



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
SERUM PROLİDAZ ve HİF-1 ALFA DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Meliha BAYRAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2018



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
SERUM PROLİDAZ ve HİF-1 ALFA DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Meliha BAYRAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman
Doç. Dr. Ali ŞAHİN


SİVAS
2018

ONAY

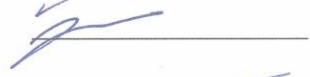
Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Doç. Dr. Ali ŞAHİN



Prof. Dr. N. Özlem SAYGILI YÖNEM



Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT



Bu tez, 10.07.2018 tarih ve 2018/16 Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

...../...../2018

Prof. Dr. İlhan ÇETİN
Tıp Fakültesi Dekan V.



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Bu tezi hazırlamamda ve 4 yıllık asistanlık hayatımda, akademik ve eğitim sürecimde destek ve anlayışını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç.Dr. Ali ŞAHİN'e teşekkürü borç bilirim. Ayrıca; uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşıp, desteklerini benden esirgemeyen tüm bölüm hocalarıma; diğer branşlarda rotasyon eğitimimde bana yardımcı olan hocalarıma; birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına ve onlar olmasaydı olmazdı dediğim tüm dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İstatistiksel değerlendirme ve tezimin yapımı konusunda yardımları için CÜTF Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğretim Üyesi Halef Okan DOĞAN'a, CÜTF Romatoloji BD yan dal asistanı Uzm. Dr. Mehmet Emin DERİN ve Uzm. Dr. İbrahim KARADAĞ'a teşekkür ederim.

Tezimin yazım aşamasında dahil olmak üzere hayatımda ki en büyük destekçilerim olan annem, babam ve ablama sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Meliha BAYRAM

Sivas, 2018

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum Prolidaz ve Hif-1 Alfa Düzeylerinin İncelenmesi Dr. Meliha BAYRAM, İç Hastalıkları A.B.D. Sivas, 2018

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş atakları, steril peritonit, plevral inflamasyon, artrit ve/veya erizipel benzeri döküntü ile karakterize olan otoinflamatuvar bir hastalıktır. Prolidaz, kollajen yıkımında rol oynayan spesifik bir imidodipeptidazdır. Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 (HİF-1); vücudun düşük oksijen konsantrasyonuna yanıtında (hipoksiye yanıt) tamamlayıcı rol oynayan dimerik bir protein kompleksi olup immunolojik cevap, hemostaz, vaskülarizasyon ve anaerobik(oksijensiz) metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir proteindir. Çalışmamızda kronik inflamasyonda özellikle makrofajların kontrolü altında salınan bu iki biyobelirteci, AAA'lı hastalar ile sağlıklı bireylerde karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmamıza 1.8.2017 - 1.12.2017 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Romatoloji polikliniğine başvuran ve Tel-Hashomer Kriterlerine göre AAA hastalığı tanısı almış, atak döneminde olmayan 60 hasta alındı. Kontrol grubu ise herhangi bir sistemik, metabolik, romatolojik hastalığı olmayan 60 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta ve sağlıklı tüm bireylerin klinik bulguları kaydedildi. Prolidaz ve HİF-1 alfa ölçümleri için uygun tüplere periferik bir venden kan alındı. Kan tetkikleri C.Ü.T.F. Biyokimya AD'da ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Bu çalışma için etik kurul kararı alındı. AAA hasta grubunda ortalama Serum Prolidaz düzeyi 72.1 (25.1-114.9) ng/ml, kontrol grubunda Serum Prolidaz düzeyi 30.7 (21.3-86.2) ng/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p= 0.018). AAA hasta grubunda ortalama serum HİF-1 α düzeyi 482.0 (292.0-3967.0) pg/ml, kontrol grubunda ortalama 632.0 (362.0-927.0) pg/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.434). ROC analizine göre ortalama serum Prolidaz düzeyinin (>54.03 ng/ml) duyarlılığı %65, özgüllüğü ise % 68.3 olarak belirlendi (p<0.05). Pras skoruna göre hafif, hafif-orta ve şiddetli hastalık grupları arasında

serum Prolidaz ve HİF-1 alfa düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Laboratuvar bulguları, cinsiyet, yaş ile serum Prolidaz düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Çalışmamızda ataksız dönemde olan AAA hastalarında serum Prolidaz düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. AAA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum HİF-1 alfa düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. AAA hastalarında ki yüksek serum Prolidaz düzeyi; atak dışı dönemde de devam eden subklinik inflamasyon ile ilişkili olabilir. Prolidaz ve HİF-1 alfa'nın AAA hastalarındaki rolünün belirlenmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, HİF-1 alfa, Prolidaz.

ABSTRACT**Evaluation of Prolidase and HIF-1 α Levels In Patients with Familial Mediterranean Fever (FMF)****Dr. Meliha BAYRAM, Department of Internal Medicine Sivas, 2018**

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory disease characterized by recurrent fever attacks, sterile peritonitis, pleural inflammation, arthritis and/or erysipelas like rash. Prolidase is a specific imidodipeptidase that plays a role in collagen degradation. HIF-1 α is an important protein in the regulation of immunological response, hemostasis, vascularization and anaerobic (oxygen-free) metabolism. The aim of the study is to compare serum prolidase and HIF-1 α levels in patients with FMF in attack-free period and healthy control group. Between August 2017 and December 2017, sixty patients diagnosed as FMF according to the criteria of the Tel-Hashomer who were admitted to the Cumhuriyet University Medical Faculty Internal Medicine Rheumatology Department and sixty healthy volunteers without any rheumatic, systemic and metabolic diseases were enrolled in the study. Clinical findings and PRAS scores of all patients and were recorded. The blood from a peripheral vein using suitable blood tubes was taken to measure serum Prolidase and HIF-1 α levels. Blood tests were examined by Elisa method in Cumhuriyet University Department of Biochemistry. The study protocol was approved by the local ethics committee. In this study, mean serum prolidase level was measured as 72.1 (25.1-114.9) ng/ml in FMF group and 30.7 (21.3-86.2) ng/ml in healthy control (HC) group. There was a statistically significant difference between the two groups ($p=0.018$). The mean serum levels of HIF-1 α in the FMF group and in HC group were measured as 482.0 (292.0-3967.0) pg/ml and 632.0 (362.0-927.0) pg/ml respectively. There was no statistically significant difference between the two groups ($p<0.05$). According to ROC analysis, optimal levels of serum prolidase (>54.03 ng/ml) sensitivity was 65% and specificity was 68.3%, ($p<0.05$). There was no significant difference between serum prolidase and HIF-1 α levels in the mild, moderate and severe patient groups regarding to PRAS score

($p>0.05$). There was no significant correlation between laboratory findings, sex, age, and prolidase ($p>0.05$). Serum prolidase enzyme levels in FMF patients with attack-free period were significantly higher than in the healthy control group. There was no significant difference between the two groups by means of HIF-1 α level. High prolidase enzyme levels may be associated with subclinical inflammation during attack-free period in FMF patients. However, the role of prolidase and HIF1- α in the FMF disease needs to be clarified with more extensive and comprehensive studies.

Keywords: FMF, HIF-1 α Prolidase.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
GRAFİKLER DİZİNİ	xiv
KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi.....	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Genetik.....	6
2.1.4. Patogenez	7
2.1.5. AAA'nın Klinik Özellikleri	10
2.1.5.1. Ateş.....	12
2.1.5.2. Karın Ağrısı.....	12
2.1.5.3. Göğüs Ağrısı	13
2.1.5.4. Artrit ve Diğer Kas –İskelet Sistemi Tutulumları	13
2.1.5.5. Erizipel Benzeri Eritem ve Diğer Cilt Lezyonları.....	14
2.1.5.6. Diğer Bulgular	14
2.1.5.7. Vaskülit	15
2.1.6. AAA'nın Komplikasyonu: Amiloidoz.....	16

2.1.7. AAA Tanı ve Takibinde Skorlama Sistemi	16
2.1.8. Laboratuvar Bulguları	18
2.1.8.1. Biyokimyasal Bulgular	18
2.1.8.2. İdrar İncelemesi	19
2.1.9. AAA Tanı Kriterleri	19
2.1.10. Ayırıcı Tanı	22
2.1.11. Tedavi	24
2.2. Prolidaz	27
2.2.1. Tanım	27
2.2.2. Prolidaz'ın Yapısı ve Aktivitesi	28
2.3. Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1-Alfa (Hif-1-A)	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hastalar ve Sağlıklı Gönüllüler	31
3.2. Dahil Edilme Kriterleri	31
3.3. Dışlama Kriterleri	31
3.4. Verilerin Toplanması	32
3.5. Laboratuvar Ölçümleri	32
3.6. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	34
4.1. Demografik Özellikler	34
4.2. AAA Hastalarının Bazı Klinik Özellikleri	35
4.3. Laboratuvar Verileri	36
4.4. Serum Prolidaz Ve HIF-1 Alfa Düzeyleri	38
4.5. PRAS Hastalık Şiddet Skorlamasına Göre AAA Hasta Alt Gruplarının Karşılaştırılması	40

4.6. AAA Hasta Grubunda Alt Grup Analizleri	42
4.7. Prolidaz ve HIF-1 α Düzeylerinin Çeşitli Parametrelerle Korelasyon Analizi	45
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR.....	54
EKLER.....	63
ÖZGEÇMİŞ.....	69



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. MEFV gen boyunca mutasyonların dağılımı.	6
Şekil 2.2. Pirin proteinin şematik görünümü.	8
Şekil 2.3. Otoinflamatuvar hastalıklarda aktif inflamazomlar ve IL-1 β -üretim yollarının mekanizmaları.....	10
Şekil 2.4. Kolşisin Metabolizması.	25
Şekil 2.5. IL-1 β 'nın sistemik etkileri.	26
Şekil 2.6. IL-1 β monoklonal antikoru olan Kanakinumab'ın etki mekanizması.....	27
Şekil 2.7. İnflamasyon ve destrüksiyonda HIF-1- α 'nın rolü.	30

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Irklara göre en sık görülen MEFV gen mutasyonları.....	7
Tablo 2.2. Pras ve arkadaşları tarafından Önem Derecesi'ne Göre Puanlama Sistemi.....	17
Tablo 2.3. Tel-Hashomer Kriterleri	20
Tablo 2.4. Livneh Kriterleri.....	21
Tablo 4.1. Demografik Özellikler.....	34
Tablo 4.2. Genetik Mutasyon Dağılımı	35
Tablo 4.3. AAA Hastalarının Klinik Özellikleri	36
Tablo 4.4. AAA hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda Prolidaz, HIF1-Alfa, Bun, Kreatinin, ALT, AST, WBC, Neutrofil, Lenfosit, N/L, Hemoglobin, Platelet, MPV, Sedimentasyon, CRP ve Fibrinojenin karşılaştırılması	37
Tablo 4.5. AAA hastalarının PRAS skoruna göre prolidaz, HIF-1 alfa, kreatinin, ALT, AST, WBC, nötrofil, lenfosit, N/L, hemoglobin, platelet, MPV, sedimentasyon, CRP ve fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.6. Hasta grubunda M694V mutasyon tipine, artrit, cinsiyet ve proteinüri durumuna göre HIF-1 alfa ve prolidaz düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.7. FMF hasta grubunda prolidaz, HIF-1 α düzeylerinin; yaş, kolsisin dozu, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, platelet, WBC, MPV, atak sayısı, PRAS skoru, kreatinin, ALT, AST, ESH, CRP ve fibrinojen ile korelasyonu	45

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Serum Prolidaz Seviyeleri	38
Grafik 4.2. Serum HIF-1 a Seviyeleri	39



KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
AFR	: Akut Faz Reaktanı
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASC	: Apoptosis associated speck like protein with a CARD
bZIP	: Transcription Factor Basic Domain
CINCA	: Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Eklem Sendromu
CRP	: C-Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FCAS	: Familyal Soğuk Ürtiker Sendromu
FCU	: Ailesel Soğuk Ürtikeri
HIDS	: Hiperimmünoglobulinemi D Sendromu
HIF	: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör
HPAS	: Herediter Periyodik Ateş Sendromları
HSP	: Henoch-Schonlein Purpurası
IL	: İnterlökin
MEFV	: Mediterranean Fever
MPV	: Mean Platelet Volume
MWS	: Muckle-Wells Sendromu
N/L	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
OR	: Otozomal Resesif
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PFAPA	: Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit

RA	: Romatoid Artrit
SAA	: Serum Amiloid A
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPA	: Serum Prolidaz Aktivitesi
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
TRAPS	: Tümör Nekroz Faktör Reseptörü ile İlişkili
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
WT	: Wild Type



1. GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş atakları, steril peritonit, plevral inflamasyon, artrit ve/veya erizipel benzeri döküntü ile karakterize monogenik kalıtılan otoinflamatuvar bir hastalıktır(1). Bu klinik epizodlar kendi kendine sınırlı olsa da tipik olarak 1-3 gün sürmektedir. Hastalar kötü yaşam kalitesi, kronik inflamasyonun sekelleri ve sekonder AA tipi amiloidoz nedeni ile gelişen son dönem böbrek yetmezliğiyle erken ölüm riski altındadırlar(1).

Ailesel Akdeniz Ateşi birçok etnik grupta görülmekle beraber; Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefardik Yahudileri'nde 1/200-1/1000 sıklığında görülen otoinflamatuvar bir hastalık olup binlerce yıldır Kafkaslar, Anadolu ve Ortadoğu'da var olmasına rağmen 1945 yılına kadar bağımsız bir hastalık olarak tanımlanmamıştır. Ülkemizde de 1946 yılından itibaren tıp literatürüne girmiştir. 1950'li yılların başında AA tipi amiloidoza yol açtığı anlaşılmış ve 1972 yılında kolşisin ile tedavi edilebileceği keşfedilmiştir. 1997 yılında Mediterranean Fever (MEFV) geni ve bu gen tarafından kodlanan proteinin (pyrin/marenostrin) bağımsız iki ayrı grup tarafından eşzamanlı keşfiyle de önemli bir hastalık halini almıştır(2).

16. kromozom üzerinde kodlanan(16p13.3), 10 ekzondan oluşan MEFV geni; 781 aminoasitten oluşan Pyrin olarak bilinen proteinin sentezinden sorumludur. AAA riski taşıyan etnik gruplarda; Ekzon 10 da (M694V, M694I, M680I, V726A) ve Ekzon 2 de kodlanan (E148Q) missense mutasyonlar en sık tespit edilen MEFV gen mutasyonlarıdır(2,3).

AAA tanısında, hastalık takibinde ve tedavi yanıtında akut faz reaktanları (AFR) çok önemli bir yer almaktadır. Hastalarda atak anında C-Reaktif Protein (CRP), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), Beyaz küre sayısı (WBC), Fibrinojen ve Serum Amiloid A (SAA) düzeyleri yüksek olarak bulunur. Atak arası dönemde subklinik inflamasyonu olmayan, tedavisi yeterli olan hastalarda akut faz reaktanları normal düzeye geriler(3). Bu durum tanı koymada ve tedavi düzenlenmesinde de yararlanan bir durumdur.

Peptidaz D (PEPD) ve Xaa-Pro dipeptidaz olarak da bilinen Prolidaz; C terminalinde prolin veya hidroksprolin bulunan iminodipeptidleri yıkan sitozolik bir

ekzopeptidazdır(4). Prolidaz'ın hasarlı hücrelerden ve dokulardan da salındığı böylece Epidermal Growth Faktör Reseptörü (EGFR)'nü aktive ettiği gösterilmiştir. Prolidaz; kollajen biyosenteziyle birlikte fibroblastların deneysel yaşlandırılmasında, kemotaksisinde, hücre yüzeyine integrin reseptör bağlanmasında hız kısıtlayıcı faktördür. Kollajen; art arda birkaç reaksiyonla, iminodipeptidlere, bu iminodipeptidler de serbest aminoasitlere ayrılır. Prolin ise yeniden döngüye girip yeni protein sentezinde kullanılır iken, hidroksiprolin idrarla atılmaktadır. Bu aminoasitler, sistemik aminoasit havuzuna girmeden tekrar kollajen yapımına katılırlar(4).

Prolidaz; bir homodimerik protein olup insan PEPD geni, 19. kromozomunun kısa kolunda kodlanır. İnsan PEPD'nin her bir alt birimi 54 kDa'dır. Kronik enflamasyon ile giden hastalıklarda; prolidaz enzim aktivitesinin değerlendirildiği az sayıda çalışmada, enzim aktivitesinin kollajen yıkımına bağlı olarak yükseldiği belirtilmiştir(4).

Hipoksi, genellikle solid tümör, miyokard enfaktüsü ve inflamasyonda patofizyolojik bir durum olarak ortaya çıkarken; embriyonik gelişim sırasında ve egzersiz yapan kaslarda fizyolojik bir durumdur. Hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HİF-1); vücudun düşük oksijen konsantrasyonuna yanıtında (hipoksiye yanıt) tamamlayıcı rol oynayan dimerik bir protein kompleksidir(5). HİF-1 immunolojik cevap, hemostaz, vaskularizasyon ve anaerobik(oksijensiz) metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir proteindir. HİF-1 oksijene duyarlı alfa subuniti (alt grubu) ve yapısal olarak kararlı beta subunitinden (alt grubu) oluşur. HİF1- α dokulardaki oksijenin düzenlenmesini ve HİF-1'in aktivitesini belirler(6,7). Hipoksi ile indüklenbilir faktörler (HİF'ler) immün hücre metabolizmasını ve fonksiyonunu kontrol etmek için temel unsurlardır. HİF'lerin T hücreleri ve makrofaj aktivasyonunu kontrol ettiği bilinirken, B lenfositlerdeki fonksiyonları henüz net olarak tanımlanmamıştır. Makrofajlarda HİF-1 α , hücre hareketliliğini artırır ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlar(6). Hipoksik koşullarda önemli bir düzenleyici olan HİF-1 α tümoral dokuların da metabolizması, proliferasyonu, apoptoz, metastaz, inflamasyon ve anjiyogenezinde rol oynamaktadır(7).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki HİF-1 Alfa; T Helper (yardımcı T hücreleri), Treg (düzenleyici T hücreleri) ve Dentritik Hücrelerin (DCs) gelişmeleri ve fonksiyonlarında önemli bir role sahiptir. Bilindiği üzere bu hücreler Romatoid Artrit (RA), Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde kritik role sahiptir(8).

