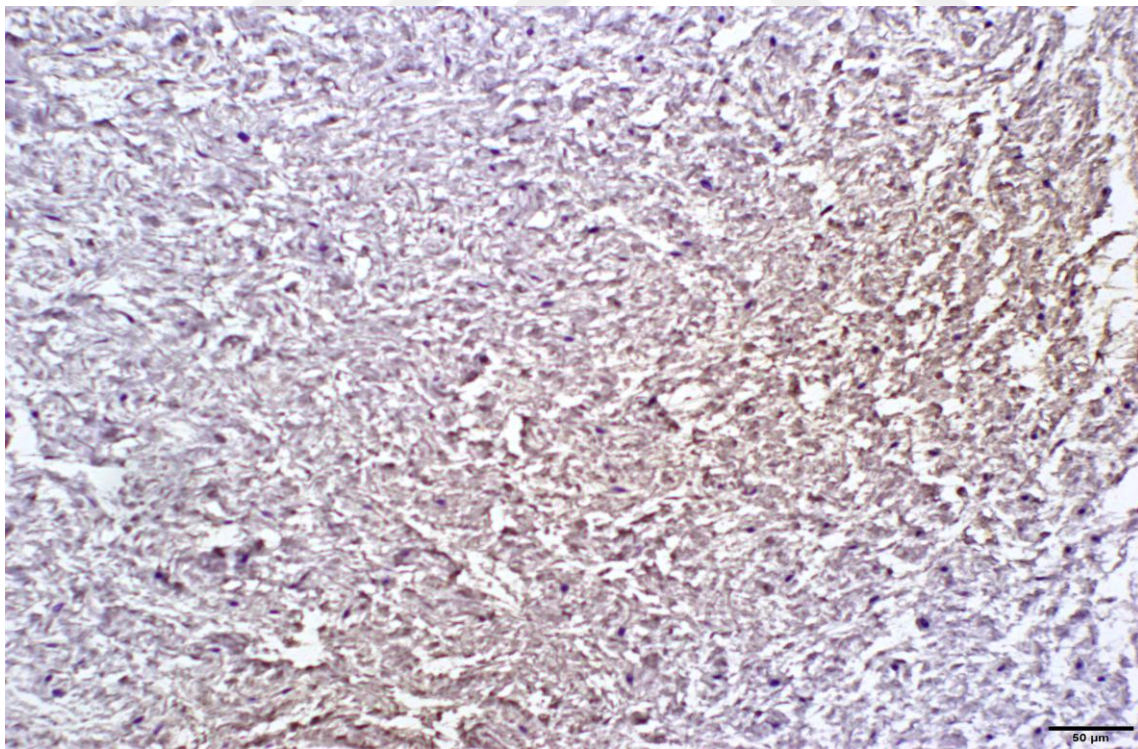
Resim 29: CD105 Kontrol grubu WJ (20X)



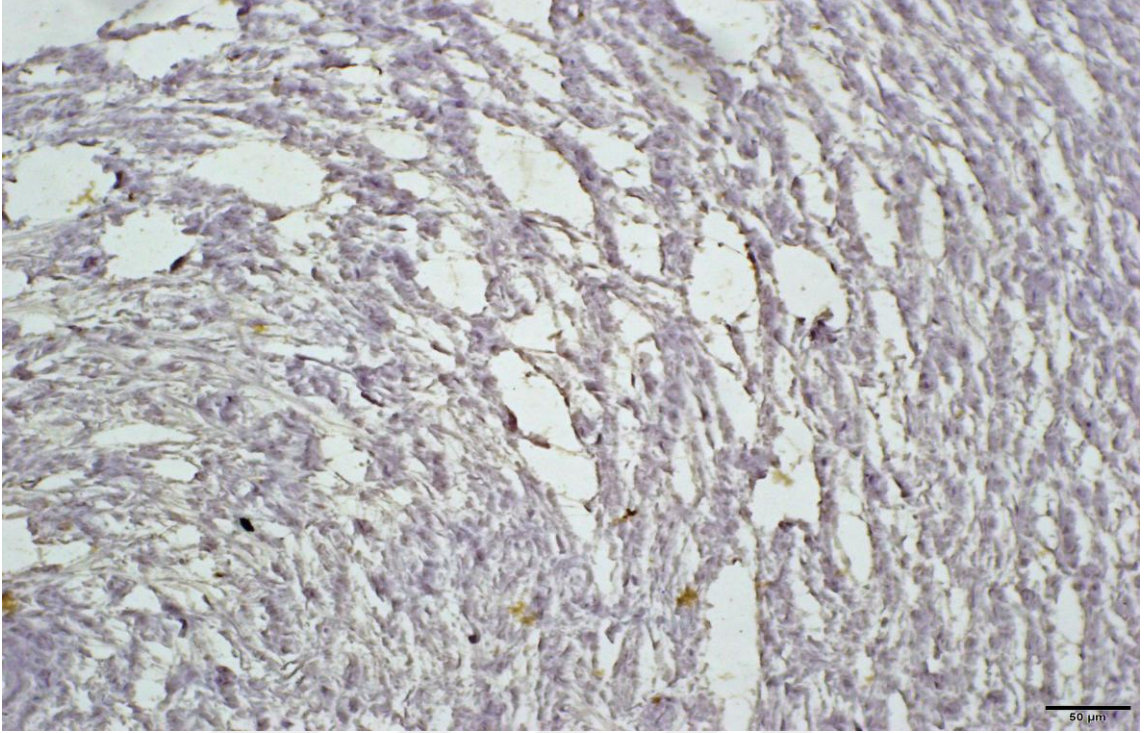
Resim 30: CD105 FMF grubu WJ (20X)



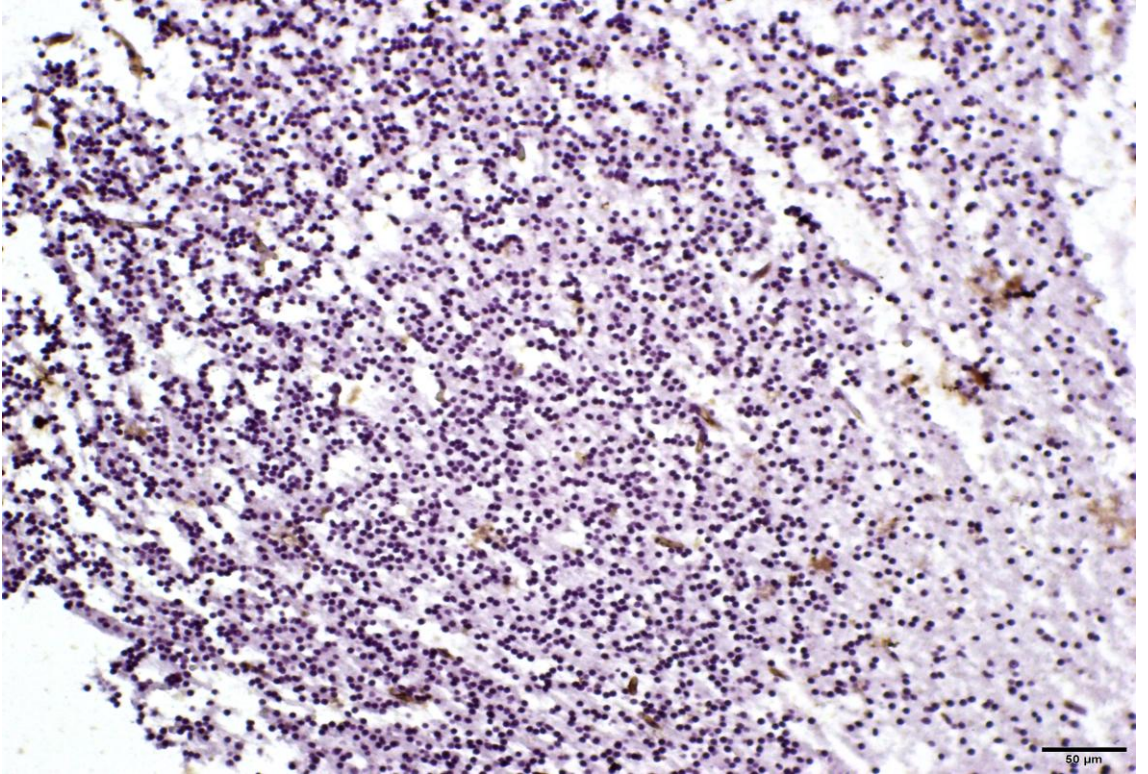
Resim 31: CD73 positif kontrol dalak dokusu (20X)



