

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN HASTALARDA AKUT FAZ
REAKTANLARI OLAN C REAKTİF PROTEİN, SERUM
AMİLOİD A VE YENİ BELİRTEÇ OLAN S100A12 ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞE KAYA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET AKİF ÖZTÜRK

ANKARA

OCAK 2018

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar

Teşekkür

Bölümler

BÖLÜMLER	Sayfa Numarası
1. GİRİŞ- AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Genetik ve Patogenez	5
2.5. MEFV Mutasyonları ve Fenotip	8
2.6. Klinik Özellikler	10
2.7. Klinik Tanı	22
2.8. Laboratuvar Bulguları	24
2.9. Tedavi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Verilerin Tanımlanması	26
3.2. Veri Analizi	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	40
7. KAYNAKLAR	41
8. ÖZET	50
9. ABSTRACT	52
10. EKLER	54
11. ÖZGEÇMİŞ	71

KISALTMALAR

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
aa	aminoasit
AFR	Akut Faz Reaktanı
ALT	Alanin Amino Transferaz
AST	Aspartat Amino Transferaz
CARD	Caspase Recruitment Domain
CRP	C Reaktif Protein
DAMP	Hasar İlişkili Moleküler Patern
DMARD	Hastalığı Modifiye Edici Ajanlar
EMG	Elektromiyografi
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
hs-CRP	Yüksek Sensitif C Reaktif Protein
HSP	Henoch-Schönlein Purpurası
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
MEFV	MEditerreanean FeVer
PAN	Poliarteritis Nodosa
PMN	Polimorfonükleer
SAA	Serum Amiloid A
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tümör Nekrozis Faktör

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZTÜRK'e, eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Doç. Dr. Abdurrahman TUFAN'a, , sayın hocalarım Prof. Dr. Berna Göker ve Prof. Dr. Şeminur Haznedarođlu'na ve erişkin Romatoloji Bilim Dalı uzmanlarına teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemi sağlayan sevgili aileme şükranlarımı sunarım.

GİRİŞ- AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) tekrarlayan ateşli ataklar ve inflamasyonla seyreden en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır[1]. AAA' nde ataklar sırasında klinik bulguların yanı sıra akut faz reaktan(AFR)larında, sitokinler ve inflamasyonla artan proteinlerde artış görülür. AAA klinikte sıklıkla ağrılı inflamasyon atakları şeklinde görülse de hastaların çoğunda ataksız dönemde de inflamasyon devam etmektedir. Ataksız hastalarda subklinik inflamasyon yüksek AFRları, sitokinler ve inflamasyonla artan proteinlerin artışı ile gösterilebilir[2]. Subklinik inflamasyon hastalarda hayatı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkmasına sebep olur. Bu komplikasyonların en önemlisi amiloidozdur. Ayrıca anemi, splenomegali, düşük kemik mineral yoğunluğu ve kalp hastalıklarına yol açabilir[2].

Serum Amiloid A(SAA) akut faz reaktanı(AFR) olarak davranan yüksek dansiteli bir apolipoproteindir[3]. C reaktif protein(CRP) inflamasyonun erken göstergesi olan bir AFR' dir. Karaciğerde sentezlenir ve inflamasyon durumunda 6-8 saatte artar, 48 saatte en yüksek düzeyine ulaşır[4]. CRP ve SAA, AAA atağında birbiriyle korele olarak artmaktadır[5]. CRP ve SAA' nın AAA'de ataksız dönemde kolşisin tedavisi altında bile hastaların % 30-90' ında arttığı gösterilmiştir[2]. Duzova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SAA'nın subklinik inflamasyonu göstermede CRP' den üstün olduğu gösterilmiştir[6]. Yapılan başka bir çalışmada ataksız dönemde kolşisin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında SAA düzeyinde belirgin fark saptanmamıştır[3]. Ayrıca bu

proteinlerin klinik semptomu olmayan AAA mutasyonu taşıyıcılarında da arttığı gösterilmiştir[2].

S100A12 proteini hasar ilişkili moleküler patern(DAMP) moleküllerinin bir üyesidir. Aktive olmuş granüositlerden salgılanmaktadır, bu nedenle fagositik hücre aktivasyonun olduğu inflamatuvar bozuklukların çoğunda duyarlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir[1]. Atak sırasında belirgin olarak yükselmekte, kolşisin tedavisi sonrasında gerilemektedir. Klinik olarak semptomu olmasa bile homozigot MEFV(MEiterrenean FeVer) gen mutasyonu taşıyıcılarında subklinik inflamasyonu gösterir şekilde belirgin olarak yükselmektedir[1]. Bu mutasyon taşıyıcılarında serumda S100A12 seviyesi yüksek olmasına rağmen CRP ve SAA çoğunlukla normal düzeydedir[7].

AAA' nde her atakta tüm akut faz reaktanları yükselmeyebilir[6]. Bu nedenle ataklar sırasında birden fazla AFR istenilmelidir. Cengiz Korkmaz ve arkadaşlarının CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), fibrinojen, haptoglobulin, beyaz küre, platelet sayısı, faktör 8 antijeni, albumin düzeylerini AAA hastalarında atak döneminde karşılaştırdığı bir çalışmada bu belirteçler arasında sadece CRP' nin tüm ataklar sırasında yükseldiği görülmüştür[8].

Bu çalışmada esas olarak ailevi Akdeniz ateşi olan hastalarda ataklar sırasında, subklinik inflamasyon döneminde ve ataksız dönemde akut faz reaktanları olan CRP, serum amiloid A ve yeni belirteç olan S100A12 arasındaki ilişkinin belirlenmesi belirlenmesi amaçlanmıştır. Atak döneminde yeni belirteçlerin eski belirteçlere göre daha yüksek oranda hastada yükselip yükselmediği, subklinik inflamasyonu(persistan AFR yüksekliği) tayin etmede

yeni AFRlarının CRP kadar etkili olup olmadığının incelenmesi, sağlıklı ve hasta kişilerde AFRlarının ayırt ettirici rolünün saptanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA), otozomal resesif kalıtılan, ateş, inflamasyon ve serözitin eşlik ettiği; peritonit, plörit, sinovit daha nadir olarak da perikardit ve menenjitin görülebildiği otoinflamatuvar bir hastalıktır[9].

Tarihçe

Hastalığın ilk olarak tanımlanışı 1908 yılında olmuştur. Janeway ve Mosenthal tarafından 16 yaşında Musevi bir hastada bildirilmiştir[10]. Hastalığın net tanımı ise 1945' te Siegal tarafından 'Benign Paroksizmal Peritonit' olarak yapılmıştır[11]. 1946' da ise Abrevaya Marmaralı Türklerdeki gözlemlerini 'Garip Bir Karın Sendromu' olarak Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası' nda yayınlamıştır[12]. 'Rekürren Herediter Poliserözit'[13], 'Rekürren Poliserözit'[14] ve 'Periyodik Peritonit'[15] olarak da adlandırılmıştır. Daha sonra Heller ve arkadaşlarının önerisi kabul edilerek hastalık 'ailevi Akdeniz ateşi' olarak adlandırılmıştır[16]. 1951' de Cattani ve Marnett tarafından 14 vakalık bir seride 8 hastanın böbrek hastalığı ile komplike olduğundan bahsedilmiştir[17]. Amiloidozla ilişkisi Tuqan tarafından 1958' de tanımlanmıştır[18].

16. kromozomda yer alan 'MEFV'(MEditerranean FeVer) geninin hastalıkla ilişkili olduğu 1992' de Pras ve arkadaşları tarafından Musevi ailelerde

tanımlanmıştır[19]. Daha sonra diğer etnik gruplarla da ilişkilendirilmiştir[20]. 1997' de MEFV genini Amerikalı ve Fransız iki çalışma grubu deşifre etmiştir[21, 22]. MEFV geninin ürünü 781 aminoasit(aa)ten oluşan bir proteindir ve Amerikalı grup tarafından 'pirin', Fransız grup tarafından 'marenostrin' olarak adlandırılmıştır[23].

1970lerde kolşisinin FMF tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir[24-26]. 1972' de Dr. Emir Özkan ve arkadaşları AAA tanısı olan hastalarda kolşisinin etkinliğini gösteren bir çalışma yayınlamıştır. Daha sonra kolşisinin lökosit migrasyonunu engelleyerek etki ettiği gösterilmiştir[27]. 1998' de pirin proteininin inflamatuvar cevapta negatif etkisi olduğu gösterilmiştir[28]. Mutasyonlarında ise uygunsuz inflamatuvar cevap ortaya çıktığı düşünülmüştür. 2002' de pirin proteininin inflamazom, kaspaz yolağı ve interlökin1β (IL1β) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[29]. Bu da hastalığın moleküler düzeyde anlaşılması ve buna göre tedavi olanakları üzerinde çalışılmasını sağlamıştır.

Epidemiyoloji

AAA en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır[30]. Hastalık sıklıkla Akdeniz bölgesinde yaşayan etnik gruplarda görülür[31]. Avrupa ülkeleri ve Japonya' da da görüldüğü bildirilmiştir[32]. Otozomal resesif kalıtılması nedeniyle akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda daha fazla saptanmaktadır.

Türklerde AAA sıklığı yaklaşık 1/1000' dir, taşıyıcılık sıklığı ise 1/5' tir[33]. Türkiye' de en az 100000 AAA hastası bulunmaktadır ve İç Anadolu, Karadeniz' in iç kesimleri ve Doğu Anadolu' da daha sık görülmektedir[34].

Taşıyıcılık frekansı Ermenilerde 1/6, Kuzey Afrika Musevilerinde 1/7, Irak Musevilerinde 1/13 olarak görülmektedir[35].

Genetik ve Patogenez

MEFV geninin kodladığı protein pirin ya da marenostrin adı verilen 781 aminoasitlik bir proteindir[23]. Gen, 16. kromozomun kısa kolunda yer almakta ve 10 ekzon içermektedir[21, 22]. Bu gende saptanan 100' den fazla mutasyonun çoğu ekzon 10' dadır[36]. Dünya genelinde bu gende en sık görülen mutasyonlar M694V, M694I, M680I ve V726A'dir ve homozigot M694V en ağır fenotiple ilişkilidir[37]. Türk AAA Çalışma Grubu'nun yaptığı bir çalışmada en sık görülen mutasyonlar ise sırasıyla M694V, M680I ve V726A olarak bildirilmiştir[33]. Tablo 1' de değişik etnik grup ve ülkelere göre en sık görülen mutasyonlar verilmiştir[32].

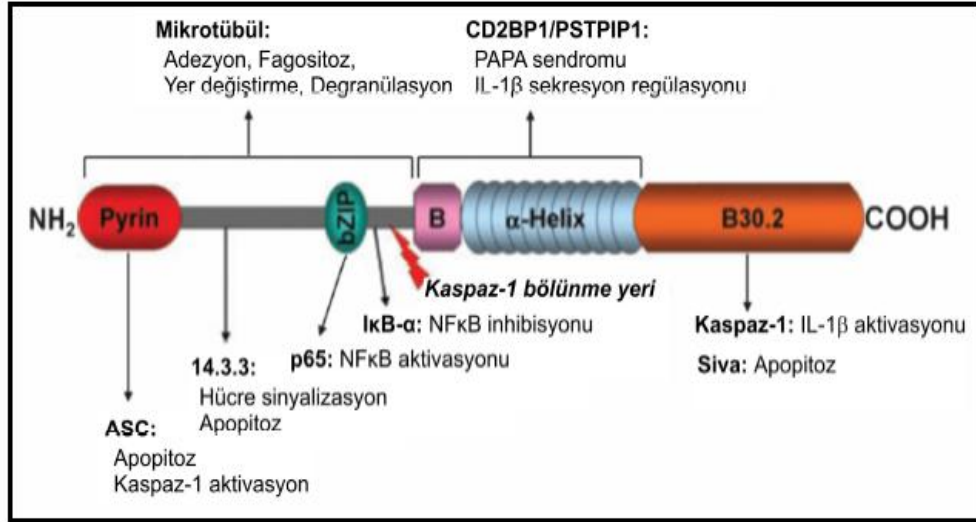
Periferik kan hücrelerinde MEFV mRNA' sının polimorfonükleer(PMN) hücreler, eozinofiller ve monositlerde bulunduğu; lenfositlerde ise bulunmadığı gösterilmiştir[38]. In vitro olarak monositlerin interferon(IFN) γ , tümör nekrozis faktör(TNF) ve lipopolisakkarit gibi proinflamatuvar sitokinlerle uyarılmasıyla genin ekspresyonu artmaktadır. IL4, IL10,transforming growth factor(TGF)- β gibi anti-inflamatuvar sitokinlerle uyarılmasıyla genin ekspresyonu azalmaktadır[38]. Sinoviyum, periton ve cilt fibroblastlarında da görülen MEFV gen ekspresyonu nötrofillerde görülenden daha düşük düzeydedir[39]. Bu bilgiler ışığında AAA' de serozal yüzeyler ve sinoviyumun tutulma nedeni açıklanabilir.

Pirin proteini beş fonksiyonel bölgeden oluşur. Bunlar; amino (N) ucu PYRIN bölgesi (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir), bZIP (transcription factor basic domain), α -helical (Coiled coil) bölgesi, B-box zinc finger bölgesi (BB-ZF), karboksi (C) ucu B30.2 bölgesi (PRYSPRY)[40]. Bunların birbirleriyle etkileşimleri şekil 1' de özetlenmiştir. Pirin proteininin hücrede esas rolü inflamasyonun düzenlenmesidir, fakat bunun dışında pek çok yolakta da yer almaktadır. Pirin proteininin inflamasyondaki rolü şekil 2' de gösterilmiştir.