AAA otoinflamatuvar bir hastalık olup patogenezinde; nötrofil, monosit ve makrofaj gibi hücrelerden kaspaz-1 aktivasyonu ile kontrolsüz IL-1β sekresyonun rol oynadığı gösterilmiştir. Kronik inflamasyonda özellikle makrofajların kontrolü altında salınan bu iki biyobelirtecin, literatüre bakıldığı zaman AAA'lı hastaların tanı ve takibinde düzeylerini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda AAA'lı hastalar ile sağlıklı bireylerdeki Prolidaz ve HİF-1 Alfa düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. Bu alışma literatürde bu hasta grubunda bir ilk olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA); genellikle otozomal resesif (OR) geçiş gösteren, tekrarlayan ateş ve seröz membranların inflamasyonu ile ortaya çıkan karın ağrısı, artrit, göğüs ağrısı ile erizipel benzeri döküntülerin eşlik ettiği otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA birçok etnik grupta görülmekle beraber; özellikle Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler de siktir. 2005 yılında yapılan Türk AAA çalışma grubunun verilerine göre AAA'nın görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 gibi yüksek değerlerde bulunmuştur (9).

Son yıllarda AAA'nın da dahil olduğu; tekrarlayan ateşe eşlik eden serözit, lenfadenopati, döküntü ve kas-iskelet sisteminin tutulumu ile seyreden ve kalıtsal özellik gösteren Tümör Nekroz Faktör Reseptörü İle İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom (CAPS) ve Hiperimmünoglobulin D sendromu (HIDS) gibi Herediter Periyodik Ateş Sendromları (HPAS)'nın yanı sıra Familial Ürtikeryel Sendromlar, kompleman sisteminin bozukluğu olan Herediter Anjioödem, granülomatoz bir hastalık olan Blau Sendromu, İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti Eksikliği (DIRA), Piyojenik Artrit, Pyoderma Gangrenozum ve Akne ile seyreden (PAPA) da "Otoinflamatuvar Hastalıklar" başlığı altında toplanmıştır(10). Bu hastalıkların en önemli ortak özellikleri ailevi geçiş göstermeleri, spontan inflamatuvar ataklarla seyretmeleri ve otoimmün hastalıklarda gözlenen yüksek titreli otoantikörlerin ve antijene özgül olan T hücrelerinin bu hastalarda saptanamamasıdır (11).

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), MEFV gen mutasyonlarının neden olduğu periyodik ateş ve poliserozit ile karakterize en sık görülen otoinflamatuvar hastalık olup; Spondiloartropatiler (SpA), İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları, Poliarteritis Nodosa (PAN), İmmünoglobulin A Vaskülit/Henoch-Schönlein Purpurası (IgAV/HSP) ve Behçet hastalığı gibi diğer inflamatuvar hastalıkların AAA ile birlikte görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (12).

Hastalık; ilk defa 1908 yılında T.C. Janeway ve H.O. Mosenthal tarafından 16 yaşındaki yahudi genç kızda, ortalama ayda bir defa tekrarlayan, karın ağrısı, göğüs ağrısı ile birlikte lökositozun eşlik ettiği 40°C'ye varan ateş epizodları olan hastalık olarak tanımlanmıştır. AAA ile ilgili 1945 yılına kadar bir yayın mevcut olmayıp aynı yıl Shepard Siegal, kendisinde ve New York'da yaşayan 10 Askenazi Yahudisi olan hastalarda aynı klinik bulguların olduğunu saptamış ve "benign paroksizmal peritonit" olarak isimlendirmiştir. 1950'de Fransız Mamou ve Cattan, hastalığın ilk kez ailesel geçişli olduğunu ve ölümcül nefropatiye neden olabileceğini bildirmiştir. Kolşisin'in AAA hastalığının tedavisinde etkili olduğu ilk kez 1972 yılında S.E. Goldfinger tarafından yayınlanmıştır. 1997'de Uluslararası FMF Konsorsiyumu ile Fransız FMF Konsorsiyumu; FMF geninin 16. kromozomda kodlandığını belirtmişlerdir(13,14). 2002 yılında Martinon ve arkadaşları tarafından "İnflamazom" adını verdikleri kaspaz aktivasyon kompleksinin keşfi ile pirinin hastalık sürecine katıldığı, bundan 5 yıl sonra 2007'de İsviçre'de Papin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Pirin'in, özellikle kaspaz-1 ve interlökin-1β olmak üzere, inflamazomun çeşitli bileşenlerini bağladığı gösterilmiştir. Bu, moleküler düzeyde kesin hastalık sürecini ortaya çıkaran bir keşiftir. Sonuç olarak, AAA literatürde çeşitli isimler altında ortaya çıkan kalıtsal periyodik bir hastalıktır(14).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA); genellikle otozomal resesif (OR) kalıtılan bir hastalık olup; özellikle Doğu Akdeniz bölgesinde yaşayan Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Araplarda çok sık gözlenmekle birlikte; son yıllarda tüm dünyada artan sayıda olguya rastlanmış otoinflamatuvar bir hastalıktır(15). Literatürdeki Ailesel Akdeniz Ateşi ile ilgili araştırmalarda Türkiye, en çok AAA hastasının yaşadığı ülkedir. AAA prevalansı Türkiye'de kaynaklara göre 1/400 ve 1/1000 arasında değişmekle birlikte Türkiye'deki AAA hasta sayısının; Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, aile kökenleri Batı-Orta Karadeniz, İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinden olanlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Akraba evliliğinin fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma insidansı daha yüksektir(15).

2.1.3. Genetik

1997 yılında 10 ekzondan oluşan ve 16.kromozom (16p13.3) üzerinde yer alan MEFV (MEditerranean FeVer) genindeki mutasyonların AAA ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Gen, bir pirol veya marenostirin (Mediterranean Sea—Mare Nostrum) olarak adlandırılan 781 amino asit içeren pirin proteinini kodlar (16). Pirin proteininin fizyolojik etkileri tam olarak açıklanamamakla birlikte apoptozisin düzenlenmesinde, inflamasyonda ve sitokin yanıtında rol alarak bağışıklık sisteminde düzenleyici olduğu saptanmıştır(17). MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar, pyrin ekspresyonunu azaltır ve interlökin (IL)-1 β 'yi aktive eden kaspaz-1 inflamasyon kontrol mekanizmasındaki işlevini yerine getiremediğinden uyarılmış olan inflamasyon durdurulamaz(16,17).



Şekil 2.1. MEFV gen boyunca mutasyonların dağılımı(18).

Genetik birliktelik ilk tanımlandığında seçilen ailelerde sadece birkaç mutasyon tanımlanmıştır. Bugüne kadar, 310 MEFV dizi varyantı bildirilmiştir. Bununla birlikte, tüm varyantlar bir hastalık fenotipiyle ilişkili olmayıp “belirsiz önemdeki varyantlar” olarak adlandırılmıştır. 2012 yılında, bir grup klinik ve moleküler biyoloji uzmanı, toplam 14 MEFV gen varyantını test etmek için bir konsensusa ulaşmış ve bunlar arasında dokuz belirgin patojen varyant (M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D ve T267I) ile patojenitesi bilinmeyen beş varyant (E148Q, K695R, P369S, F479L ve I591T) tanımlamışlardır(13). Doğu Akdeniz’de MEFV gen mutasyonlarının dağılımı oldukça benzerdir. M694V; Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi nüfusunun en yaygın mutasyonudur. En yaygın ikinci mutasyon ise Türkler’de M680I, Ermenilerde V726A, Araplar ve Yahudiler’de M680I dır. M694I çoğunlukla Arap nüfusta görülür. Öte yandan, AAA’nın nadir bir hastalık olduğu popülasyonlarda, yukarıda bahsedilen mutasyonlar daha az yaygındır ve diğer mutasyonlar da görülür. Örneğin,

Japon hastalarda, en yaygın varyant olan E148Q, M694I ve L110P'dir. AAA'daki klinik değişkenlik, genetik heterojenite ile kısmen açıklanabilir. Örneğin, çoğu uzman M694V'nin ciddi bir hastalık fenotipi ile ilişkili olduğunu kabul etmiştir. Buna göre, M694V için homozigot olan hastaların, erken hastalık başlangıcı ve ciddi bir fenotip geliştirme riskinin fazla olduğu düşünölmektedir. Ayrıca, ekzon 10'da 680-694 pozisyonunda iki mutasyona uğramış alleli taşıyan hastalar daha ağır hastalık riski altındadırlar(18).

Tablo 2.1. Irklara göre en sık görölen MEFV gen mutasyonları (Kaynak 15'ten uyarlanmıştır.)

Ülke	En sık görölen mutasyonlar
Türkiye	M694V,M680I,V726A,M694I,E148Q
Ermenistan	M694V,M680I,V726A, E148Q
Arap	V726A, M680I, M694V,M694I,E148Q
Yahudi	
*Irak	V726A, M694V, E148Q, M680I
*Aşkenazi	E148Q, V726A
*Kuzey Afrika	M694V, E148Q

2.1.4. Patogenez

MEFV geni; 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer alır ve 781 aminoasitten oluşan pirin yada marenostin (Marenostum: Akdeniz) adı verilen proteini kodlar. MEFV geni, dominant olarak; AAA'daki inflamatuvar eksuda da bulunan ve major hücre tipini oluşturan nötrofillerde, eozinofillerde ve monositlerde ifade edilmekte iken lenfositlerde bulunmamaktadır(18,19). MEFV geninin ayrıca; dendritik hücrelerde ve sinoviyal fibroblastlarda da bulunduğu gösterilmiştir. Monositlerde; MEFV'in etkinliği değişken olup proinflamatuvar ajanlardan Tümör Nekrozis Faktör (TNF), İnterferon (IFN) γ ve Lipopolisakkarit (LPS)'lerin düzenlenmesinde rol aldığı ifade edilmektedir. Ayrıca; sinoviyumda, peritonda ve

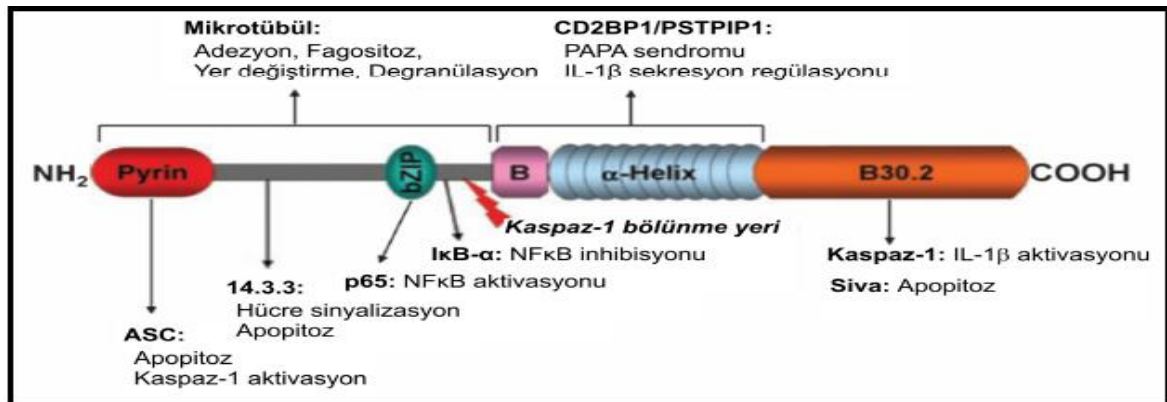
ciltte bulunan fibroblastlarda da MEFV gen ekspresyonu görülmekte olup nötrofillere göre daha düşük seviyededir ve IL-1 β ve forbol miristat asetat (PMA) ile ekspresyonun arttığı gösterilmiştir(18). Bu bilgiler AAA'daki serozal, sinoviyal ve cilt inflamasyonunun patogenezi aydınlatmada yarar sağlamıştır.

AAA hastalığının patogenezi; mutant MEFV gen ürünü olan pirin'in fonksiyon bozukluğu olduğu belirtilmiştir(19).

Pirin'in Bozulmuş Fonksiyonu:

Pirin proteini, beş fonksiyonel domain (bölge) içermektedir. (Şekil 2.2)

1. Amino (N) ucu PYRIN domaini (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir)
2. bZIP (transcription factor basic domain)
3. α -helical (Coiled coil) domain
4. B-box zinc finger domain (BB-ZF)
5. Karboksi (C) ucu B30.2 domain (PRYSPRY)



Şekil 2.2. Pirin proteininin şematik görünümü(19).

Pirin, N-terminalinde bulunan PYRIN domaini aracılığı ile "ASC" (Apoptosis associated speck like protein with a CARD) proteinine bağlanır. ASC proteini; amino ucunda PYRIN domaini, karboksi ucunda (C) CARD içeren adaptör bir proteindir. ASC, inflamazom denilen sitoplazmik multiprotein kompleksinde yer alan, IL-1 β , IL-18, IL-33'ün maturasyonunda önemli olan kaspazların proteolitik

aktivasyonuna aracılık etmektedir. Yapısındaki stres duyarlı komponentlerden (stress-sensing components) özellikle Nükleotid Bağlanma ve Oligomerizasyon Domain (NOD) benzeri reseptörlere (NLRs) göre birçok inflamazom olduğu ileri sürülmüştür(19). NLRP ve AIM2 inflamazomlarında ASC; N terminal PYRIN ve C terminal CARD bölgesi aracılığıyla stres duyarlı komponentle prokaspaz arasında adaptör molekül görevi yapar. NLRP3-inflamazomunda ASC; N terminal PYRİN-PYRİN etkileşimi ile NALP3'e, C terminal CARD-CARD etkileşimi ile de prokaspaza bağlanır.(Şekil 2.2) Kompleks içinde ikinci prokaspaz-1 molekülüne eklenir ve proteolitik aktivasyon sonucu aktif katalitik domainler olan p20 ve p10 salınır. Aktif olan kaspaz 1, proIL-1'i parçalayarak IL-1 oluşumuna neden olur. ASC'nin; PYRIN domaini aracılığıyla pirin ile etkileşimi düşünüldüğünde, NLRP 2/3 veya AIM2 inflamazomunda ya modulatör olarak ya da kendisi bizzat inflamazomun bileşeni olarak rol oynamaktadır (20).

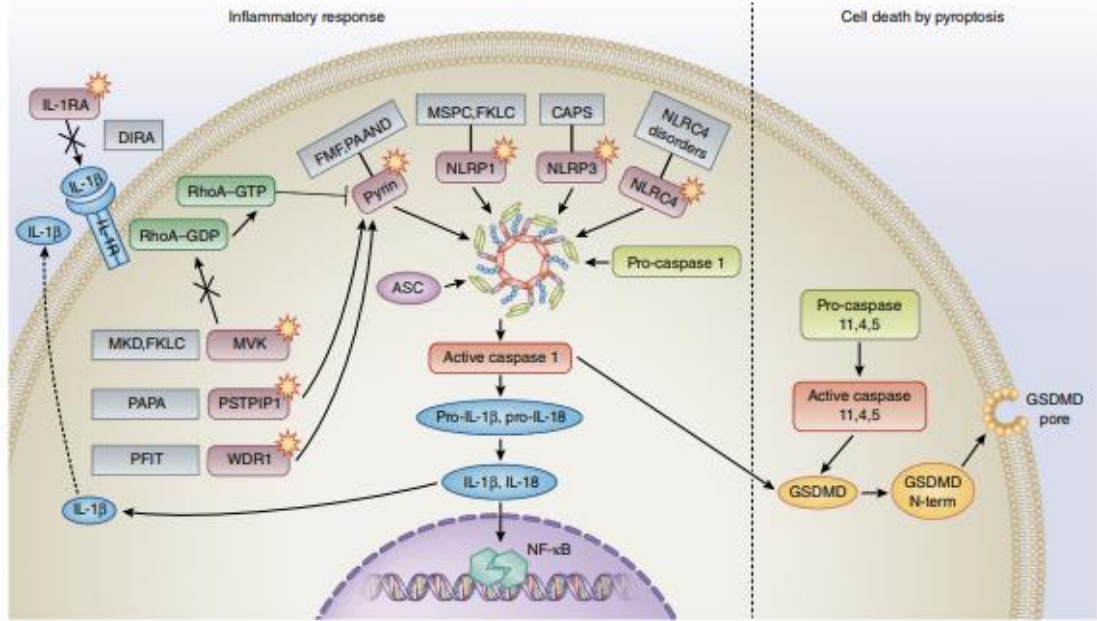
WT (wild type) pirin'in B30.2 bölgesi, aktif kaspaz-1 alt birimleri olan p20 ve p10 ile etkileşime girerek, aktif p20/10 heterodimer yapısının oluşumunu önler. AAA ilişkili mutant pirin'in B30.2 bölgesinin p20 ve p10 ile etkileşimi, WT pirin 30.2 bölgesine göre daha azdır ve böylece p20 ve p10 heterodimeri oluşarak pirin'i bZIP domain ile B-box zinc finger domain'in ortasındaki Asp330 bölgesinden ikiye parçalar. Oluşan N terminal pirin parçası, NF-κB aktivitesini 2 yolla artırır:

p65 NF-κB'nin nukleusa girişini arttırarak

IκB-α'nın yıkılımını arttırarak.

Artan NF-κB aktivitesi de inflamatuvar sitokin salınımını arttırarak etki gösterir(20).

İnsan monosit hücrelerinde yapılan deneysel çalışmalarda pirin fonksiyonunun baskılanması sonucu bazılarında IL-1β sekresyonu artmışken bazılarında ise baskılanmıştır. Pirin'in antiinflamatuvar bir protein mi, proinflamatuvar bir protein mi olduğu, mutasyonların pirin proteininde fonksiyon kaybına mı yoksa yeni fonksiyon kazanımına mı yol açtığı henüz tam netleştirilememiştir(21).



Şekil 2.3. Otoinflamatuvar hastalıklarda aktif inflamazomlar ve IL-1 β -üretim yollarının mekanizmaları (20).