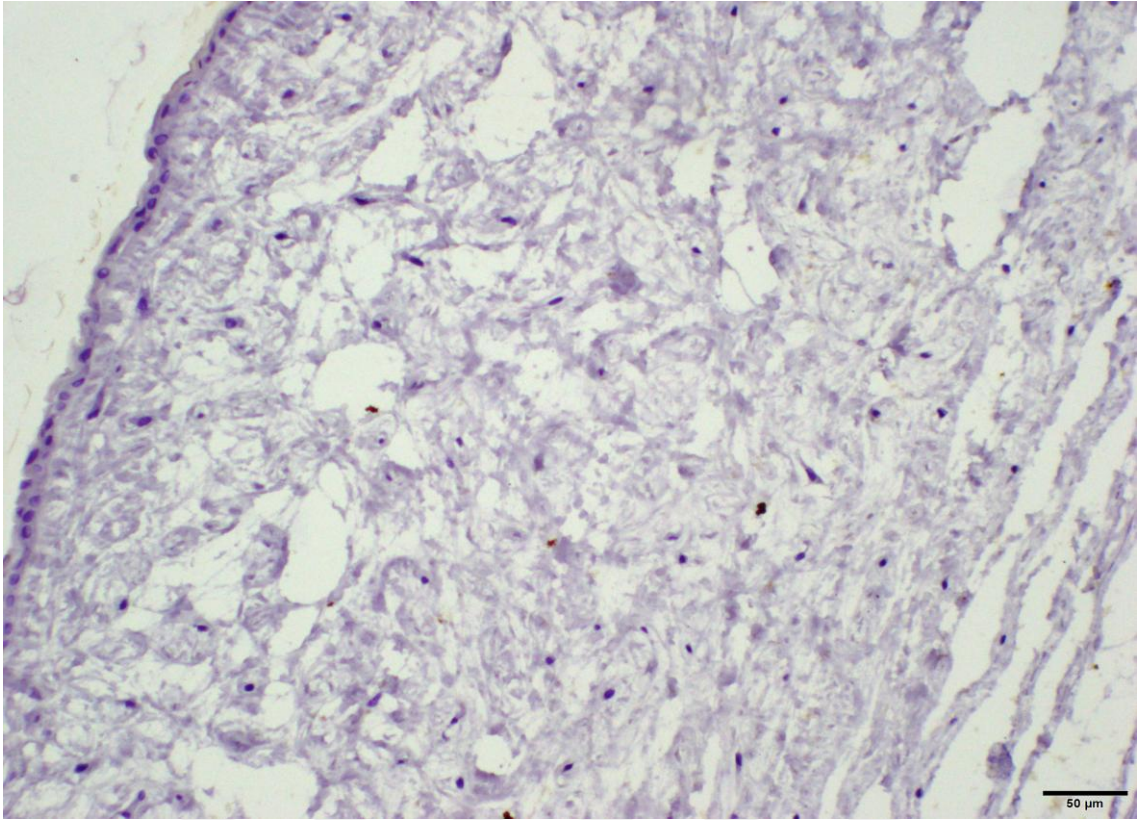
Resim 32: CD73 Kontrol grubu WJ (20X)



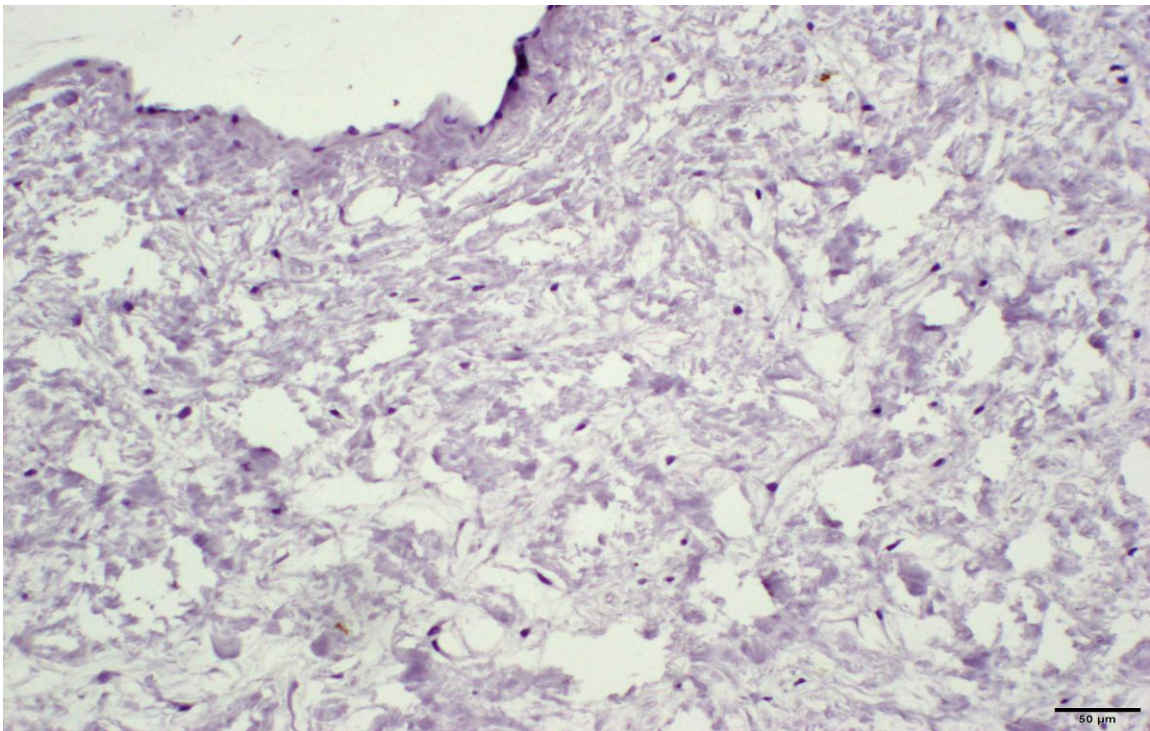
Resim 33: CD73 FMF grubu WJ (20X)



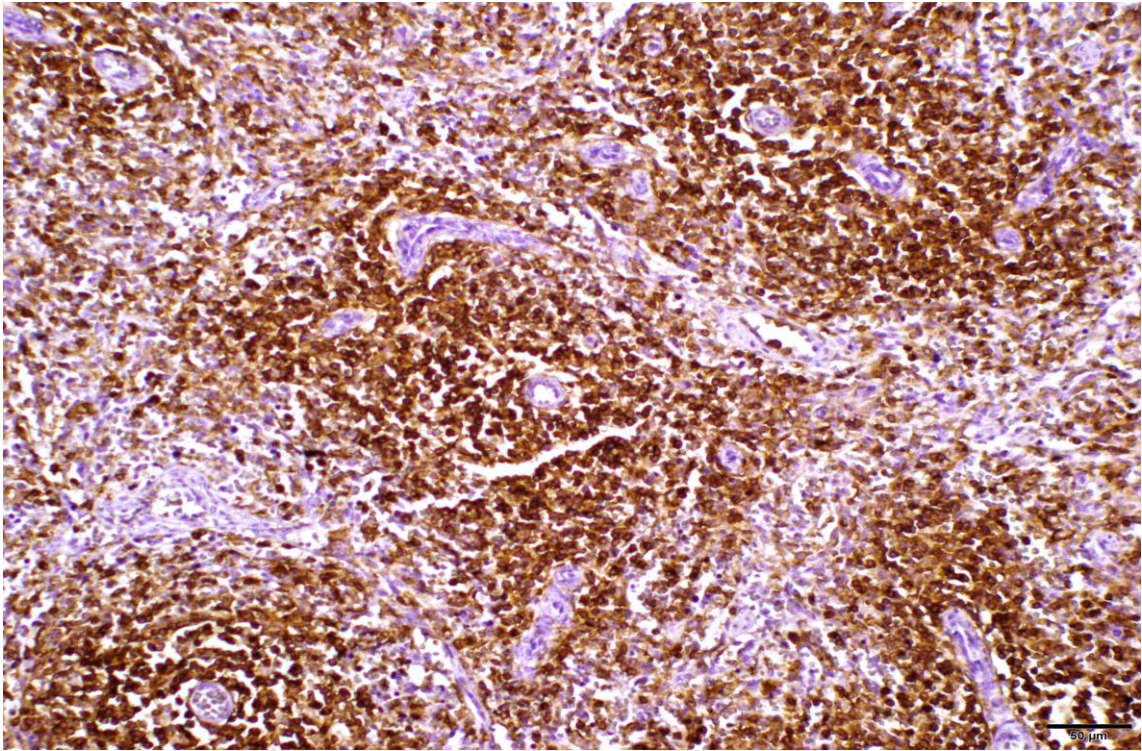
Resim 34: CD34 pozitif kontrol beyin dokusu (20X)