Pirin, PYD kısmıyla, apoptozis ilişkili spect benzeri protein (ASC) ile etkileşmekte, ASC'nin sahip olduğu caspase recruitment domain (CARD) denilen kısım, kaspaz-1 adı verilen yapıyı aktif hale getirmektedir. Böylece IL-1 β üretimi ve inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Pirin proteinin burada görevinin ASC'yi inhibe etmek olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla Pirin'de ortaya çıkan mutasyon Pirin'in bu fonksiyonunun ortadan kalkmasına neden olmaktadır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu durumun Pirin'deki fonksiyon kaybından ziyade fonksiyon kazanmaya neden olan mutasyon aracılığıyla olduğu ileri sürülmüştür. Bu da Pirin'in inflamasyonu inhibe etmekten ziyade düzenlediğini düşündürmektedir[40].

Tablo 1. Değişik etnik grup ve ülkelere göre en sık görülen mutasyonlar[32]

İsrail
Kuzey Afrika Musevileri: p.M694V, p.E148Q
Irak Musevileri: p.V726A, p.M694V, p.E148Q, p.M680I
Askenazi Musevileri: p.E148Q, p.V726A
Orta Asya
Araplar: p.V726A, p.M680I, p.M694V, p.M694I, p.E148Q
Türkler: p.M694V, p.M680I, p.V726A, p.E148Q
Ermeniler: p.M694V, p.M680I, p.V726A, p.E148Q
Japonlar: p.M694I, p.[L110P; E148Q], p.R761H, p.E84

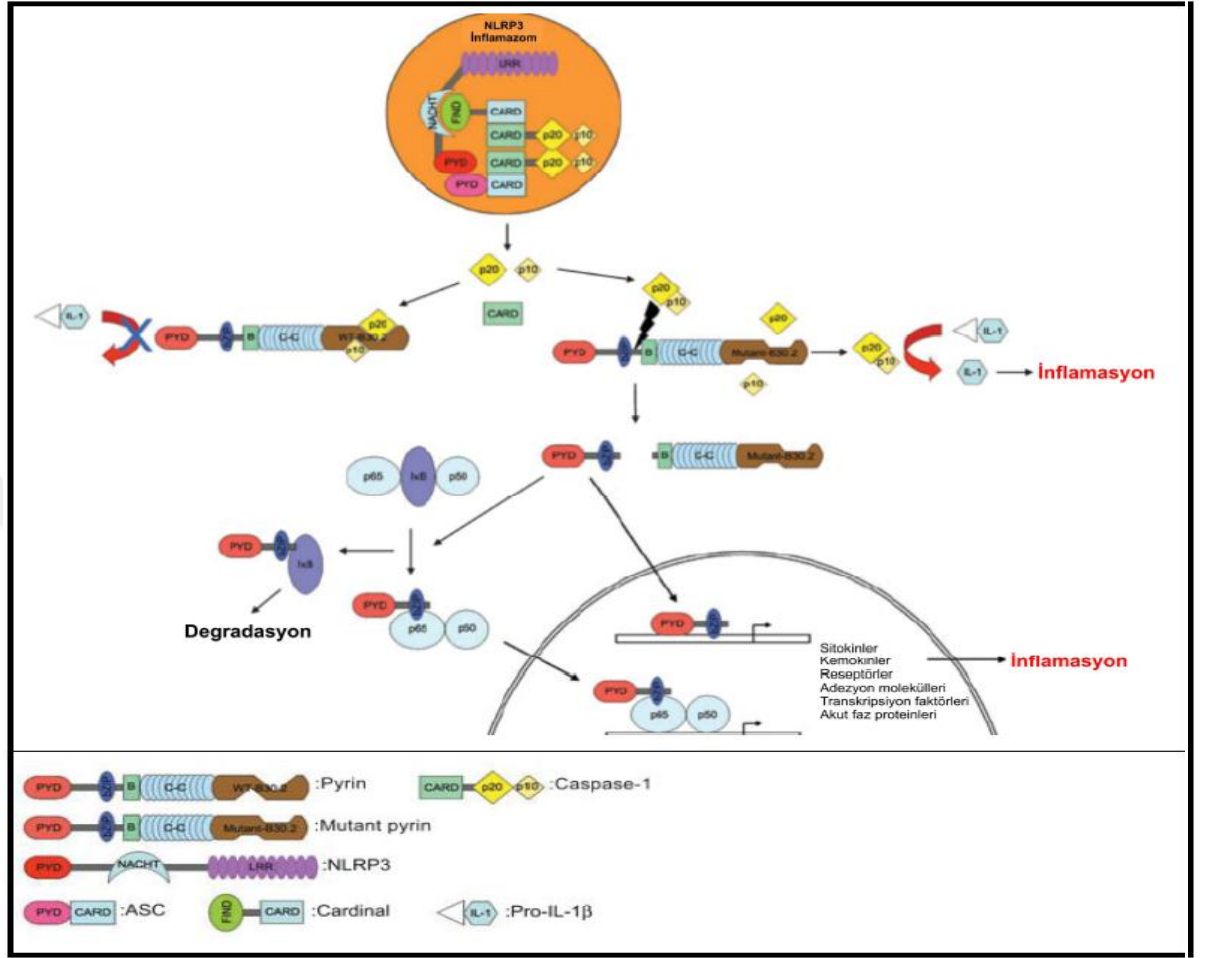


Şekil 1. Pirin proteininin şematik görünümü[40]

MEFV Mutasyonları ve Fenotip

AAA otozomal resesif geçişli bir hastalıktır[20, 41]. Bu nedenle akraba evliliğinin görüldüğü toplumlarda daha sık görülmektedir. Çoğu AAA mutasyonu aminoasit(aa) değişikliğinin olduğu missense mutasyonlarıdır. Nadir olmakla birlikte tekli aa duplikasyon ve delesyonunun olduğu mutasyonlar da bulunmaktadır[40].

AAA hastalarında en sık rastlanan mutasyonlar M694V (39.6%), V726A (13.9%), M680I (11.4%), E148Q (3.4%), and M694I (2.9%)' dir. Özellikle batı Avrupa ülkelerinde kromozomların %28.8' inde tanımlanamayan mutasyonlar saptanmış veya hiç saptanmamıştır[42]. Mutasyonlar her toplumda aynı sıklıkta bulunmamaktadır[42]. V726A mutasyonu genellikle Askenazi Yahudileri, Dürziler, Ermeniler ve Irak Yahudileri' nde görülmektedir. M680I mutasyonu Ermeniler ve Türklerde görülmektedir. M694I and A744S mutasyonları Araplarda daha sık görülmektedir. R761H ise sıklıkla Lübnanlılarda görülmektedir[43].



Şekil 2. Pirin proteinin inflamasyondaki rolü: İnflamazomda p20 ve p10 kaspaz-1 subünitini aktive ederek otokatalizi başlatır. Pirinin mutant olmayan B30.2 bölgesi p10 ve p20 ile etkileşir ve bunların aktif heterodimer oluşturmasını engeller. Fakat AAA ilişkili mutant pirin p20/p10 heterodimeri oluşmasını engelleyemez, bu da IL-1β üretimine ve inflamasyonun indüklenmesine neden olur. Aktif p20/p10 heterodimeri pirin proteininin bZIP bölgesi ve B-box zinc finger bölgesi arasında yer alan Asp330' dan kesilmesini sağlar. Serbest kalan N- terminal parçası p65 ile ve bZIP bölgesi de IκB-α ile etkileşir. Bu da NF-κB' nin aktive olmasını sağlar ve inflamatuvar genlerin ekspresyonu indüklenmiş olur[40].

Riva Brik ve arkadaşlarının pediatrik popülasyonda yaptığı bir çalışma homozigot M694V mutasyonunun daha ciddi hastalık formuyla birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu mutasyon hastalarda daha erken yaşta başlangıç, aylık daha fazla sayıda atak geçirme, daha şiddetli ağrı ve daha sık artrit ile ilişkili bulunmuştur. Fakat ateş, karın ağrısı, plörit, cilt reaksiyonları veya kolşisine yanıtla ilişki bulunmamıştır[44].

Aviva Mimouni ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada homozigot M694V mutasyonu taşıyan kişilerin diğer genotiplere göre daha erken yaşta başladığı ve daha sık amiloidozla komplike olduğunu göstermiştir [45]. E148Q aleli taşıyan hastalarda ise amiloidoz gelişmediği görülmüştür.

Nurit Zaks ve arkadaşlarının Musevi popülasyonda yaptığı bir çalışmada E148Q mutasyon taşıyıcılığının sık olduğu saptanmıştır. Çalışmada E148Q/E148Q genotipini taşıyan hastaya rastlanmamış olması bu mutasyonun penetransı düşük bir mutasyon olduğunu düşündürmektedir[46]. Bununla birlikte E148Q/E148Q genotipi bulunduğu ise hastalık daha ciddi seyirli olmaktadır[47] ve E148Q' nun diğer mutasyonlarla kombinasyonu semptomatik hastalığa neden olabilmektedir[46]. E148Q mutasyonu V726A mutasyonu ile aynı kromozom üzerinde bulunduğu daha ciddi bir fenotip ve daha yüksek penetrans ortaya çıkmaktadır[48-50].

Klinik Özellikler

AAA periyodik ateş sendromlarının prototipidir[51]. Hastalık genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkar ve çoğu hastada ilk atak 20 yaşından önce

ortaya çıkar[51, 52]. Hastaların %50'sinde yaşamın ilk on yılı içerisinde, %5'inde ise otuz yaşından sonra hastalık belirtileri görülebilir[53]. Atakta başlangıç semptomları hızlı gelişir, yüksek ateşle birlikte ve spontan düzeler, ataklar arasında hastalar normaldir. Hastalığın klinik özelliklerinin tipiktir, bu nedenle çoğu vakada tanı koymak için laboratuvar ve genetik testlere ihtiyaç duyulmaz[51]. Ataklar sırasında karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı olabilir; inflamasyon tipik olarak periton, plevra ve eklemleri etkiler, bununla birlikte perikard, cilt, skrotum turulumu da görülebilir. Atak süresi genellikle 12- 72 saattir, fakat artrit ve artralji daha uzun sürebilir. Atak bölgesi her atakta değişkenlik gösterebilir[54].

Atakları tetkikleyebilen durumlar şunlar olabilir: soğuk, emosyonel stres, enfeksiyonlar, yağdan zengin diyet, gebelik ve mensturasyon[55]. Yaşın ilerlemesiyle birlikte atak sıklığı ve şiddeti azalmaktadır[56].

Türk AAA Çalışma Grubu' nun yaptığı bir çalışmada hastalarda peritonit %93, ateş %92, artrit %47, miyalji %40, plörit %31 ve erizipel benzeri eritem %21 oranında görülmüştür[33]. AAA' de iki farklı fenotip tanımlanmıştır. Fenotip 1; sıklıkla çocukluk ve adolesan çağda başlamakta ve peritonit, plörit ve sinovitin eşlik ettiği kısa süreli ateş ataklarıyla seyretmektedir. Fenotip 2 ise başlıca nefropatinin görüldüğü amiloidoz tablosudur[57]. Fenotip 2; ailede AAA öyküsü olması ve kişide

hastalık belirtileri olmamasına rağmen AA tip amiloidoz gelişmesi olarak tanımlanmıştır[33]. Fenotip 2' nin kesin tanısı genetik test yapılarak ortaya konabilmektedir. Fakat hala gösterilemeyen AAA genleri olması veya gen

bulunsa bile kişinin genin homozigot veya birleşik heterozigot taşıyıcısı olan asemptomatik akrabalarının(ki bu durum fenotip 3 olarak adlandırılır) bulunması nedeniyle genetik testten de sonuç alınamayabilir[58-60]. Türk AAA Çalışma Grubu' nun yaptığı bir çalışmada fenotip 2' nin diğer aile üyelerinde AAA hastalığı olan ve yatkınlık yaratan herhangi bir faktör bulunmadan AA amiloidozu bulunan hastalar veya amiloidoz tanısı aldıktan sonra klasik AAA ataklarını geçirmeye başlayan hastalar olarak tanımlanabileceği düşünülmüştür[33].

Tablo 2. Tabloda gösterilen 8 mutasyonun 7' si pirin proteininin B30.2 bölgesinde bulunması bu bölgenin önemli bir fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir[61].

A. AAA İlişkili Mutasyonlar				
Kodon	Normal	Mutant	Ekzon(Bölge)	
148	Glutamik asit	Glutamin	2	
680	Metiyonin	Izolösin	10(B30.2)	
694	Metiyonin	Valin	10(B30.2)	
694	Metiyonin	Izolösin	10(B30.2)	
695	Lizin	Arginin	10(B30.2)	
726	Valin	Alanin	10(B30.2)	
744	Alanin	Serin	10(B30.2)	
761	Arginin	Histidin	10(B30.2)	
B. Polimorfizmler				
Kodon	Nükleotid	Nükleotid varyantları	Aminoasit	Ekzon

102	306	GAT/GAC		2
138	414	GGA/GGG		2
165	495	GCC/GCA		2
202	605	CGG/CAG		2
314	942	CGC/CGT		3
474	1422	GAA/GAG		5
476	1428	CAG/CAA		5
510	1530	GAT/GAC		5
588	1764	CCA/CCG		9
Polimorfik nükleotidler koyu yazılmıştır.				

Ateş: En sık görülen bulgudur. Atak sırasında vücut sıcaklığı 38 ile 40°C arasında saptanabilir. Ateşe serözit eşlik edebilir veya tek bulgu olarak da ortaya çıkabilir[62]. Kolşisin tedavisi altındaki hastalarda ateş görülmeyebilir. Eklem ataklarında sistemik ateş olmayabilir ve aynı hastanın bazı ataklarında yüksek bazılarında normal ateş ölçümü olabilir.

Karın ağrısı: İkinci sıklıkta görülen klinik bulgudur. Ağrı başlangıçta lokalize olup zamanla yaygınlaşabilir. Ortalama süresi 24-72 saattir ve kendiliğinden düzelir. Karın ağrısı, hastaların %95' inde görülür ve %55' inde ilk bulgudur[63]. Karın ağrısının şiddeti değişebilir, bu nedenle ayırıcı tanıda karın ağrısıyla kendini gösteren hastalıkları da göz önünde bulundurulmalıdır[64]. Tablo 3' te AAA' de

karın ağrısı atakları sırasında ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar verilmiştir.