AAA ilişkili mutasyonların çoğu pirin'in C terminal B30.2 domain bölgesinde olduğu düşünüldüğünde; bu bölge aracılığıyla Kaspaz-1'in inhibisyonunun, AAA patogenezinin moleküler düzeyde açıklanmasında önemli olduğu gösterilmiştir. Pirin'in ve kaspaz-1'in kristal yapısı düşünüldüğünde M694V ve M680I mutasyonlarının, bu ara bağlanma yüzeyinde olduğu görülmüştür. Sonuçta mutant pirin ile kaspaz-1 arasındaki etkileşimin azalmasıyla; pirin'in IL-1 β sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisi azalır. Kontrolsüz kaspaz-1 aktivasyonu ile IL-1 β sekresyonunun artması AAA patogenezinin temelini oluşturur. IL-1 β , AAA atağının başlamasına neden olan tetikleyici sitokin olarak bilinmektedir. Hepatik akut faz proteinlerini (Crp, Serum Amiloid A) uyardığı bilinen IL-6 ise AAA hastalarında atakta ve ataksız dönemde araştırılmış ve ataklarda IL-6'nın aniden yükseldiği, ataksız dönemde de yüksek kalabildiği gözlenmiştir(22).

2.1.5. AAA'nın Klinik Özellikleri

AAA; ateş, serözit-peritonit, plörit, sinovit ve bazen erizipel benzeri eritem ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ataklar; düzensiz olup 3 günden az süren ve tedavi verilmeden de kendini sınırlar niteliktedir. Ataklar arasında hastalar

genellikle asemptomatik olup ataklar; duygusal stres, fiziksel aktivite, viral hastalık ve kadınlarda menstrual siklus(döngü) döneminde tetiklenebilir(23). Çoğu hastada, tipik atak öncesi prodromal semptomlar olduğu bildirilmiş olup bu semptomları; bazı hastalar sadece rahatsızlık hissi olarak belirtirken; bazı hastalar ise miyalji, artralji, baş ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık, diyare, dispne, bel ağrısı ve anksiyete gibi daha spesifik yakınmalarla belirtmişlerdir. Ataklar; ayda yada yılda 3-4 kez veya haftada 1 defa tekrarlayabilir. Atakların sıklığı ve kliniği hastalık seyri boyunca ve hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Genellikle atak sayısı yaş ile birlikte azalmaktadır(24).

Ateşin yanısıra karın ağrısı AAA' da en sık görülen semptomdur. Diffüz veya lokalize olabilir. Eklem tutulumu; AAA'nın ikinci en yaygın klinik bulgusudur. Genellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerini tutan, akut başlayan ve uzun süre devam eden özelliğindedir(24). AAA'nın diğer klinik bulguları daha az görülür. Plevral ataklar, genellikle akut ve tek taraflı iken erizipel benzeri eritem özellikle alt ekstremitelerde görülen, ciltte ağrılı, sıcak, kırmızı lezyonlar ile karakterizedir. Skrotal ataklar, erkek hastaların %10'unda görülmekte olup; tunika vaginalisin inflamasyonunun neden olduğu tek taraflı, testis torsiyonunu taklit edebilen niteliktedir. Perikardit ve uzun süren febril miyalji ise nadir görülen AAA bulgularıdır(24).

AAA hastaları bazı otörler tarafından klinik olarak üç fenotipe ayrılmıştır;

Fenotip 1; sıklıkla çocukluk veya ergenlik çağında başlayan kısa süreli, ateşin eşlik ettiği peritonit, sinovit veya plöritin varlığı ile karakterizedir.

Fenotip 2; kendini başlıca nefropati ile gösteren AA tipi amiloidozisin neden olduğu kronik böbrek hastalığı tablosu ile karakterizedir.

Fenotip 3 ise; hastalarda, klinik semptom olmamasına rağmen "sessiz homozigot veya bileşik heterozigot " halinde MEFV gen mutasyonunun saptanmasıdır(25).

2.1.5.1. Ateş

Ateş, AAA hastalarında en sık görülen klinik bulgudur. Ateş olmadan da atak geçiren vakalar nadir de olsa olabilir. Ateş; genellikle 38 °C 'den 40 ° C'ye kadar yükselir, ancak hafif ataklara 37,5 °C- 38 °C subfebril ateş eşlik edebilir. Ateş; genellikle 1-3 gün sürer, atak sırasında yüksek kalır ve sonrasında kendiliğinden düşer. Aynı hastanın bazı ataklarında yüksek ateş olurken bazı ataklarında ateş eşlik etmeyebilir. Genellikle karın ağrısı (en yaygın), göğüs ve\veya eklem ağrısı gibi klinik bulgularla beraber seyrederek. Tek başına tekrarlayan ateş AAA'nın veya diğer tekrarlayan ateşle seyreden hastalıklardan birinin belirtisi olabilir (26).

2.1.5.2. Karın Ağrısı

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında ateşten sonra en sık görülen bulgu ise karın ağrısıdır. Ortalama %95 AAA hastasında bu bulgu saptanır. Karın ağrısının nedeni; steril peritonittir. Ataklar genellikle 1-3 gün sürer ve sonrasında kendiliğinden düzelir(26). Genellikle karın ağrısı bir kadrandan başlayıp tüm karına yayılır ancak lokalize de kalabilir. Ağrı; hafif bir distansiyon şeklinde olabileceği gibi, akut batına benzer defans, rebound bulguları verecek kadar şiddetli de olabilir. Yeri lokalize edilebileceği gibi, bele veya kasıklara vuran yansıyan ağrı tarzında olabilir. Bu belirtiler atak sırasında akut karına benzer. Abdominal ataklar sıklıkla akut apandisit olarak yanlış teşhis edilmiş ve gereksiz ameliyatlara gerçekleştirilmiştir. Apandisit tanısı ile gereksiz laparotomi nadir değildir. Türk FMF Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada, AAA hastalarının % 19'unun apandektomi geçirdiği belirtilmiştir. Diğer yandan, tekrarlayan peritonit atakları, mekanik barsak tıkanıklığına neden olan abdominal veya pelvik adezyonlara, volvulus, strangulasyon ve kadın hastalarda infertiliteye yol açabilir(27,28).

AAA hastalarında ataklar dışında karın ağrısına; tedavide kullanılan kolşisinin yanı sıra gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar barsak hastalıkları ve AAA'ya eşlik eden vaskülitler neden olabilir. AAA'nın tedavisinde kullanılan kolşisinin kendisi de (%10-20) ishal ve karın ağrısına neden olabilir. Kolşisin tedavisi altında bile AAA peritonitine sekonder intestinal obstrüksiyon olguları bildirilmiştir(27).

2.1.5.3. Göğüs Ağrısı

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında göğüs ağrısı; plörit ve\veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Plörit, perikarditten daha sık görülür. AAA'lı hastalarda % 15-54 oranında akut, tek taraflı, ani başlayan ağrılı solunumla karakterize ateşli plörit atakları görülebilir. Fizik muayenede solunum seslerinde azalma saptanabilir. Akciğer grafilerinde kostofrenik sinüste az miktarda plevral efüzyon veya hafif plevral kalınlaşma görülebilir. Perikardit ise AAA'lı hastalardaki göğüs ağrısının nadir nedeni olmakla birlikte % 0.8 oranında görülmektedir. Perikardit ataklarında; retrosternal ağrıya ek olarak EKG'de ST elevasyonu, EKO'da perikardiyal efüzyon bulguları görülebilmekle beraber kardiyak tamponanta neden olmadıkça tanısı zordur(29).

2.1.5.4. Artrit ve Diğer Kas –İskelet Sistemi Tutulumları

Kas iskelet sistemi tutulumu; AAA hastalarında ateş ve karın ağrısından sonra en sık (%75) görülen üçüncü klinik bulgudur. Ateş ve karın ağrısı olmadan da ortaya çıkabilmekle birlikte, ilk 24 saatte yüksek ateşe eşlik eden diz, ayak bileği veya kalça eklemlerinden birinin tutulumu ve 24-48 saatte pik yapan semptomların aşamalı olarak kaybolması, sekel kalmaması karakteristik özelliğidir(28). Genellikle gezici olmayan, eklemden tahribat yapmayan, sekel bırakmayan, mono veya oligoartiküler tarzda artrit bulguları görülür. Artrit; özellikle büyük eklemlerde (diz, ayak bileği, kalça) en sık olarakta alt ekstremitte eklemlerinde tutulumla seyrederek. Ayak bileğinde görülen artritlerin %50'sinde ayak sırtında eritem de gözlenebilir. AAA hastalarının % 95'inde akut artrit atakları görülürken, % 5'inde kronik artrit görülmektedir. 18 yaş altında AAA tanısı alanlarda artrit, artralji, miyalji ve erizipel benzeri lezyonların diğer semptomlara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (26-28). Uzun yürüyüşler, küçük travmalar artrit ataklarını provoke edebilir. Eklemden sinovitin şiddetine paralel olarak eklem sıvısının görünümü; hafif bulanıktan pürülana kadar değişebilir. Eklem sıvısı incelendiğinde, polimorfonükleer lökositlerden (PMNL) zengin, protein miktarının yüksek ve kültürün ise steril olduğu görülür(30). Kronik seyirli artritlerin % 5 kadarında geriye dönüşümü olmayan ve artroplasti yapılmasını gerektirecek değişiklikler görülebilir. Tekrarlayan monoartritlerde AAA tanısı akla gelmelidir(29,30).

Miyalji, AAA'da yaygın olarak görülen çoğunlukla el ve ayakları etkileyen klinik durumdur(28). Uzamış Febril Miyalji Sendromu (PFMS); çok nadir görülen, 6 haftaya kadar devam eden ateşle karakterize, genellikle alt ekstremitelerde bilateral şiddetli kas ağrısı ve kas hassasiyeti şeklinde seyreden hastalıktır. Şiddetli kas ağrısına rağmen, kas enzimleri ve elektromiyografi (EMG) normal sınırlarda kalır. Akut faz reaktanlarında (AFR) artış görülür. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), ilgili kasta belirgin ödemi göstermesi nedeniyle tanı için oldukça duyarlıdır(31). Sıklıkla M694V homozigot genetiği olan AAA hastalarında daha sık görülmektedir. Altı haftayı bulan, kolşisine ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAID) yanıt vermeyen, steroide yanıtı ise iyi olan miyaljidir. Ayırıcı tanıda kolşisin tedavisi alan hastalarda kolşisin toksisitesine bağlı olarak miyalji gelişebileceği unutulmamalıdır. Egzersizle tetiklenen miyaljiye ateş eşlik etmez, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı ön plandadır(31).

2.1.5.5. Erizipel Benzeri Eritem ve Diğer Cilt Lezyonları

Erizipel benzeri eritem; AAA'nın en yaygın deri bulgusudur ve genellikle dermiste çoğunlukla nötrofillerin yüzeysel, derin perivasküler ve interstisyel infiltrasyonunu gösterir. Erizipel benzeri eritem; leylak rengine olup çoğunlukla ayak sırtında, malleollar üzerinde ve tibia ön yüzünde ortaya çıkan sıcak, şiş ve ağrılı keskin sınırlı lezyondur(30). Döküntüye çoğunlukla ayak bileği artrit eşlik eder. Genellikle 12-72 saat içinde solar ve iz bırakmaz(30). AAA hastalarında bildirilen diğer dermatolojik lezyonlar arasında Henoch–Schonlein Purpurası (HSP), ürtiker, subkutan nodüller, anjiyoödem, yüz ve/veya gövdenin diffüz eritemi, avuç içi ve ayak tabanlarının diffüz eritemi ve deride hafif deskuamasyon ile cilt altı nodüller gibi diğer deri döküntüleri de bildirilmiştir(32).

2.1.5.6. Diğer Bulgular

Skrotal atak; çocuklar ve genç erişkinler de daha sık görülen şişlik, kızarıklık ve hassasiyet ile karakterizedir. Sekel bırakmadan 12-24 saat içerisinde kendiliğinden iyileşme gösterir. Genellikle tek taraflı oluşur ve erkek hastalarda sadece skrotal şişlik bile AAA'nın ilk belirtisi olabilir. Tekrarlayan orşitlerde AAA ayırıcı tanıda akla gelmelidir(33).

AAA; kadın hastalarda inflamasyona sekonder gelişen pelvik yapışıklıklar veya abdominal ataklar sonucu gelişen düşükler nedeniyle fertilitiyi olumsuz olarak etkileyebilir. AAA'lı kadın hastalarda pelvik bölgeye sınırlı atakların pelvik inflamatuvar hastalık (PID) riskini arttırdığı bilinmektedir(34).

2.1.5.7. Vaskülit

AAA'nın seyri sırasında Poliarteritis Nodosa (PAN) ve Henoch Schonlein Purpurası (HSP) gibi vaskülitik patolojilerin görülebildiği bildirilmiştir. Literatürün gözden geçirilmesi ile ateş ataklarına eşlik eden, spesifik olmayan döküntüleri olan AAA'lı hastalarda bu semptomların sistemik vaskülite bağlı olduğu düşünülmüştür(35). İlginç bir şekilde, AAA'da tarif edilen en yaygın vaskülit formu, daha önce Henoch-Schonlein Purpurası olarak isimlendirilen İmmünoglobulin A Vaskülitidir (IgAV). IgAV'lı hastalar; kutanöz vaskülit nedeniyle purpurik döküntüler, glomerülonefrit nedeniyle hematüri ve Gastrointestinal (Gİ) vaskülite bağlı gastrointestinal kanamayla başvurmaktadırlar. Bu hastaların dokularından elde edilen biyopsiler, IgA birikimlerini göstermektedir(36). AAA'lı hastalarda tarif edilen bir diğer yaygın vaskülit türü olan Sistemik Poliarteritis Nodosa (PAN) ise, deri nodülleri, kutanöz ülserler, nöropati ile bağırsakları ve intrarenal arterleri besleyen visseral arterlerin tutulumu ile giden orta çaplı damar vaskülitidir. Visseral damarların tutulumu, perinefrik hematoma ve gastrointestinal (Gİ) vaskülit gibi sistemik PAN'a benzer karakteristik özelliklere neden olur ve bu da alt gastrointestinal kanama ile sonuçlanır. Sistemik PAN'lı 30 hastadan oluşan bir seride 8 hastada eşzamanlı olarak AAA olması ise dikkat çekicidir. AAA'lı hastalarda yapılan çalışmada IgAV ve PAN'ın hastaların 1/10' undan daha azını etkilediği bildirilmiştir. PAN ve AAA'lı hastaların klasik PAN hastalarına kıyasla daha genç yaşta olması ve sağkalımın klasik PAN'a göre daha iyi olduğu görülmüştür(37). AAA ve Behçet hastalığının birlikte görüldüğüne dair de yayınlar vardır. Yine bildirilen yayınlarda AAA ile birlikte Behçet hastalığı görülme sıklığı, normal popülasyonda ki Behçet hastalığı görülme sıklığına kıyasla 40 kat yüksek olduğu belirtilmektedir. AAA'lı bireylerde inme kliniği ile hastaneye başvuruda merkezi sinir sistemi vaskülitinin literatürde mevcuttur(35,37).

2.1.6. AAA'nın Komplasyonu: Amiloidoz

Amiloidoz, doku ve organlarda anormal yapıda proteinin depolanması sonucu ortaya çıkan klinik bulgudur. Amiloid; ışık mikroskopunda ekstrasellüler dokuda çökmüş eozinofilik, hiyalen, proteinöz bir materyaldir. Amiloidoz tanısında; polarize mikroskopta dokunun Kongo Kırmızı ile boyandığında elma yeşili refle vermesi en önemli bulgudur(38).

Türkiye'de en sık reaktif amiloidoz nedeni AAA'dır. Genel sıklığı 1-2/1000'dir ve bunun yaklaşık 1/10'una amiloidoz teşhisi konmuştur. Serum Amiloid A proteini (SAA), esas olarak karaciğer tarafından sentezlenen, çeşitli sitokinlere yanıt olarak inflamatuvar koşullar altında aşırı üretilen ve ikincil amiloidoza yol açan AA fibrillerinin prekürsörü olan bir akut faz reaktanıdır(39). Altta yatan inflamatuvar hastalığın tedavisi ile SAA protein üretiminin baskılanması, organlarda amiloid birikiminin gerilemesine neden olmuştur. Yaşam boyu, günlük kolşisin tedavisi, inflamatuvar atakların tekrarlanmasını azaltır ve artmış mortalite ile ilişkili hastalığın en yıkıcı komplasyonu olan AA Amiloidoz gelişimini önler. Kolşisin tedavisinden önce, renal amiloidozun AAA'lı hastalarda 40 yaşından önceki birincil ölüm sebebi olduğu bildirilmiştir. Daha yeni raporlar, AAA hastalarının % 11-13'ünün kolşisin tedavisi altında iken amiloidoz olduğunu göstermiştir. Bu durum AAA patogenezinde yer alan ve SAA'yı da azaltarak etki eden IL-6'nın inhibisyonunu gündeme getirmiştir(40).

AAA hastalığının en ciddi komplasyonu nefropatik tip AA amiloidozistir. AAA hastalarında inatçı proteinüri varlığı aksi ispat edilmedikçe amiloidoz lehine değerlendirilmeli ve böbrek biyopsisi yapılmalıdır. AAA ile ilişkili amiloidozun tanısında duyarlılığı en yüksek olan renal biyopsidir. AAA ile ilişkili amiloidoz tanısı konulan hastalarda; etkin tedavi olmadığı takdirde 5-10 yılda nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (41).

2.1.7. AAA Tanı ve Takibinde Skorum Sistemi

Pras ve arkadaşları tarafından önerilen AAA için şu anda da kullanılan şiddet skorum sistemi, hastalık başlangıç yaşı, atak sıklığı, kolşisin dozu, eklem tutulumu, erizipel benzeri eritem ve amiloidoz dahil olmak üzere birçok özelliğe sahiptir. Her

bir değişken, hastalığın ciddiyetine olan tahmini katkısına göre farklı olarak derecelendirilir(42).

Tablo 2.2. Pras ve arkadaşları tarafından Önem Derecesi'ne Göre Puanlama Sistemi (Kaynak 42'den uyarlanmıştır).

PARAMETRELER	ÖZELLİKLER	SKOR
Başlangıç Yaşı	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Bir Ayda Geçirilen Atak Sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	AKUT	2
	KRONİK ARTRİT	3
Erizipel Benzeri Döküntü		2
Amiloidoz		3
Günlük Kullanılan Kolşisin Dozu Mg\Gün	1	1
	1.5	2
	2	3
	>2	4

Bir hastada hastalığın genel şiddeti, her bir parametre için puanların toplamıdır.

3- 5 arasında bir skor: hafif hastalık

6- 8 arasında bir skor: hafif-ağır hastalık

> 9 skor ise şiddetli hastalığı yansıttığı düşünülmektedir.