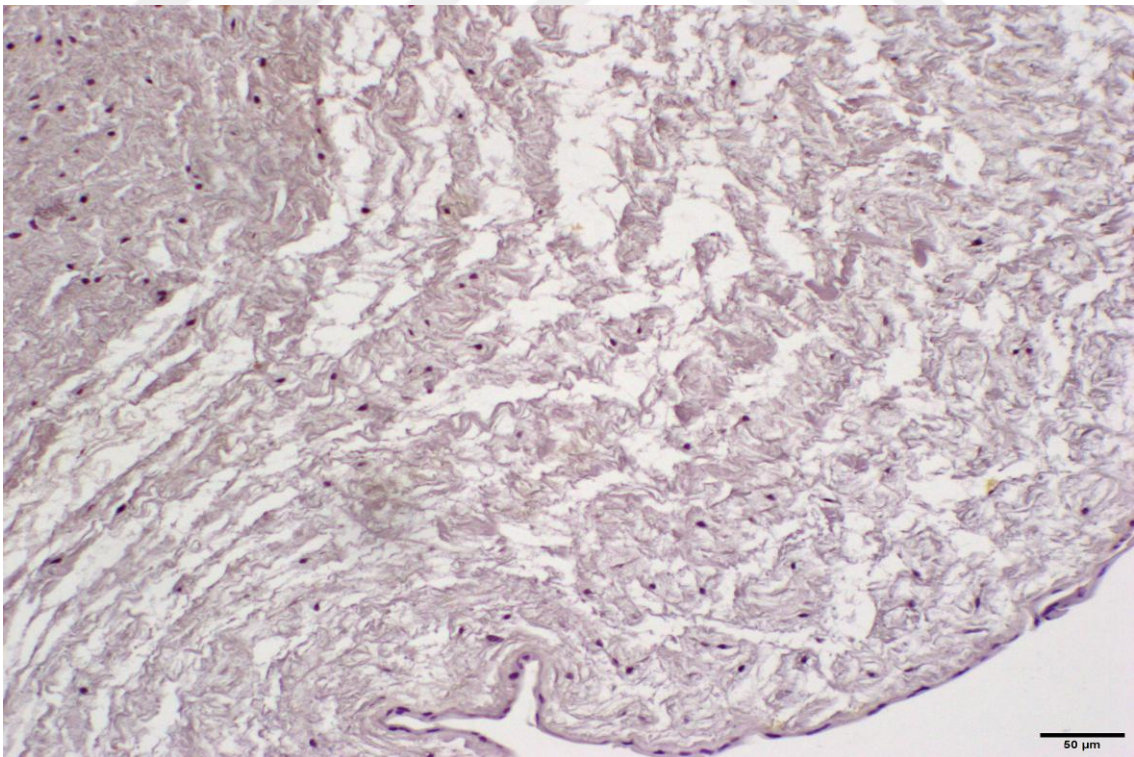
Resim 35: CD34 Kontrol grubu WJ (20X)



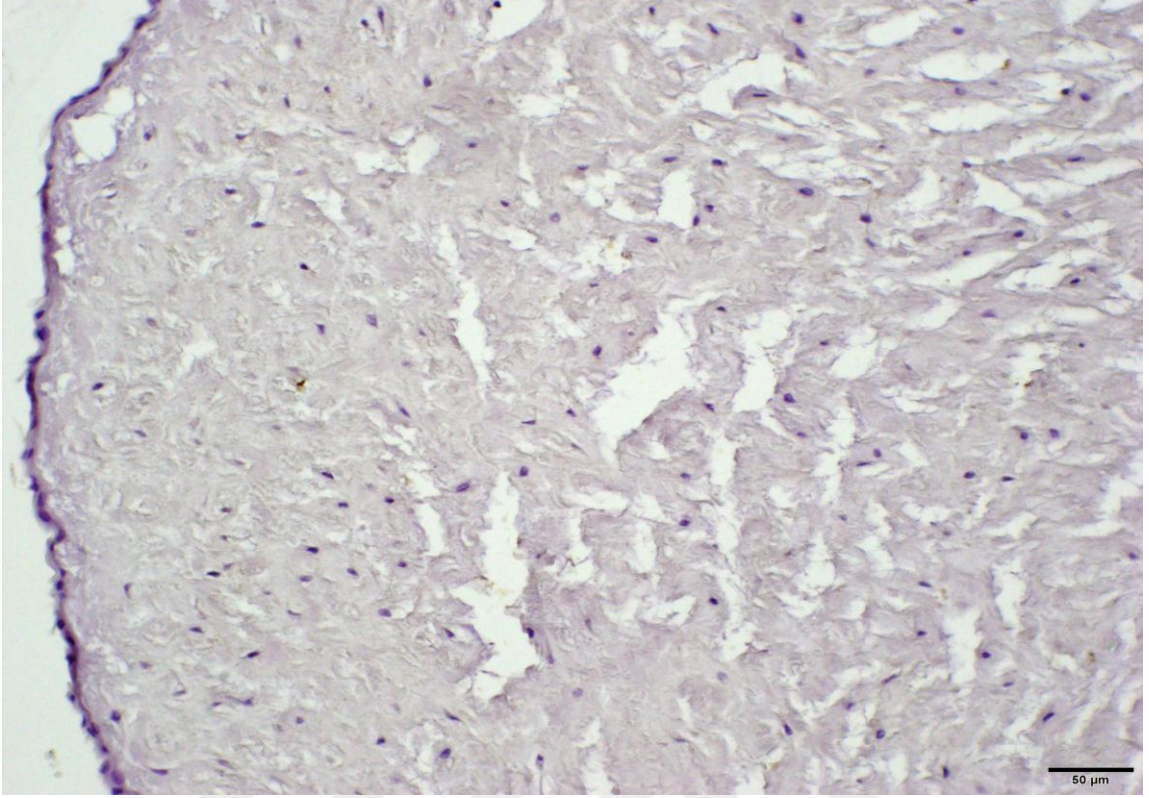
Resim 36: CD34 FMF grubu WJ (20X)



Resim 37: CD45 positif kontrol dalak dokusu (20X)



Resim 38: CD45 Kontrol grubu WJ (20X)



Resim 39: CD45 FMF grubu WJ (20X)

4.4. Akım-sitometri Bulguları

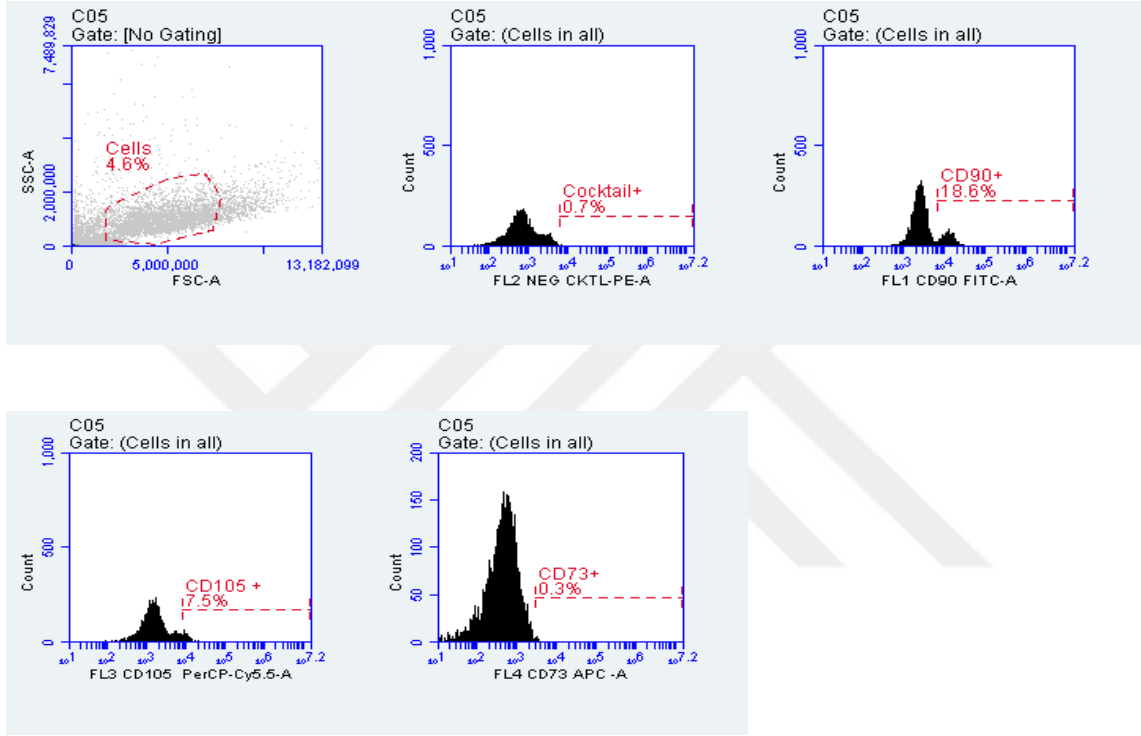
Çalışmamızda Kontrol ve FMF gruplarının WJ-MKH'lerini sayısal olarak değerlendirmek için; WJ'den enzimatik yöntemle hücreler izole edilmiş ve bu hücreler arasında mezenkimal kök hücreleri sayabilmek için; (+) olan CD44, CD73, CD90, CD105 belirteçler ve (-) olan CD34 ve CD45'i de içeren mezenkimal kök hücre sayım kiti kullanılmıştır.