AAA' de peritoneal inflamasyon peristaltizmin yavaşlamasına neden olur ve konstipasyon görülür, fakat hastaların %10-20' sinde diyare görülebilmektedir. Düz karın grafisinde görülen hava-sıvı seviyeleri ileusu düşündürülebilir[65].

Splenomegali % 10-%60 vakada görülebilir, nedeni çoğunlukla devam eden inflamasyondur, amiloidoza sekonder görülmesi ise daha nadirdir[66].

AAA' de rekürren peritonitlere bağlı yapışıklıklar da görülebilmektedir. Çiftçi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada daha önce cerrahi girişim yapılmamış çocuklarda cerrahi girişim gerektirecek ince bağırsak adezyon sıklığı %3 bulunmuştur. Bu da AAA' de akut abdominal ataklar sırasında cerrahi girişim gerektirecek nedenlerin akılda tutulmasını gerektiğini göstermektedir[67].

Abdominal ataklar, inkomplet abdominal ataklar şeklinde de ortaya çıkabilir[68]. Bu ataklar sırasında; ateş beklenenden daha düşük seyredebilir, nöbetin süresi beklenenden daha kısa veya uzun sürebilir. Abdominal bulguların tam olarak peritonite uymaması ve nöbetlerin bir abdominal bölgeye lokalizasyonu görülebilir[68].

Artrit ve Artralji: AAA' de ateş ve karın ağrısından sonra en yaygın görülen semptom ve bulgudur. Yaklaşık %75 hastada saptanır[63]. Artrit erken yaşta ortaya çıkar, çoğu vakada 1-5 yaş arasında başlar[69]. Ateş ve karın ağrısı olmadan da ortaya çıkabilir. Klasik olarak monoartiküler tarzda eklem tutulumu görülür. Fakat nadiren oligo ve poliartiküler tutulum da görülebilir. Genellikle alt

ekstremitelerde diz ve ayak bileği etkilenir. %5 oranında diğer eklemler etkilenir[66], bunlara temporomandibular eklem tutulumu[70] ve üst ekstremitte eklemleri dahildir. Tutulan eklem şiş ve kızarıklık görünümündedir. Ayak bileğindeki artritlerin %50'sinde ayak sırtında eritem gözlenir. Atak sırasında komşu kaslarda spazm, ağrı, hassasiyet görülebilir[69]. Artrit süresi genellikle birkaç günle bir hafta arasında değişir, %5 vakada subakut veya kronik hale gelebilir ve sinovit bir yıla kadar uzayabilir[66]. Bu hastalar genellikle afebril veya subfebrildir. Genellikle tek eklem tutulmaktadır, fakat bir eklemden başka bir ekleme atak görülebilir[69].

Sinoviyal sıvının rengi sinovitin şiddetiyle ilişkilidir ve sıvının içindeki polimorfonükleer lökosit miktarına bağlı olarak renk değişir. Sinoviyal sıvının viskozitesi azalmış, protein miktarı yükselmiştir. Musin pıhtı(Ropes testi) testinde pıhtılaşma görülür. Bakteriyel testler negatiftir[69].

AAA' de eklem tutulumu hasar yapmamaktadır, fakat uzamış vakalarda eklem defromiteleri görülebilir[69]. Nadiren spondiloartropatilerdeki gibi unilateral veya bilateral sakroileit, rekürren entezit, inflamatuvar bel veya boyun ağrısı eşlik edebilir. HLA B27 bu vakalarda negatiftir[71].

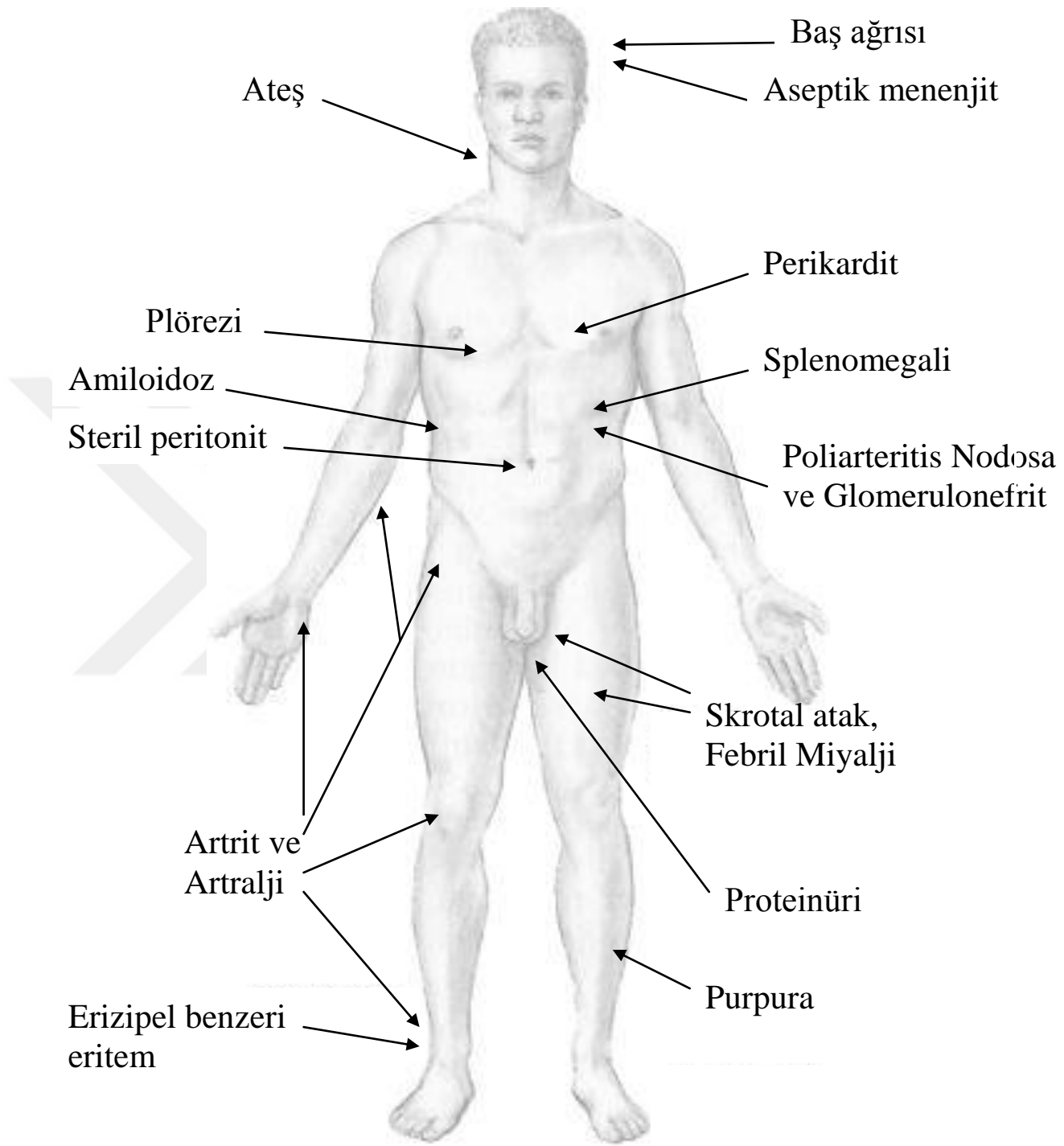
İnkomplet eklem atakları da zaman zaman görülebilir. Bu atakların özellikleri; üst ekstremitte eklemlerinin tutulumu, düşük dereceli ateş, daha kısa veya daha uzun süreli atakların olmasıdır[72].

AAA' de eklem tutulumu ayırıcı tanısında; gut, psödogut, palindromik romatizma, Behçet Hastalığı, rekürren aftöz stomatit ve artropati, intermittant hidrartrozis ve Munchausen sendromu dışlanmalıdır[51].

Cilt Lezyonları: Erizipel benzeri eritem AAA' de görülen tipik cilt lezyonudur. Alt ekstremitelerde ayak sırtında veya ayak bileğinde görülür(Resim 1).Ateşli atağa eşlik eden tek bulgu olarak saptanabilir. Artritle de birlikte de görülebilir[63]. Ayırıcı tanısında artrit ve selülit akılda bulundurmak gerekir. Erizipel benzeri eritem ayak bileği ve ayak sırtında görülebilen, ciltten kabarık, ısı artışının olduğu, hassas ve ortalama 10-15 cm² boyutunda kızarıklık lezyonudur[51]. Aviv Barzilai ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada erizipel benzeri eritemden örnekleme yapmış ve bütün örneklerde patolojide superfisial dermiste hafif ödem ve lenfosit, nötrofil, histiyosit ve nükleer artıklardan oluşan perivasküler infiltrasyon saptamışlardır. Belirgin vaskülit görülmemiştir, immünfloresan incelemede ise papiller ve retiküler dermiste C3 birikimi görülmüştür[73]. Bu nedenle erizipel benzeri eritem 'nötrofilik vasküler reaksiyonlar' grubunda değerlendirilebilir[74].

Bunun dışında non purpurik rash, Henoch-Schönlein purpurası(HSP), yüzde diffüz eritem, gövdede anjionörotik ödem, el ve ayak içlerinde diffüz eritem ve deskuamasyon, Raynaud fenomeni ve subkutan nodüller görülebilir[75].

Göğüs Ağrısı: Sıklıkla plevral tutulum göğüs ağrısına neden olmaktadır, fakat perikardiyal tutulum da ağrı yapabilir. Plevral atak vakaların %40' ında görülür[63]. Perikardit ise %1' den az vakada görülür[66]. İkisinde de tek taraflı batıcı ağrı görülür. Perikarditte EKG' de ST segment elevasyonu, EKO' da perikardiyal efüzyon ve akciğer grafisinde kardiyomegali görülebilir, perikardit



Şekil 3. AAA' nde Belirti ve Bulgular[54] (Resim: Jonas: Mosby's Dictionary of Complementary and Alternative

Medicine. (c) 2005, Elsevier)

Tablo 3. AAA karın ağrısı atakları ayırıcı tanısı[64]

Abdominal Atak (Rekürren peritonitle birlikte)

Apandisit

Divertikülit

Kolesistit

Piyelonefrit

Pelvik inflamatuvar hastalık

Akut intermittan porfiri

Mezenterik lenfadenit

Rekürren Abdominal Atak (Peritonit eşlik etmeden)

Peptik ülser

Renal kolik

Endometriozis

Menstrüasyon ağrısı

İrritabl bağırsak hastalığı

Gastroenterit

İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Hereditör anjioödem

Orak hücreli anemi



Resim 1. AAA' de erizipel benzeri eritem

yapan diğerk nedenlerin ekartasyonu gereklidir[76]. Çok nadiren kardiyak tamponad ve konstriktif perikardit gelişebilir[77, 78]. Plevral tutulumda hasta yan ağrısı, nefes almakla batma hissi gibi şikayetlerle başvurabilir. Şikayetler genellikle sekelsiz iyileşir, fakat atelettaziler de görülebilir[68].

Miyalji: Miyalji hastaların %40' ında görülmektedir[33]. AAA' de kas tutulumu; kısa veya uzun febril miyalji, HSP ve poliarteritis nodosa(PAN)da görülen miyalji, egzersiz miyaljisi, fibromiyalji, konstitüsyonel jeneralize miyalji ve kolşisin miyopatisini içerir[79].

Uzamış febril miyaljide; miyaljiye ateş, eritrosit sedimentasyon hızı(ESH)nda artış ve hiperglobulinemi eşlik eder. Tedavi edilmezse 6 haftaya kadar sürebilir. Steroide yanıt veren bir durumdur[80]. Kreatinin kinaz düzeyleri normaldir ve

elektromiyografi(EMG)de inflamatuvar miyopati bulguları yoktur, bu da miyaljiyi kolşisin miyopatisinden ayırt ettirir[79].

Egzersiz ilişkili miyalji egzersizden sonra 6 saat içinde başlar[81], ateş eşlik etmez, ayak ve baldır ağrısı dinlenmekle düzelir.

Spontan miyaljide presipite eden bir faktör yoktur ve ateş eşlik etmez[81].

Konstitüsyonel jeneralize miyaljide nonspesifik kas ağrıları ve fibromiyaljiyi düşündürten bulgular görülür[82].

Kolşisin ilişkili miyopatide artmış kas enzimleri ve EMG' de miyopati bulguları vardır. Kas biyopsisinde otofajik vakuoller ve lizozom agregasyonları görülür. Kolşisin miyopatisi kolşisini normal dozlarda kullanan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmayanlarda görülmez[83].

Skrotal Atak:Genellikle çocuk ve adolesan hastalarda görülür. 20 yaşından sonra görülmesi nadirdir. Tunica vaginalis testisin inflamasyonuna bağlı görülmektedir. Tek başına veya abdominal atakla birlikte görülebilir. Tek taraflı, kırmızı, ağrılı skrotum vardır. Ayırıcı tanıda testis torsiyonu, bakteriyal epididimit ve orşit düşünülmelidir. Doppler ultrasound bu amaçla kullanılabilir[84].

Aseptik Menenjit:Çok nadir olarak görülür. Ateşe eşlik eden baş ağrısı atakları vardır[85, 86].

Oftalmik Tutulum: Optik nörit AAA' de nadir de olsa görülmektedir[87].

Vaskülit: Behçet Hastalığı, PAN, HSP AAA olan hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülen vaskülitlerdir[88-91]. Schwartz ve arkadaşları İsrail' de AAA olan hastalarda Behçet Hastalığı görülme sıklığını normal popülasyondan daha yüksek bulmuşlardır[88]. Fakat Türkiye' de Türk AAA Çalışma Grubu' nun yaptığı çalışmada AAA ve Behçet Hastalığı birlikteliği %0.5' tir, bu da normal popülasyondan farklı değildir[33].

Pelvik Tutulum: AAA kadınlarda oluşan inflamasyona sekonder yapışıklıklar ve abdominal atakların neden olduğu düşükler nedeniyle fertilitiyi olumsuz etkileyebilmektedir [92].