Bu puanlama sisteminin bazı dezavantajları vardır. Ataklarla açık bir şekilde ilişkilendirilen parametreler eksiktir; bireysel parametrelere keyfi diferansiyel puanlar verilir. Skorda kullanılan kolşisin dozu, hastalığın gerçek bir ifadesi olmamakla birlikte ilacın emilimi, yan etkileri, hasta uyumu ile ilişkilidir. Son olarak, puanın geçerliliği istatistiksel olarak test edilmemiştir(42).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

2.1.8.1. Biyokimyasal Bulgular

AAA hastalığında görülen bulguların çoğu AAA'ya özgü değildir. Bu bulgular pek çok hastalıkta da görülebildiği için AAA tanısında özgün bir test bulunmamaktadır. AAA hastalarında atak sırasında C-Reaktif Protein (CRP), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), Fibrinojen, Haptoglobulin ve SAA da yükseklikle birlikte lökositoz görülebilir. Atak sırasında yükselen AFR'ler; ataksız dönemde ya normale dönmekte ya da hastaların en az 2/3'ünde anlamlı düşüş göstermektedir(42). AAA'da İnterlökin (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α , INF-g ve VEGFR-1 gibi inflamasyon mediatörlerin atak sırasında arttığı bildirilmiştir. Ancak bu belirteçlerin rutin pratikte kullanımı sınırlıdır. S100 proteinleri, atak geçirmiş hastalarda ve ataksız dönemdeki inflamasyonu hassas bir şekilde algılayan bir başka biyobelirteç grubudur(43).

Korkmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tüm akut faz proteinlerinin AAA atakları sırasında aynı şekilde yükselmediklerini, atak sonrasında ise bazı akut faz reaktanlarının seviyelerinin azalmasına karşın sağlıklı bireylere kıyasla AAA'lı hastalarda yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında hastalarda CRP'nin %88, ESH'nin %63, fibrinojenin %50 yükseldiği tespit edilmiştir. AAA atakları sonrasında ise hastaların %34'ünde CRP'nin 6mg/L üzerinde(22,1 \pm 38mg/L), %52'sinde ESH'nin 20mm/1saat üzerinde (20 \pm 12mm/1saat) tespit edilmiş ve sağlıklı kontrollere göre

yüksek bulunmuştur(44). Fibrinojen, beyaz küre ve negatif akut faz proteini olan albumin seviyelerinde atak sonrası dönemle sağlıklı kontroller arasında bir farklılık olmadığı rapor edilmiştir. Ferritin düzeylerinde ise hafif bir yükselme olmasına rağmen atak sonrası ve sağlıklı kontrol gruplarına göre farklılık bulunamamıştır(43,44). Lahman ve arkadaşları ise MEFV geni heterozigot olarak taşıyan AAA hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde CRP ve SAA seviyelerine bakarak yaptıkları Türk kohortunda; uzun bir süre boyunca inflamatuvar aktiviteyi prospektif olarak izlemişler ve hem SAA hem de CRP'nin büyük ölçüde yükseldiğini gözlemlemişlerdir. AAA hastalarında sekonder amiloidozun tam olarak neden geliştiği açık olmamakla birlikte, kronik enfeksiyöz hastalıklar dahil olmak üzere herhangi bir hastalıkta devam eden klinik ve subklinik inflamasyonun amiloidoz gelişimine yol açabileceğine dair yeterli klinik veri bulunmaktadır(44). AAA hastalığına IL-1 β 'nin sekresyonunda ve aktivitesindeki artışın inflamatuvar aktivitenin düzensizliğine neden olması sebebiyle, iltihaplanma derecesi ideal olarak bu sitokinin serum seviyeleri ile ölçülebilir. Ancak bu yaklaşım, IL-1 β 'nin insan vücut sıvılarında neredeyse tespit edilememesi gerçeğiyle engellenmektedir(44).

2.1.8.2. İdrar İncelemesi

Glomerülonefrit, PAN gibi hastalıklarla takipli AAA hastalarının %5'inde hematüri görülebilir. Proteinürinin tespiti renal amiloidoz olasılığını düşündürmelidir. AAA atağı sırasında geçici hematüri ve albüminüri görülebilir. AAA hastalarında yüksek riskli etnik gruplarda, açıklanamayan proteinüri /hematüri durumunda AAA atağı için asemptomatik hastalarda bile Fenotip2 ve Fenotip3 akla gelmeli genetik tarama önerilmelidir. Erken tanı hastalığın erken tedavisini sağlar ve ilerlemeyi geciktirir(45).

2.1.9. AAA Tanı Kriterleri

AAA tanısı klinik belirtiler temelinde yapılır, etnik köken ve aile öyküsü ile desteklenir. Küçük çocuklar ve hafif hastalığı olan hastalar da dahil olmak üzere atipik ataklarla başvuran birçok hasta vardır. Bu gibi durumlarda, tanı zor olabilir ve tedavinin başlatılmasında gecikmelere neden olur(46). MEFV geninin keşfinden beri, özellikle atipik vakalarda, moleküler genetik test bir tanı eki olarak kullanılmaktadır. Genetik testte iki mutasyonun bulunduğu durumlarda, AAA tanısı düşünülür. Atipik

ataklar ve bir mutasyon (heterozigot) bulunan veya mutasyon bulunmayan hastalarda; genetik testin AAA'yı muhtemel bir tanı olarak desteklediği veya dışladığı düşünülmez. 3-6 ay boyunca kolşisin tedavisi ile atakların şiddetinde ve sıklığında azalma olması da AAA tanısını doğrular niteliktedir(46). AAA için spesifik testin yokluğunda, birkaç tanı kriteri önerilmiş ve kullanılmıştır.

AAA geninin keşfinden kısa bir süre önce, 1967 yılında İsrail'de Tel Hashomer Hastanesi'ndeki uzmanlar tarafından AAA tanı kriterleri oluşturulmuştur(47). AAA tanısı için en yaygın olarak kullanılan; öykü, soy geçmişi, klinik bulgular ve hastanın kolşisin tedavisine verdiği yanıtlar esas alınarak hazırlanan major ve minör kriterlerden oluşan Tel-Hashomer Kriterleri;

Tablo 2.3. Tel-Hashomer Kriterleri(47).

Tel-Hashomer kriterleri
Majör Kriterler
1- Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2- Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz
3-Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt*
Minör Kriterler
1- Tekrarlayan ateş atakları*
2-Erizipel benzeri eritem varlığı
3-Birinci derece akarabalarda Ailesel Akdeniz Ateşi öyküsü

Tel-Hashomer Kriterleri'ne göre; kesin tanı için ≥ 2 major kriter veya 1 major+2 minör kriter, muhtemel tanı için ise 1 major*+1 minör* kriter varlığı gereklidir(47).

Bu kriterler halen erişkin hastalarda kullanılmaktadır. Bu kriterlerin Livneh ve arkadaşları tarafından yeniden düzenlenmesi ile Livneh Tanı Ölçütleri geliştirilmiştir(46).

Tablo 2.4. Livneh Kriterleri (46).



LİVNEH KRİTERLERİ
Major kriterler
Tipik atak 1. Peritonit 2. Plevrit (unilateral ve perikardit) 3. Monoartrit(kalça,diz) 4. Ateş
Minör kriterler
Aşağıdaki 1-3' üncü kriterlerden 1 veya fazlasının atipik atağı 1. Karın ağrısı 2. Göğüs ağrısı 3. Eklem tutulumu 4. Egzersiz sonrası bacak ağrısı 5. Kolşisine yanıt olması
Destek kriterleri
1. Ailede AAA öyküsü 2. Uygun etnik gruptan olmak 3. Şikayetlerin başlangıcında 20 yaşından küçük olmak 4. Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması 5. Atakların kendiliğinden geçmesi 6. Ataklar arasının semptomsuz olması 7. Geçici inflamatuvar cevabın, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibrinojenden bir veya birkaçı ile gösterilmesi 8. Proteinüri veya hematürinin epizodik varlığı 9. Sonuçsuz laparotomi girişimi ve beyaz apendiksin alınması 10. Ebeveynlerin akraba olması
Tanı için 1'den fazla major kriter veya 2'den fazla minör kriter veya 1 minör ve 5 desteleyici kriter veya 1 minör ve ilk 5 destekleyici kriterden 4 veya fazlasının olması gerekir.

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Yüksek ateş ile karın ağrısı birlikteliği akut apandisit başta olmak üzere akut batın nedenleri ile karışabilmektedir. Tekrarlayan karın ağrısı atakları ise pankreatit ile karıştırılabilir. Eklem bulgularının varlığında septik artrit ve kristal artropatiler ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Beta hemolitik streptokok enfeksiyonunun sık görüldüğü yerlerde, AAA hastaları Akut Romatizmal Ateş (ARA) tanısı almaktadır ve yanlış tanı alan hastaların çoğunda amiloidoz sıklığı bu nedenle yüksektir(46).

AAA hastalığı ayırıcı tanısında periyodik ateş sendromlarına özellikle dikkat edilmelidir. Herediter periyodik ateş sendromları; AAA dışında, Tümör Nekroz Faktör reseptör ile ilişkili Periyodik Sendromu (TRAPS), Hiperimmüno globulin D Sendromu (HIDS), Muckle–Wells Sendromu (MWS), Ailesel Soğuk Ürtikeri (FCU), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Eklem Sendromu (CINCA) ve Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati (PFAPA) Sendromunu içermektedir(47).

TRAPS, otozomal dominant kalıtılan bir hastalık olup, karın ağrısı, kas ağrısı ile gezici tarzda raş ile karakterizedir. Ataklar sırasında göğüs ağrısı, skrotal ağrı, artrit, konjunktivit ve periorbital ödeme de rastlanabilir. TRAPS atakları AAA ataklarından daha uzun sürer. Tedavisinde kortikosteroid, etanersept, IL–1 blokerleri kullanılmaktadır(47).

HIDS, otozomal resesif geçiş gösteren otoinflamatuar bir hastalık olup Mevalonat kinazı kodlayan gende mutasyon sonucunda gelişir. Klinik olarak; ateş, karın ağrısı, artrit ve cilt döküntüsü görülmektedir. Ig D düzeyinin sürekli yüksek kalması karakteristik özelliğidir. Peritonite neden olmaması, ciltte yaygın raş ile birlikte servikal lenf nodlarını tutması ile AAA'dan ayrılır(48).

FCU, CIAS1 (Soğuk İndüklediği Otoinflamatuar Sendrom) genindeki mutasyon sonucunda gelişen, tekrarlayan ürtikeryal döküntüler ile karakterize olan hastalıktır. FCU'da, soğuğa maruziyetten birkaç saat sonra döküntü olur, ataklar bir günden kısa sürer. MWS'da ateş ve ürtikere artrit eşlik ettiği ataklar 1–2 gün sürer. CINCA, nadir görülen neonatal başlangıçlı olan döküntü ile nörolojik hastalık ve artrit görüldüğü şiddetli seyreden bir hastalıktır(49).

PFAPA sendromu; faranjit, tonsillit ve boğaz ülserleri ile ateş ataklarının 1–2 gün sürdüğü kolşisin tedavisine cevap vermeyen, kortikosteroid tedavisine dramatik yanıt veren hastalıktır (48,49).

2.1.11. Tedavi

Kolşisin 1972'den beri AAA'nın ana tedavi ilacıdır. Genellikle güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaçtır, ancak AAA'da ki etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte, tubulin monomerlerine bağlanıp polimer oluşumunu inhibe ederek mikrotübül uzamasını önlediği gösterilmiştir(50). Kolşisin; AAA hastalarının PMNL'lerinden IL-1 β salımını inhibe eder. Van Gorp ve arkadaşları yaptıkları çalışmada mikrotübül-depolimerize edici ilaçların, selektif olarak pirin inflamazomunu da inhibe ettiğini göstermiştir(51).

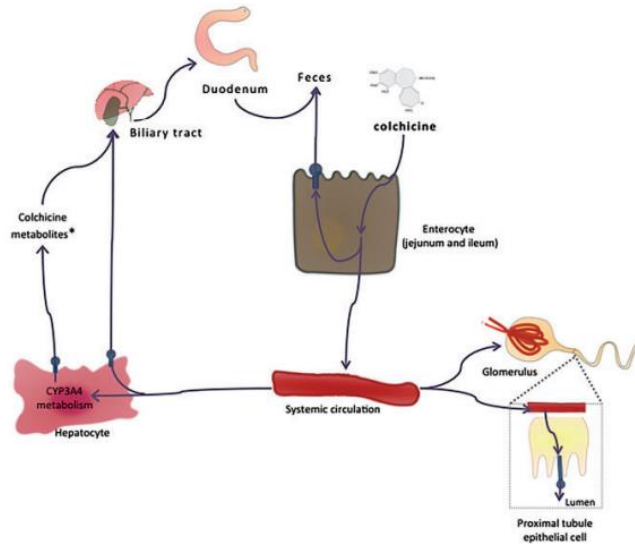
Kolşisin anti-inflamatuvar etkisini; β -tubulin-kolşisin kompleksleri oluşturarak ve mikrotübül tertibatını ile mitotik iğ formasyonu inhibe edip, kaspaz-1 gen ekspresyonunu baskılayarak ve Tümör Nekroz Faktör (TNF- α) sentezini inhibe ederek nötrofillerin aktivasyonunu azaltması ile gösterir(51).

Hastaya klinik olarak AAA tanısı konulduğu anda kolşisin tedavisinin başlatılması önerilmektedir. Hastanın klinik belirtileri veya subklinik inflamasyonu yoksa, genetik tanı; tedaviye başlamak için kesin bir belirti değildir. Bununla birlikte, bu hastalar klinik semptomlar veya subklinik inflamasyon belirtileri açısından yakından takip edilmelidir. Amiloidozun yüksek oranda görüldüğü ülkelerde, hekim bu hastalarda özellikle amiloidoz gelişmesiyle daha sık ilişkili olan homozigot M694V mutasyonu olduğunda tedaviyi düşünmelidir(50,51).

Kolşisin'in optimal dozu; çalışmalar ve farklı klinik uygulamalarda farklılık gösterir. AAA'da kolşisin başlangıç dozu; <5 yaş çocuklar için 0.5 mg/gün, 5–10 yaş arası çocuklar için 0.5-1 mg / gün ve > 10 yaş ve üzeri bireylerde 1-1.5 mg / gün (tabletin 0.6 mg olması halinde 0,6 mg/gün, 1.2 mg / gün ve 1.8 mg/gün). Daha yüksek başlangıç dozları, yüksek hastalık aktivitesi veya amiloidoz gibi hastalık komplikasyonları olan hastalarda kullanılabilir. Bununla birlikte; çoğu hastada 0.5 mg/gün'lük subterapötik dozda başlatılır ve takipte hastalık aktivitesine ve hastanın toleransına göre doz ayarlanır. Aktif hastalığı olan hastalarda, C-reaktif protein

(CRP)'nin, SAA'nın veya her ikisinin de en az 3 ayda bir izlenmesi ve tetkik sonuçlarına göre kolşisin dozunun artırılması gerekir. Hem atak sıklığında hem de subklinik inflamasyondaki artış kolşisin dozunu artırma endikasyonlarıdır. Maksimum doz çocuklarda 2 mg/gün, yetişkinlerde 3mg/ gündür. Kolşisin; tek veya bölünmüş dozlarda alınabilir(52).

Kolşisin, AAA tedavisi için kullanılan doz aralığında güvenli bir ilaçtır. En sık görülen yan etki, tedavinin ilk ayında hastaların %10'unda görülebilen gastrointestinal rahatsızlıklardır. Uzun süreli kolşisin tedavisi alan hastalarda jejunal laktaz, sükröz ve maltaz aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu hastalarda nişasta, yağ ve safra asitlerinin fekal atılımının artması, d-ksiloz ve B12 vitamininin emiliminin azalması da ortaya çıkmaktadır. Doz azaltımı ile gastrointestinal semptomlar düzelebilir. Kolşisin vitamin B12 eksikliğine bağlı geri dönüşümlü periferik nöropati, miyopati, kemik iliği baskılanması ve alopesi gibi bazı nadir yan etkileri vardır. Ayrıca, bazı hayvan çalışmaları ve vaka raporları sadece çok yüksek dozlarda azospermi yapabileceğini bildirmiştir. Kolşisin kullanımı hamilelik ve emzirme döneminde de güvenlidir. Bununla birlikte, renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir(53).



Şekil 2.4.Kolşisin Metabolizması(50).

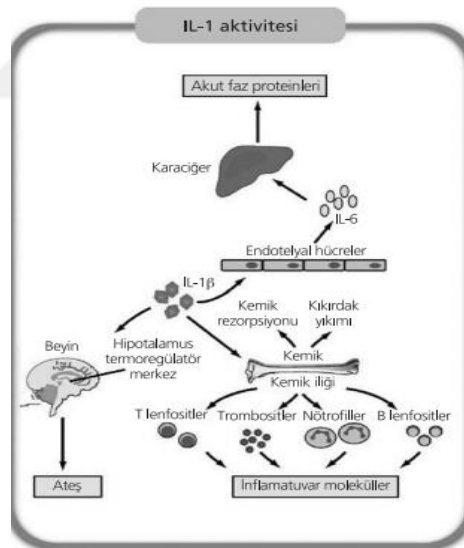
Kolşisin tedavisine yanıtız veya tedaviye intoleranslı hastalarda ümit verici bir ikinci basamak tedavi biyolojik ajanların kullanımınıdır. Biyolojik tedavi ajanlarının en önemli özelliği immün sistemin tamamını değil “nokta atış” yaparak hastalık patogenezinde önemli olan ve hedeflenen özel bir kısmını bloke etmeleridir. AAA patogenezinde önemli rol oynayan IL-1 in blokasyonunu sağlayan, klinik kullanımda üç tip anti-IL-1 ajan vardır;

1-İnsan IL-1 reseptörünün bir rekombinant homologue olan Anakinra

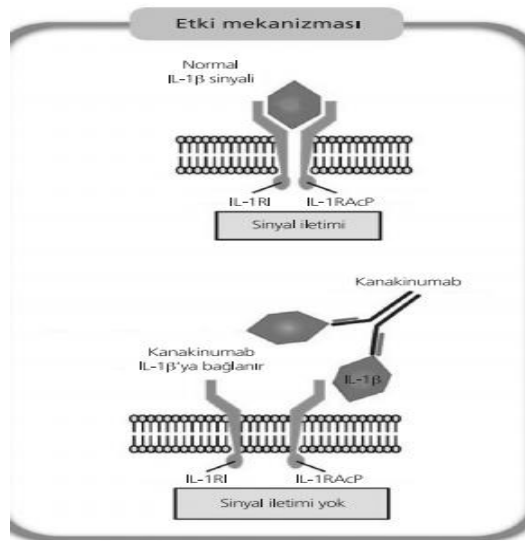
2-Tamamen insan immünoglobulin G1 monoklonal antikorunu olan Kanakinumab

3-IL-1’i yakalayan dimerik bir Fc-füzyon proteini olan Rilonasept

Bu ajanların hepsi subkutan (SC) olarak uygulanır ve kolşisinin amiloidoz riskini azaltması nedeniyle biyolojik tedavilerle birlikte uygulanması gerektiği akıldatutulmalıdır(54).