Kontrol Grubu: CD90 (+) hücrelerin sayısı ($6,05 \pm 0,48$), CD90 (+) hücrelerin yüzdesi ($4,99 \pm 0,89$), CD44 (+) hücrelerin sayısı ($5,76 \pm 1,21$), CD44 (+) hücrelerin yüzdesi ($4,69 \pm 0,79$), CD105 (+) hücrelerin sayısı ($5,75 \pm 1,06$), CD105 (+) hücrelerin yüzdesi ($4,80 \pm 0,81$), CD73 (+) hücrelerin sayısı ($5,26 \pm 1,23$), CD 73 (+) hücrelerin yüzdesi ($4,66 \pm 0,86$) olarak bulunmuştur (Tablo 18,19), (Şekil 4-7).

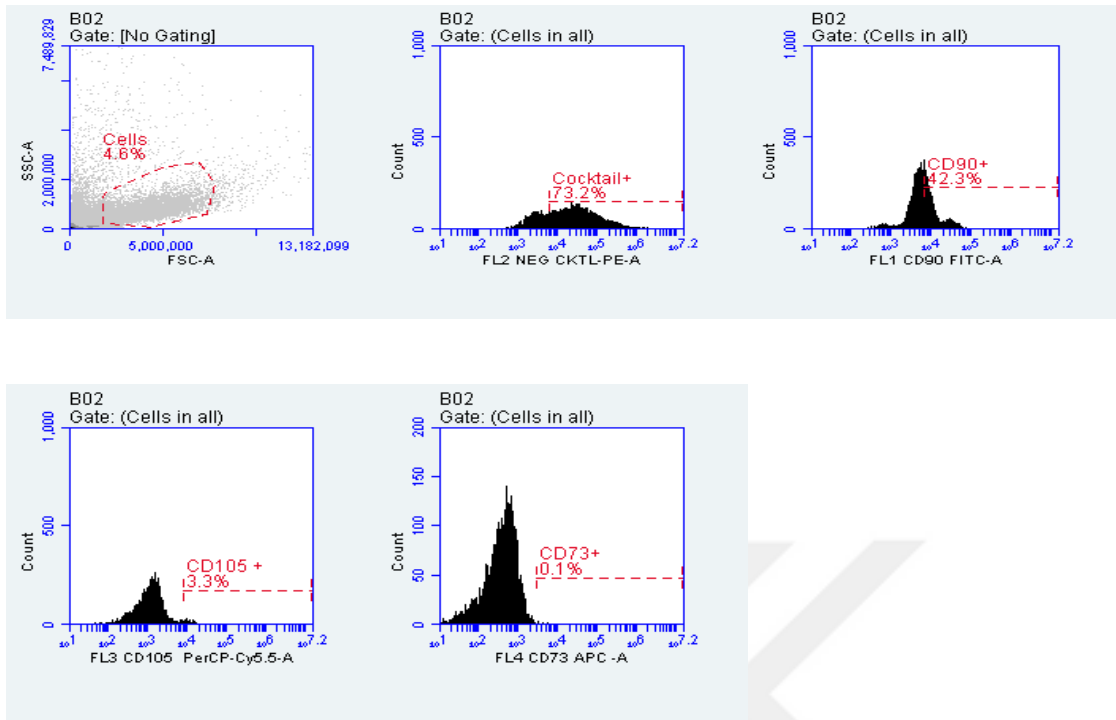
FMF Grubu: CD90 (+) hücrelerin sayısı ($3,99 \pm 1,04$), CD90 (+) hücrelerin yüzdesi ($3,99 \pm 0,41$), CD44 (+) hücrelerin sayısı ($3,5 \pm 1,78$), CD44 (+) hücrelerin yüzdesi ($3,64 \pm 0,67$), CD105 (+) hücrelerin sayısı ($4,8 \pm 0,81$), CD105 (+) hücrelerin

yüzdesi ($3,32 \pm 0,54$), CD73 (+) hücrelerin sayısı ($2,86 \pm 1,21$), CD 73 (+) hücrelerin yüzdesi ($3,45 \pm 0,58$) olarak bulunmuştur.

CD90, CD44, CD105, CD73 hücre sayı ve yüzdelерinin Kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak da anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (Tablo 18, 19), (Şekil 4-7).



Şekil 4: WJ-MKH'lerinin akım-sitometri değerlendirilmesi kontrol grubu



Şekil 5: WJ-MKH'lerinin akım-sitometri değerlendirilmesi FMF grubu

Tablo 18: CD90, CD44, CD73, CD105 antikorlarının gruplara göre sayı dağılımları

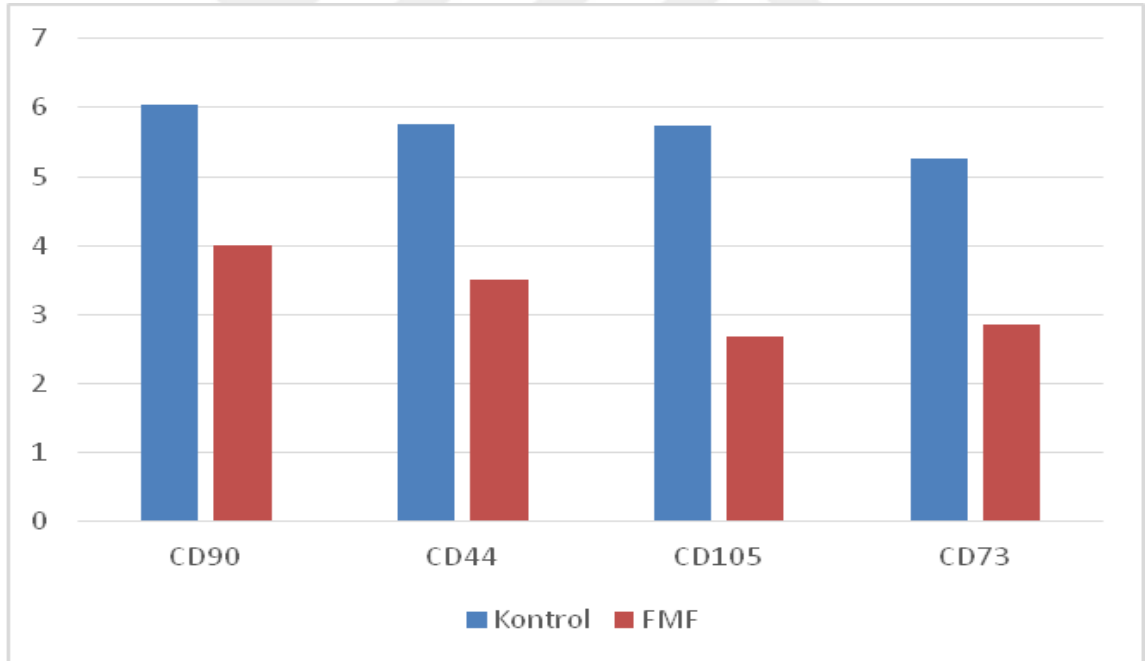
		N	Ortalama $\pm$ Std.Sapma	P [†]
CD90[†]	Kontrol	7	6,05 $\pm$ 0,48	0,001*
	FMF	7	3,99 $\pm$ 1,04	
CD44[†]	Kontrol	7	5,76 $\pm$ 1,21	0,019*
	FMF	7	3,50 $\pm$ 1,78	
CD73[†]	Kontrol	7	5,26 $\pm$ 1,23	0,003*
	FMF	7	2,86 $\pm$ 1,21	
CD105[†]	Kontrol	7	5,75 $\pm$ 1,06	0,001*
	FMF	7	2,67 $\pm$ 0,97	

*p<0.05

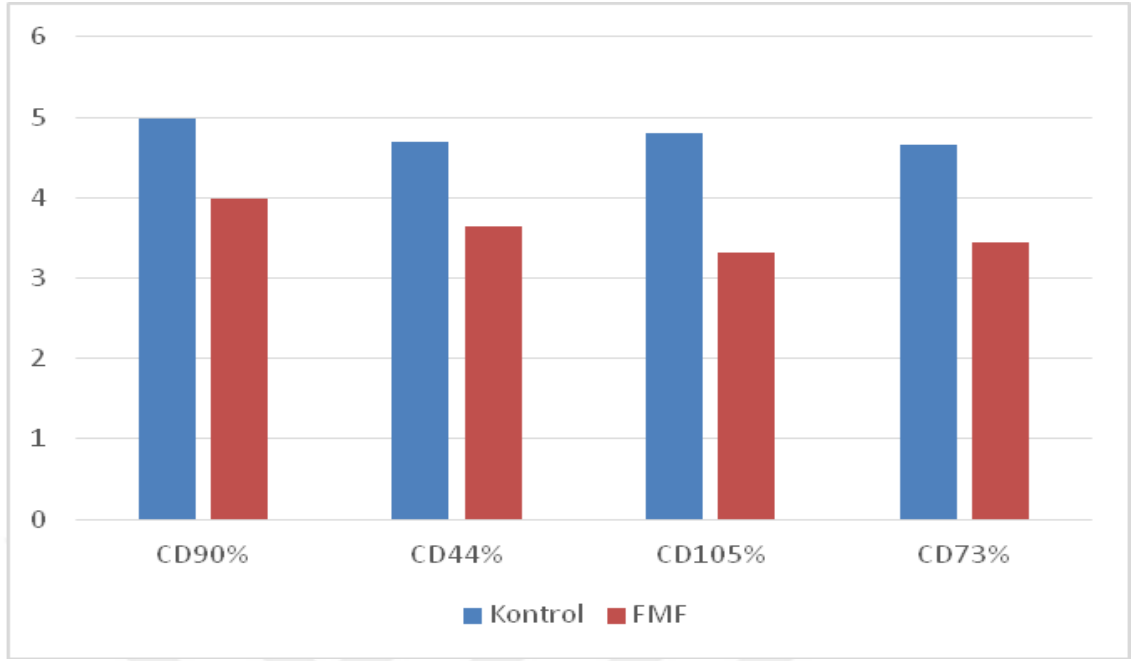
Tablo 19: CD90, CD44, CD73, CD105 antikorlarının gruplara göre hücre yüzdeleri dağılımları

		N	Ortalama $\pm$ Std.Sapma	P [‡]
CD90% [‡]	Kontrol	7	4,99 $\pm$ 0,89	0,026*
	FMF	7	3,99 $\pm$ 0,41	
CD44% [‡]	Kontrol	7	4,69 $\pm$ 0,79	0,020*
	FMF	7	3,64 $\pm$ 0,67	
CD73% [‡]	Kontrol	7	4,66 $\pm$ 0,86	0,011*
	FMF	7	3,45 $\pm$ 0,58	
CD105% [‡]	Kontrol	7	4,80 $\pm$ 0,81	0,002*
	FMF	7	3,32 $\pm$ 0,54	

*p<0.05



Şekil 6: CD90, CD44, CD105, CD73 ekspresyon değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasını gösteren grafik



Şekil 7: CD90, CD44, CD105, CD73 hücre yüzdelерinin gruplar arası karşılaştırılmasını gösteren grafik

5. TARTIŞMA

FMF tekrarlayan ateş ve serözit atakları ile seyreden, ülkemizde görülme sıklığı yüksek, otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu olan MEFV genindeki mutasyon çeşitliliği atakların sıklığı, şiddeti, süresi ve kliniğinde değişikliğe neden olmaktadır. Ataklar arasında ise hastalar tamamen asemptomatiktir.

Kadın FMF hastalarında tekrarlayan peritonit atakları, geçirilmiş batın içi ameliyatlara peritoneal adezyon ve tubal obstrüksiyonlara neden olarak üreme sistemini olumsuz etkilemektedir. Bu hastalarda infertiliteye neden olabilen diğer faktörler ise ovulatuvar disfonksiyon ile overlerdeki amiloidoz birikimidir [121]. FMF'in uzun dönem komplikasyonu olan bu amiloidoz birikimi malabsorbsiyon, kalp yetmezliği ve renal yetmezlik gibi hayatı tehdit eden patolojilere de neden olmaktadır.

Çalışmamızda FMF'li ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı gebelerin göbek kordonları incelendi. FMF'li grup yaş ortalaması $32,14 \pm 7,97$, ortalama gebelik haftası $38,43 \pm 1,51$, gebelikte alınan kilo $12,86 \pm 14,63$ ve geçirilmiş sezaryen öyküsü %42 olup, abortus ya da konjenital anomalili doğum saptanmamıştır. Ayrıca FMF'li grubumuz gebelik süresince rutin kontrollerini düzenli olarak yaptırmış ve kolşisin kullanımını aksatmamışlardır. Bu sebeple FMF komplikasyonu olan amiloidoz birikimi, malabsorbsiyon, kalp ve böbrek gibi organ yetmezliklerine rastlanmamıştır.

Ayrıca FMF, çeşitli sistemik inflamatuvar hastalıklar ile birlikte de görülebilir. Vaskülit bunlardan biridir ve FMF hastalarında vaskülit gelişme riski ile vaskülitik patolojilerin görülme sıklığı artmıştır. Damar duvarında iltihaplanma olarak tanımlanan vaskülit; kanama, duvar yıkımı veya intimal-medial hiperplazi gelişiminin ardından doku iskemisine neden olabilir. FMF ile birlikte seyreden vaskülitlerden en sık iki tanesi HSP ve PAN'dır.

Çalışmamızda GK'nunda histolojik olarak; GK çapı, amnion zarı, WJ, damar duvar yapıları ile damar endoteli incelendi. Literatür taramamızda FMF'li gebelerin göbek kordonu WJ ve damar duvar kalınlıklarının incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda GK çapının ($p=0,256$), damar duvar kalınlıklarının ($p=0,456$, $p=0,737$, $p=0,058$), A2 duvar kalınlığının GK çapına oranında ($p=0,054$) kontrol grubuna göre azalmış bulunsu da bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Damar lümen çapı ($p=0,787$, $p=0,549$, $p=0,110$) ile Ven ve A1 duvar kalınlıklarının GK çapına oranında ($p=0,981$, $p=0,436$) saptanan artış da yine anlamlı bulunmamıştır. GK histopatolojik incelememizde ise endotelde, WJ ve amniyon zarında kontrol grubuna göre belirgin bir fark görülmedi. Çalışma grubumuzdaki FMF'li gebelerimizin önceden alınmış vaskülit tanıları olmadığı gibi, göbek kordonu damarlarında yaptığımız incelemelerimiz sonucunda gebelik sırasında da gelişmediği tespit edilmiştir.

FMF tedavisinin başlıca ilacı olan Kolşisinin, hayat boyu kullanılması gerekmektedir. Kolşisinin, gebelik kategorisi D'dir. Hayvan çalışmalarında teratojen olduğu gösterildiğinden gebelikte kolşisin kullanımı sırasında amniosentez önerilmiştir. Bu amaçla 2002 yılında yapılan gebeliğinde kolşisin kullanan ve tedavi edilmeyen 2 grubun FMF'li gebelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kolşisinin mitozu inhibe eden ve plasentadan geçebilen bir ilaç olmasına rağmen fetal kromozomal anomali riskini artırmadığı bu yüzden kolşisin kullanan gebelere amniosentez yapmanın gerekmediği söylenmiştir [122]. Ben-Chetrit ve ark. larının 2009 yılında kolşisin kullanan gebeler üzerinde yaptıkları çalışmalarında da, kolşisin kullanımının gebelik sonuçlarını etkilemediği ve rutin amniosentez yapmak gerekmediği sonucuna varmışlardır [123]. Türkiye'de Yaşar ve ark. larının yaptığı bir çalışmada FMF hastalarının %80'i FMF tanısı konulmasıyla birlikte gebelik dönemi de dahil kolşisin kullanmışlardır [124]. Kolşisin ateşli atakların sayı ve şiddetinde azalma sağlarken amiloidoz gelişimini de geciktirmektedir. Karaciğerden metabolize olan ilacın çok küçük kısmı idrarla atılır. Kolşisin toksisitesinde ateş, koagülopati, nöromusküler tutulum, epileptik nöbetler, şok, ARDS (Akut Respiratuar Distres Sendromu) ve ölüm gözlenebilir [121]. Çalışmadaki FMF'li grubumuzun bu tanıyı alma süresi ortalama $15,29 \pm 7,718$ yıl olup, bu yıllar süresince düzenli olarak kolşisin kullanmalarına rağmen ne öncesinde ne de gebelikleri

sırasında atak geçirmemiş ve kolşisin toksisite bulguları izlenmemiştir.