Amiloidoz: AAA' nin prognozunu belirleyen en önemli komplikasyon amiloidozdur[63]. Günlük verilen kolşisin tedavisi ile ataklar ve amiloid birikimi büyük ölçüde engellenmektedir[93]. Amiloid birikimi etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir[94]. AAA' de gelişen amiloidoz sekonder amiloidozdur. Kronik ve akut inflamasyon durumunda makrofajlardan IL-1, IL-6, TNF- alfa salgılanmakta bunlar da bir akut faz reaksiyonu olan serum amiloid A' yı artırmaktadır. SAA' nin miktarı proteazlar tarafından yıkılabilecek miktarı aştığı için hücre dışında birikerek amiloidoz tablosuna neden olmaktadır[93, 95]. Amiloid fibrilleri sıklıkla böbrek, karaciğer, dalak, sürrenal bezlerde birikir. Nadir olarak da testisler, tiroid bezi, kalp ve gastrointestinal sistem dokularının ekstrasellüler matriks ve perivasküler alanlarında birikerek amiloidoza yol açarlar. Nefritik üriner sediment bulguları olmayan, proteinürisi olan bir hastada

amiloidoz akılda tutulmalıdır. Ekstrarenal amiloid birikiminde ise etkilenen organa göre diyare, malabsorbsiyon, sıırlık, karacieğr fonksiyon testlerinde artış, portal hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, ritim ve ileti bozuklukları görülebilir[68].

Amiloidoz tanısı koymada rektal biyopsi, karın cilt altı yağ biyopsisi, tükruk bezi biyopsisi, diş eti biyopsisi kullanılabilir[54, 66, 96, 97].

Amiloidoz genetik faktörlerden etkilenmektedir. Amiloidozun en sık homozigot M694V mutasyonunda ortaya çıktığı bildirilmiştir. E148Q varyantını taşıyanlarda ise amiloidoz gelişmediği bildirilmiştir. E148Q ile birlikte diğer mutasyonları heterozigot olarak taşıyanlarda ise amiloid birikimi gösterilmiştir[46, 50, 98].

Klinik Tanı

AAA' de kesin tanı koydurucu bir test bulunmamaktadır. Tanı klinik bulgular, aile öyküsü, biyokimyasal ve genetik labaratuvar testleri, kolşisin tedavisine yanıt ve diğer periyodik ateş sendromlarının dışlanması ile konur. Genetik analiz AAA' de kesin tanı koydurucu bir test değildir[99]. AAA' nde tanıda Tel- Hashomer Kriterleri kullanılmaktadır[68].

Tablo 4. AAA' nde Güncellenmiş Tel- Hashomer Kriterleri

Major kriterler:
Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması
ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması)
1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet abdominal ataklar
Minör kriterler:
1. İnkomplet göğüs atakları
2. İnkomplet artrit atakları
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi cevap
İnkomplet ataklar:
Vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması
Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta)
Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması
Lokalize abdominal ataklar
Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu
Destekleyici Kriterler:
1. Ailesinde AAA bulunması

2. Etnik köken
3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
4. Atağın ciddi yatak istirahat gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası semptom olmaması
7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı)
8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi varlığı
10. Akraba evliliği
Kesin tanı: 1 major kriter veya; En az 2 minör kriter veya; 1 minör 5 destekleyici kriter veya; 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

Laboratuvar Bulguları

AAA' nde kullanılan spesifik bir laboratuvar tetkiki yoktur. C reaktif protein, fibrinojen, seruloplazmin, haptoglobülin, serum amiloid A, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre sayısı atakla birlikte artar ve atak geçtikten sonra normale döner. İdrar analizinde atak sırasında mikroalbuminüri ve hematüri görülebilir. Fakat persistan proteinüride amiloidoz düşünülmelidir[54].

Bir kısım hastada atak geçtikten sonra bile AFR yüksek kalabilmektedir[100]. Cengiz Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

çalışmaya alınan 24 AAA hastasının 15'inde (%63) en az bir AFR, 6' sında (%25) iki veya daha fazla AFR atak dışı dönemde yüksek düzeyde saptanmıştır[8]. Bu da AAA' inde ataklar arasında da subklinik inflamasyonun devam ettiğini düşündürmektedir.

Tedavi

AAA tedavisinde kolşisinin etkili olduğunu gösteren iki ayrı çalışma Dr. Emir Özkan[101] ve SE Goldfinger[24] tarafından yayınlanmıştır. Kolşisin atakların önlenmesi ve amiloidoz gelişiminin engellenmesinde en önemli ilaçtır. Nötrofillerde migrasyon ve kemotaksisi vematikrotübül polimerizasyonu engellemektedir. Apoptozu indükleyerek ve IL-1 sekresyon inhibisyonu yoluyla etki gösterir[51].

%5-10 vakada kolşisine yanıtızlık gelişebilmektedir, fakat bu vakaların çoğu tedaviye uyumsuz hastalardan oluşmaktadır[52]. Bu durumda IL-1 reseptör antagonisti anakinra[102-105], IL-1 β monoklonal antikoru kanakinumab[102, 106, 107], IL-6 reseptör antikoru tosilizumab ve anti-TNF etkisi bulunan infliximab, adalimumab, etanercept kullanılabilir[108]. Rilonasept(IL-1 trap) de tedavide kullanılan ajanlardandır[109]. AAA' nde IL-1 antagonist ve antikorlarının AAA atağında faydalı olduğu ile ilgili bilgiler daha nettir. Anti-TNF etkinlik göstererek etki eden ilaçların kullanımlarıyla ilgili vaka bildirimleri bulunmakta, bunlar daha çok eklem tutulumu ve sakroiliitin eşlik ettiği durumlarda kullanılmaktadır[110-112]. Tosilizumabın ise AAA ilişkili amiloidozu olan vakalarda kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar vardır[113, 114].

GEREÇ VE YÖNTEM

Verilerin Tanımlanması ve Analiz

Verilerin Tanımlanması

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Romatoloji Bilim Dalı klinik ve polikliniklerine başvuran AAA olan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılmak istediğini sözlü olarak belirten hastalardan yazılı olarak da onam alındı. AAA tanısı olması, 18-65 yaş arasında olması ve çalışmaya dahil olmayı kabul etmesi araştırmaya alınma kriterleridir. AAA dışında kronik inflamatuvar hastalığı olmak, 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak, gebe olmak, herhangi bir malignitesi olmak, çalışmaya katılmayı istememek araştırmadan dışlama kriterleridir.

Sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edilmesi ise Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Polikliniği'ne nonspesifik ağrı ile başvuran ve ek herhangi bir inflamatuvar hastalığı olmayan, ailesinde AAA öyküsü olmayan hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek çalışmaya katılmak istediğini sözlü olarak belirtenlerden yazılı onam da alınarak yapıldı.

Çalışmaya 18 yaş ve üzerinde, 65 yaşın altında AAA tanısı olan 60 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü alındı.

Hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak MEFV gen mutasyon analizleri kaydedildi. Hasta ile görüşülüp her hastaya bu çalışma için hazırlanmış olan standart formlar dolduruldu, fizik muayeneleri yapıldı(EK-1).

AAA hastalarında her kontrolde rutin çalışılmakta olan tam kan sayımı, fibrinojen, CRP, böbrek fonksiyon testleri (üre ve kreatinin) ve alanin amino

transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST) düzeyleri ölçüldü. Ayrıca çalışma kapsamında SAA, protein S100A12 kan düzeyleri çalışıldı.

AAA olan hastalarda SAA ve S100A12 klinik olarak atak saptanan dönemde ve hastaların atağı bittikten bir ay sonra bakıldı. Aynı belirteçler sağlıklı gönüllülerde de çalışıldı. CRP, fibrinojen ve beyaz küre değerleri sağlıklı gönüllülerde başvuru sırasında, hastalarda ise atak dönemi ve atak geçtikten 1 ay sonraki kontrollerinde dosyalarından elde edilen bilgilerden kaydedildi.

CRP nefelometrik, fibrinojen koagülometrik, S100A12 ve SAA ELISA yöntemleri ile bakıldı. SAA Eastbiopharm marka- CK-E11185 kiti ile çalışıldı. Çalışma aralığı 1000ng/ml →35000ng/ml; sensitivitesi 520ng/ml idi. S100A12 Eastbiopharm marka- CK-E90599 kiti ile çalışıldı. Çalışma aralığı 10ng/ml →3800ng/ml; sensitivitesi 5.19ng/ml idi.

SAA için literatürde de kabul edildiği şekliyle 10mg/L üst sınır olarak kabul edildi.

CRP için laboratuvarımızdaki referans aralığı 0-5 mg/L, beyaz küre için 4500-11000/mm³, fibrinojen için 200-400 mg/dl' dir.

Maksimum tolere edilebilen kolşisin dozunda ayda 1 veya daha fazla atak geçiren hastalar kolşisin yanıtız olarak tanımlandı[115].

Subklinik inflamasyon CRP, IL-1 gibi belirteçlerin atak dışı dönemde de yüksek olarak saptandığı durumdur[116]. Çalışmamızın subklinik inflamasyon grubunu tanımlarken CRP yüksekliği atak dışı dönemde de devam eden hastaları kabul ettik.

SAA, S100A12 ve klasik AFRlarının AAA' nin ataklı ve ataksız dönemlerindeki düzeylerinin belirlenmesi

Grup 1 :Tamamen sağlıklı kişiler

Grup 2: Klinik olarak atak dönemindeki AAA hastaları

Grup 3: AAA atağı geçtikten 1 ay sonraki dönemdeki kişiler

Grup 3 ikiye ayrıldı, grup 3A 1 ay sonra bakılan AFRları yüksek kalan kişiler (subklinik inflamasyon-persistan AFR grubu), grup 3B klinik ve laboratuvar olarak tam remisyona girmiş olan hastalar

Veri Analizi

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik programında analiz edildi. Analizlerde Mann Whitney U, Wilcoxon ve Friedman testleri kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. P değerinde <0.05 istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kullanıldı.

Çalışmaya başlamadan önce Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı(Sayı: E.Kurul –E- 17- 1256).

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması 35, sağlıklı grubun yaş ortalaması 40 saptanmıştı ($p > 0.05$). Hasta grubunda 32 kadın, 28 erkek; sağlıklı grupta 16 kadın, 14 erkek yer almaktaydı ($p > 0.05$). Alınan hasta grubunda 9 hastada amiloidoz vardı. Hastaların 25' inde M694V homozigot, 16' sında heterozigot saptanmıştı. 10 hastada da diğer mutasyonlar vardı. 1 hastada mutasyon saptanmadı. 8 hastanın ise dosya taramasında mutasyon analizi sonuçlarına ulaşamadı. Hastaların 41 tanesi atak sırasında peritonit, 27' si plörit, 25' i artrit, 12' si erizipel benzeri eritem tariflemektedir. Hasta grubunda 29 (%48,3) hasta klinik olarak tam cevaplı, 31 (%51,6) hasta klinik olarak kolşisin yetersiz yanıtı idi. Hastaların 27(%45)' sinde persistan AFR yüksekliği mevcuttu. Kolşisin yetersiz yanıtı 26 hastaya IL-1 antagonisti tedavi başlanmıştı. Hastaların klinik özellikleriyle ilgili detaylar tablo 5' te verilmiştir.

Çalışmada sağlıklı kontrol grubu ve AAA olan atak dışı dönemdeki hastalar karşılaştırıldığında beyaz küre açısından anlamlı fark bulunmadı ($p: 0,19$). Diğer AFRlarına bakıldığında CRP, fibrinojen, SAA ve S100A12 düzeyleri anlamlı olarak atak dışı dönemdeki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla $< 0,001$; $0,003$; $0,003$; $< 0,001$).

Tablo 5. Hasta grubunun klinik ve genetik özellikleri

Özellik	
Yaş ortalaması	35
Cinsiyet	32 kadın, 28 erkek
Amiloidoz, n (%)	9 (%15)
Atak tipi	
Peritonit, n (%)	41 (%68)
Plörit, n (%)	27 (%45)
Artrit, n (%)	25 (%42)
Erizipel benzeri eritem, n (%)	12 (%20)
Mutasyon durumu	
M694V homozigot, n (%)	25 (%48)
M694V heterozigot, n (%)	16 (%31)
Diğer mutasyonlar, n (%)	10 (%19)
Mutasyon negatif, n (%)	1 (%2)
Mutasyon sonucu bilinmeyen, n(%)	8 (%13)

Hastalar kolşisin yanıtı ve kolşisin yanıtı olarak iki gruba ayrılıp sağlıklı kontrol grubuyla AFRları karşılaştırıldığında beyaz küre değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (p 0,14). CRP, fibrinojen, SAA ve S100A12 ise gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p değerleri sırasıyla <0,001; <0,001; <0,012; <0,001).

Hastalar atak dönemi ve atak dışı dönem olarak iki gruba ayrılıp AFRları karşılaştırıldığında beyaz küre değerleri, SAA ve S100A12 düzeyi açısından bu iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,144;

0,092; 0,708). CRP ve fibrinojen ise atak dönemindeki hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p değerleri sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$) (Tablo 6).

Tablo 6. AAA atak dışı ve atak dönemindeki hastalarda AFR karşılaştırılması

Parametre	AAA atak dışı dönem (n=60)	AAA atak dönemi (n=51)	P
Beyaz küre (x10.e3/uL)	7112 (2857)	7216(4800)	0,144
CRP (mg/L)	5,64 (9,2)	41(45,6)	<0,001
Fibrinojen	336 (117)	466 (188)	<0,001
SAA (mg/L)	4,92 (5,63)	5,52 (5,61)	0,092
S100A12 (ng/ml)	594 (700)	687 (425)	0,708

S100A12 için Roc eğrisi hesaplandığında; 658ng/ml için sensitivite:%90, spesivite %57; 841 ng/ml için sensitivite %80, spesivite %72; AUC:0,815 CI:%95 0,73-0,91 bulunmuştur. S100A12' nin üst sınırı 658 ng/ml kabul edildiğinde atak dönemindeki 51 hastanın 26 (%51)' sında artmış olduğu görülmüştür. Üst sınır %80 sensitivite %72 spesivite ile 841 ng/ml kabul edildiğinde atak dönemindeki 51 hastadan 17 (%33)'sinde arttığı görülmüştür. SAA ise 15 (%29) hastada artmış bulunmuştur. CRP düzeyi ise atak dönemindeki hastaların 49 (%96)' unda artmış saptanmıştır.