Şekil 2.5. IL-1β'nın sistemik etkileri.



Şekil 2.6. IL-1 β monoklonal antikorü olan Kanakinumab'ın etki mekanizması(55)

Anti-IL-1 ajanlar; göreceli olarak güvenli bir tedavi şeklidir. En sık görülen yan etkileri; üst solunum yolu enfeksiyonları daha ön planda olmak üzere, enfeksiyonlara yatkınlık ve özellikle Anakinra'da daha sık olmak üzere enjeksiyon yerinde görülebilen alerjik deri reaksiyonlardır. Anti-TNF ajanlarla birlikte kullanılması ise önerilmemektedir(55).

2.2. Prolidaz

2.2.1. Tanım

Prolidaz, dipeptitlerin karboksil terminal ucunda(C-terminali) bulunan prolin veya hidroksiprolini yıkan, Uluslararası Sınıflandırma'ya göre EC 3.4.13.9 sınıfında yer alan bir metalloproteinazdır(56). Prolidaz, iminopeptidaz, prolin dipeptidaz, peptidaz D olarak da bilinmektedir. İnsan prolidazı için tercih edilen dipeptit substratı Gly-Pro'dur ancak diğer Xaa-Pro dipeptidleri de kullanılabilir (Xaa = Ala, Met, Phe, Val veya Leu). Beyin, kas dokusu, eritrosit, incebarsak mukozası, uterus ve serumda bulunan Prolidaz enzimi; embriyonik gelişme, yara iyileşmesi, inflamasyon, karsinogenez, anjiyogenez, hücre göçü ile hücre farklılaşması gibi fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli rol oynamaktadır(56).

2.2.2. Prolidaz'ın Yapısı ve Aktivitesi

Prolidaz; glikoprotein yapısındadır ve ağırlık olarak %5 karbonhidrat içermektedir. Doğal, sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir. Prolidaz katalizinin oluşması için, aktif bölgesinin yakınında bir metal kofaktörün olması gerekir. Bu kofaktörlerden en önemlisi olan Mn^{+2} ; prolidazın aktivitesini 5-10 kat arttırmaktadır(57).

Prolidaz, insanda 19. kromozomun kısa kolunda lokalize olan (19p 13.2 bölgesi) gen tarafından kodlanmaktadır. Sembolü PEPD'dir. Prolidaz eksikliği; OR kalıtılır ve prolin kollajen döngüsüne tekrar dahil olmadığı için prolin idrarla atılır. Bu hastalarda cilt ülserleri, mental retardasyon, spesifik yüz özellikleri, iskelet anomalileri, splenomegali, hematolojik bozukluklar ve kronik enfeksiyonlar görülür(58).

Kollajen, bağ dokusunu oluşturan ve vücutta en çok bulunan önemli bir destek proteindir. Prolin ve hidroksiprolin, kollajen yapısındaki amino asitlerin % 25'ini oluşturur. Böylece kollajen esas olarak bir prolin rezervuarıdır. Kollajen yıkımı, matriks metalloproteinazların (MMP ler) aktivasyonu ile başlatılır, bu da endopeptidazlar ve ekzopeptidazlar tarafından tripeptidler ve dipeptitler olarak ayrıştırılan daha küçük proteinler ve peptidlerle sonuçlanır. Endopeptidazlar peptit zincirindeki bağları ayırırken, ekzopeptidazlar N ve C terminallerinden amino asit kalıntılarını ayırır. Prolidaz; özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı ve prolinin kollajen yapımına tekrar katılmasında rol oynamaktadır. Kollajen üretiminde kullanılan prolinin % 90'ı siklusa tekrar katılan prolin'den temin edildiği için, bu enzim kollajen metabolizmasında hız sınırlayıcı enzim olarak kabul edilir(57,59).

Prolidaz enzimi; plazma, eritrositler, lökositler, amniyotik sıvı, bağırsak mukozası, böbrekler, karaciğer, beyin, kalp, uterus ve timus gibi çeşitli dokularda gösterilmiştir. Serum Prolidaz aktivitesi (SPA); çeşitli bozuklukların patogenezi ile ilgilidir. Yüksek serum prolidaz aktivitesi, oksidatif stres ve artmış kollajen oluşumu-degradasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Serum prolidaz aktivitesinin diyabetik nefropati, metabolik sendrom, Behçet hastalığı ve kronik hepatitte arttığı, keratokonus,

sistemik skleroz, eklem hiper mobilite sendromu ve miyeloproliferatif sendromlarda azaldığı gösterilmiştir(60).

2.3. Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1-Alfa (Hif-1-A)

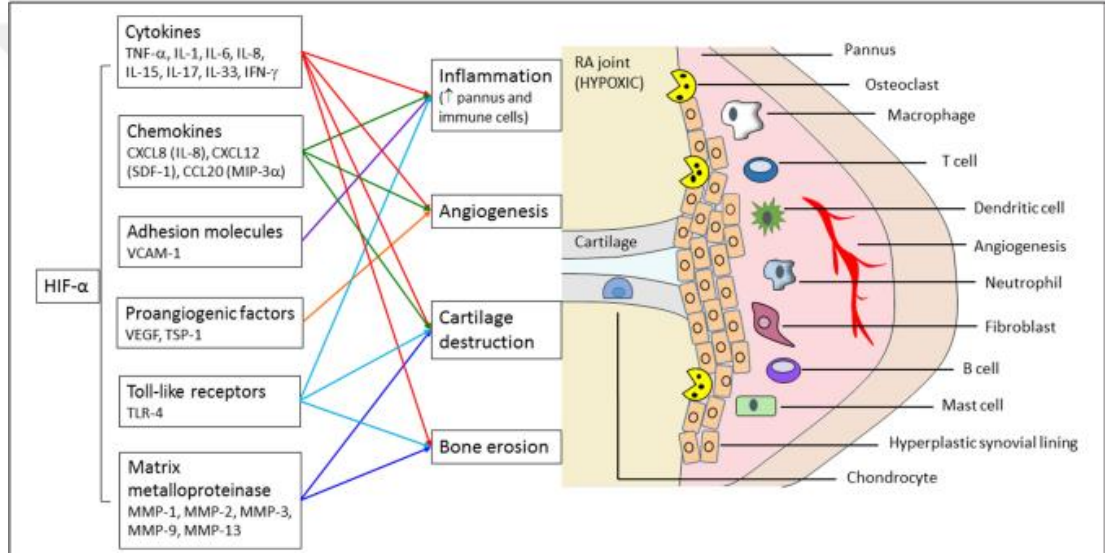
Hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HİF'ler) eritropoez, anjiyogenez, anaerobik metabolizma ile hücrelerin farklılaşması ve hayatta kalması ile ilgili ~ 300 gen aktivasyonu ile oksijen yokluğunda hücresel adaptasyonu kolaylaştıran, bHLH-ailesi üyesi olan transkripsiyon faktörleridir(61).

HİF-1; hipoksiye cevapta eritropoetin (EPO) artmasına sebep olan transkripsiyonel kompleks olarak tanımlanmış, Semenza ve Wang 1992 yılında EPO'nun 3' Hipoksi Response Elementi (HRE) ile oksijene bağımlı şekilde etkileştiği çekirdek faktörünü keşfetmişlerdir. Bu DNA bağlayan yapıyı "Hypoxia-inducible factor 1" ya da 'HİF-1' olarak isimlendirmişlerdir(62). Sonraki çalışmalarda ise; hipoksik koşullarda HİF-1'in eritropoetin üretmeyen hücrelerde de bulunduğu gösterilmiştir. HİF-1'in hipoksiye cevap olarak gen ekspresyonu aktivitesinde rolü olduğu kanıtlanmıştır(63).

HİF-1; bir nükleer protein olup, hipoksiye yanıtta önemli rol oynar. HİF-1; HİF-1 α ve HİF-1 β alt tiplerinden oluşan heterodimerik bir komplekstir(64). HİF-1 transkripsiyon faktörünün düzenlenmesinde rol oynayan iki temel unsur vardır ki bunlar; HİF-1 alfa'nın hipoksik koşullarda stabilizasyonu, normoksik koşullarda degradasyonudur. Hipoksik koşullarda, HİF-1 alfa alt ünitesi sitoplazmadan çekirdeğe yer değiştirir ve HİF-1 beta ile dimer oluşturur. Çekirdekteki diğer kofaktörlerin de bağlanması ile aktive olan HİF-1, DNA'da "hipoksiye cevap elemanı" olarak tanımlanan özgül diziyeye bağlanarak hedef genlerin ekspresyonunu tetikler(65). HİF-1 alfa geni; 15 ekzon ve 14 introndan oluşan 14q23.2 kromozom bölgesinde bulunan bir gendir(66).

HİF'ler; miyeloid kökenli hücrelerde hücresel strese uyum için önemli bir transkripsiyon düzenleyicisidirler. HİF'lerin; doğuştan gelen bağışıklık ile adaptif bağışıklık aktivasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir(67). HİF-1 alfa aktivitesini; IGF-1, IGF-2, epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü 2, platelet türevi büyüme faktörü, TGF β 1 gibi büyüme faktörlerinin yanı sıra, pro-inflamatuvar

sitokinlerden IL-1 ve TNF- α 'nın normoksik koşullarda da artırdığı gösterilmiştir. Bu ajanların çoğu, PI3K yolağı üzerinden HIF-1 alfa aktivitesini düzenlemektedirler(65). HIF-1 alfa, normal olarak, ubiquitin proteazom yolu ile normoksik koşullar altında bozular, ancak inflamatuvar bir ortamda normoksik koşullar altında birikir. Hipoksiye maruz kalan makrofajlar, tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi proinflamatuvar sitokin üretirler. TNF- α diğer sitokinleri düzenler, eklem dokusunu tahrip eder ve normoksik koşullar altında HIF-1 α 'yı stabilize eder. Sinoviyal makrofajlar; TNF-a, interlökin (IL) -1, IL-6 ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi bol miktarda pro-ve anti-inflamatuvar sitokin üretirler(68).



Şekil 2.7. İnflamasyon ve destrüksiyonda HIF-1- α 'nın rolü(69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 11.07.2017 tarih ve 2017-07/28 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışmamız için mali destek Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından (T-744 nolu proje) sağlanmıştır.

3.1.Hastalar ve Sağlıklı Gönüllüler

Çalışmamıza 1.8.2017 ile 1.12.2017 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Romatoloji polikliniğine başvuran ve Tel-Hashomer Kriterlerine göre AAA hastalığı tanısı almış atak dışı kişiler dahil edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı kişiler ise Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Genel Dahiliye polikliniğine check-up amaçlı başvuran bireyler arasından seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 60 AAA hastası ve 60 sağlıklı gönüllüye bilgilendirme formu okutuldu. Kabul eden kişilere aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya dahil edildi.

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

- a) Çalışmayı kabul etmiş ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olmak
- b) 18-65 yaş aralığında olmak
- c) Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, romatolojik hastalıklar, ek sistemik/metabolik hastalıkları olmamak. (sağlıklı gönüllüler için ek olarak herhangi bir romatolojik hastalığı olmamak)

3.3. Dışlama Kriterleri

- a) Çalışmayı kabul etmemek ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamak
- b) 18 yaş altı veya 65 yaş üzeri olmak

c) Ek romatolojik hastalığa sahip olması (Romatoid Artrit, SLE gibi)

d) Malignite(kanser) öyküsünün olması

e) Aktif gösterilen enfeksiyonun olması

f) Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi ek sistemik/metabolik hastalıkları olmak. (sağlıklı gönüllüler için romatolojik hastalığı bulunmak)

3.4. Verilerin Toplanması

AAA hastalığı olan gönüllü hastalar ve sağlıklı gönüllülerin demografik özellikleri; gönüllü hastalardan oluşan grubun hastalık tanıları, hastalık süreleri, hastalık seyirleri ve aldıkları tedaviler hasta dosyalarından ve hastalar ile birebir görüşülerek temin edildi. Bunlarla birlikte her iki grupta mevcut klinik bulgular ve hastaların sistemik tutulum paternleri, laboratuvar parametreleri ve aldıkları tedaviler kaydedildi.

3.5. Laboratuvar Ölçümleri

Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar testleri ölçümü için antekübital venden kan alınarak polipropilen jelli 5 ml'lik tüplere boşaltıldı. Kan alımı sonrası örnekler uygun devirde santrifüj yapıldıktan sonra ölçüm yapılacağı güne dek -80°C ' de bekletildi. Serum Prolidaz enzimi ölçümünde; SinoGeneClon® marka Prolidaz ELİSA Kiti, HİF-1-alfa ölçümünde; Thermo Fisher® marka HİF-1 ALFA ELİSA kiti kullanıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 22 (Statistics Program for Social and Science) programı ile gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu q-q grafikleri, histogram, ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilip varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. İkili gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi ve bağımsız iki örneklem t testi uygulandı. İki'den fazla gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson χ^2 analizi kullanıldı.

Çoklu karşılaştırmalarda Tukey testi ve Dunn-Bonferroni testi uygulandı. Nicel veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Prolidaz ve HIF1-alfa değişkenleri, bireylerin AAA olma durumu üzerine kestirimini araştırmak amacıyla ROC (Receiver operating characteristics) analizi kullanıldı. ROC eğrisi altında kalan alanlar %95 güven aralığı ile birlikte hesaplandı. Her bir belirtece ilişkin kesim değerleri Youden indeksi ile hesaplandı. Optimum kesim değerlerine ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim ve negatif kestirim değerleri %95 güven aralığı ile birlikte hesaplandı. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza 60'ı AAA'lı hasta grubu, 60'ı sağlıklı kontrol grubu olarak toplam 120 birey alındı. AAA grubundaki bireylerin 33(%55)'ü kadın, 27(%45)'si erkekti. Sağlıklı Kontrol(SK) grubu 30(%50) kadın, 30(%50) erkek olarak belirlendi. Cinsiyet yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsizdi ($p=0.583$). AAA grubunun ortalama yaşı 33.45 ± 11.91 yıl, kontrol grubundaki bireylerin ortalama yaşı 32.58 ± 8.67 yıl olup; yaş yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.001$).

Tablo 4.1. Demografik Özellikler

		AAA (Hasta Grubu)	Sağlıklı (Kontrol Grubu)	p değeri
Cinsiyet	Erkek sayı (%)	33(55.0)	30(50.0)	0.583
	Kadın sayı (%)	27(45.0)	30(50.0)	
Yaş	Ortalama	33.45 ± 11.91	32.58 ± 8.67	0.231

Çalışmaya dahil edilen 60 AAA hastasının genetik tetkiklerinde; 12 kişi de M694V Homozigot, 27 kişide M694V Heterozigot, 7 kişide E148Q Heterozigot, 3 kişide M680I Heterozigot, 5 kişide V726A Heterozigot, 3 kişide R202Q Heterozigot, 1 hastada R761H Heterozigot mutasyon saptandı. 2 hastanın ise MEFV geninde mutasyon saptanmadı.

Tablo 4.2.Genetik Mutasyon Dağılımı

GENOTİP	OLGU SAYISI (YÜZDE)
M694V homozigot	12 (%20)
M694V heterozigot	27 (%45)
E148Q heterozigot	7 (%11.6)
M680I heterozigot	3 (%5)
V726A heterozigot	5 (%8.3)
R202Q heterozigot	3 (%5)
R761H heterozigot	1 (%1.6)
Mutasyon yok	2 (3.3)

4.2. AAA Hastalarının Bazı Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan AAA hastalarının hastalık tanısı alma yaşı, geçirdiği atak sayısı, atak özellikleri ve kullandığı ilaç tedavileri incelendi. Hastalık tanısı alma yaşı >31 olan 12 hasta (%20), 21-31 yaş arasında olan 17 hasta (%28.3), 11-20 yaş arasında 18 hasta (%30), 6-10 yaş arasında 10 hasta (%16.6), <6 olan 3 hasta (%5) tespit edildi. Bu hastaların 31'i(%51.6) bir ayda <1 atak geçirirken, 14(%23.3) ü ayda 1-2 kez, 15(%25)'i ayda >2 atak geçirmekteydi. Akut artrit atağı ile gelen 6 (%10) hasta, kronik artritli olan 9 (%15) hasta vardı. Hiçbir hastanın poliklinik muayenesinde erizipel benzeri döküntüye rastlanmadı. Amiloidoz tanısı olan 2 (%3.3) hasta mevcuttu. Hastaların tedavileri ise; 37(%61.6) hasta 1mg/gün kolşisin, 15 hasta (%25) 1.5 mg/gün kolşisin, 8(%13.3) hasta 2 mg/gün kolşisin kullanımı şeklindeydi. Biyolojik ajan kullanan 6 hasta olup 4'ü Anakinra, 2'si Kanakimumab kullanmaktaydı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. AAA Hastalarının Klinik Özellikleri

Parametre	Özellik	Hasta sayısı-Yüzde (%)
Tanı Yaşı	>31 yaş	12 (20)
	21-31 yaş	17 (28.3)
	11-20 yaş	18 (30)
	6-10 yaş	10 (16.6)
	<6 yaş	3 (5)
Bir Ayda geçirilen Atak	<1	31(51.6)
	1-2	14(23.3)
	>2	15(25)
Artrit	Akut	6(10)
	Kronik	9(15)
Amiloidoz		2(3.3)
Günlük Kolşisin Dozu	1 mg	37(61.6)
	1,5 mg	15(25)
	2 mg	8(13.3)
Biyolojik Ajan	Anakinra	4(6.6)
	Kanakinumab	2(3.3)

4.3. Laboratuvar Verileri

Çalışmaya alınan tüm bireylerin serum Kreatinin, ALT, AST, WBC, Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil Lenfosit oranı (N/L), Hemogloblin, Platelet, MPV, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), CRP ve Fibrinojen düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı.