FMF'li olan ve olmayan gebelerin obstetrik risk faktörlerinin karşılaştırıldığı 2008 yılındaki bir çalışmada; gruplar arasında IUGR, polihidramnion, oligohidramnion, erken membran rüptürü ve sezeryan doğum açısından anlamlı bir farklılık olmazken; tekrarlayan abortus ve infertilite tedavileri bakımından FMF'li gebelerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuş ve FMF'in preterm doğum için bağımlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır [125]. Çalışmamızda ortalama doğum haftası $38,43 \pm 1,51$ saptanmış olup preterm doğum gözlenmemiştir. Hasta grubumuzun tümünün sezeryan doğum yapmış olması hem hastaların doğum şeklindeki tercihinin hem de %42 oranında ki geçirilmiş sezeryan öyküsüne bağlanabilir.

Literatür taramamızda FMF'li gebelerde WJ-MKH sayıları ile de daha önce yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda ilk kez FMF'li gebelerin WJ-MKH sayıları akım-sitometri cihazında sayılarak objektif bir değerlendirme yapılmıştır. Elde ettiğimiz sayısal verilere göre FMF'li grupta kullandığımız MKH belirteçleri hücre sayı ($p=0,019$, $p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,001$) ve yüzdelerinde ($p=0,020$, $p=0,011$, $p=0,026$, $p=0,002$) anlamlı bir azalma saptanmış olup bu azalma, immünohistokimyasal boyamalarla da görsel olarak desteklenmiştir.

Mezenkimal kök hücreler; anti-inflamatuvar, immünmodülatör ve immünsüpresif özelliklerinden dolayı kemik iliği nakilleri sonrası gelişebilen akut graft versus host hastalığı ile otoimmün hastalıklar vb. nin iyileştirilmesinde kullanılmaktadır [126-129].

WJ-MKH'leri; etik kaygı olmadan, kemik iliği MKH'leri eldesinde olduğu gibi invaziv işlev gerektirmeden, enfeksiyon ve donör morbidite riski gelişmeden elde edilebilen hücrelerdir. Ayrıca WJ-MKH'lerinin sitokinler, büyüme faktörleri ve immünsüpresyonu sağlayan moleküller için mRNA eksprese ettiği gösterilmiştir [130].

FMF tedavisinde kullanılan kolşisin intraselüler tübül proteinlerine bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu engelleyen antimitotik özellikleri olan, kullanımında yalnızca intoksikasyon dozunda değil terapötik dozda da kemik iliği süpresyonu yapabilen bir ilaçtır [131].

Çalışmamızdaki FMF’li gebe WJ-MKH’leri akım-sitometri cihazı ile sayısal olarak değerlendirilmiş ve kontrol grubu gebelere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tespit edilen bu sayısal azalmanın kolşisin kullanımıyla ilişkisi ve ayrıca tespit edilen WJ-MKH’lerin hücresel kalite açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda daha önceden FMF tanısı almış ve gebeliği boyunca FMF'e bağlı komplikasyon gelişmemiş gebeler ile sağlıklı gebelerin GK dokusu ile WJ-MKH'leri histomorfolojik, immünohistokimyasal ve akım-sitometrik yöntemlerle incelendi.

Çalışmamızda kullanılan göbek kordonu dokuları HE, PAS ve Kongo red ile boyanarak amiloid fibril birikimi açısından değerlendirildi ve amiloid depo zit birikimi gözlenmedi. Amiloidoz, FMF ve diğer hastalıkların uzun dönem komplikasyonu olarak gelişmektedir. Gebelik sürecinin kısa olması, hastaların düzenli kontrol ve tedaviye uyumlu olmaları amiloid protein birikimi gözlenmemesini açıklamaktadır. Histomorfolojik bulgularımızda FMF'li gebelerin GK çapında, damar duvar kalınlığında inc elme izlendi. Ayrıca göbek kordonları histomorfolojik incelemelerinde vaskülit lehine de bir bulguya rastlanılmadı. FMF tanılı gebeliklerde gebelik takiplerine ilave olarak FMF açısından da düzenli takip ve tedavi olumlu maternal ve fetal sonuçlarla ilişkili olabilir.

FMF'te gebelik boyunca atak görülmeyen hastalar olduğu gibi bazı gebelerde akut peritonit atağı, prematür uterin kasılmalar ve abortusa neden olmaktadır. Vakalarımızda da olduğu gibi gebelikte FMF kontrol altına alınmalı, tedavide altın stardart olan kolşisin kullanımı ile gebeliğin ataksız geçirilmesi sağlanmalıdır.

WJ-MKH'leri, hayat boyu kolşisin kullanmak zorunda olan FMF hastalarında hastalığı tedavi etmek ve yaşam kalitelerini artırmak için önemli hücre sel tedavi kaynağı olabilirler. Özellikle gebe FMF hastalarının WJ-MKH'leri, doğum sonrası bebeklerine yapılan genetik test ile FMF mutasyonu saptandığında bu bebeklerin kendi WJ-MKH'leri ile tedavilerinde umut vadedebilirler.

7. KAYNAKLAR

1. Zuk P. A. et al., Human Adipose Tissue Is a Source of Multipotent Stem Cells, *Molecular Biology of the Cell*, 2002. pp. 4279–4295.
2. Aggarwal S. and Pittenger M. F., Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses, 2019. pp. 1815–1823.
3. Baran Ö. P., Nergiz Y., Bahçeci and S., Differentiation of Human Cord Blood and Stromal Derived Stem Cells into Neuron Cells, 2007. pp. 233–238.
4. Kliman H. J, The Umbilical Cord, 2006. pp. 1–16.
5. L. Lu et al., Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials, 2006. p. 1017-1027.
6. Zhang Y., Lie P., and Wei X., Differentiation of mesenchymal stromal cells derived from umbilical cord Wharton's jelly into hepatocyte-like cells, 2009. pp. 548–558.
7. Caglayan A. O., Demiryilmaz F., Ozyazgan I., and Gumus H., MEFV gene compound heterozygous mutations in familial Mediterranean fever phenotype : a retrospective clinical and molecular study, 2010. pp. 2520–2523.
8. Vera J. et al., Case series of dabrafenib-trametinib-induced pyrexia successfully treated with colchicine, 2019. p. 1-7.

9. Kasifoglu T. et al., Concise report Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study, 2014. pp. 741–745.
10. Mahmoud S. S. E., Ismail N. A., and Farag Y. M., Intima media thickness as an early predictor of atherosclerosis in Egyptian children with familial Mediterranean fever, 2018. pp. 106–111.
11. Levy M., Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview, 2003. pp. 916–919.
12. Livneh A. et al., The Changing Face of Familial Mediterranean Fever, 1996. pp. 612–627.
13. Yazicioğlu A., Turgal M., Yücel Ö. S., Özyüncü Ö., and Beksaç M. S., Pregnancy Outcome in Women With Familial Mediterranean Fever: A Retrospective Analysis of 50 Cases With a 10-Year Experience, 2014. pp. 94–98.
14. Fortier L. A., Stem Cells: Classifications, Controversies and Clinical Applications, 2005. pp. 415–423.
15. Chen M., Lie P., Li Z., and Wei X., Endothelial differentiation of Wharton's jelly – derived mesenchymal stem cells in comparison with bone marrow – derived mesenchymal stem cells, 2009. pp. 629–640.
16. Watt F. M., Hogan B. L. M., Watt F. M., and Hogan B. L. M., Out of Eden: Stem Cells and Their Niches, 2016. pp. 1427–1430.
17. Baker C. L. and Pera M. F., Capturing Totipotent Stem Cells, 2018, pp. 25–34.
18. Eckfeldt C. E., Mendenhall E. M., and Verfaillie C. M., The Molecular Repertoire of The ' Almighty ' Stem Cell, 2005. pp. 726–737.
19. Ateş U., Let's familiarize ourselves with the stem cell, 2016. pp. 19–28.

20. İsan H, Uyanık A, Aktaş R.H., Embryonic Stem Cell Markers, 2016. p. 1–5.
21. Kaufmant M. H., Evans M. J., Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos, 1981. pp. 154–156.
22. Thomson J. A. et al., Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts, 1998. pp. 1145–1148.
23. Daştan A, Günal G, İldoğan L, Somuncu G, Kök hücre teknolojisi, p. 1-35.
24. Avcılar H., Saraymen B., O. Özturan Ö., and Köker M. Y., Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells, 2017; 15:1-6.
25. Romanowicz L. and Galewska Z., Extracellular Matrix Remodeling of the Umbilical Cord in Pre-eclampsia as a Risk Factor for Fetal Hypertension, 2011. p. 1-9.
26. Can A, Karahüseyinoğlu S, Human Umbilical Cord Stroma with Regard to the Source of Fetus-Derived Stem Cells, 2007. pp. 2886–2895.
27. Vizza E et al., The Collagen Skeleton of the Human Umbilical Cord at Term . Scanning Electron Microscopy Study After 2N-NaOH Maceration, 1996. p. 885-94.
28. Klein J and Meyer A. F, Tissue Structure and Macro Molecular Diffusionin Umbilical Cord Immobilization of Endogenous Hyaluronic Acid, 1983. pp. 400–411.
29. Jaworski S., Sobolewski K., and Ban E., Wharton’s Jelly as a Reservoir of Peptide Growth Factors, 2005.pp. 747–752.
30. Ghezzi F et al., First-trimester sonographic umbilical cord diameter and the growth of the human embryo, 2001. pp. 348–351.