SAA ve S100A12 düzeyleri açısından IL-1 antagonisti kullanımı öncesi ve sonrası dönemler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır(p değerleri

sırasıyla 0,4; 0,23). Beyaz küre, fibrinojen ve CRP düzeyleri ise bu iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. IL-1 antagonisti öncesi ve sonrası dönemde hastalarda AFR karşılaştırması

Parametre	IL-1 antagonisti öncesi atak dışı dönem (n=26)	IL-1 antagonisti sonrası atak dışı dönem (n=26)	P
Beyaz küre (x10.e3/uL)	7490(2092)	6095(2160)	0,001
CRP (mg/L)	14,1 (29,6)	3,42 (2,38)	0,001
Fibrinojen	421,5 (187,5)	309 (135,75)	0,001
SAA (mg/L)	4,75 (3)	3,28 (4,2)	0,4
S100A12 (ng/ml)	487,25 (246,25)	472,25 (401,88)	0,23

Persistan AFR yüksekliği olan hastalarda klinik olarak atak sırasında ve klinik olarak atak bulgularının olmadığı fakat CRP yüksekliğinin devam ettiği atak dışı dönemde AFRları karşılaştırıldığında beyaz küre, SAA ve S100A12 düzeyleri bu iki dönemde anlamlı olarak farklı bulunmamıştır(p değerleri sırasıyla 0,72; 0,62; 0,18). CRP ve fibrinojen düzeyinde ise anlamlı olarak farklılık saptanmıştır(p değerleri sırasıyla =0,006; 0,008). Ancak hastaların hepsi alındığında atak dönemi dışında CRP değerleri normal olan 40 hastadan 10 (%25) tanesinde SAA yüksek saptanmıştır. S100A12 yüksekliği, S100A12 için sınır

değer 658 ng/ml kabul edildiğinde 23(%58) hastada, 841 ng/ml sınır değer olarak kabul edildiğinde 13(%32,5) hastada yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA

AAA tekrarlayan atak ve remisyonlarla seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığa özgü tanı koydurucu bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Tanı klinik bulgularla ve bunlara yardımcı olarak bakılan laboratuvar parametreleri ve genetik analizle konulmaktadır. Hastalıkta atak dönemleri klinik olarak saptanabilmektedir. Bununla birlikte klinik olarak ataktan şüphe edilen hastalarda bakılan AFRları atağı teyit etmede yardımcıdır. AAA' inde ataklar sırasında beyaz küre, fibrinojen, CRP, ESH artış göstermektedir. Ayrıca interlökin-1, tümör nekrozis faktör alfa gibi bazı sitokinler de artmış olarak bulunmaktadır[117]. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda CRP' nin atak döneminde en fazla sayıda hastada yükseldiği gösterilmiştir[8]. Ancak yeni kullanılmaya başlanan AFRlarının AAA ataklarını saptamadaki yeterlilikleri hakkında net bilgiler yoktur.

Çalışmamızda AAA hastalarında rutin olarak bakılan CRP, fibrinojen, beyaz küre dışında SAA ve S100A12 de bakılmıştır.

Amiloid A proteini amiloid fibrillerinin subünitini oluşturan bir proteindir. Serumda bakılan SAA amino terminali, amiloid A proteini ile aynı olan yüksek dansiteli bir apolipoproteindir [3]. SAA' nın kemotaksis, hücre adezyonu, sitokin üretimi ve metalloproteinaz sekresyonlarında görevleri vardır. Hepatositlerden sekrete edilmekte ve akut faz yanıtında rol oynamaktadır, inflamasyon sırasında

kan düzeyi 1000 kata kadar artabilir[118]. Ayrıca pek çok patolojik dokuda da eksprese edilir, ateroskleroz ve romatoid artrit patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir[119].

SAA' nın inflamasyon belirteci olarak AAA hastalarında kullanıldığı, subklinik inflamasyon ve amiloidzola ilişkili olabileceği belirtilen çalışmalar vardır[6, 120].

Fagosit spesifik S100 proteini kalgranülin grubunu oluşturan kalsiyum bağlayıcı proteinlerdendir. S100A12 bu grubun içinde bulunmaktadır. Kalgranülin C olarak da anılmaktadır. S100A8, S100A9 ve S100A12 aktive olmuş fagositlerden salgılanmaktadır. Böylece intraselüler sinyal yolları aktive olmaktadır. Arthritis and Rheumatology' de 2004' te yayınlanan bir derlemede S100A8 ve 9 romatoid artrit, psöriatik artrit, reaktif artrit, juvenil idyopatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, sistemik skleroz, dermatomyozit/ polimiyozit ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. S100A12' nin ise romatoid artrit, psöriatik artrit, juvenil idyopatik artrit, vaskülitler ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir[121].

Biz bu çalışmada AAA hastalarında atak ve atak dışı dönemde ve sağlıklı gönüllülerde, yeni kullanılmaya başlanan AFRLarı ve klasik AFRLarını karşılaştırdık. SAA %21,5 atakta artmış olarak bulunmuştur. S100A12 için üst sınır 658 ng/ml kabul edildiğinde atakların %51' inde artmış olduğu görülmüştür. 841 ng/ml kabul edildiğinde ise %33 atakta arttığı görülmüştür. CRP düzeyi ise atak dönemindeki hastaların 50(%96)' sinde artmış saptanmıştır. Bu da diğer

çalışmalarla uyumlu olarak CRP nin atak döneminde en fazla sayıda hastada arttığını göstermektedir[8].

Çalışmada SAA ve S100A12 düzeyleri atak dönemi ve atak dışı dönemde anlamlı olarak farklı saptanmamıştır. Fakat sağlıklı gönüllüler ve atak dışı dönemdeki hastalara bakıldığında bu belirteçlerin hasta grupta anlamlı olarak daha yüksek ölçüldüğü görülmüştür.

Bizim çalışmamızda AAA olan atak dışındaki dönemde bulunan hastalarla sağlıklı gönüllüler SAA ve S100A12 düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve p değerleri sırasıyla 0,003 ve <0,001 ile hasta grupta SAA ve S100A12 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ile kolşisin yanıtızsız hastalar ve atak dışı dönemdeki kolşisin yanıtlı hastalar karşılaştırıldığında SAA ve S100A12 AAA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte hastalarda CRP ve fibrinojen de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Düzova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise SAA düzeyleri AAA hastalarında sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur[6]. S100A12 düzeylerinin sebebi bilinmeyen ateş nedenlerinden juvenil idyopatik artrit ve AAA' nde belirgin olarak arttığını gösterilmiştir[122]. Bu da hasta ve sağlıklı kişileri ayırmada SAA ve S100A12' nin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalar grubunda atak ve atak dışı dönem incelendiğinde CRP ve fibrinojen açısından anlamlı olarak farklılık saptanırken; SAA ve S100A12 düzeylerinde bu iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastalar kolşisin direncine göre iki gruba ayrıldığında da kolşisin yanıtlı hastalarda da kolşisin dirençli hastalarda da atak ve atak dışı dönemde CRP

ve fibrinojen anlamlı olarak farklı bulunmuşken; beyaz küre, SAA ve S100A12 düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Dolayısıyla, S100A12, AAA hastalarını sağlıklı kişilerden ayırt edebilirken, atakları ve kolşisin direncini ayırt edememektedir. Bizim bulgularımız literatürde belirtilenlerden farklılık göstermektedir. AAA hastalarında sitotriosidaz, yüksek sensitif CRP(hs-CRP), SAA ve S100A12 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada SAA ve S100A12'nin birbirleriyle korele bulunduğu ve tanıda kullanılabileceği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada S100A12 düzeyinde atak ve remisyon döneminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. SAA düzeyi atak dönemde remisyon dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır [123]. Yapılan bir çalışmada SAA'nın atak dışı dönemde ailede AAA olan kişilerde, M694V homozigotluğu olanlarda ve CRP yüksekliği olanlarda yüksek bulunduğu saptanmıştır[124]. Başka bir çalışmada atak döneminde CRP ve SAA'nın yüksek saptandığı, remisyonunda normale döndüğü fakat bir kısım hastada yine de yüksek seyrettiği görülmüştür[120].

Kolşisin yetersiz yanıtı olup IL-1 antagonisti tedavisi verilen 26 hastada IL-1 antagonisti tedavisi öncesi atak dışı dönem ve IL-1 antagonisti tedavisi sonrası atak dışı dönemde bakılan SAA ve S100A12 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. CRP, beyaz küre ve fibrinojen ise IL-1 antagonisti tedavisi sonrasında anlamlı olarak düşmüştür. IL-1 antagonisti tedavisi başlanan hastalarda CRP değerinde tedavi sonrasında belirgin düşüş gözlenen vaka bildirimler bulunmaktadır[125, 126] Yapılan başka bir çalışmada IL-1 tedavisi sonrasında SAA düzeyleri normale inen vakalar vardır[102]. Bizim

bulgularımıza göre IL-1 antagonisti yanıtını takip etmede CRP daha uygun görünmektedir.

Subklinik inflamasyon, klinik bulgular görülmeksizin devam eden akut faz yüksekliği olarak tanımlanabilir. Her ne kadar klinik bulgu görülmese de kronik inflamasyonun devam etmesi uzun dönemde birçok sağlık sorunu için risk artışı getirebilmektedir. Kronik subklinik inflamasyon insülin rezistansının ve metabolik sendromun bir parçasıdır. Kardiyovasküler olaylar açısından güçlü bir prediktör olarak saptanmıştır[127, 128]. Subklinik inflamasyon AAA hastalarında da tanımlanmıştır. Tunca ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SAA ve CRP düzeylerinin remisyon dönemindeki bazı hastalarda yüksek seyrettiği gösterilmiştir[129]. AAA olan hastaların %30' unda subklinik inflamasyon devam etmektedir. Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada kolşisin tedavisi alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında henüz tedavi başlanmamış grubun ataksız dönemdeki CRP değeri tedavi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır[130]. Devam eden subklinik inflamasyon normokrom normositer anemiye yol açabilmektedir [131]. AAA hastalarının %25' inde splenomegali bulunabilmektedir. Bu da devam eden subklinik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir[8]. Kronik subklinik inflamasyon çocuklarda büyüme geriliğine sebep olmaktadır[132]. Ataksız dönemdeki AAA hastalarında kemik mineral yoğunluğunda sağlıklı kontrollere göre azalma saptanmıştır[133, 134]. Subklinik inflamasyon durumunun amiloidoza yol açabileceği düşünülmele beraber bununla ilişkisi net olarak gösterilememiştir.

Subklinik inflamasyon genelde en fazla çalışılmış AFR olan CRP yüksekliği olarak kabul edilmiştir. Biz de bu tanımdan yola çıkarak CRPsi yüksek olan hastaları subklinik inflamasyon olarak kabul ettik. Ancak AAA hastalarında persistan akut faz yüksekliği sadece CRP yüksekliği olan hastalar ile sınırlı olmayabilir. Yalçinkaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA atak dışı dönemde olan bütün hastalarda SAA yüksek saptanırken, %64 hastada en az bir AFR yüksek saptanmıştır[135]. CRP ve SAA düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bu iki belirteç birbiriyle korele bulunurken, hastaların %34'ünde CRP normalken SAA yüksek saptanmıştır[129]. Düzova ve arkadaşlarının AAA olan hastalarda atak dışı dönemde CRP, ESH, fibrinojen, ferritin ve SAA düzeylerini karşılaştırdığı bir çalışmada, SAA >%95 hastada yüksek saptanması nedeniyle subklinik inflamasyonu göstermede en iyi belirteç olarak ileri sürülmüştür. CRP ise atak dışı dönemdeki hastaların %38'inde yüksek saptanmıştır[6]. Öte yandan S100A12 düzeylerinin de asemptomatik kolşisin tedavisi altındaki hastalarda arttığı gösterilmiştir[1]. Bir çalışmada S100A12 düzeyleri subklinik inflamasyonu gösterir şekilde hastalık belirtisi göstermeyen homozigot MEFV mutasyonu taşıyıcılarında yüksek saptanmıştır[1].

Bizim çalışmamızda baştan yaptığımız tanım gereği, atak dışı dönemde CRPsi yüksek olan hastalar subklinik inflamasyon grubu olarak belirlenmiştir. Atak dışı olan ve persistan akut faz yüksekliği olan gruplarda fibrinojen değerleri farklı bulunmuştur. Ancak SAA, S100A12 ve beyaz küre değerleri bu iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Dolayısıyla SAA ve S100A12 persistan akut faz yüksekliğini göstermede fazla başarılı görülmemektedir. Öte

yandan atak dönemi dışında CRP değerleri normal olan 40 hastadan 10 (%25) tanesinde SAA yüksek saptanmıştır. Ayrıca S100A12 yüksekliği, S100A12 için sınır değer 658 ng/ml kabul edildiğinde 23(%58) hastada, 841 ng/ml sınır değer olarak kabul edildiğinde 13(%32,5) hastada yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre SAA ve S100A12 CRP' nin normal olduğu hasta popülasyonunda subklinik inflamasyon konusunda yol gösterici olabilir. Dolayısıyla persistan akut faz yüksekliği CRP gibi tek bir akut faz reaktanı ile değil, birden fazla akut faz reaktanının birlikte kullanımı ile tayin edilebilir. Ancak bu yorumu yapabilmek için uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ayrıca S100A12 yeni bir belirteç olması nedeniyle standardize edilmeli ve yapılan çalışmalarla üst sınır olarak kabul edilecek değerleri belirlenmelidir.