Tablo 4.4. AAA hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda Prolidaz, HIF1-Alfa, Bun, Kreatinin, ALT, AST, WBC, Neutrofil, Lenfosit, N/L, Hemogloblin, Platelet, MPV, Sedimentasyon, CRP ve Fibrinojenin karşılaştırılması

	Grup		<i>p</i>
	AAA (n=60)	Kontrol (n=60)	
Nötrofil	62.27±10.06	60.31±7.97	0.238
Lenfosit	29.26±9.03	31.49±6.71	0.127
N/L	2.2(1.5-2.9)	1.9(1.5-2.4)	0.091
Hemogloblin (g/dl)	13.87±1.80	14.92±1.65	0.001*
Platelet (ul)	260.47±71.30	273.82±70.36	0.304
Log(WBC) (fl)	3.8(3.8-3.9)	3.9(3.8-3.9)	0.431
Kreatinin	0.7(0.6-0.9)	0.8(0.7-0.9)	0.121
ALT	17.5(12.0-26.8)	15.5(11.3-21.5)	0.193
AST	18.0(15.3-20.0)	16.0(14.0-19.0)	0.060
MPV	9.5(8.9-10.4)	9.6(8.8-10.5)	0.795
ESH mm/sa	10.0(5.0-26.5)	7.5(4.0-10.0)	0.003*
CRP	3.9(2.2-8.9)	3.0(1.9-4.0)	0.011*
Fibrinojen	326.0(266.3-412.3)	284.0(265.0-336.3)	0.227

*p<0,05

AAA hasta grubunda ortalama serum Hemogloblin düzeyi 13.87±1.80 gr/dl, kontrol grubunda serum hemogloblin düzeyi 14.92±1.65 gr/dl olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p= 0.001).

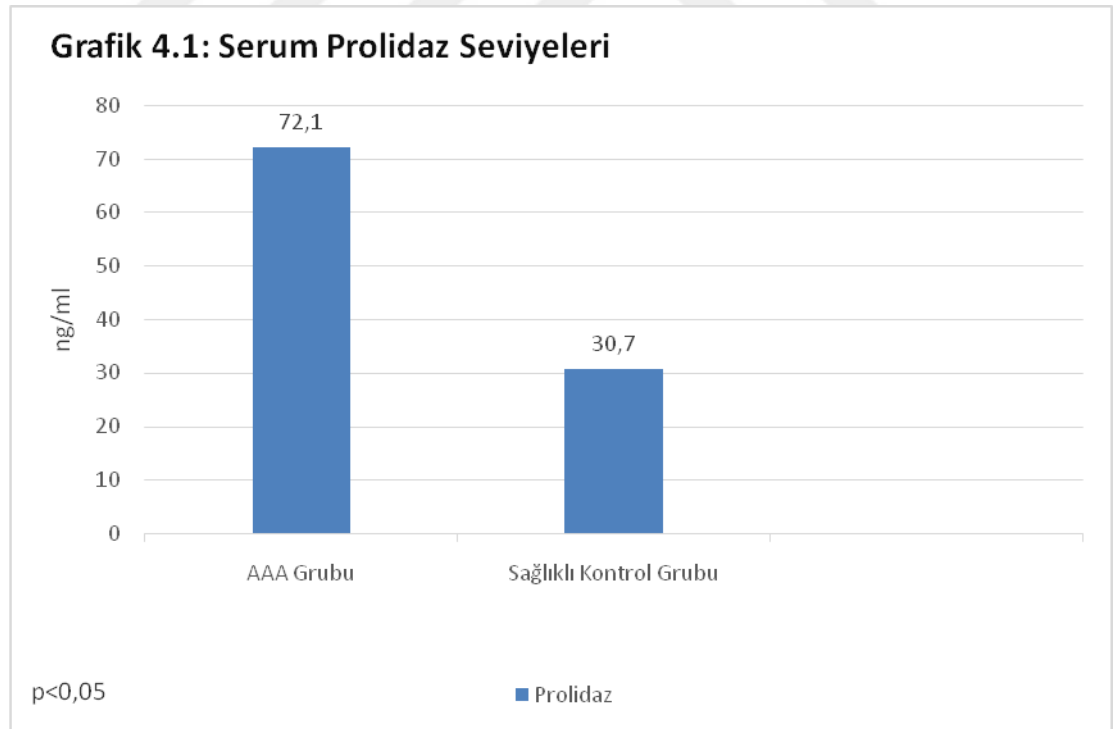
AAA hasta grubunda Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) 10.0(5.0-26.5)mm/h, kontrol grubunda ESH 7.5(4.0-10.0) mm/h olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.003$).

AAA hasta grubunda CRP 3.9(2.2-8.9) mg/l, kontrol grubunda CRP düzeyi 3.0(1.9-4.0) mg/l olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı.($p=0.011$)

Her iki grup arasında karşılaştırılan Kreatinin, ALT, AST, WBC, Nötrofil, Lenfosit, N/L, Platelet, MPV ve Fibrinojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0.05$).

4.4. Serum Prolidaz Ve HIF-1 Alfa Düzeyleri

Serum Prolidaz düzeyi AAA grubunda 72.1 (25.1-114.9) ng/ml, kontrol grubunda ortalama 30.7 (21.3-86.2) ng/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.018$) (Grafik 4.1)

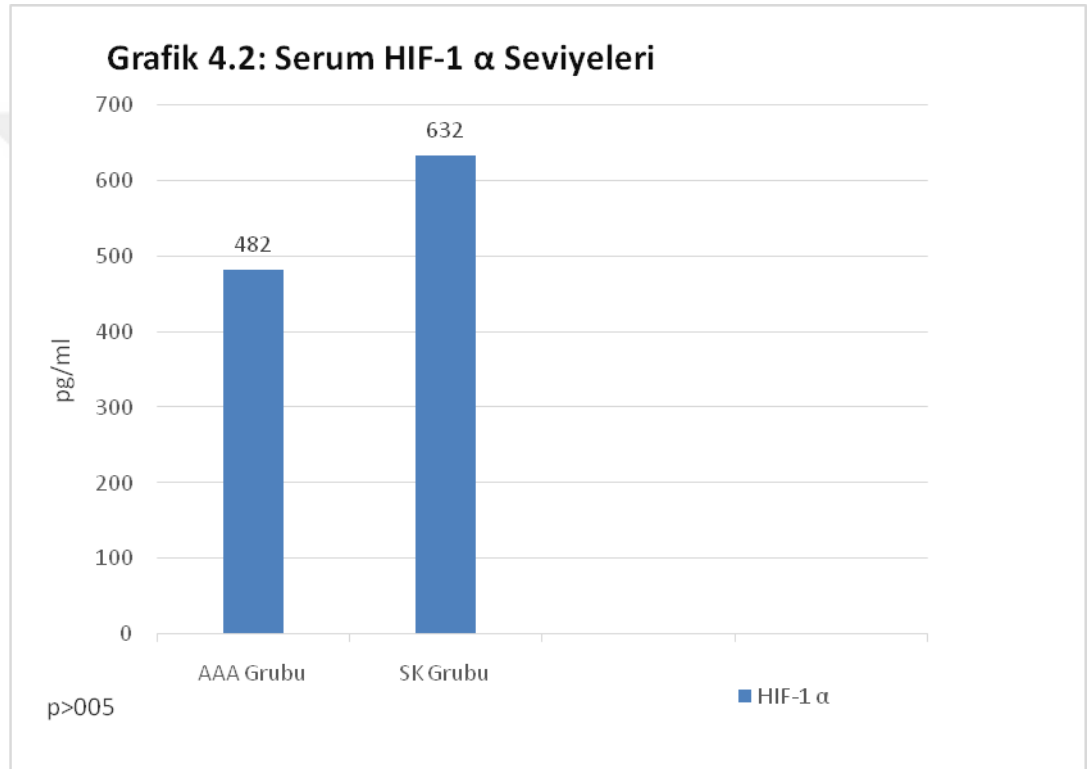


Grafik 4.1. Serum Prolidaz Seviyeleri

Her iki grup arasında Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptandığı için ROC Curve analizi yapıldı (ek-2). ROC analizine göre $*p<0.05$

saptandı. Bunun sonucunda Prolidaz gruplarda ayırıcı özellik taşıdığı için Youden indeksine göre cut-off değeri belirlendi. Bu değer 54.03 ng/ml olarak saptandı. %65 sensitivite ve %68.3 spesifite gösterdiği belirlendi. Pozitif prediktif değeri %67.2, Negatif Prediktif Değeri ise %66.1 olarak hesaplandı.

AAA hasta grubunda ortalama serum HIF-1 α düzeyi 482.0 (292.0-3967.0) pg/ml, kontrol grubunda ortalama 632.0 (362.0-927.0) pg/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p= 0.434).



Grafik 4.2. Serum HIF-1 a Seviyeleri

4.5. PRAS Hastalık Şiddet Skorlamasına Göre AAA Hasta Alt Gruplarının Karşılaştırılması

AAA grubundaki hastaların Pras ve arkadaşları tarafından önerilen şiddet skorlama sistemine göre (3- 5 arasında bir skor: hafif hastalık, 6-8 arasında bir skor: hafif-ağır hastalık, >9 skor ise şiddetli hastalığı yansıttığı) hafif hastalığı olan 39 birey, hafif-orta hastalığı olan 17 birey, şiddetli hastalığı olan 4 birey çalışmamıza alınmış olup ve laboratuvar bulguları, Prolidaz ve HİF-1 α düzeyleri kıyaslandı.

Hafif hastalığı olan 39 bireyin Prolidaz düzeyi 71.1 (25.2-115.6) ng/mL, hafif-orta hastalığı olan 17 bireyin Prolidaz düzeyi 89.0 (23.1-119.2)ng/mL, şiddetli hastalığı olan 4 bireyin Prolidaz düzeyi 57.3 (17.6-136.1)ng/mL olarak ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p= 0.929).

Hafif hastalığı olan 39 bireyin HİF 1- α düzeyi 517.0 (307.0-1017.0) pg/mL, hafif-orta hastalığı olan 17 bireyin HİF 1- α düzeyi 377.0 (242.0-857.0) pg/mL, şiddetli hastalığı olan 4 bireyin HİF 1- α düzeyi 7137.0 (6762.0-7887.0) pg/mL olarak ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0.052).

Tablo 4.5. AAA hastalarının PRAS skoruna göre prolidaz, HIF-1 alfa, kreatinin, ALT, AST, WBC, nötrofil, lenfosit, N/L, hemoglobin, platelet, MPV, sedimentasyon, CRP ve fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması

	Hafif hastalık (n=39)	Hafif orta hastalık (n=17)	Şiddetli hastalık(n=4)	p
Prolidaz(ng/mL)	71.1(25.2-115.6)	89.0(23.1-119.2)	57.3(17.6-136.1)	0.929
HIF-1α(pg/mL)	517.0(307.0-1017.0)	377.0(242.0-857.0)	7137.0(6762.0-7887.0)	0.052
Nötrofil (%)	62.41 \pm 7.15	61.41 \pm 12.90	64.58 \pm 21.02	0.847
Lenfosit (%)	29.14 \pm 6.84	29.49 \pm 11.10	29.40 \pm 18.80	0.991
N/L	2.1(1.6-2.9)	2.2(1.3-3.2)	2.0(1.5-2.4)	0.334
Hemoglobin (g/dl)	14.03 \pm 1.74	13.49 \pm 1.98	13.93 \pm 1.68	0.589
Log(WBC) (fl)	3.8(3.8-3.9)	3.9(3.8-4.0)	3.8(3.8-3.9)	0.062
Kreatin(mg/dl)	0.7(0.6-0.9)	0.8(0.6-1.0)	0.8(0.6-1.1)	0.821
MPV(fl)	9.4(9.0-10.2)	9.5(8.3-10.6)	9.6(8.8-10.5)	0.942
Sedimentasyon(m m/h)	9.0(5.0-20.0)	17.0(8.0-40.5)	24.0(8.8-61.0)	0.192
CRP(mg/l)	3.2(2.0-7.0)	7.5(3.0-30.4)	4.2(1.8-56.6)	0.141
Fibrinojen(mg/dl)	317.0(264.0-365.0)	365.0(283.0-503.0)	375.5(282.5-468.5)	0.122

4.6. AAA Hasta Grubunda Alt Grup Analizleri

AAA hasta grubunda cinsiyet, M694V mutasyon tipi, daha önce artrit atağı geçirmesi ve proteinüri miktarına göre alt grup analizleri yapıldı (Tablo 4.6).

M694V homozigot mutasyonu olan 14 hastanın HİF-1 α düzeyi ortalama 602.0 pg/ml, M694V heterozigot olan 27 hastanın HİF-1 α düzeyi ortalama 447.0 pg/ml olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.562$).

Artrit bulgusu olan 16 hastanın HİF-1 α düzeyi ortalama 522.0 pg/ml, artrit bulgusu olmayan 44 hastanın HİF-1 α düzeyi ortalama 482.0 pg/ml olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.701$).

AAA hastaların 33'ü kadın, 27'si erkekti. Cinsiyetler arasında HİF-1 α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). 24 saatlik idrar tetkikinde protein miktarı <150 mg olan 55 hastanın ortalama HİF-1 α düzeyi 487.0 pg/ml, protein miktarı > 150 mg olan 5 hastanın ortalama HİF-1 α düzeyi 477.0 pg/ml olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.697$).

M694V homozigot mutasyonu olan 14 hastanın ortalama Prolidaz düzeyi 24.7 ng/ml, M694V heterozigot olan 27 hastanın ortalama Prolidaz düzeyi 71.1 ng/ml olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.201$).

Artrit bulgusu olmayan 44 hastanın ortalama Prolidaz düzeyi 69.2 ng/mL, artrit bulgusu olan 16 hastanın Prolidaz düzeyi 89.0 ng/mL olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.726$).

AAA hastaların 33'ü kadın, 27'si erkek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi($p=0.013$). Kadın hastaların ortalama Prolidaz düzeyi 55.9 ng/mL, erkek hastaların ortalama Prolidaz düzeyi 89.4 ng/mL saptanmış olup her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

24 saatlik idrar tetkikinde protein miktarı <150 mg olan 55 hastanın ortalama Prolidaz düzeyi 73.0 ng/mL, protein miktarı >150 mg olan 5 hastanın ortalama Prolidaz düzeyi 27.1 ng/mL olup anlamlı farklılık saptanmamıştır(p= 0.403).

Tablo 4.6. Hasta grubunda M694V mutasyon tipine, artrit, cinsiyet ve proteinüri durumuna göre HIF-1 alfa ve prolidaz düzeylerinin karşılaştırılması

	HIF-1 alfa	Prolidaz
M694V		
Heterozigot (n=27)	447.0(287.0-4887.0)	71.1(22.3-115.6)
Homozigot (n=14)	602.0(307.0-617.0)	24.7(16.5-26.7)
<i>p</i>	0.562	0.201
Artrit		
Negatif (n=44)	482.0(292.0-1069.5)	69.2(25.1-112.0)
Pozitif (n=16)	522.0(279.5-7212.0)	89.0(19.5-130.1)
<i>p</i>	0.701	0.726
Cinsiyet		
Kadın (n=33)	507.0(297.0-862.0)	55.9(21.5-101.9)
Erkek (n=27)	457.0(247.0-7587.0)	89.4(56.7-134.8)
<i>p</i>	0.835	0.013*
Proteinüri		
<150 mg (n=55)	487.0(287.0-1207.0)	73.0(25.0-115.6)
>150 mg (n=5)	477.0(332.0-7387.0)	27.1(20.1-103.1)
<i>p</i>	0.697	0.403



4.7. Prolidaz ve HİF-1 α Düzeylerinin Çeşitli Parametrelerle Korelasyon Analizi

Prolidaz ve HİF-1 α düzeylerinin çeşitli parametrelerle korelasyon analizi yapıldı. HİF-1 α düzeyi-atak sayısı arasında pozitif yönde hafif bir korelasyon saptandı (r:0.268). ESH ve prolidaz düzeyi arasında ise negatif yönde hafif bir korelasyon saptandı (r:-267).

Tablo 4.7. AAA hasta grubunda Prolidaz, HİF-1 α düzeylerinin; yaş, kolsisin dozu, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, platelet, WBC, MPV, atak sayısı, PRAS skoru, kreatinin, ALT, AST, ESH, CRP ve fibrinojen ile korelasyonu

	Prolidaz	HIF-1 alfa
Yaş	0.021	-0.078
Kolsisin dozu	0.078	0.102
Nötrofil	-0.216	0.073
Lenfosit	0.174	-0.048
N/L	-0.193	0.050
Hemoglobin (g/dl)	0.191	0.046
Platelet (ul)	-0.162	-0.010
Log(WBC) (fl)	-0.233	-0.045
MPV (fl)	-0.058	-0.050
Atak sayısı	-0.060	0.268*
Pras skoru	-0.070	0.057
Kreatinin (mg/dl)	0.255*	-0.016
ALT (U/L)	0.153	-0.149
AST (U/L)	0.153	-0.141
ESH (mm/h)	-0.267*	-0.054
CRP (mg/l)	-0.078	0.002
Fibrinojen	-0.191	0.004

5. TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş atakları, steril peritonit, plevral inflamasyon, artrit ve/veya erizipel benzeri döküntü ile karakterize monogenik kalıtılan otoinflamatuvar bir hastalık olup AAA patogeneğinde; nötrofil, monosit ve makrofaj gibi hücrelerden kaspaz-1 aktivasyonu ile kontrolsüz IL-1 β sekresyonunun rol oynadığı bilinmektedir(70). Çalışmamızda; kronik inflamasyonda özellikle makrofajların kontrolü altında salınan Prolidaz ve HIF-1-alfa düzeylerini AAA'lı hastalar ve sağlıklı gönüllülerde kıyaslamayı amaçladık.

Bağ doku iskeletinin temelini oluşturan; inflamasyon, hücrelerin hareketi ve yara iyileşmesinde önemli rol oynayan kollajenin yapısındaki amino asitlerin %25'i prolin ve hidroksprolindir. Prolidaz, C-terminalinde prolin veya hidroksprolini yıkan bir sitozolik ekzopeptidazdır(71). Prolidaz, kollajen metabolizması, büyüme faktörleri ve transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla, yara iyileşmesi, enflamasyon ve anjiyogenez gibi birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte önemlidir. Prolidaz aktivitesi kollajen döngüsü hızlandığında artar(71). Prolidaz seviyesi çeşitli hastalıklarda (Behçet Hastalığı, Pulmoner Tüberküloz, çeşitli kanserler, Romatoid Artrit..) çalışılmıştır. Biz ise çalışmamızda serum prolidaz düzeyini AAA grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Literatür incelendiği zaman Bozkurt ve arkadaşlarının 18 aktif hastalığı, 24 inaktif hastalığı olan 42 Behçet hastası ile 29 Sağlıklı Kontrol grubunda yaptıkları çalışmada; Serum Prolidaz Aktivitesi'nin (SPA) Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada; SPA'nın aktif hastalığı olan grupta, inaktif hastalığı olan gruba ve SK grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu, aynı zamanda Serum Prolidaz Aktivitesinin; CRP ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Behçet hastalığının patofizyolojisinde artmış anjiyogenez ve inflamasyonun; Prolidaz artışının; HIF-1 α ve Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) seviyelerini arttırması ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir(72). Biz de çalışmamızda AAA hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre serum prolidaz seviyesinin yüksek saptadık. AAA hastalarında da Behçet Hastalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklardan en sık görülen RA ve AS'de serum prolidaz aktivitesini (SPA) değerlendiren Uçar ve arkadaşlarının 30 Ankilozan Spondilit (AS), 29 Romatoid Artirit (RA) hastası ve 31 sağlıklı kontrol (SK) grubunda yaptığı randomize klinik çalışmada her iki hasta grubunda da serum prolidaz aktivitesinin (SPA) kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir(73). Bu hastalıklarda ki SPA düşüklüğünün; kollajen turnoverındaki düzensizlik ve bu hastaların sergilediği azalmış fiziksel aktivite seviyeleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir(73).

Başpınar ve arkadaşlarının BASDAI skorlamasına göre 34 aktif hastalığı, 41 inaktif hastalığı olan 75 AS hastasında yaptıkları prospektif çalışmada; SPA incelendiğinde; inaktif hastalığı olan grubun SPA'sının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, aktif hastalığı olan grubun SPA'sının her iki gruptan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Başpınar ve arkadaşları ayrıca; SPA'nın aktif ve inaktif hasta grubunu ayırmada BASDAI kadar yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu, diğer aktivite parametrelerinden daha üstün olduğunu belirtmişlerdir. Aktif hastalığı olan gruba anti-TNF- α monoklonal antikor tedavisi başlayıp bu gruptaki hastaları 6 ay sonra değerlendirdiklerinde; Anti-TNF tedavisi sonrasında hastaların ESR, CRP, BASDAI, VAS daha düşük iken Serum Prolidaz düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Romatizmal hastalıklarda, düşük serum prolidaz aktivitesinin muhtemelen etkisiz kollajen döngüsü ve zayıf kemik kalitesine bağlı olabileceğini ayrıca bu hastaların azalmış fiziksel aktivite seviyeleri ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir(74). Her iki çalışmada da özellikle bozulmuş kollajen döngüsü ve kemik döngüsü mevcuttur. Özellikle bu durum prolidaz düzeyinin bu hastalarda kronik inflamasyon belirteci olmaktan daha çok prolidazın kemik döngüsündeki farklı etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır. AAA hastalığı kemik döngüsünün aslında çok etkilenmediği ve daha çok akut/kronik inflamasyonun ön planda olduğu bir hastalıktır. Bu nedenle bizim çalışmamız ile yukarıda bahsedilen RA ve AS çalışmalarında farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Çelik ve arkadaşlarının 24 diffüz ve 11 sınırlı kutanöz Sistemik Skleroz hastası ile 41 SK grubunda yaptıkları çalışmada; SPA'nın Diffüz Kutanöz Sistemik Sklerozlu hastalarda; hem kontrol grubuna hem de Sınırlı Kutanöz Sistemik Skleroz

grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Skleroderma, azalmış kollajen yıkımına bağlı olarak aşırı kollajen birikimi ve doku fibrozisi ile karakterize bir hastalık olup, dolaşımdaki otoantikolar, artmış oksidatif stres ve azalmış fiziksel aktivitenin bu sürece katkıda olabileceği, yaptıkları çalışmada azalan SPA'nın kollajen metabolizma bozukluğunun kanıtı olduğunu savunmuşlardır(75). Savaş ve arkadaşlarının; Amerikan Romatoloji Koleji'nin (ACR) sınıflandırma kriterlerine göre SSc tanısı almış 38 hasta (33 kadın ve 5 erkek) ve 33 sağlıklı gönüllü (27 kadın ve 6 erkek) ile yaptıkları çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında Total Oksidan Durumu (TOS), Total Antioksidan Durumu (TAS), Oksidatif Stres İndex(OSİ) ile Prolidaz düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada, SSc grubundaki hastaların TOS düzeyleri ve OSI'lerin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu, TAS'ın anlamlı olarak farklı olmadığını; bu nedenle SSc'nin patogeneğinde antioksidanların azalmasından ziyade total oksidan artışının daha önemli olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarında; Prolidaz ve OSI düzeyleri arasında zayıf bir negatif korelasyon olmasına rağmen, SSc hastalarında Prolidaz ile TAS ve TOS düzeyleri arasında korelasyon saptanmadığını bu durumun oksidatif stresin Prolidaz aktivitesini inhibe etmesi nedeniyle oluşabileceğini savunmuşlardır. Ayrıca SSc hastalarının azalmış fiziksel aktiviteleri nedeni ile Prolidaz düzeyinin azalmış olabileceğini belirtmişlerdir(76). Skleroderma da özellikle kollajen yapımının arttığı aslında kollajen yapım dengesinin bozulduğu otoimmün bir hastalıktır. Prolidaz sevipleri yukardaki çalışmalarda sklerodermalı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanarak bizim çalışmamızın tam tersi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak unutulmamalıdır ki sklerodermadaki asıl problem zaten kollajen metabolizmasındaki bozulmadır. Görüldüğü gibi romatizmal hastalıklarda serum prolidaz düzeyi ve hastalıklarda ilişkisi farklılıklar göstermektedir. Hastalıkların özellikleri, etkiledikleri organlar ve patogeneplerinde ki farklılıklar prolidaz düzeylerinde de değişik sonuçlar çıkmasına sebep olmuştur.

Akut enfeksiyon durumlarında ise prolidaz düzeyine bakıldığı zaman Gümüş ve arkadaşlarının; 29 Pulmoner Tüberküloz hastası ve 32 Sağlıklı Kontrol(SK) grubunda Serum Prolidaz Aktivitesi(SPA)'ni karşılaştırdıkları çalışmada; ortalama SPA düzeyinin kaviter tüberkülozlu hastalarda, non-kaviter tüberkülozlu hastalara

oranla daha yüksek olduğunu, SPA düzeyindeki bu artışın doku bozulması, immunoglobülin düzeyi, kompleman düzeyi ve fibroblastik aktivitedeki artışa bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Aynı çalışmada Pulmoner Tüberküloz (PTB) inflamatuvar bir hastalık olduğu için SPA ile CRP, ESR, trombosit sayısı gibi akut faz reaktanları olarak bilinen parametreler arasında anlamlı derecede korelasyon olduğu belirtilmiştir. PTB hastalarında inflamasyonun hem akut hem de kronik süreci olduğundan kollajen yıkımının inflamasyona yanıt olarak arttığı belirtilmiştir. Bu nedenle SPA' nın akut faz reaktanları arasında yer alabileceği önerilmiştir(77). Bizim çalışmamızda akut inflamasyonu olan yani atak dönemindeki hasta sayımız az olduğu için atak belirteci olarak prolidaz kullanımının değerlendirilmesi yapılamamıştır. Ancak yüksek prolidaz seviyesi AAA hastalarında süregelen bir subklinik inflamasyon ya da kronik inflamasyonun devam ettiğini göstermektedir.

HİF-1 (Hipoksi ile indüklenen faktör-1) hipoksiye adaptasyonda anahtar rol oynayan, hücrede sürekli olarak eksprese edilen HİF-1 beta alt ünitesi ile HİF-1 α alt ünitesinin bir araya gelmesi ile oluşan heterodimer yapıda düzenleyici bir proteindir. Bu proteinin etki ettiği mekanizmalar, çok sayıda genin transkripsiyonunun düzenlenmesi, hücrelerin dediferansiyasyonu, proliferasyon, vaskülarizasyon, otokrin büyüme faktörü üretimi, invazyon ve metastaz, metabolik yeniden programlanma ile tümör büyümesinin artması olarak sıralanabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, HİF-1 α 'nın T yardımcı (Th) hücreleri, düzenleyici T (Treg) hücreleri ve dendritik hücrelerin (DC'ler) gelişiminde ve işlevinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu hücreler, Sistemik Lupus Eritematoz(SLE), Romatoid Artrit(RA) gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde kritik olduğundan, bu otoimmün bozukluklarda HİF 1 α 'nın rolü olduğu düşünülmektedir(78). RA'da sinoviyal inflamasyon, anjiyogenez ve kıkırdak yıkımı gibi önemli patofizyolojik olaylarda hipoksi etkisi araştırılmış ve HİF inhibitörlerinin RA tedavisinde başarılı sonuç verebileceği gündeme gelmiştir(69). Ancak romatolojik hastalıklarda yapılmış klinik çalışma mevcut değildir.

Burki ve arkadaşlarının 12 kişilik sağlıklı erişkini 2 gruba ayırıp akut hipoksiye inflamatuvar yanıtı araştırdıkları çalışmada; grup 1(2 kadın,4 erkek)'e 30 dk, grup 2(3 kadın 3 erkek)'ye 60 dk oda havasına hipoksik gaz karışımı verip bazal

kan değerleri ile işlem sonrası 4. Saatteki kan tetkiklerinde HİF-1 α , TNF- α , VEGF, IL-6 ve CRP değerlerini kıyaslamışlar. TNF-alfa, CRP, IL-6 değerlerinde işlem öncesi ve işlem sonrası anlamlı farklılık saptamazken; VEGF ve HİF-1-alfa düzeylerinde özellikle grup 2 de anlamlı olarak yükseklik bulmuşlardır. Bu çalışma ile hipoksik stresin transkripsiyon faktörlerini indüklediği, inflamatuvar yanıtta etkili olabileceğine dair daha fazla klinik çalışma yapılması gerektiğini belirtilmiştir(79).

AAA otoinflamatuvar bir hastalık olup; çalışmamızda kronik inflamasyon sürecinde HİF-1-alfa düzeyini AAA hastaları ve Sağlıklı Kontrol grubunda kıyasladık. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Ancak Pras skorlamasına göre hasta gruplarını kıyasladığımızda hafif hastalığı olan grupta HİF-1 α düzeyinin 517 pg/ml, hafif –orta hastalığı olan grupta HİF-1 alfa düzeyinin 377 pg/ml iken şiddetli hasta grubunda ise HİF-1 alfa düzeyini 7137 pg/ml olarak belirledik. şiddetli hastalığı olan grupta hasta sayısının 4 ile sınırlı kalması çalışmamızı kısıtlamıştır. Bu sonuçlar hastalık süresi, şiddeti, hastalığın komplikasyonları ile HİF-1 α düzeyi ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Kronik hastalık anemisi; özellikle hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda kanama veya hemoliz olmadan, serum demir miktarının düşük, demir depo miktarının normal olmasına rağmen aneminin geliştiği kronik enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların neden olduğu bir durumdur. Celkan ve arkadaşlarının kolęisin kullanmayan, aktif hastalığı olmayan 17 yeni tanı AAA hastası, kolęisin kullanan aktif hastalığı olmayan 36 AAA hastası ile 17 SK de yaptıkları çalışmada anemi sıklığını; 1. grupta 9/17 (%53), kolęisin tedavisi alan 2. Grupta 11/36 (%31), SK de ise 1/17 (%5) olarak bulmuşlardır. Birinci grupta anemik hastaların demir ve transferrin satürasyonu normalden düşükken, ferritin düzeyleri yüksek olarak bulunmuş, ikinci grupta ise ESH ve Hb seviyeleri arasında yapılan karşılaştırmada; düşük Hb değerleri olan hastaların daha yüksek ESR değerleri tespit edilmiş. AAA hastalarında saptanan aneminin IL'lerin aktivitesinden ziyade demir eksikliği anemisi ile uyumlu olduğunu, kolęisin tedavisi ile atakları kontrol altında olan hastalarda aneminin düzeldiği ve ESH'ın daha düşük tespit edildiğini vurgulamışlardır(80). Çalışmamızda Celkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer olarak AAA hastalarının Hb: 13.87 \pm 1.80 gr/dl, SK grubunun Hb: 14.92 \pm 1.65

gr/dl olarak bulduk. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.001$). Ancak AAA grubunda kronik hastalık anemisi tespit edilmedi.

AAA tanısında akut faz reaktanları (AFR) özellikle atak sırasında yükselmektedirler. Çakmak ve arkadaşlarının 105 AAA tanılı hastada akut AAA atağında olan hastalar ile kolşisin tedavisi altındaki ataksız dönemde olan hastaların AFR düzeylerini karşılaştırmak ve tedavi altındaki hastalarda subklinik inflamasyonun ne oranda devam ettiğini belirlemek amacıyla yaptıkları retrospektif çalışmada; ataksız dönemde, akut atak dönemine göre periferik kanda ESH, CRP, lökosit sayısı ve serum fibrinojen düzeylerini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Ataksız dönemde hiçbir hastada 4 AFR değeri birlikte yükselmiş bulunmazken, % 6,7 oranında yüksek fibrinojen, % 8,6 oranda yüksek CRP, % 10,5 oranında yüksek ESH ve % 11,4 oranında yüksek beyaz küre değerine rastlanması AAA da inflamasyonun sürdüğünü düşündürmüştür(81). Çalışmamızda bu çalışmaya benzer olarak akut dönemde olmayan AAA hastaları ile Sağlıklı Kontrol grubunun ESH ve CRP değerlerini karşılaştırdığımızda; AAA hasta grubunda ESH: 10.0 (5.0-26.5) mm/h, SK grubunda ESH: 7.5 (4.0-10.0) mm/h olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.003$). AAA hasta grubunda CRP: 3.9 (2.2-8.9) mg/l, kontrol grubunda CRP:3.0 (1.9-4.0) mg/l olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.011$). Her ne kadar bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olsa da aslında normal referans değerleri arasındadır.

Akut Faz Proteinleri AAA hastalarında atak döneminde artarken ataklar arası dönemde ise normal sınırlarda beklenir. Ancak %30 hastada ataksız dönemde subklinik inflamasyon devam etmektedir. Bu nedenle yüksek seyreden akut faz proteinleri; amiloidoz, anemi, splenomegali, osteopeni gibi diğer komplikasyonların gelişiminde anahtar role sahiptir(82). Subklinik inflamasyonu belirlemek için yeni belirteçler olarak MPV (mean platelet volume) ve NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) gündeme gelmiştir. Başaran ve arkadaşlarının 160 AAA hastası ve 74 Sağlıklı Kontrol grubunda yaptıkları retrospektif çalışmada; AAA hastalarında; atak sırasında NLR düzeyinin yüksek olduğunu, ataklar arasındaki dönemde ise NLR düzeyinin Sağlıklı Kontrol grubu ile benzer olduğunu bulmuşlardır. AAA hastalarında atak döneminde ve ataksız dönemde MPV düzeyini incelediklerinde anlamlı farklılık

saptamamışlar ancak AAA hastalarında Sağlıklı Kontrol grubuna göre MPV düzeyinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmalarının sonucu olarak NLR'nin subklinik inflamasyonu gösteremeyeceğini, MPV'nin ise AAA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olması nedeniyle subklinik inflamasyonu göstermede kullanılabileceğini önermişlerdir(82). Biz de çalışmamızda AAA hastaları ile Sağlıklı Kontrol grubu arasında NLR ve MPV düzeylerinde anlamlı farklılık saptamadık.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak bizim çalışmamız AAA hastalarında serum Prolidaz ve HIF-1 α düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran ilk çalışmadır. Serum prolidaz düzeyi AAA hastalarında ataksız dönemde dahi daha yüksek saptanmıştır. Bu durum ataksız dönemde dahi AAA hastalarında subklinik inflamasyonun devam edebileceğini göstermektedir. Serum prolidaz seviyesinin subklinik inflamasyon belirteci olarak kullanılabilmesi için daha çok hasta ile atak anında, ataksız dönemde ve sağlıklı kontrollerle karşılaştıran daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Aug;47(1):115–20.
2. Mehmet Tunca; Servet Akar; Fatos Onen; Huri Ozdogan; Ozgur Kasapcopur; Fatos Yalcinkaya; Ercan Tutar; Seza Ozen; Rezan Topaloglu; Engin Yilmaz; Mustafa Arici; Aysin Bakkaloglu; Nesrin Besbas; Tekin Akpolat; Ayhan Dinc; Eren. FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER HISTORY ıN THE WORLD AND TURKEY. *Turkiye Klin.* 2006;
3. Procopio V, Manti S, Bianco G, Conti G, Romeo A, Maimone F, et al. Genotype-phenotype correlation in FMF patients: A “non classic” recessive autosomal or “atypical” dominant autosomal inheritance? *Gene.* 2018 Jan;641:279–86.
4. Yang L, Li Y, Ding Y, Choi K-S, Kazim AL, Zhang Y. Prolidase directly binds and activates epidermal growth factor receptor and stimulates downstream signaling. *J Biol Chem.* 2013 Jan 25;288(4):2365–75.
5. Sezer U, Erciyas K, Üstün K, Pehlivan Y, Ziya Şenyurt S, Aksoy N, et al. Effect of Chronic Periodontitis on Oxidative Status in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol.* 2013 Jun;84(6):785–92.
6. Meng X, Grötsch B, Luo Y, Knaup KX, Wiesener MS, Chen X-X, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is a critical transcription factor for IL-10-producing B cells in autoimmune disease. *Nat Commun.* 2018;9(1):251.
7. Peng J, Shen S, Wang J, Jiang H, Wang Y. Hypoxia-inducible factor 1- α promotes colon cell proliferation and migration by upregulating AMPK-related protein kinase 5 under hypoxic conditions. *Oncol Lett.* 2018;
8. Wu J, Cui H, Zhu Z, Wang L, Li H, Wang D. Effect of HIF1 α on Foxp3 expression in CD4 + CD25 – T lymphocytes. *Microbiol Immunol.* 2014 Jul;58(7):409–15.

9. Tunca M1, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A EETFSG. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jan;84(1):1–11.
10. Grateau G, Hentgen V, Stojanovic KS, J eru I, Amselem S, Steichen O. How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Oct 9;9(10):624–9.
11. Ozen S, Demir S. Monogenic Periodic Fever Syndromes: Treatment Options for the Pediatric Patient. *Pediatr Drugs*. 2017 Aug 11;19(4):303–11.
12. Erden A, Batu ED, Seyhoğlu E, Sari A, S nmez HE, Armagan B, et al. Increased psoriasis frequency in patients with familial Mediterranean fever. *Ups J Med Sci*. 2018 Jan 2;123(1):57–61.
13. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta medica (Hradec Kr lov ) / Univ Carolina, Fac Medica Hradec Kr lov *. 2014;57(3):97–104.
14. Adwan MH. A brief history of familial Mediterranean fever. *Saudi Med J*. 2015;36(9).
15. Sarı O, Tanoğlu A, Aydoğan  , Askeri Tıp Fak ltesi G, Hekimliği Anabilim Dalı A, Gastroenteroloji Bilim Dalı H, et al. DERLEME. *Konuralp Tıp Derg*. 2013;5(2):75–80.
16. Yayinevi G, Hakkı T, Bilimleri  niversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp B lteni S, Yayinevi tarafından basılmıştır G. Molecular Diagnosis Experience in Familial Mediterranean Fever: The Most Frequent Mutations in the MEFV Gene. 2018;
17. Petrushkin H, Stanford M, Fortune F, Jawad AS. Clinical Review: Familial Mediterranean Fever—An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(4):422–30.
18. Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol*. 2014;1(1):21–33.

19. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*. 2009 Sep;146(5):467–78.
20. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017 Jul 19;18(8):832–42.
21. Wang. Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2014;5.
22. Erken E. Ailesel Akdeniz Ateşinin Patogenezi. 2017;10(1):8–12.
23. Erdem I, Saritas F, Karaali R, Ardic E, Emeksiz GK, Kara PS, et al. A rare cause of fever in an adult: a case of familial Mediterranean fever. *Int Med Case Rep J*. 2018 Mar;Volume 11:37–40.
24. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Jt Bone Spine*. 2009 May;76(3):227–33.
25. Gangemi S, Manti S, Procopio V, Casciaro M, Di Salvo E, Cutrupi M, et al. Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review. *Clin Genet*. 2018 Mar 9;
26. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: Integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med*. 2011 Mar;13(3):263–9.
27. Erdem I, Saritas F, Karaali R, Ardic E, Emeksiz GK, Kara SP, et al. A rare cause of fever in an adult: a case of familial Mediterranean fever. *Int Med Case Rep J*. 2018;11:37–40.
28. Ugan Y, Korkmaz H, Dogru A, Koca YS, Balkarlı A, Aylak F, et al. The significance of urinary beta-2 microglobulin level for differential diagnosis of familial Mediterranean fever and acute appendicitis. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul 13;35(7):1669–72.

29. Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):523–9.
30. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever—A review. *Genet Med*. 2011 Jun 23;13(6):487–98.
31. Mercan R, Turan A, Bitik B, Tufan A, Haznedaroglu S, Goker B. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: Report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2014 Feb 18;1–2.
32. Takahashi T, Fujisawa T, Kimura M, Ohnishi H, Seishima M. Familial Mediterranean fever variant with repeated atypical skin eruptions. *J Dermatol*. 2015 Sep;42(9):903–5.
33. Yilmaz R, Ozer S. A Rare Presentation of Familial Mediterranean fever; Acute Scrotum and Hydrocele Amyloidosis. *Iran J Pediatr*. 2010;20(3):367–9.
34. Sefer Üstebay, Döndü Ülker Üstebay YY. Familial Mediterranean Fever. 2015;89–93.
35. Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Agarwal V, Negi VS. Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int*. 2018 Jan 14;38(1):13–24.
36. Salah S, Rizk S, Lotfy HM, Houchi S El, Marzouk H, Farag Y. MEFV gene mutations in Egyptian children with Henoch-Schonlein purpura. 2014;
37. Peleg H, Ben-Chetrit E. Vasculitis in the autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jan;29(1):4–11.
38. Bustamante JG, Brito D. Amyloidosis. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2018.
39. Nilay Şengül Samancı, Cesur Samancı, Meryem Tahmaz, Abdülkadir Ergen KY. Renal Amyloidosis Secondary To Active Pulmonary Tuberculosis Presenting With Nephrotic Syndrome. 2014.
40. Ugurlu S, Hacioglu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdogan H. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Dec 30;12(1):105.

41. Sethi S, Theis JD. Pathology and diagnosis of renal non-AL amyloidosis. *J Nephrol*. 2017 Aug 21;
42. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, et al. Evaluation of Disease Severity in Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1):57–64.
43. Portincasa P, Scaccianoce G, Palasciano G. Familial mediterranean fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. *Eur J Clin Invest*. 2013 Dec;43(12):1314–27.
44. Erer B, Demirkaya E, Ozen S, Kallinich T. 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 Apr 28;36(4):483–7.
45. Altunoğlu A, Erten Ş, Canoz MB, Yuksel A, Ceylan GG, Balci S, et al. Phenotype 2 Familial Mediterranean Fever: Evaluation of 22 Case Series and Review of the Literature on Phenotype 2 FMF. *Ren Fail*. 2013 Mar 11;35(2):226–30.
46. Çobankara V, Balkarlı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AA, Veli Çobankara Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları DA. Ailesel Akdeniz Ateşi Familial Mediterranean Fever. 2011;
47. Álvarez-Errico D, Vento-Tormo R, Ballestar E. Genetic and epigenetic determinants in autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2017;8(Mar):1–8.
48. Ida H. Rinsho Byori. [Diagnosis and Clinical Examination of Autoinflammatory Syndrome]. - PubMed - NCBI. *Artic Japanese*. 2015;63(5):598–604.
49. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(7):1–10.
50. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology*. 2018 Jan 1;57(suppl_1):i4–11.

51. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol.* 2017 Mar 23;8:253.
52. Knieper A-M, Klotsche J, Lainka E, Berger T, Dressler F, Jansson AF, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology.* 2017 Sep 1;56(9):1597–606.
53. Gül A. Approach to the patients with inadequate response to colchicine in familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016 Apr;30(2):296–303.
54. Varan Ö, Kucuk H, Babaoglu H, Guven SC, Ozturk MA, Haznedaroglu S, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod Rheumatol.* 2018 Mar 26;1–9.
55. Elif Er Gülbezer Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi U, Hastalklar Klini Ç, Bölümü R. Biyolojik tedaviler. *RAED Derg.* 2017;
56. Aslan M, Duzenli U, Esen R, Soyoral YU. Serum prolidase enzyme activity in obese subjects and its relationship with oxidative stress markers. *Clin Chim Acta.* 2017 Oct;473:186–90.
57. Wilk P, Uehlein M, Kalms J, Dobbek H, Mueller U, Weiss MS. Substrate specificity and reaction mechanism of human prolidase. *FEBS J.* 2017 Sep;284(17):2870–85.
58. Besio R, Gioia R, Cossu F, Monzani E, Nicolis S, Cucca L, et al. Kinetic and Structural Evidences on Human Prolidase Pathological Mutants Suggest Strategies for Enzyme Functional Rescue. Taylor P, editor. *PLoS One.* 2013 Mar 13;8(3):e58792.
59. Guszczyn T, Surazyński A, Zareba I, Rysiak E, Popko J, Pałka J. Differential effect of platelet-rich plasma fractions on β 1-integrin signaling, collagen

- biosynthesis, and prolidase activity in human skin fibroblasts. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1849–57.
60. Yıldırım Y, Kaya A, Kar T, Muftuoglu T, Ayata A. Prolidase Enzyme Activity in Conjunctiva and Pterygium Tissues. *Med Sci Monit.* 2015 Oct 28;21:3275–8.
61. Bhattarai D, Xu X, Lee K. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) inhibitors from the last decade (2007 to 2016): A “structure-activity relationship” perspective. *Med Res Rev.* 2017 Dec 26;
62. Barben M, Schori C, Samardzija M, Grimm C. Targeting Hif1a rescues cone degeneration and prevents subretinal neovascularization in a model of chronic hypoxia. *Mol Neurodegener.* 2018;13(1):12.
63. Szoka L, Ewa Karna B, Kornelia Hlebowicz-Sarat B, Jacek Karaszewski B, Jerzy Palka BA. Exogenous proline stimulates type I collagen and HIF-1a expression and the process is attenuated by glutamine in human skin fibroblasts. *Mol Cell Biochem.* 2017;435(1–2):197–206.
64. Yu R, Li C, Sun L, Jian L, Ma Z, Zhao J, et al. Hypoxia induces production of citrullinated proteins in human fibroblast-like synoviocytes through regulating HIF1 α . *Scand J Immunol.* 2018 Apr;87(4):e12654.
65. Raykhel I, Moafi F, Myllymäki SM, Greciano PG, Matlin KS, Moyano J V., et al. BAMBI is a novel HIF1-dependent modulator of TGF β -mediated disruption of cell polarity in hypoxia. *J Cell Sci.* 2018 Apr 23;jcs.210906.
66. Sümeýra Çetinkaya A, Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Morfoloji Binası Tıbbi Biyoloji Bölümü N, Konya -Türkiye K, Hasan Demirel S, Çetinkaya S. Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1: Hücrenin Hipoksiye Fizyolojik ve Patolojik Cevabı Hypoxia-inducible factor-1: Physiological and Pathological Response to Hypoxia of Cell. 2014;
67. Hirai K, Furusho H, Hirota K, Sasaki H. Activation of hypoxia-inducible factor 1 attenuates periapical inflammation and bone loss. *Int J Oral Sci.* 2018;10(2):12.

68. Lee J-W, Lee J, Um SH, Moon E-Y. Synovial cell death is regulated by TNF- α -induced expression of B-cell activating factor through an ERK-dependent increase in hypoxia-inducible factor-1 α . *Cell Death Dis.* 2017;8.
69. Bruno A, Habib A, Hua S, Dias TH. Hypoxia-Inducible Factor (HIF) as a Target for Novel Therapies in Rheumatoid Arthritis. *Front Pharmacol Front Pharmacol.* 2016;7(7).
70. Şahin A, Karakuş S, Durmaz Y, Yıldız Ç, Aydın H, Cengiz AK, et al. Evaluation of Ovarian Reserve with Anti-Müllerian Hormone in Familial Mediterranean Fever. *Int J Rheumatol.* 2015;2015:1–5.
71. Are VN, Kumar A, Kumar S, Goyal VD, Ghosh B, Bhatnagar D, et al. Crystal structure and biochemical investigations reveal novel mode of substrate selectivity and illuminate substrate inhibition and allostericity in a subfamily of Xaa-Pro dipeptidases. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics.* 2017 Feb;1865(2):153–64.
72. Bozkurt M, Yüksel H, Em S, Oktayoglu P, Yildiz M, Akdeniz D, et al. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with Behçet's disease. *Redox Rep.* 2014 Mar 12;19(2):59–64.
73. Uçar D, Em S, Bozkurt M, Oktayoglu P, Yüksel HK, Çağlayan M, et al. Serum Prolidase Activity in Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2013 Jan 4;6:CMAMD.S12602.
74. Baspınar S, Kırnap M, Baspınar O, Dizdar OS, Kocer D. Serum prolidase level in ankylosing spondylitis: low serum levels as a new potential gold standard biomarker for disease activity. *Rheumatol Int.* 2016;36(11):1609–16.
75. Celik A, Birer MN, Kilinc M. Serum prolidase activity in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2017 Aug 22;36(8):1827–32.
76. Savas E, Aksoy N, Pehlivan Y, Sayiner ZA, Öztürk ZA, Tabur S, et al. Evaluation of oxidant and antioxidant status and relation with prolidase in systemic sclerosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2014 Jun 14;126(11–12):341–6.

77. Gumus S, Yaman H, Ozcan O, Deniz O, Karaman B, Cakir E, et al. Serum prolidase activity in patients with pulmonary tuberculosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(6):467–72.
78. Yang Z-C, Liu Y. Hypoxia-Inducible Factor-1 α and Autoimmune Lupus, Arthritis. *Inflammation.* 2016 Mar 31;
79. Burki NK, Tetenta SU. Inflammatory response to acute hypoxia in humans. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014 Apr;27(2):208–11.
80. Celkan T, Çelik M, Kasapçopur Ö, Özkan A, Apak H, Ocak S, et al. THE ANEMIA OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER DISEASE. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005 Jan 9;22(8):657–65.
81. Cakmak E, Ece A, Kelekci S, Yolbas I, Gunes A, Sen V. Ailesel Akdeniz ateşli çocuklarda atak sırasındaki ve ataksız dönemdeki akut faz yanıtlarının karşılaştırılması. *J Clin Exp Investig.* 2013;4(2):213–8.
82. Basaran O, Uncu N, Celikel BA, Aydın F, Cakar N. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial Mediterranean fever patients. *J Res Med Sci.* 2017;22(1):35.

EKLER

EK:1 Etik Kurul Kararı



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum Prolidaz ve HIF- 1 Alfa Düzeylerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ali Şahin			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Romatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz
İmza:



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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum Prolidaz ve HIF- 1 Alfa Düzeylerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017-07/28	Tarih: 11.07.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Sarper Yılmaz

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sarper Yılmaz	Plastik Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık	Biyofizik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya Özdemir Doğan	Protetik Diş Tedavisi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar	Biyostatistik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Altun	Tıbbi Farmakoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mahmut Ekici	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hatice Acar Çınar	Din Psikolojisi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Levent Sağlam	Aile Hekimi	Sivas Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	


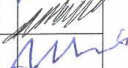

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz
İmza:

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



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum Prolidaz ve HIF- 1 Alfa Düzeylerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

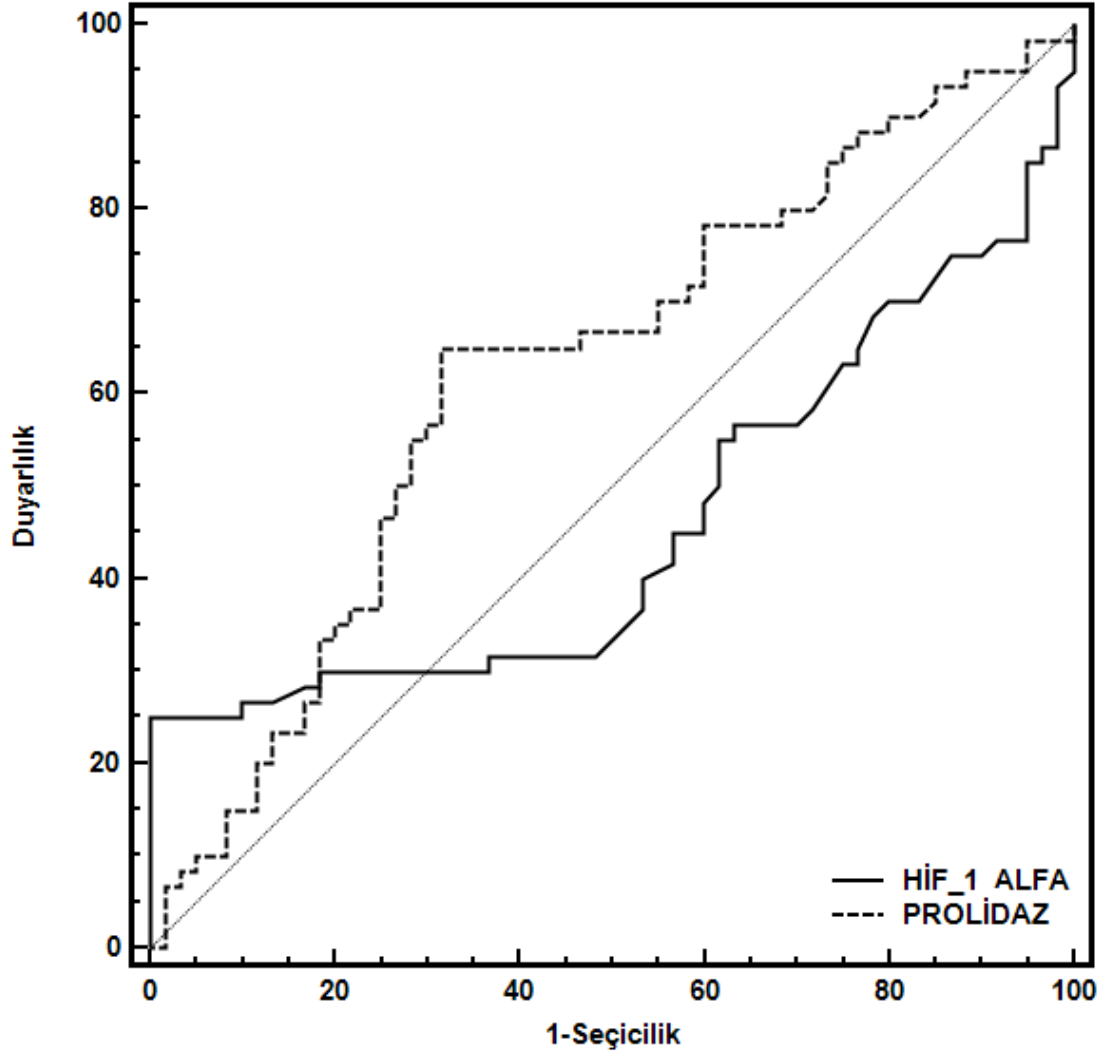
Uzm. Dr. Mustafa Tosun	Dermatoloji	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Mehmet Sevim	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğret. Mehmet Şahin	Türk Dili Edebiyat Öğretmeni	Sivas Kongre Anadolu Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz
İmza:



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

Ek-2: HİF-1 α ve Prolidaz ROC Curve Analiz Eğrisi

ÖZGEÇMİŞ

21 Ağustos 1988 yılında Çay'da dünyaya geldi. İlköğretim ve Ortaöğretimi Akşehir'de tamamladı. 2006 yılında Akşehir Anadolu Öğretmen Lisesi'nden 2. Olarak mezun oldu. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2007 yılında tıp eğitimine başladı. 2013 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Kasım 2014'te Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladı. Halen İç Hastalıkları asistanı olarak görevine devam etmektedir.