31. Conconi M. T., Liddo Di R., Tommasini M., Calore C., and Parnigotto P. P., Phenotype and Differentiation Potential of Stromal Populations Obtained from Various Zones of Human Umbilical Cord, 2011. pp. 6–20.
32. Can A, Balci D, Isolation, Culture, and Characterization of Human Umbilical Cord Stroma-derived Mesenchymal Stem Cells, 2011. pp. 51–62.
33. Nanaev A. K, Kohnen G, Milovanov A. P., Domogatsky S. P. and Kaufmann P., Stromal Differentiation and Architecture of the Human Umbilical Cord, 1997. pp. 53–64.
34. Parry E. W., Some electron microscope observations on the mesenchymal structures of full-term umbilical cord, 1970. pp. 505–518.
35. Davies E. J., Walker T. J., Keating A., Wharton's Jelly: The Rich , but Enigmatic , Source of Mesenchymal Stromal Cells, 2017. pp. 1–11.
36. Kobayashi K., Kubota T., and Aso T., Study on myofibroblast differentiation in the stromal cells of Wharton's jelly Expression and localization of α -smooth muscle actin, 1998. pp. 223–233.
37. Stehbens W. E., Wakefield J. S. J., Gilbert-barness E., and Zuccollo J. M., Histopathology and Ultrastructure of Human Umbilical Blood Vessels, 2005. pp. 297–315.
38. Mutluay D., and Öner H., Formation of Trophectoderm and Inner Cell Mass in Mouse Preimplantation Development, 2015. pp. 1–9.
39. Laeno A.M.A., Tamashiro D.A.A., and Alarcon V. B., Rho-Associated Kinase Activity Is Required for Proper Morphogenesis of the Inner Cell Mass in the Mouse Blastocyst, 2013. pp. 1–13.
40. Altunkaynak B. Z., Placenta ve fetal dolaşım, 1998. pp. 1–9.

41. Sriramulu S et al., Concise Review on Clinical Applications of Conditioned Medium Derived from Human Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs), 2018. pp 230-234.
42. Hausmann J.S., Targeting cytokines to treat autoinflammatory diseases, 2018. p.1-33.
43. Dominici M. et al., Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells . The International Society for Cellular Therapy position statement, 2006. pp. 315–317.
44. Tamura M., Kawabata A., Ohta N., Uppalapati L., Becker K. G., and Troyer D., Wharton's Jelly Stem Cells as Agents for Cancer Therapy, 2011. pp. 39–47.
45. Matsuzuka T. et al., Human umbilical cord matrix–derived stem cells expressing interferon- β gene significantly attenuate bronchioloalveolar carcinoma xenografts in SCID mice, 2011. pp. 28–36.
46. Onen F., Familial Mediterranean fever, 2006. pp. 489–496.
47. Koşan C, Diagnostic Approach to Familial Mediterranean Fever, 2003. pp. 1–6.
48. Özcan S, Changing Concepts in Familial Mediterranean Fever : Is It Possible to Have an Autosomal-Recessive Disease With Only One Mutation?, 2009. pp. 1575–1577.
49. This is a reproduction of a library book that was digitized by Google as part of an ongoing effort to preserve the information in books and make it universally accessible. <https://books.google.com>.
50. Theodore C., Mosenthal O., An Unusual Paroxysmal Syndrome, Probably Allied to Recurrent Vomiting, a Study of the Nitrogen Metabolism, 2015. pp 214-225.
51. Siegal S, Benign Paroxysmal Peritonitis, 1945. p. 1-21.

52. Hobart A, Reimann M.D., Periodic Diseases, p. 219-245.
53. Alghamdi M., Familial Mediterranean fever, review of the literature, 2017. pp. 1707–1713.
54. M. G. Booty *et al.*, Familial Mediterranean Fever With a Single MEFV Mutation, 2009. pp. 1851–1861.
55. Touitou I., The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations, 2001. pp. 473–483.
56. Turkish FMF Study Group, Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey, 2005. pp. 1–11.
57. Yilmaz E. et al., Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population, 2001. pp. 553–555.
58. Ben-Chedrit E, Levy M, Colchicine: 1998 Update, 1998. pp. 48–59.
59. Ozen S., Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever, 2018. pp. 254–260.
60. Sarı İ., Birlik M., and Kasifoğlu T., Familial Mediterranean fever : An updated review, 2014. pp. 21–33.
61. Çilingir O. et al., Distribution of MEFV Gene Mutations and Allele Frequencies in Patients with Familial Mediterranean Fever - One Center Experience, 2018. pp. 39–46.
62. Sönmezgöz E., Özer S., Gül A., Yılmaz R. and Kasap T., Clinical and Demographic Evaluation According to MEFV Genes in Patients with Familial Mediterranean Fever, 2018. p. 1-12.
63. Shohat M., Halpern G. J., Familial Mediterranean fever—A review, 2011. p. 487.

64. Soriano A. and Manna R., Familial Mediterranean fever : New phenotypes, 2012. pp. 31–37.
65. Livneh A. et al., Criteria for the Diagnosis of Familial Mediterranean Fever, 1997. pp. 1879–1885.
66. Sugie M., Quchi T., Kishida D., Yasaki Z., Atypical type of familial Mediterranean fever : An underdiagnosed cause of chronic aseptic meningitis, 2018. pp. 191–193.
67. Ryan JG. et al., Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein, 2010. pp. 1383–1388.
68. Kishida D., Nakamura A., Yazaki M., Tsuchiya-suzuki A., Matsuda M., Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever : differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations, 2014. p. 1–10.
69. British Medical Journal, Familial Mediterranean Fever, 1980; pp. 2–3.
70. Lidar M., Livneh A., Familial Mediterranean fever : clinical , molecular and management advancements, 2007. pp. 318–324.
71. Aksentijevich I. et al., Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever, 1997 pp. 797–807.
72. Reich C. B. and Franklin C. E., Familial Mediterranean Fever in an Italian Family, 2011. p. 337.
73. Fietta P., Autoinflammatory diseases : the hereditary periodic fever syndromes, 2004. pp. 92–99.
74. Farjadian S. et al., A new MEFV gene mutation in an Iranian patient with familial Mediterranean fever, 2019. pp. 85–87.

75. Ben-chetrit E., Levy M., Familial Mediterranean fever, 1998. pp.659-664.
76. Livneh A. et al., The changing face of Familial Mediterranean fever, 1996; pp. 612–627.
77. Jarjour R. A., Dodaki R., Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation, 2011. pp. 2033–2036.
78. Ben-Chedrit E.,Touitou I., Familial Mediterranean Fever in the World, 2009. pp. 1447–1453.
79. Aydın F., Özçakar Z. B., Çakar N., Çelikel E., and Uncu N., Sacroiliitis in Children With Familial Mediterranean Fever, 2018. pp. 1–5.
80. Ozdogan H., Ugurlu S., Familial Mediterranean Fever, 2012. p. 31-37.
81. Kees S., Langevitz P., Zemer D., Padeh S., Pras M., Livneh A., Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF), 1997. pp. 643–647.
82. Samuels J., Ozen S., Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever, 2006. pp. 108–117.
83. Kolivras A., Provast P, Thompson C. T., Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever syndrome: a case report with emphasis on histopathologic diagnostic clues, 2013. pp. 585–590.
84. Komatsu S. et al., Cutaneous necrotizing vasculitis as a manifestation of familial Mediterranean fever, 2014. pp. 827–829.
85. Ertan P., Tekin G., Şahin G. E., Kasırğa E., Taneli F., A Case of Henoch-Schönlein Purpura with P369S Mutation in MEFV Gene, 2011. pp. 244–248.

86. Abbara S., Grateau G., Ducharme-bénard S., Saadoun D., Belot A., Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever, 2019. p. 1-15.
87. Yorulmaz A, Akbulut H, Arslan Ş, Familial mediterranean fever with prolonged febrile myalgias syndrome: Clinical, laboratory and demographic characteristics of 9 patients, 2018. pp. 227–232.
88. Kasapçopur Ö., Arısoy N., Familial Mediterranean Fever and other Hereditary Auto-inflammatory Diseases, 2006. pp. 9–17.
89. Iris E et al., Exertional leg pain in Familial Mediterranean Fever: A manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of a more severe disease, 2000; pp 138-143.
90. Majeed H. A., Al-qudah A. K., Qubain H., Shahin H. M., The Clinical Patterns of Myalgia in Children with Familial Mediterranean Fever, 2014. p. 1-16.
91. Sarkisian T., Ajrapetyan H., Shahsuvaryan G., Molecular Study of FMF Patients in Armenia, 2005. pp: 113-116.
92. J. Zheng et al., Tocilizimab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever, 2014. pp: 564-565.
93. Cazeneuve C. et al., Identification of MEFV -Independent Modifying Genetic Factors for Familial Mediterranean Fever, 2000 pp. 1136–1143.
94. Köhler B. M., Lorenz H., and Blank N., IL1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever, 2018. pp. 230–234.
95. Yıldırım T.A., Gülen H. Uluçay S., Çam S., Splenomegaly, cervical lymphadenopathy and hypergammaglobulinemia : A case of atypical Familial Mediterranean Fever, 2015. pp. 191–194.
96. J. Schwartz, Periodic Peritonitis, Onset Simultaneously with Menstruation, 1959. pp. 407–411.

97. Ben-chetrit E., Ben-chetrit A., Familial Mediterranean fever and menstruation, 2001. pp. 403-407.
98. Nargund G., Chen C. W., Successful Pregnancy in a Familial Mediterranean Fever Patient Following Assisted Reproduction, 1996. pp. 684-685.
99. Haghighat M, Derakhshan A, Karamifar H., Familial Mediterranean Fever, 2006. p. 1-18.
100. Nabil H., Zayed A, State O, Badawy A., Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever, 2012. pp. 756-759.
101. Kosmidis C et al., Episode of Familial Mediterranean Fever-Related Peritonitis in the Second Trimester of Pregnancy Followed by Acute Cholecystitis, 2016. pp. 115-119.
102. Kim K. T. et al., Familial Mediterranean Fever With Complete Symptomatic Remission During Pregnancy, 2015. pp. 287-290.
103. Koyfman A., Lovallo E., Hazen M. M., Chiang V. W., A Taste of Periodic Fever Syndromes, 2013. pp. 842-851.
104. Korkmaz C., Özdoğan H., Kasapçopur Ö., Yazici H., Acute phase response in familial Mediterranean fever, 2002. pp. 79-81.
105. Varan O. et al., Chronic inflammation in adult familial Mediterranean fever patients : underlying causes and association with amyloidosis, 2019. p. 1-5.
106. Turkçapar F. et al., First and second trimester biochemical markers in familial mediterranean fever , 2013. pp. 1820-1823.
107. Goetzl L, Adverse Pregnancy Outcomes after Abnormal First Trimester Screening for Aneuploidy, 2011. pp. 613-628.

108. Aydın F. et al., Clinical features and disease severity of Turkish FMF children carrying E148Q mutation, 2019. p. 1–5.
109. Pras M., Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pyrin Gene, 2009. pp: 92-97.
110. Sarı O, Tanoğlu A, Aydoğan Ü, Birinci Basamakta Ailevi Akdeniz Ateşine Genel Yaklaşım, 2013. pp. 75–80.
111. Özçakar Z. B. et al., Application of the new pediatric criteria and Tel Hashomer criteria in heterozygous patients with clinical features of FMF, 2011. pp. 1055–1057.
112. Fonnesu C. et al., Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management, 2009. pp. 227–233.
113. Ugan Y., Ermiş F., Şahin M., Ailesel Akdeniz Ateşi, 2011. p. 139-143.
114. Shimoni Y., Shalev E., Pregnancy and complicated familial Mediterranean fever, 1990. pp. 165–169.
115. Livneh A. et al., Colchicine Treatment of AA Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever, 1994. pp. 1804–1811.
116. Lidar M. et al., Colchicine Nonresponsiveness in Familial Mediterranean Fever: Clinical, Genetic, Pharmacokinetic, and Socioeconomic Characterization, 2004. pp. 273–282.
117. Chae J. J. et al., The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein , interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production, 2006. pp: 9982–9987.
118. Calligaris L., Marchetti F., Tommasini A., Ventura A., The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever, 2008. pp. 695–696.

119. Ozgocmen S, Ozçakar L, Ardicoglu O, Kocakoc E, Kaya A, Kiris A. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience, 2006. pp.83-87.
120. Ozen S. et al., EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever, 2016. pp. 644–651.
121. Cerquaglia C., Diaco M., Nucera G., Regina M. La, Montalto M. and Manna R., Pharmacological and Clinical Basis of Treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with Colchicine or Analogues, 2005, pp. 117-124.
122. Mijatovic V, Peter G.A. Hompes, Maurice G.A.J. Wouters, Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy, 2003. pp. 171–176.
123. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E, Pregnancy Outcomes in Women with Familial Mediterranean Fever Receiving Colchicine: Is Amniocentesis Justified?, 2010. pp 143–148.
124. Yaşar Ö, İskender C, Kaymak O, Yaman S.T., Uygur D. & Danisman N., Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014. pp. 733–736.
125. Ofir D., Levy A., Wiznitzer A., Mazor M., Sheiner E., Familial Mediterranean fever during pregnancy: An independent risk factor for preterm delivery, 2008. 115–118.
126. Mesples A, Majeed N, Zhang Y, Hu X, Early immunotherapy using autologous adult stem cells reversed the effect of anti-pancreatic islets in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus: Preliminary results. 2013, pp. 852-857.
127. Karussis D. et al., Safety and Immunological Effects of Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients With Multiple Sclerosis and Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2010.pp. 1187–1194.
128. Blanc K.L. et al., Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study, 2008.pp. 1579–86.

129. Hamid S., Taher F., Hazem M., Therapeutic applications of mesenchymal stroma cells in pediatric diseases: Current aspects and future perspectives, 2011.pp. 233-239.
130. Donders R, Vanheusden M, F. J. Bogie J, Ravanidis S, Thewissen K, Stinissen P, Human Wharton's Jelly-Derived Stem Cells Display Immunomodulatory Properties and Transiently Improve Rat Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. 2015. pp. 2077–2098.
131. Erdoğan C. C., Demirsoy E.T, Kolsişin İlişkili Pansitopeni ve Polinöropati. 2017. pp. 77-80.



8. EKLER

EK 1. Etik Kurulu Karar Formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Gebelerin Göbek Kordonu Wharton Jölesi Mezenkimal Kök Hücre İlişkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		120			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep			
	TELEFON				
	FAKS				
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Nuray BOSTANCIERİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji Embriyoloji Bölümü			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji Embriyoloji Bölümü			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUSİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tam cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
DİĞER İSE BELİRTİNİZ :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	REVOLÜK MATEYEL TRANSFER	☐			
Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL İSİR İmza: 					
Not: Etik kurulı başlatıp, onaylayan yer alındığı her sayfaya imza atmalıdır.					

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Gebelerin Göbek Kordonu Wharton Jölesi Mezenkimal Kök Hücre İlişkisi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	120		
FORMU	ILAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	ÖZETİ	☐	
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018 /120 Tarih: 20.06.2018 Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırma/uygulama gerektiren araç, yakışın ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırma/uygulamanın başvuru dosyasında belirtilen markalarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel salınca bulunmadığına ilişkin etik kurul tıy tam ayyama salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/uygulamalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASHANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Onay	Araştırma ile İlgili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR	ADLI TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Prof. Dr. Yusem ZER	MIKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Prof. Dr. Özlem ALTINDAĞ	FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Prof. Dr. Mustafa NACAK	TIBBİ FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Prof. Dr. Bülent ÖZÇİRCİ	HALK SAĞLIĞI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Prof. Dr. İker ŞİÇKİNER	ÖROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	ÇOCUK HEMATOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Doç. Dr. Umut ELBOĞA	NÜKLEER TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Yrd. Doç. Dr. Serkan GÜROĞUL	BİYOFİZİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Yrd. Doç. Dr. Ede Didem YALÇIN	AĞIZ DİŞ ve ÇENE RAYYOLOJİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Uzm. Dr. Güney KOZAN	KBB	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Emine Aybelen YILDIRIM	AVUKAT	Gaziantep Barosu	☐ E ☒ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Recep TÜRK	BANKACI	Ziraat Bankası Gaziantep Bölge Yöneticisi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	

*Toplantıda Bulunan

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, incasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.