Çalışmaya alınan hastaların %68' inde ataklar sırasında peritonit, %42' sinde artrit, %45' inde plörit ve %21' inde erizipel benzeri eritem saptanmıştır. Bu oranlar Türk AAA Çalışma Grubu' nun yaptığı çalışmayla benzerdir[33]. 60 hasta içinde retrospektif olarak 52 hastanın MEFV gen mutasyon sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu hastaların %48' inde M694V homozigot, %31' inde heterozigot saptanmıştır. %19 hastada diğer mutasyonlar mevcutken, %2 hastada MEFV gen mutasyonu saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ve Türk toplumunda yapılan diğer çalışmalarda M694V en sık saptanan mutasyon olmuştur. M694V homozigot olan 25 hastanın 4(%16)' ünde amiloidoz saptanmıştır. Çalışmamızda amiloidoz saptanan 9 hastanın 4(%44)' ünde M694V homozigottur. Polat ve arkadaşlarının hazırladığı bir derlemede AAA ilişkili amiloidoz saptanan 400 hastanın %47' sinde M694V homozigot saptanmış ve bu oran amiloidoz

gelişmeyen hasta popülasyonuna göre yüksek bulunmuştur[136]. Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA olan hastalarda amiloidoz sıklığı %7 saptanmıştır[137]. Çalışmamızdaki hasta popülasyonu küçük olmasına rağmen homozigot M694V mutasyonu oranı Türkiye ortalaması ile benzer bulunmuştur. Amiloidoz ile komplike olan hasta yüzdesi ise daha yüksek saptanmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak SAA ve S100A12 düzeyleri hasta ve sağlıklı kişileri göstermede anlamlı farklılık gösterirken, atak dönemi ve atak dışı dönemi ayırt etmede yeterli değildir. Klinik olarak atak dönemi sırasında en fazla oranda CRP yüksekliği görülmektedir. Atak dışı dönemde CRP' si normal seviyelerde bulunan hastaların bir kısmında S100A12 ve SAA' nın yüksek saptandığı görülmüştür. Dolayısıyla persistan akut faz yüksekliğini tayin etmekte birden fazla akut faz reaktanının aynı anda kullanılması gerekebilir. Ancak persistan akut faz yüksekliğini tayin için kullanılan bu testlerin uzun dönem amiloidoz gibi komplikasyonlar ile ilişkisini belirlemek için takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kallinich, T., et al., *Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever*. Annals of the rheumatic diseases, 2010. **69**(4): p. 677-682.
2. Ben-Zvi, I. and A. Livneh, *Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy*. Nat Rev Rheumatol, 2011. **7**(2): p. 105-12.
3. Knecht, A. and M. PRAS, *Serum amyloid A protein in familial Mediterranean fever*. Annals of internal medicine, 1985. **102**(1): p. 71-72.
4. Organization, W.H., *C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status*. 2014.
5. Arıcı, Z., et al., *Acute phase reactants in the follow-up of patients with FMF*. Pediatric Rheumatology, 2015. **13**(S1): p. P115.
6. Duzova, A., et al., *Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever*. Clin Exp Rheumatol, 2003. **21**(4): p. 509-14.
7. Kessel, C., D. Holzinger, and D. Foell, *Phagocyte-derived S100 proteins in autoinflammation: putative role in pathogenesis and usefulness as biomarkers*. Clinical Immunology, 2013. **147**(3): p. 229-241.
8. Korkmaz, C., et al., *Acute phase response in familial Mediterranean fever*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2002. **61**(1): p. 79-81.
9. Shohat, M. and G.J. Halpern, *Familial Mediterranean fever--a review*. Genet Med, 2011. **13**(6): p. 487-98.
10. Janeway, T.C. and H. Mosenthal, *AN UNUSUAL PAROXYSMAL SYNDROME, PROBABLY ALLIED TO RECURRENT VOMITING: WITH A STUDY OF THE NITROGEN METABOLISM*. Archives of Internal Medicine, 1908. **2**(3): p. 214-225.
11. Siegal, S., *Benign paroxysmal peritonitis*. Annals of internal medicine, 1945. **23**(1): p. 1-21.
12. A., M., *Garip Bir Karın Sendromu*, in *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*. 1946. p. 436-443.
13. Barakat, M., et al., *Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs-a study of 175 patients and review of the literature*. QJM, 1986. **60**(3): p. 837-847.
14. Ehrenfeld, E.N., M. Eliakim, and M. Rachmilewitz, *Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever; periodic disease): a report of fifty-five cases*. The American Journal of Medicine, 1961. **31**(1): p. 107-123.
15. Schwartz, J., *Periodic peritonitis, onset simultaneously with menstruation*. Annals of internal medicine, 1960. **53**(2): p. 407-411.
16. HELLER, H., E. SOHAR, and L. SHERF, *Familial mediterranean fever*. AMA archives of internal medicine, 1958. **102**(1): p. 50-71.
17. Cattani, R. and H. Mamou, *14 Cases of periodic disease, 8 of which are complicated by kidney diseases*. Bulletins et memoires de la Societe medicale des hopitaux de Paris, 1951. **67**(25-26): p. 1104.

18. Tuqan, N.A., *Periodic disease: a clinicopathologic study*. Annals of internal medicine, 1958. **49**(4): p. 885-899.
19. Pras, E., et al., *Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16*. New England Journal of Medicine, 1992. **326**(23): p. 1509-1513.
20. Shohat, M., et al., *The gene for familial Mediterranean fever in both Armenians and non-Ashkenazi Jews is linked to the alpha-globin complex on 16p: evidence for locus homogeneity*. Am J Hum Genet, 1992. **51**(6): p. 1349-54.
21. Consortium, I.F., *Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever*. Cell, 1997. **90**(4): p. 797-807.
22. Consortium, F.F., *A candidate gene for familial Mediterranean fever*. Nature genetics, 1997. **17**(1): p. 25.
23. Adwan, M.H., *A brief history of familial Mediterranean fever*. Saudi medical journal, 2015. **36**(9): p. 1126.
24. Goldfinger, S., *Colchicine for familial Mediterranean fever*. The New England journal of medicine, 1972. **287**(25): p. 1302-1302.
25. Zemer, D., et al., *A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever*. New England Journal of Medicine, 1974. **291**(18): p. 932-934.
26. Goldstein, R.C. and A.D. Schwabe, *Prophylactic Colchicine Therapy in Familial Mediterranean Fever A Controlled, Double-Blind Study*. Annals of internal medicine, 1974. **81**(6): p. 792-794.
27. Dinarello, C.A., et al., *Effect of prophylactic colchicine therapy on leukocyte function in patients with familial Mediterranean fever*. Arthritis & Rheumatology, 1976. **19**(3): p. 618-622.
28. Kastner, D.L., *Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation*. Hospital practice, 1998. **33**(4): p. 131-158.
29. Martinon, F., K. Burns, and J. Tschopp, *The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β* . Molecular cell, 2002. **10**(2): p. 417-426.
30. Padeh, S. and Y. Berkun, *Familial Mediterranean fever*. Current Opinion in Rheumatology, 2016. **28**(5): p. 523-529.
31. Levy, E.N., et al., *Linkage disequilibrium mapping places the gene causing familial Mediterranean fever close to D16S246*. Am J Hum Genet, 1996. **58**(3): p. 523-34.
32. Ben - Chetrit, E. and I. Touitou, *Familial Mediterranean fever in the world*. Arthritis Care & Research, 2009. **61**(10): p. 1447-1453.
33. Group, T.F.S., *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study*. Medicine, 2005. **84**(1): p. 1-11.
34. ÜRETEN, K., *Sayı Editöründen*. Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics, 2017. **10**(1): p. 0-0.
35. Gershoni-Baruch, R., et al., *Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift*. European journal of human genetics: EJHG, 2001. **9**(8): p. 634.

36. De Sanctis, S., et al., *Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management*. Italian journal of pediatrics, 2010. **36**(1): p. 57.
37. ARICI, Z.S., Y. BİLGİNER, and Ö. Seza, *Ailesel Akdeniz Ateşi: Epidemiyoloji ve Genetik*. Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics, 2017. **10**(1): p. 1-7.
38. Centola, M., et al., *The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators*. Blood, 2000. **95**(10): p. 3223-3231.
39. Matzner, Y., et al., *Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures*. Blood, 2000. **96**(2): p. 727-731.
40. Chae, J.J., I. Aksentijevich, and D.L. Kastner, *Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy*. British journal of haematology, 2009. **146**(5): p. 467-478.
41. Rogers, D.B., et al., *Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency*. American Journal of Medical Genetics Part A, 1989. **34**(2): p. 168-172.
42. Papadopoulos, V., et al., *The Population Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Meta - Analysis Study*. Annals of human genetics, 2008. **72**(6): p. 752-761.
43. Yeşilada, E., et al., *Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Düşünülen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları*. 2005.
44. Brik, R., et al., *Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients*. Pediatrics, 1999. **103**(5): p. e70-e70.
45. Mimouni, A., et al., *Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis*. Pediatrics, 2000. **105**(5): p. E70.
46. Zaks, N., et al., *Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever*. Genetics, 2003. **5**: p. 585-588.
47. Yalçınkaya, F., et al., *Distribution of MEFV mutations and phenotype genotype analysis in Turkish patients with FMF: a nationwide study*. Clin Exp Rheumatol, 2002. **20**(Suppl 26): p. s90.
48. Shinar, Y., et al., *Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever*. The Journal of rheumatology, 2000. **27**(7): p. 1703-1707.
49. Aksentijevich, I., et al., *Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population*. The American Journal of Human Genetics, 1999. **64**(4): p. 949-962.
50. Gershoni-Baruch, R., et al., *The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever*. European journal of human genetics: EJHG, 2002. **10**(2): p. 145.

51. Livneh, A. and P. Langevitz, *Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2000. **14**(3): p. 477-498.
52. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Familial mediterranean fever*. The Lancet, 1998. **351**(9103): p. 659.
53. Pasa, S.r., et al., *Familial Mediterranean fever gene mutations in the Southeastern region of Turkey and their phenotypical features*. Amyloid, 2008. **15**(1): p. 49-53.
54. Samuels, J., et al., *Familial Mediterranean Fever at the Millennium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health*. Medicine, 1998. **77**(4): p. 268-297.
55. Karadag, O., et al., *The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever*. Rheumatology international, 2013. **33**(4): p. 893-897.
56. Tamir, N., et al., *Late - onset familial Mediterranean fever (FMF): A subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics*. American Journal of Medical Genetics Part A, 1999. **87**(1): p. 30-35.
57. Peru, H., et al., *Konya Bölgesindeki ailevi Akdeniz ateşli olguların değerlendirilmesi: Klinik ve genetik çalışma*. Genel Tıp Derg, 2008. **18**(1): p. 1-7.
58. Ben-Chetrit, E., et al., *Molecular diagnosis of FMF: lessons from a study of 446 unrelated individuals*. Clinical and experimental rheumatology, 2002. **20**(4; SUPP/26): p. S-25.
59. Kogan, A., et al., *Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state*. American journal of medical genetics, 2001. **102**(3): p. 272-276.
60. Tunca, M., et al., *The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever*. European Journal of Human Genetics, 2002. **10**(12): p. 786-789.
61. Centola, M., I. Aksentijevich, and D.L. Kastner, *The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases*. Human molecular genetics, 1998. **7**(10): p. 1581-1588.
62. Drenth, J.P. and J.W. Van Der Meer, *Hereditary periodic fever*. New England journal of medicine, 2001. **345**(24): p. 1748-1757.
63. Sohar, E., et al., *Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature*. The American journal of medicine, 1967. **43**(2): p. 227-253.
64. Lidar, M. and A. Livneh, *Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements*. Neth J Med, 2007. **65**(9): p. 318-24.
65. Onen, F., *Familial mediterranean fever*. Rheumatology international, 2006. **26**(6): p. 489-496.

66. Livneh, A., et al. *The changing face of familial Mediterranean fever*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996.
67. Ciftci, A.O., et al., *Adhesive small bowel obstruction caused by familial Mediterranean fever: the incidence and outcome*. *Journal of pediatric surgery*, 1995. **30**(4): p. 577-579.
68. Livneh, A., et al., *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. *Arthritis & Rheumatology*, 1997. **40**(10): p. 1879-1885.
69. Heller, H., et al., *The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF)*. *Arthritis & Rheumatology*, 1966. **9**(1): p. 1-17.
70. Tovi, F., A. Gatot, and D. Fliss, *Temporomandibular arthritis in familial Mediterranean fever*. *Head & neck*, 1992. **14**(6): p. 492-495.
71. Langevitz, P., et al., *Seronegative spondyloarthropathy (SNSA) in familial Mediterranean fever (FMF)*. *Arthritis Rheum*, 1994. **37**(suppl): p. S203.
72. Brik, R., et al., *The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease*. *Arthritis & Rheumatism*, 2001. **44**(6): p. 1416-1419.
73. Barzilai, A., et al., *Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2000. **42**(5): p. 791-795.
74. Jorizzo, J.L., et al., *Neutrophilic vascular reactions*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1988. **19**(6): p. 983-1005.
75. MAJEED, H., et al., *The Cutaneous Manifestations in Children with Familial Mediterranean Fever (Recurrent Hereditary Polyserositis). A Six-year Study*. *QJM*, 1990. **75**(3): p. 607-616.
76. Kees, S., et al., *PERICARDITIS AS A RARE MANIFESTATION OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF)*. *Manufacturing Engineering: 2000 and Beyond*, 1996: p. 129.
77. Zimand, S., et al., *Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade*. *Clinical and experimental rheumatology*, 1994. **12**(1): p. 67.
78. Zemer, D., et al., *Constrictive pericarditis in familial Mediterranean fever*. *Israel journal of medical sciences*, 1977. **13**(1): p. 55-58.
79. Ekinçi, Z., *Musculoskeletal Symptoms in Familial Mediterranean Fever*. *Annals of Paediatric Rheumatology*, 2012. **1**(3): p. 156-162.
80. Langevitz, P., et al., *Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever*. *The Journal of rheumatology*, 1994. **21**(9): p. 1708-1709.
81. Majeed, H., et al., *Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile*. *Qjm*, 1999. **92**(6): p. 309-318.
82. Langevitz, P., et al., *Fibromyalgia in familial Mediterranean fever*. *The Journal of rheumatology*, 1994. **21**(7): p. 1335-1337.
83. Kuncl, R.W., et al., *Colchicine myopathy and neuropathy*. *New England Journal of Medicine*, 1987. **316**(25): p. 1562-1568.
84. Makay, B., A. Kefi, and E. Unsal, *Familial Mediterranean fever in the differential diagnosis of pediatric acute scrotum*. *Ege J Med*, 2007. **46**(2): p. 101-3.

85. DÜZOVA, A. and Ö. Seza, *Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı*. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2006. **2**(8): p. 12-20.
86. Schwabe, A.D. and J.B. Monroe, *Meningitis in familial Mediterranean fever*. The American journal of medicine, 1988. **85**(5): p. 715-717.
87. Lossos, A., et al., *Optic neuritis associated with familial Mediterranean fever*. Journal of Neuro-Ophthalmology, 1993. **13**(2): p. 141-143.
88. Schwartz, T., et al. *Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2000. Elsevier.
89. Glikson, M., et al., *Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: a report of 2 cases and review of the literature*. The Journal of rheumatology, 1989. **16**(4): p. 536-539.
90. Sachs, D., et al., *Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever*. Rheumatology, 1987. **26**(2): p. 139-141.
91. Flatau, E., et al., *Schönlein - hench syndrome in patients with familial mediterranean fever*. Arthritis & Rheumatism, 1982. **25**(1): p. 42-47.
92. EHRENFELD, M., et al., *Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long - term colchicine therapy*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1987. **94**(12): p. 1186-1191.
93. Grateau, G., *The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis*. Current opinion in rheumatology, 2000. **12**(1): p. 61-64.
94. Pras, M., et al., *Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups*. The Johns Hopkins Medical Journal, 1982. **150**(1): p. 22-26.
95. TAKAHASHI, N., E. SUZUKI, and F. GEJYO, *Reactive amyloidosis and familial Mediterranean fever (FMF)*. Internal medicine, 2002. **41**(5): p. 329-330.
96. Sungur, C., et al., *Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever*. Kidney international, 1993. **44**(4): p. 834-836.
97. Tishler, M., M. Pras, and M. Yaron, *Abdominal fat tissue aspirate in amyloidosis of familial Mediterranean fever*. Clinical and experimental rheumatology, 1987. **6**(4): p. 395-397.
98. Yalçinkaya, F., N. Akar, and M. Misirlioğlu, *Familial Mediterranean fever—amyloidosis and the Val726Ala mutation*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(14): p. 993-994.
99. Üstebay, S., D.Ü. Üstebay, and Y. Yılmaz, *Ailevi Akdeniz Ateşi*. Journal of Academic Research in Medicine, 2015. **5**(3).
100. Kasapçopur, Ö. and N. Arısoy, *Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar*. Türk Pediatri Arşivi, 2006. **41**: p. 9-17.
101. Ozkan, E., et al., *A new approach to the treatment of periodic fever*. Med Bull Istanbul, 1972. **5**(1).

102. Meinzer, U., et al. *Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011. Elsevier.
103. Özen, S., et al., *Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine*. *The Journal of rheumatology*, 2011. **38**(3): p. 516-518.
104. Stankovic Stojanovic, K., et al., *Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011. **27**(5): p. 1898-1901.
105. Kuijk, L.M., et al., *Effective treatment of a colchicine-resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2007. **66**(11): p. 1545-1546.
106. Mitroulis, I., et al., *The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and longstanding destructive arthritis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011. **70**(7): p. 1347-1348.
107. Brik, R., et al., *Canakinumab for the Treatment of Children With Colchicine - Resistant Familial Mediterranean Fever: A 6 - Month Open - Label, Single - Arm Pilot Study*. *Arthritis & Rheumatology*, 2014. **66**(11): p. 3241-3243.
108. Ozgur, A., et al., *Efficacy and safety of biologic treatments in familial Mediterranean fever*. *The American journal of the medical sciences*, 2013. **346**(2): p. 137-141.
109. TUFAN, A. and M.A. ÖZTÜRK, *Ailesel Akdeniz Ateşi: Güncel Tedavi Yaklaşımları*. *Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*, 2017. **10**(1): p. 37-45.
110. Ozgocmen, S., et al., *Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience*. *Clinical rheumatology*, 2006. **25**(1): p. 83-87.
111. Daysal, S., et al., *Infliximab therapy in a patient with familial Mediterranean fever and chronic hip arthritis*. *Arthritis Care & Research*, 2005. **53**(1): p. 146-147.
112. Bilgen, S.A., et al., *Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial Mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment*. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2011. **17**(7): p. 358-362.
113. Yilmaz, S., et al., *Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever*. *Rheumatology*, 2014: p. keu474.
114. Hamanoue, S., et al., *Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever*. *Modern rheumatology*, 2016. **26**(4): p. 610-613.
115. Ozen, S., et al., *EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016. **75**(4): p. 644-651.

116. Yildirim, K., et al., *Relationship between serum interleukin-1 β levels and acute phase response proteins in patients with familial Mediterranean fever*. *Biochemia medica*, 2012. **22**(1): p. 109-113.
117. Erer, B., et al., *What is the best acute phase reactant for familial Mediterranean fever follow-up and its role in the prediction of complications? A systematic review*. *Rheumatol Int*, 2016. **36**(4): p. 483-7.
118. Badolato, R., et al., *Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes*. *Journal of Experimental Medicine*, 1994. **180**(1): p. 203-209.
119. Cunnane, G., *Amyloid precursors and amyloidosis in inflammatory arthritis*. *Current opinion in rheumatology*, 2001. **13**(1): p. 67-73.
120. Lachmann, H.J., et al., *Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations*. *Rheumatology (Oxford)*, 2006. **45**(6): p. 746-50.
121. Foell, D. and J. Roth, *Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease*. *Arthritis & Rheumatology*, 2004. **50**(12): p. 3762-3771.
122. Wittkowski, H., et al., *S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(12): p. 3924-31.
123. Taylan, A., et al., *S100A12, Chitotriosidase, and Resolvin D1 as Potential Biomarkers of Familial Mediterranean Fever*. *J Korean Med Sci*, 2015. **30**(9): p. 1241-5.
124. Berkun, Y., et al., *A single testing of serum amyloid a levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever*. *Semin Arthritis Rheum*, 2007. **37**(3): p. 182-8.
125. Mitroulis, I., et al., *Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient*. *Neth J Med*, 2008. **66**(11): p. 489-91.
126. Roldan, R., et al., *Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine*. *Joint Bone Spine*, 2008. **75**(4): p. 504-505.
127. Festa, A., et al., *Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome*. *Circulation*, 2000. **102**(1): p. 42-47.
128. Temelkova-Kurktschiev, T., et al., *Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes*. *Metabolism*, 2002. **51**(6): p. 743-749.
129. Tunca, M., et al., *Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever*. *The Lancet*, 1999. **353**(9162): p. 1415.
130. ÖÖRÜN, E., et al., *Ailevi ASkdeniz Ateşi (FMF) Hastalığında Akut Faz Yanıtı İle Tümör Nekrozis Faktör-İnterlökin-8 ve İnterlökin-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi*. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2002. **55**(02).

131. Celkan, T., et al., *The anemia of familial Mediterranean fever disease*. Pediatric hematology and oncology, 2005. **22**(8): p. 657-665.
132. Zung, A., et al., *Familial Mediterranean fever and growth: effect of disease severity and colchicine treatment*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2006. **19**(2): p. 155-160.
133. Suyani, E., et al., *Decreased bone mineral density in adult familial Mediterranean fever patients: a pilot study*. Clinical rheumatology, 2008. **27**(9): p. 1171.
134. Yildirim, K., et al., *Bone mineral density in patients with familial Mediterranean fever*. Rheumatology international, 2010. **30**(3): p. 305-308.
135. Yalcinkaya, F., et al., *The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study*. Rheumatol Int, 2007. **27**(6): p. 517-22.
136. Akpolat, T., O. Özkaya, and S. Özen, *Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients*. Gene, 2012. **492**(1): p. 285-289.
137. Yazici, H. and H. Ozdogan, *Familial Mediterranean fever in Turkey*, in *Familial Mediterranean Fever*. 1996, Freund Publishing House, Ltd Jerusalem, Israel. p. 66-71.

ÖZET

Ayşe Kaya, Ailevi Akdeniz ateşi olan hastalarda akut faz reaktanları olan C reaktif protein, serum amiloid A ve yeni belirteç olan S100A12 arasındaki ilişki. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara 2018.

Ailevi Akdeniz ateşi(AAA) ülkemizde sık görülen otoinflamatuar bir hastalıktır. Ataklar ve remisyonlar halinde seyretmektedir, fakat hastaların üçte birinde subklinik inflamasyonu düşündürür şekilde en az bir akut faz reaktanı(AFR)nda yükseklik saptanmaktadır. AAA' nin en önemli komplikasyonu amiloidoz gelişimidir. Yeni çalışılmaya başlanan belirteçlerin subklinik inflamasyonu saptamada etkili olup olmadığıyla ilgili elimizde yeterli veriler yoktur.

Bu çalışmada atak döneminde yeni çalışılmaya başlanan belirteçlerin eskilerine göre daha fazla hastada yükselip yükselmediği ve subklinik inflamasyonu tayin etmede yeni AFRlarının CRP kadar etkili olup olmadığının incelenmesi, sağlıklı ve hasta kişilerde AFRlarının ayırt ettirici rolünün saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmaya AAA hastalığı olan 60 hasta alındı. Sağlıklı gönüllü sayısı 30 idi. Hasta ve sağlıklı gönüllülerde SAA, S100A12, CRP, fibrinojen ve beyaz küre değerleri karşılaştırıldı.

Sonuç olarak SAA ve S100A12 düzeyleri hasta ve sağlıklı kişileri göstermede istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Ancak bu belirteçlerin atak dönemi ve atak dışı dönemi ayırt etmede etkili olmadığı görülmektedir. Atak dönemi sırasında en fazla oranda CRP yüksekliği

saptanmaktadır. CRP' nin normal saptandığı hastaların bir kısmında SAA ve S100A12 yüksek saptanmaktadır. Dolayısıyla persistan akut faz yüksekliğini tayin etmekte birden fazla akut faz reaktanının aynı anda kullanılması gerekebilir. Ancak persistan akut faz yüksekliğini tayin için kullanılan bu testlerin uzun dönem amiloidoz gibi komplikasyonlar ile ilişkisini belirlemek için takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: S100A12, serum amiloid A, ailevi Akdeniz ateşi

ABSTRACT

Ayşe Kaya, The relationship between acute phase reactants C reactive protein, serum amyloid A and new marker S100A12 in patients with familial Mediterranean fever. Gazi University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialization Thesis. Ankara 2018.

Familial mediterranean fever(FMF) is a common autoinflammatory disease in Turkey. FMF presents as attacks and remissions; nevertheless elevation is found in at least one acute phase reactant(APR), suggesting subclinical inflammation in one third of the patients. The most important complication of FMF is amyloidosis. There is not enough information on whether the new APRs are effective in detecting subclinical inflammation.

In this study, it was aimed to investigate whether new AFRs were as effective as CRP in determining subclinical inflammation during the attack free period and to determine the discriminating role of APRs in healthy and sick persons.

Sixty patients with FMF disease and 30 healthy volunteers were included in the study. SAA, S100A12, CRP, fibrinogen and white blood cell counts were compared in patients and healthy volunteers.

In conclusion, SAA and S100A12 levels were statistically significant in patients and healthy subjects. But SAA and S100A12 levels are not effective in differentiating episodes of exacerbation and remission. During the exacerbation period, CRP elevation was detected at most. CRP is low while SAA and S100A12 are high in some of patients. Therefore, more than one acute phase reactant may

need to be used at the same time to determine the persistent acute phase elevation. However, follow-up studies are needed to determine the association of these tests with amyloidosis.

Key words: S100A12, serum amyloid A, familial mediterranean fever



EK-1

FMF HASTA KAYIT FORMU

GENEL BİLGİLER

mutasyon:

/

dosya no:

1) FORMUN DOLDURULDUĞU GÜNÜN TARİHİ:

2) AD SOYAD:

3) TELEFON:

4) DOĞUM TARİHİ:

5) CİNSİYET:

6) YAŞADIĞINIZ YER:

7) ANNE BABA AKRABALIĞI: Akraba değil Kuzen Daha uzak

Akrabalık derecesini bilmiyorsanız tanımlayın:

AİLENİZDE SİZDEN BAŞKA FMF OLAN VAR MI?

HASTALIK ÖZELLİKLERİ

8) FMF ŞİKÂyetlerinin başladığı yaş:

9) FMF tanısı aldığınız yaş:

10) Kolşisin tedavisinin başlandığı yaş:

11) FMF haricinde önemli bir hastalığınız varmı (migren, şeker, tansiyon, kalp hastalığı, böbrek hastalığı, verem, guatr, sarılık vs gibi)

ATEŞ (eğer ateş atağınız olmuyorsa karın ağrısı atağından devam ediniz)

12) ATEŞ ATAKLARINIZ OLUYORMU?

Hiç olmadı Oluyor Eskiden oluyordu

13) ATEŞ ATAKLARI İLK KAÇ YAŞINDA ORTAYA ÇIKTI?

-

14) KOLŞİSİN KULLANMADAN ÖNCE ORTALAMA YILLIK ATEŞ ATAĞI SAYISI veya ATAK SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

-

15) KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI ORTALAMA YILLIK ATEŞ ATAĞI SAYISI veya ATAK SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

16) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** ATEŞ ATAKLARI GENELDE NE KADAR SÜRÜYORDU (örnek bir gün, 6 saat vs gibi)

-

17) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** ATEŞ ATAĞINIZ NE KADAR SÜRÜYOR?

-

18) ATEŞ ATAĞININ GELECEĞİNİ ANLAYABİLİYORMUSUNUZ?

Evet Hayır Bazen

19) ATEŞ ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARMI:

Evet Hayır Bazen

20) ATEŞ ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARSA NELER

- Psikolojik Stres Fiziksel stres Soğuk maruziyeti Rüzgâr cereyanı
 Ayakta kalmak Uykusuzluk Nöbet tutma Adet dönemleri
 Gebelik
- Açlık Susuzluk Yağlı yiyecek Asitli yiyecek
- Baharat DİĞER (Lütfen belirtin):

KARIN AĞRISI (eğer karın atağınız olmuyorsa göğüs ağrısı atağından devam ediniz)

21) KARIN AĞRISI ATAKLARINIZ OLUYOR MU?

- Hiç olmadı Oluyor Eskiden oluyordu

22) KARIN AĞRISI ATAKLARINIZ İLK KAÇ YAŞINDA BAŞLADI?

-

23) KARIN AĞRISI ATAKLARINA ATEŞ EŞLİK EDERMİ:

- Evet Hayır Bazen

24) **KOLŞİSİN KULLANMADAN ÖNCE** ORTALAMA KARIN AĞRISI

ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

-

25) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASINDA** ORTALAMA KARIN AĞRISI

ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

-

26) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** GENEL OLARAK KARIN AĞRISI
ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

27) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** GENEL OLARAK KARIN AĞRISI
ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ .

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

28) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** KARIN AĞRISI ATAKLARI GENELDE
NE KADAR SÜRÜYORDU (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

-

29) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** KARIN AĞRISI ATAKLARI
GENELDE NE KADAR SÜRÜYOR (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

-

30) KARIN AĞRISI ATAĞININ GELECEĞİNİ
ANLAYABİLİYORMUSUNUZ?

Evet Hayır Bazen

31) KARIN AĞRISI ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARMI:

Evet Hayır Bazen

32) KARIN AĞRISI ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARSA NELER

Psikolojik Stres Fiziksel stres Soğuk maruziyeti Rüzgâr cereyanı

Ayakta kalmak Uykusuzluk Nöbet tutma Adet dönemleri
 Gebelik

Açlık Susuzluk Yağlı yiyecek Asitli yiyecek
 Baharat Diğer diyetel faktörler Enfeksiyon
 Grip İshal İdrar yolu enfeksiyonu

DİĞER (Lütfen belirtin):

GÖĞÜS- YANAĞRISI (eğer göğüs ağrısı atağınız olmuyorsa eklem atağından devam ediniz)

33) GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARINIZ OLUYOR MU?

Hiç olmadı Oluyor Eskiden oluyordu

34) GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARINIZ İLK KAÇ YAŞINDA BAŞLADI?

-

35) GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARINA ATEŞ EŞLİK EDER Mİ?

Evet Hayır Bazen

36) GÖĞÜS AĞRISI ATAĞI KARIN AĞRISI ATAĞI İLE BERABER Mİ OLUR?

Evet Hayır Bazen

37) **KOLŞİSİN KULLANMADAN ÖNCE** ORTALAMA GÖĞÜS AĞRISI ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

-

38) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASINDA** ORTALAMA GÖĞÜS AĞRISI ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

-

39) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** GENEL OLARAK GÖĞÜS AĞRISI ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

40) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** GENEL OLARAK GÖĞÜS AĞRISI ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ .

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

41) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARI GENELDE NE KADAR SÜRÜYORDU (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

-

42) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARI**
GENELDE NE KADAR SÜRÜYOR (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

-

43) **GÖĞÜS AĞRISI ATAĞININ GELECEĞİNİ**
ANLAYABİLİYORMUSUNUZ?

Evet Hayır Bazen

44) **GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARMI:**

Evet Hayır Bazen

45) **GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARSA**
NELER

Psikolojik Stres Fiziksel stres Soğuk maruziyeti Rüzgâr
cereyanı

Ayakta kalmak Uykusuzluk Nöbet tutma Adet
dönemleri

Gebelik Açlık Susuzluk diyetel faktörler

Enfeksiyon Grip İshal İdraryolu enfeksiyonu

DİĞER (Lütfen belirtin):

EKLEM ATAKLARI (eklem ağrısı+şişliği +tutukluğu) (yoksa bel ağrısından devam ediniz)

46) EKLEM AĞRISI ATAKLARINIZ OLUYOR MU?

Hiç olmadı Oluyor Eskiden oluyordu

47) EKLEM AĞRISI ATAKLARINIZ KAÇ YAŞINDA BAŞLADI?

-

48) EKLEM AĞRISI ATAKLARINA ATEŞ EŞLİK EDERMİ:

Evet Hayır Bazen

49) **KOLŞİSİN KULLANMADAN ÖNCE** ORTALAMA EKLEM AĞRISI
ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

-

50) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASINDA** ORTALAMA EKLEM AĞRISI
ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

-

51) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** GENEL OLARAK EKLEM AĞRISI
ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

52) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** GENEL OLARAK EKLEM AĞRISI
ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ .

Hiç yok 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 *Dayanılmaz*

53) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** EKLEM AĞRISI ATAKLARI
GENELDE NE KADAR SÜRÜYORDU (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

54) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** EKLEM AĞRISI ATAKLARI
GENELDE NE KADAR SÜRÜYOR (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

55) EKLEM ATAĞININ GELECEĞİNİ ANLAYABİLİYORMUSUNUZ?

Evet Hayır Bazen

56) EKLEM ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARMI:

Evet Hayır Bazen

57) EKLEM ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARSA NELER

Psikolojik Stres Fiziksel stres Soğuk maruziyeti Rüzgâr
cereyanı

Ayakta kalmak Uykusuzluk Nöbet tutma Adet dönemleri
 Gebelik

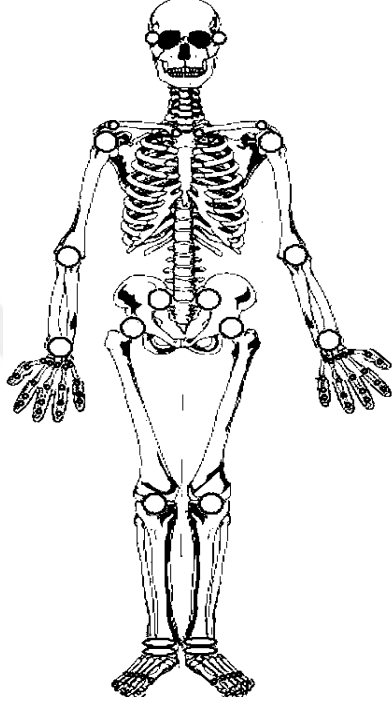
Açlık Susuzluk Yağlı yiyecek Asitli yiyecek

Baharat Diğer diyetel faktörler Enfeksiyon

Grip İshal İdrar yolu enfeksiyonu

DİĞER (Lütfen belirtin):

58) ŞİMDİYE KADAR HANGİ EKLEMLERDE ATAĞINIZ OLDU İŞARETLEYİNİZ



BELAĞRISI (eğer yoksa cilt atağından devam ediniz)

59) ÜÇ AYDAN UZUN SÜREN BEL-KALÇA AĞRISI ŞİKAYETİNİZ VAR MI?

Evet Hayır Bazen

60) BEL-KALÇA AĞRINIZ KAÇ YAŞINDA BAŞLADI:

61) İSTİRAHAT ETMEKLE BEL-KALÇA AĞRINIZDA DÜZELME OLUYOR MU?

Evet Hayır

.....

62) HAREKET ETMEKLE BEL-KALÇA AĞRINIZDA RAHATLAMA HİSSEDİYOR MUSUNUZ?

Evet Hayır

63) SABAH KALKTIĞINIZDA BEL, KALÇA, BASENDE YARIM SAATİ GEÇEN TUTUKLUK OLUYOR MU?

Evet Hayır

64) BEL-KALÇA AĞRINIZIN SİZİ UYKUDAN UYANDIRIR MI?

Evet Hayır

65) BEL-KALÇA AĞRISI İÇİN AĞRI KESİCİ ALDIĞINIZDA BELİRGİN RAHATLAMA HİSSEDİYOR MUSUNUZ?

Evet Hayır

CİLT ATAKLARI (ayak bileği çevresinde hafif ciltten kabarık, kızarıklık, dokunmakla ağrılı lezyonlar ile olan atak)

66) CİLT AĞRISI ATAKLARINIZ OLUYOR MU?

Hiç olmadı Oluyor Eskiden oluyordu

67) CİLT AĞRISI ATAKLARINIZ İLK KAÇ YAŞINDA BAŞLADI?

-

68) CİLT AĞRISI ATAKLARINA ATEŞ EŞLİK EDERMİ:

Evet Hayır Bazen

69) **KOLŞİSİN KULLANMADAN ÖNCE** ORTALAMA CİLT AĞRISI

ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

-

70) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASINDA** ORTALAMA CİLT AĞRISI

ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

-

71) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** GENEL OLARAK CİLT AĞRISI

ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

72) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** GENEL OLARAK CİLT AĞRISI

ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ .

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

73) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** CİLT AĞRISI ATAKLARI GENELDE

NE KADAR SÜRÜYORDU (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi) -

74) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** CİLT AĞRISI ATAKLARI GENELDE

NE KADAR SÜRÜYOR (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

-

75) CİLT ATAĞININ GELECEĞİNİ ANLAYABİLİYORMUSUNUZ?

Evet

Hayır

Bazen

76) CİLT ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARMI:

- Evet Hayır Bazen

77) CİLT ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARSA NELER

- Psikolojik Stres Fiziksel stres Soğuk maruziyeti Rüzgâr cereyanı

- Ayakta kalmak Uykusuzluk Nöbet tutma Adet dönemleri

- Gebelik

- Açlık Susuzluk Diyetel faktörler

- Enfeksiyon Grip İshal İdraryolu enfeksiyonu

DİĞER (Lütfen belirtin):

KAS ATAKLARI (özellikle baldırlarda olmak üzere vücut kaslarında uzun süren rahatsız edici ağrı ve tutulma)

78) KAS AĞRISI ATAKLARINIZ OLUYOR MU?

- Hiç olmadı Oluyor Eskiden oluyordu

79) KAS AĞRISI ATAKLARINIZ KAÇ YAŞINDA BAŞLADI?

-

80) KAS AĞRISI ATAKLARINA ATEŞ EŞLİK EDERMİ:

- Evet Hayır Bazen

81) **KOLŞİSİN KULLANMADAN ÖNCE** ORTALAMA KAS AĞRISI ATAĞI
SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

-

82) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASINDA** ORTALAMA KAS AĞRISI
ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

-

83) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** GENEL OLARAK KAS AĞRISI
ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

84) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** GENEL OLARAK KAS AĞRISI
ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ .

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

85) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** KAS AĞRISI ATAKLARI GENELDE
NE KADAR SÜRÜYORDU (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

-

86) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** KAS AĞRISI ATAKLARI GENELDE
NE KADAR SÜRÜYOR (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

87) KAS ATAĞININ GELECEĞİNİ ANLAYABİLİYORMUSUNUZ?

- Evet Hayır Bazen

88) KAS AĞRISI ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARMI:

- Evet Hayır Bazen

89) KAS AĞRISI ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARSA
NELER

- Psikolojik Stres Fiziksel stres Soğuk maruziyeti Rüzgâr
cereyanı
- Ayakta kalmak Uykusuzluk Nöbet tutma Adet dönemleri
- Gebelik
- Açlık Susuzluk Yağlı yiyecek Asitli yiyecek
- Baharat Diğer diyetel faktörler Enfeksiyon
- Grip İshal İdraryolu enfeksiyonu

DİĞER (Lütfen belirtin):

DİĞER ATAK TIPLERİ

90) HİÇ KALP ZARİLTİHABI (PERİKARDİT) ŞEKLİNDE ATAĞINIZ OLDUMU

- Hiç olmadı Bir kez oldu Birkaç kez oldu

91) SADECE ERKEK HASTALAR İÇİN:

ŞİMDİYE KADAR HİÇ TESTİSLERDE ATAK OLDUMU

Hiç olmadı Bir kez oldu Birkaç kez oldu

KULLANMAKTA OLDUĞUNUZ KOLŞİSİN TEDAVİSİ İLE İLGİLİ

92) ATAKLARINIZIN GELMESİNİ ÖNLEMEDE KENDİNİZ İÇİN KAÇ
TABLET KOLŞİSİNİ YETERLİ BULUYORSUZ?

1 tablet 2 tablet 3 tablet 4 tablet 4 tablettten
fazla

93) KOLŞİSİNE BAĞLI YAN ETKİ YAŞIYORSANIZ, LÜTFEN İŞARETLEYİNİZ

İshal Bulantı Şişkinlik Kusma Saç dökülmesi
Kas ağrısı Kaşıntı Ciltte döküntü

DİĞER VARSA BELİRTİNİZ:

94) GENEL OLARAK KOLŞİSİN TEDAVİSİ **ATAK SIKLIĞINI**

AZALTTIMI

Tamamen yarı yarıyadan fazla yarı yarıya Çok az Hiç
etkilemedi

95) GENEL OLARAK KOLŞİSİN TEDAVİSİ ATAK ŞİDDETİNİ

AZALTTIMI

Tamamen yarı yarıyadan fazla yarı yarıya Çok az Hiç
etkilemedi

96) GENEL OLARAK KOLŞİSİN TEDAVİSİ ATAK SÜRESİNİ KISALTTIMI

Tamamen yarı yarıyadan fazla yarı yarıya Çok az Hiç
etkilemedi

97) GENEL OLARAK KOLŞİSİN TEDAVİSİNDEN MEMNUNMUSUNUZ

Kesinlikle genellikle yarı yarıya Çok az Hiç

-SON-

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ayşe KAYA

Doğum Yeri ve Tarihi: Konya/ 07.01.1990

Eğitimi:

Mustafa Bülbül İlköğretim Okulu (2003)

Konya Meram Fen Lisesi (2006)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2013)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2018)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: -

Bilimsel Etkinlikleri: