



**T.C**

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA D VİTAMİNİ  
DÜZEYİNİN KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

**Dr. Ahmet DEMİRTAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2015**



**T.C**

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA D VİTAMİNİ  
DÜZEYİNİN KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

**Dr. Ahmet DEMİRTAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN**

**TOKAT**

**2015**

# TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen, kendisi ile çalışmaktan onur duyduğum ve tez hazırlığım süresince yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN'e başta olmak üzere, İç Hastalıkları AD Başkanımız Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Abdulkerim YILMAZ'a, Doç. Dr. Banu ÖZTÜRK'e, Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT'a, Doç. Dr. Şafak ŞAHİN'e, Yrd. Doç. Dr. Süheyla UZUN KAYA'ya, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Kevser DEMİR'e, Yrd. Doç. Dr. Musatafa Salih AKIN'a, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Özgür YENİOVA'ya, Yrd. Doç. Dr. Halime ÖZÇAM'a, Yrd. Doç. Dr. Özge GÜMÜŞAY'a, Yrd. Doç. Dr. Samed RAHATLI'ya, Biyoistatistik AD'den Öğr. Görevlisi Yunus Emre KUYUCU'ya, Biyokimya AD'den Yrd. Doç. Dr. İlknur BÜTÜN'e çok teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Göğüs Hastalıkları AD, Kardiyoloji AD ve Enfeksiyon Hastalıkları AD'da sayın hocalarım Doç. Dr. Handan İNÖNÜ'ye, Doç. Dr. Ataç ÇELİK'e, Doç. Dr. H. Şener BARUT'a teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları Kliniği'nde birlikte çalışmaktan ve yorulmaktan çok keyif aldığım değerli dostum Dr. İbrahim TAŞTAN başta olmak üzere, asistan arkadaşlarım Dr. Tuğba ARSLAN'a, Dr. Enis Erdem YILMAZ'a, Dr. Umut BİNGÖL'e, Dr. Doğukan GÜMÜŞSOY'a, Dr. Alparslan KÖHLE'ye, Dr. Hasan DİLAVEROĞLU'na, Dr. Rabia PİŞKİN'e, Dr. Müsemma YÜCE'ye, Dr. Yavuz KATIRCILAR'a, Dr. Ayşenur HOŞ'a, Dr. Asiye ASLAN'a ve Dr. Ayhan AÇLAN'a sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan ve hiçbir fedakârlığı esirmeyen canım annem, babam ve kardeşlerime, beni her zaman destekleyen eşimin ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu süreçte hiçbir zaman yanımdan ayrılmayan, desteğiyle daima yanı başımda olduğunu bildiğim canım eşim Seda DEMİRTAŞ'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ahmet DEMİRTAŞ

# ÖZET

## AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

**Giriş ve Amaç:** Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), MEFV genindeki mutasyonlarla ilişkili ve otozomal resesif kalıtım gösteren, tekrarlayan periyodik ateş atakları ve süregelen subklinik inflamasyonla karakterize olan otoinflamatuvar bir hastalıktır. Literatürde kronik inflamasyonla vitamin D eksikliğinin birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Biz de buradan hareketle AAA hastalarında vitamin D düzeyinin hastalık seyri, komplikasyonlar, klinik sonuçlar ve MEFV mutasyonları ile olası ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz polikliniğinde Tell-Hashomer kriterleri ile tanı alan, AAA tanılı 70 hasta ve kontrol grubu olarak da ailesinde AAA öyküsü bulunmayan 50 sağlıklı katılımcı alındı. Tüm hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, AAA eşlik eden komplikasyonları (amiloidoz, artrit, miyalji, erizipel vs.) ve MEFV mutasyonları kaydedildi. Hastaların ataksız dönemdeki akut faz reaktanları (WBC, CRP, ESH, fibrinojen), PTH, Ca ve P gibi laboratuvar değerleri kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarında 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi ölçüldü. Proteinüri ve albüminüri tayini için UACR, UPCR veya 24 saatlik idrarda protein ve mikroalbumin hesabı yöntemi kullanıldı. Vitamin D eksikliği ve yetersizliği olan hastalara oral vitamin D<sub>3</sub> tedavisi uygulandı. Vitamin D düzeyinin AAA hastalık klinik seyrine etkisini saptamak için Pras hastalık ağırlık skorlaması kullanıldı.

**Bulgular:** AAA hastalarında serum vitamin D düzeyi kontrol gurubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,001$ ). Çalışmamızda ateş, artrit, eklem ağrısı, miyalji, plörit ve erizipel benzeri eritem gibi klinik bulguları olan hastaların vitamin D düzeyi bu klinik özelliklere sahip olmayanlara göre daha düşük saptandı. Bu klinik özelliklerle vitamin D düzeyi arasında yapılan karşılaştırmada grup içi anlamlı bir ilişki saptanmadı. Diğer yandan, plörit yakınması tarifleyen olguların ortalama D vitamini düzeyi, bu yakınmaya sahip olmayanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,018$ ). Hem vitamin D eksikliği hem de vitamin D yetersizliği olan hastaların Pras skorlaması vitamin D replasman tedavisi sonrası anlamlı bir şekilde düşük ölçüldü ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** AAA hastalarında vitamin D eksikliği veya yetersizliği kronik inflamasyon ile ilişkili olabileceğini ve bu nedenle vitamin D replasmanı yapılmasının hastaların klinik seyirlerinde iyileşme sağlayacağını düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Ailevi Akdeniz ateşi, vitamin D, Pras skorlaması.

# ABSTRACT

## THE RELATION OF VITAMIN D AND CLINICAL FINDINGS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

**Introduction and Purpose:** Familial Mediterranean Fever (FMF) is an auto-inflammatory disease that has an autosomal recessive inheritance related to the mutations in the MEFV gene. The clinical picture is repeating periodical attacks of fever and serosal inflammation. Subclinical inflammation may also continue during attack free intervals. Some clinical trials showed vitamin D deficiency which might be a surrogate to chronic inflammation in FMF. From this point of view, we intended to investigate vitamin D deficiency and its relations with the complications, clinical picture and MEFV mutations in FMF patients.

**Material and Method:** Seventy FMF patients diagnosed by the Tell-Hashomer criteria and 50 healthy participants with no history of FMF in their families are included to the study. Demographic features, illness durations, disease complications (amyloidosis, arthritis, myalgia, erysipelas, etc.) acute phase reactants such as (WBC, CRP, ESH, fibrinogen) during attack free period and MEFV mutations were recorded. FMF patients were also tested for proteinuria and microalbuminuria. The serum level of 25(OH) D<sub>3</sub> was measured on the patient and control groups. Patients with deficiency and insufficiency were treated with vitamin D for eight weeks. Pras disease weight scoring was used before and after vitamin D treatment to detect the possible effect of vitamin D to the clinical course of FMF.

**Results:** The level of serum vitamin D was significantly lower in patients than the control group ( $p < 0.001$ ). The vitamin D level of the patients who had fever, arthritis, arthralgia, myalgia and erysipelas-like erythema clinical features were lower than those who did not have these clinical features but the relation did not reach statistical significance. On the other hand, the average vitamin D level of those who had pleuritic complaints was detected significantly lower than those who did not ( $p = 0.018$ ). The Pras scoring of both the patients with vitamin D deficiency and vitamin D insufficiency were better after vitamin D replacement ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Almost all FMF patients have vitamin D deficiency or insufficiency which might be related to the chronic inflammation. According to our findings we may suggest that vitamin D replacement might be helpful to improve the clinical course of FMF.

**Key words:** Familial Mediterranean Fever, vitamin D, Pras scoring

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa no:
TEŞEKKÜR	İİİ
ÖZET	İV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİN	İX
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	2
Tanım	2
Tarihçe	2
Epidemiyoloji	2
Genetik	3
Patogenezi	3
Klinik Bulgular	6
Laboratuar Bulgular	11
Tanı	11
Genetik Tanı	12
Hastalık Ağırlık Skorlaması	12
Tedavi	13
2.2. D Vitamini	15
D Vitamini Kaynakları	15
D Vitamini Metabolizması ve Fizyolojisi	16
D Vitamini Fonksiyonları	17

D Vitamini Düzeylerinin Tayini	18
İnsanlarda D Vitamini İhtiyacı	19
D Vitaminlerinin İmmünolojik Etkileri	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	44
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	50



## KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
MEFV	: Mediterranean Fever
FMF	: Familial Mediterranean Fever
VDR	: Vitamin D reseptörü
ASH	: Antijen sunan hücre
ASC	: Apoptosis-associated speck like protein with a CARD
CARD	: Caspase recruitment domain
PyD	: Pyrin domain
IL	: İnterlökin
NF- $\kappa$ B	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekrozis Faktör- alfa
AA	: Amyloid associate chain
SAA	: Serum amyloid- associated protein
MHC-I	: Major histokompatibilite kompleks sınıf I ile ilişkili gen
C5a	: Aktive kompleman 5
PTH	: Parathormon
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
EMG	: Elektromyelografide
hCAP	: İnsan katelisinin antimikrobiyal peptid-18
AMP	: Antimikrobiyal peptid
TLR	: Toll-like reseptör
LPS	: Lipopolisakkarit
UVB	: Ultraviyole –B
25(OH)D <sub>3</sub>	: 25 hidroksi vitamin D <sub>3</sub>
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	: 1,25 dihidroksi vitamin D



# TABLolar DİZİNİ

	Sayfa no:
Tablo 1. Hastalık Ağırlık Skorlaması	21
Tablo 2. 25(OH) D <sub>3</sub> vitamin D durumunun tanımlanması	27
Tablo 3. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri	37
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının serum 25(OH) D <sub>3</sub> düzeyi dağılımı	37
Tablo 5. Hasta grubunda MEFV geni mutasyonlarının dağılımı	39
Tablo 6. Hasta grubunun laboratuvar verileri	40
Tablo 7. Hasta grubunda iki farklı değişkenin dağılımı ve korelasyon analizi	41
Tablo 8. Gruplara göre vitamin D düzeyleri dağılımı	41
Tablo 9. Gruplara göre vitamin D düzeyleri dağılımı	42
Tablo 10. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası 25(OH) D <sub>3</sub> düzeyi dağılımı	42
Tablo 11. Grupların cinsiyete göre vitamin D düzeyi dağılımı	43
Tablo 12. Hastaların vitamin D düzeyi ve hastalık süresi dağılımı	44
Tablo 13. Hastaların klinik özellikleri ve vitamin D düzeyi dağılımı	45
Tablo 14. Hasta grubunda vitamin D durumuna göre Pras <sub>1</sub> ve Pras <sub>2</sub> düzeyi dağılımı	46
Tablo 15. Hasta grubunda Pras düzeyleri ortalaması dağılımı	46

# ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 1. Pürin proteininde alt birimlerin şematik gösterimi	12
Şekil 2. Pürin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi	13
Şekil 3. 25(OH) D <sub>3</sub> 'ün 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 'e dönüşümü ve etki mekanizması	24
Şekil 4. Vitamin D eksikliği nedenleri ve potansiyel sonuçları	28
Şekil 5. D vitamininin immün sistem üzerine etkileri	30
Şekil 6. Grupların demografik özellikleri	35
Şekil 7. Grupların yaş dağılımı	36
Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarının serum 25(OH) D <sub>3</sub> düzeyi dağılımı	38
Şekil 9. Grupların cinsiyete göre serum 25(OH) D <sub>3</sub> düzeyleri dağılımı	43
Şekil 10. Pr <sub>1</sub> ve Pr <sub>2</sub> değişimi	46

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan, kendini sınırlayan, poliserozit ve ateş atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır [1]. AAA'dan sorumlu gen 16p13.3 kromozomunda yer alıp MEFV (Mediterranean Fever) geni olarak adlandırılmıştır. Bu gen pyrin/marenostrin adlı proteini kodlar [2, 3]. Pyrin; lökosit spesifik inflamasyonu kontrol eden ve aktivitesi pro ve anti-inflamatuvar sitokinler tarafından kontrol edilen bir proteindir [4].

İmmün sistem hücrelerinde VDR'nin (Vitamin D Reseptörü) keşfi ve aktive dendritik hücrelerde vitamin D üretiminin gösterilmesi ile D vitamininin immün regülatuar rol oynadığı ileri sürülmüştür [5]. VDR mononükleer hücreler, dendritik hücreler, ASH'lar (antijen sunan hücreler) ve aktive T-B lenfositlerden izole edilmiştir [5]. İmmün sistem hücrelerinin  $1\alpha$  hidroksilaz sentezleyebildiği de gösterilmiştir [5]. Vitamin D T hücre yanıtını  $Th_1$ 'i inhibe ederek  $Th_2$  yönüne kaydırır [6].  $Th_1$  sitokinleri azalırken antiinflamatuvar  $Th_2$  sitokinlerinin artması otoimmün hastalıklarda vitamin D'nin immünsüpresif etkilerinin hastalık aktivitelerini etkileyebileceğini düşündürmektedir [6].

AAA olgularında vitamin D eksikliğinin, sağlıklı kontrollerden daha fazla olabildiğine işaret eden araştırmalar mevcuttur [7, 8]. Atak dönemlerinde çok yüksek inflamatuvar aktiviteye sahip oldukları bilinen AAA olgularının, ataksız dönemde dahi süregelen subklinik inflamasyonlarının olabildiği ve bu durumun da vitamin D eksikliği ile birlikte olabileceği düşünülmüştür [7]. Bununla birlikte, vitamin D düşüklüğünün AAA klinik gidişi ile ilişkili olabileceğine dair çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada AAA olgularında vitamin D düzeyinin hastalık seyri, komplikasyonlar, klinik sonuçlar ve MEFV mutasyonları ile olası ilişkisini araştırmayı amaçladık.

# 1. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

### 2.1.1. Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) veya Familial Mediterranean Fever (FMF): Tekrarlayan ataklarla seyreden, genellikle ateşin ve ağrının eşlik ettiği periton, plevra ya da sinoviyal inflamasyon ve/veya cilt bulguları ile karakterize otozomal resesif geçişli otoinflatuar bir hastalıktır [1]. AAA'ya yol açan bilinen bir patojen, otoantikör veya antijene özgü T hücre olmadığı için otoinflatuar hastalık olarak tanımlanmaktadır [9].

### 2.1.2. Tarihçesi

Literatürde ilk olarak 1908 yılında karın ağrısı ve tekrarlayan ateş şikâyeti olan 16 yaşında bir çocuk hastada 'Unusual Paroxymal Syndrome' tanımlamasıyla Janeway ve Rosenthal tarafından bildirilmiştir. İlk olgudan sonra 1945 yılında Amerikalı araştırmacı Siegal, 'Benign Paroksizmal Peritonitis' adıyla tekrarlayan ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden klinik bir tablo tanımlamıştır. Reiman 1948 yılında 'Periyodik Hastalık' tanımlamasını kullanmıştır. Heller ve Sohar, 1958 yılında ilk kez '**Ailevi Akdeniz Ateşi**' tanımını kullanmış olup, 1961 yılında da hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir. Türkiye'de ilk AAA hastası ise 1946 yılında Abrevaya Marmaralı 'Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu' adı ile tanımlamıştır.

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi Doğu Akdeniz kökenli milletlerde özellikle Kuzey Afrika'lı Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar'da sık görülen bir hastalıktır [2]. Yirminci yüzyılda kıtalar arası göçlere bağlı olarak tüm dünyada yaygın görülebilen bir hastalık haline gelmiş ve Japonya, İtalya, Fransa, Almanya, Avustralya, Polonya ve Brezilya'dan da AAA olguları bildirilmiştir [10, 11]. Hastalığın en şiddetli seyrettiği ve en önemli komplikasyonu olan amiloidozun en sık görüldüğü grup Sefardik Yahudilerdir [12]. AAA için taşıyıcılık; Arap, Türk ve Yahudilerde 1/5, Ermenilerde ise 1/7 olarak bildirilmektedir [10]. Türklerde

hastalığın görülme sıklığı 1/1073 olarak bildirilirken hastalıktan etkilenenlerin çoğunluğunu kökleri Ankara, Kayseri, Tokat, Sivas gibi İç Anadolu; Sinop, Kastamonu gibi Batı Karadeniz; Gümüşhane, Bayburt, Giresun gibi Doğu Karadeniz; Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu'ya dayanan bireyler oluşturmaktadır [13, 14]. Hastaların çoğunda ilk semptomlar çocukluk veya adölesan dönemde ortaya çıkar. Hastaların %90'ında ilk atak 20 yaşından önce başlamaktadır. Olguların % 30-50'sinde aile öyküsü vardır [15].

#### **2.1.4. Genetik**

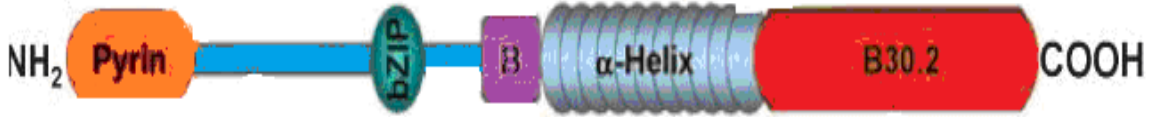
Ailevi Akdeniz Ateşi sorumlu MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) tanımlanmıştır [2]. MEFV geni 10 ekson ve 9 intron içeren, 781 aminoasitten oluşan pyrin/marenostrin isimli proteini kodlar [3].

AAA ile ilişkili günümüzde 197 mutasyon ve polimorfizm tanımlanmıştır [16]. Bu mutasyonlar daha çok genin 10, 5, 3 ve 2. eksonlarında saptanmıştır. Mutasyonların çoğunluğu yanlış anlamlı (missens) mutasyon olmak üzere, bir anlamsız (nonsense), üç delesyon ve iki insersiyon mutasyonları da gösterilmiştir [10]. Bunlardan 680. kodonda M680I (G/A), M680I (G/C), M680L olmak üzere üç adet mutasyon saptanmış, 694. kodonda ise dört adet (M694V, M694I, M694del, M694L) mutasyon bulunmuştur. Bunlardan 10. ekzonda bulunan dört (M680I, M694V, M694I, V726A) ve 2. ekzonda bulunan bir (E148Q) mutasyon olmak üzere toplam beş mutasyon hastalığın sık görüldüğü toplumlardaki mutasyonların %85'ini kapsamaktadır [17]. Mutasyonlar toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir. Türk hastalarda yapılan bir çalışmaya göre M694V sıklığı %51,4, M680I %14,4, V726A %8,6 saptanmıştır [14].

#### **2.1.5. Patogenez**

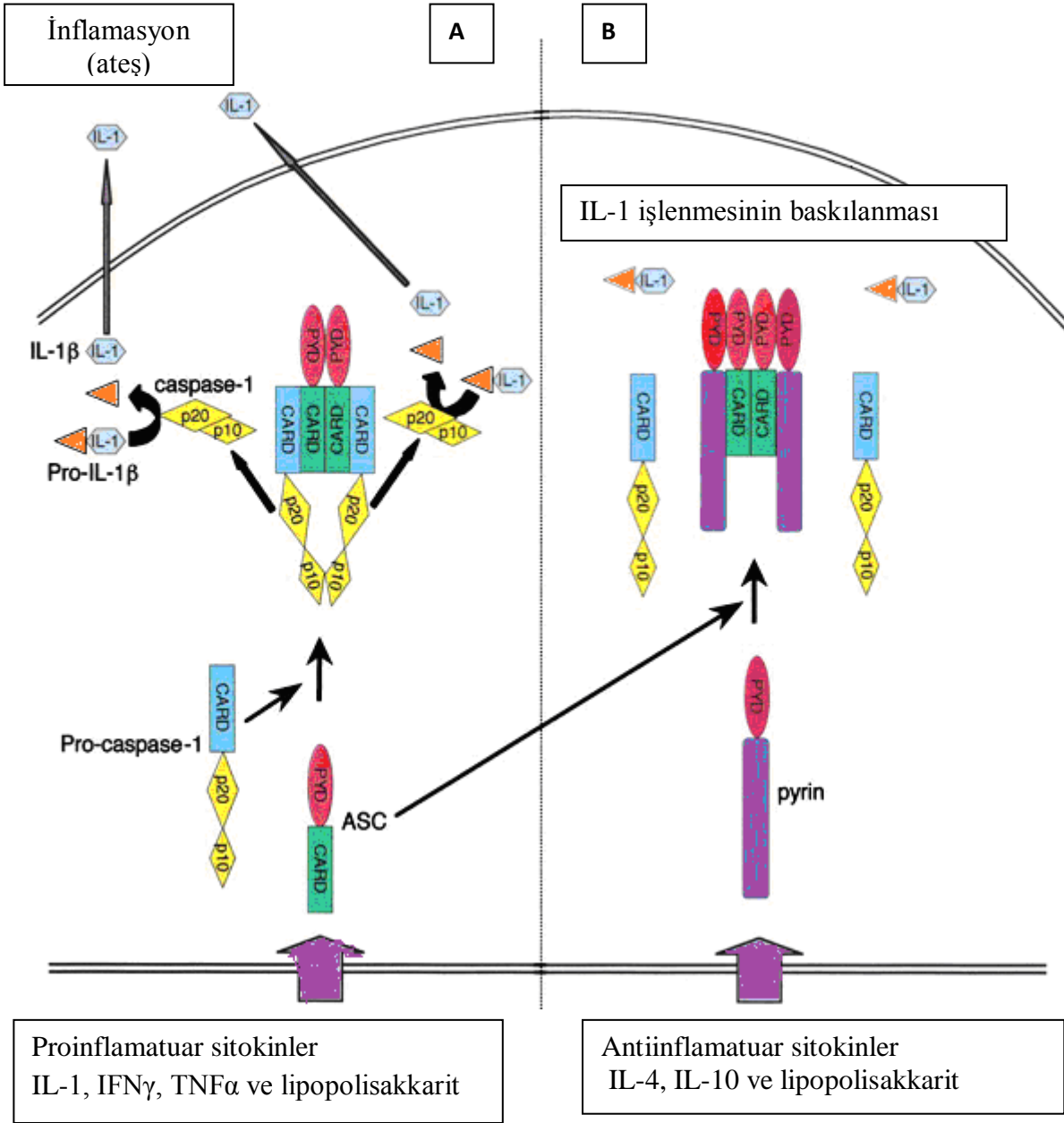
Sorumlu genin saptanmasına karşın, AAA etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Patogenezde ileri sürülen en önemli hipotez, pyrin/marenostrin'in nötrofil aracılı inflamasyonu baskılamasında aksama olmasıdır. MEFV geninde mutasyon oluştuğunda ortaya çıkan fonksiyonel değişiklikler, inflamasyonun kontrolünü aksatabilmektedir. Bu durumda, çeşitli nedenlerle uyarılan inflamatuvar reaksiyonlar durdurulamamakta ve ateş ile birlikte, periton, plevra, eklemler ve deri gibi belirli bölgelere sınırlı inflamasyon ataklarıyla karakterize klinik tablo ortaya çıkmaktadır [1, 2].

Pyrin/marenostrin geni (MEFV geni) 10 kb uzunluğunda olup, 10 eksondan oluşmuştur ve 781 aminoasitli pirin proteinini kodlamaktadır [3]. Pyrin proteini 4 farklı domain içerir. N-terminal ucunda yaklaşık 92 aminoasitlik PyD/pyrin domaini, C-terminal ucunda B30.2 domaini ve bu iki domain arasında sıkışmış B-box ve CC (coiled-coil) segmentleri bulunmaktadır (Şekil 1) [3].



Şekil 1. Pyrin proteininde alt birimlerin şematik gösterimi [3].

Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilgili mutasyonların çoğu karboksi ucunda bulunan ve 10. ekzon tarafından kodlanan B30.2 bölümünü etkilemektedir. Bu bölümdeki Apoptosis-associated speck like protein with a CARD (ASC); pyrin domain (PyD) ve Caspase recruitment domain (CARD)'leri içeren 195 aminoasitten oluşan bir proteindir. ASC, pyrin domaini sayesinde diğer PyD içeren proteinlerle protein-protein etkileşimine girmektedir [18]. ASC; apoptosiz, IL-1 $\beta$ 'nin işleme ve salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1'in oluşturulması ve inflamatuvar cevabın başlaması ve yayılmasında görevli olan NF- $\kappa$ B aktivasyonunda rol almaktadır [19]. Aktif Kaspaz-1, pro IL-1 $\beta$ 'yi IL-1 $\beta$ 'ya çevirmekte ve salgılanan IL-1 $\beta$  kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır. Aktive Pyrin proteininin ASC'ye bağlanıp ASC-prokaspaz-1 birleşmesini engelleyerek, IL-1 aktivasyonunu önlediği düşünülmektedir. Mutant pyrin ise ASC'ye bağlanamayacağından inflamasyonu engelleyememektedir (Şekil 2) [4].



**Şekil 2.** Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi [4].

**A:** Lipopolisakkarit ve proinflamatuar sitokinler ASC'yi tetikleyerek, prokaspaz-1 aktivasyonu ve CARD interaksiyonları oluşumuna sebep olmaktadır ve inflamasyon başlatılmaktadır.

**B:** Lipopolisakkarit ve antiinflammatuar sitokinlerin pyrini tetiklemesi ile pyrin ASC'ye bağlanmakta ve ASC'nin diğer bağlantılarını bloke etmektedir. Böylece IL-1 işlenmesi baskılanmaktadır.

C5a önemli bir inflamatuvar mediyatör olup, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik etkiye sahiptir. C5a inhibitör protein ise hem C5a'yı hem de güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8'i inhibe eder. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının eklem ve periton sıvısında C5a inhibitör proteinin yetersiz olduğu ve bu nedenle inflamasyonun ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür [20]. Sağlıklı bireylerde mutant olmayan MEFV geninden sentezlenen pyrin molekülü C5a inhibitör düzeylerini yüksek tutarak bazı inflamatuvar yanıtları baskılamaktadır. Mutant MEFV gen ürünü olan pyrin ise herhangi bir sebeple inflamasyon tetiklendiğinde C5a inhibitör aktivitesinin ve seviyesinin yüksek kalmasını sağlayamamaya atak gelişmesine neden olmaktadır [21].

### **2.1.6. Klinik Bulgular**

Hastalık ağrılı ataklarla karakterize olup yüksek ateşe yol açabilmektedir. Periton, plevra ya da sinoviyum seröz membranlarında oluşan inflamasyona bağlı şiddetli karın, göğüs ağrılarında alt ekstremitenin geniş eklemlerinden birinin tutulumu eşlik edebilir. Hastalar genellikle atakları başlatan bir etken tarif etmezler. Ancak AAA ataklarının bazı hastalarda menstruasyon, duygusal stres veya ağır fiziksel aktivite dönemlerine rastladığı görülür [22].

Genellikle ataklar kısa süreli olup 1-3 gün sürer ve tedavi edilmeden kendiliğinden iyileşirken atağa eşlik edebilen artrit veya artralji daha uzun sürebilmektedir. Ortaya çıkan ateşin yüksekliği ya da tutulan inflamasyon bölgesi bir ataktan diğerine farklılık gösterebilir. Atakların seyri hastalar arasında farklılık gösterebilir. Ataklar arasında hasta genellikle kendini iyi hisseder ve bir sonraki atağa kadar normal günlük işlevlerini yerine getirebilir [23].

Ailesel Akdeniz ateşinin iki farklı fenotipi vardır. Sıklıkla çocukluk veya adolesan çağda başlayan peritonit, sinovit veya plöritin kısa süreli febril epizotları, fenotip I; kendini başlıca nefropati ile gösteren AA amiloidoz tablosu ise fenotip II olarak bilinir [20].

#### **2.1.6.1. Ateş**

AAA ataklarının yaklaşık %96'sına ateş eşlik etmektedir. Hastalığın en tipik bulgularından biridir. Vücut ısısı çoğunlukla 38-40°C arasında olup 12-72 saat içinde kendiliğinden düşmektedir. Ateş hemen daima vardır; ancak ateşsiz atak tanımlayan az sayıda



hastada da olabilmektedir. Bu olgularda ateş olgu tarafından fark edilmeyecek kadar az yükselebilir. Diğer yandan ateş hastalığın ilk ve tek bulgusu olabilir. Zamanla diğer bulgular hastalığa katılabilir [15, 20].

### **2.1.6.2. Karın Ağrısı**

Ateşten sonra en sık rastlanan ikinci belirtidir. Hastaların %95'inde vardır ve hastaların yarısında ilk bulgu olabilir [24]. Bulantı ve kusma eşlik edebilir. Erişkinlerde konstipasyona, çocuklarda ise ishale daha sık rastlanır. Ağrı genellikle bir kadrandan başlayıp tüm batına yayılır. Fizik muayenede batın şiş görünümde, rijit, hassas ve barsak sesleri azalmış olabilir. Direkt grafide hava sıvı seviyesi görülebilir. AAA de karın ağrısı klinik bulguları akut batına benzemesinden dolayı, apandektomi ve laparotomi yapılmasına dahi yol açabilir [20].

### **2.1.6.3. Göğüs Ağrısı**

Plevral ataklar Yahudi ve Arap hastaların %40'ında, Türk hastaların %30'unda, Ermeni hastaların %50'sinde görülmektedir. Plörezi genellikle tek taraflıdır. Nefes alma ağrılıdır. Muayenede tutulan tarafta solunum seslerinde azalma, plevral frotman duyulabilir. Akciğer grafisinde kostofrenik açıda az miktarda geçici efüzyon veya ateletazi gözlenebilir. Plörezi bir hafta kadar sürebilir ve sekel bırakmadan iyileşir [24]. Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardial efüzyona dair kanıtlar veya göğüs radyogramında kalp bölgesinde geçici genişleme görülebilir [25].

### **2.1.6.4. Eklem Bulguları**

Eklem ağrısı sık görülen bulgulardan birisidir. Sefardik Yahudileri'nin %75'inde, diğer Irak Yahudileri, Ermeni, Arap ve Türk olgularının %50'sinde görülür [20]. Sadece artralji olguların %50'sinden azında olmaktadır. Tipik olarak, gezici olmayan, eklemde hasar yapmayan, eklemleri asimetrik olarak tutan, mono veya oligoartiküler artrit tarzındadır. Genellikle büyük eklemler tutulur. En sık tutulan eklem, alt ekstremitte eklemleridir. Genellikle ani gelişip, 39-40°C'yi bulan ateşle birlikte eklemde kızarıklık, şişlik, ısı artışı oluşturur. Çoğunlukla atak bir hafta içinde gerilerken yaklaşık %5 hastada, özellikle diz veya kalça eklemde, uzamış artrit atakları olabilir. Hastaların çoğunda artrit tamamen

iyileşmesine rağmen bazı kronik artritli hastalarda sekel gelişebilir [26]. Bazı AAA olgularında seronegatif spondiloartropi / sakroileit görülebilir. Bu tür hastaların ankilozan spondilitten ayrımı zor olabilir.

### **2.1.6.5. Miyalji**

Miyalji, AAA'nın sık görülen bulgularındandır ve hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar. Ağrı sıklıkla ciddi olmayıp fizik egzersiz ve uzun süre ayakta kalma sonrası ortaya çıkar, birkaç saatten bir güne kadar uzayabilir. İstirahat veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla düzelir [12].

Uzamış febril miyalji sendromu 1994 yılında AAA'lı 12 hastada tanımlanmıştır. Bu tabloda ciddi kuvvet kaybına neden olan kas ağrısı ve buna eşlik eden uzun süreli, hafiften 38,5°C çıkabilen ateş ve karın ağrısı bulunur. Tetkiklerinde yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, lökositoz ve hiperglobulinemi eşlik eder. Purpura ve diyare de görülebilir. Bu klinik tablo 6-8 haftaya kadar uzayabilir. Elektromyelografide (EMG) ve kas biyopsisinde anormal bir bulguya rastlanmaz. Genellikle hastaların ataklar arası dönemlerinde özellikle baldır kaslarında şiddetli kas ağrısı ile ortaya çıkar. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi edilemez. Kolşisine de yanıtız olup 1mg/kg dozunda verilen prednizona hızlı yanıt verir. Bu grup hastaların hemen hepsini çocuk hastalar oluşturur [13, 27].

AAA olgularının hemen tamamı düzenli olarak kolşisin kullanmaktadır. Kolşisinin neden olduğu miyopati ve miyalji nadir bir durumdur ve özellikle azotemisi olan veya siklosporin kullanan hastalarda görülür. Kas enzimleri yükselir, EMG de anormallikler vardır. Biyopside otofajik vakuoller ve lizozomların agregasyonu gözlenir [28].

### **2.1.6.6. Cilt Bulguları**

Hastaların %3–46'sında, genellikle diz ve ayak bileği arasındaki deri bölgesine lokalize, bazen de ayak sırtı üzerinde erizipel benzeri bir kızarıklık olur ve AAA için oldukça tipiktir [14]. AAA'da %20,9 erizipel benzeri cilt lezyonu tanımlanmıştır [14]. Sıcak, duyarlı, deriden kabarık ve keskin sınırlı bir lezyon olup genellikle 24–48 saat sürer. Erizipel benzeri eritemin ayak bileğinde aritri olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır. Bunun dışında ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum da AAA'da görülebilen

mukokütanöz lezyonlardır [29]. Ayrıca yüz, gövde ve ekstremitelerde multipl eritemler görülebilir.

Cilt bulgularının sıklığı açısından önceden zannedilenin aksine M694V homozigotluğunun erizipel benzeri eritem dışındaki diğer cilt bulguları ile ilişkisi olmadığı ortaya konulmuştur [29].

### **2.1.6.7. Vaskülit**

AAA vakalarında en sık görülen vaskülit Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) olup % 5-7 oranında, Poliarteritis Nodosa (PAN) ise %1 civarında görülmektedir [12]. Hastaların bir kısmı önce HSP sonra AAA tanısı almaktadır. Patogenez tam bilinmemekle beraber immün kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır. AAA'lı hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ve çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkar. Perirenal hematomla komplike olmaya meyillidir, miyalji ve deri altı nodüller daha sık görülür. Genç yaşlarda ortaya çıkan PAN'lı hastalar değerlendirilirken altta yatan AAA mutlaka sorgulanmalıdır [9].

### **2.1.6.8. Amiloidoz**

Amiloidoz, çeşitli organlarda fibriler proteinlerin depolanması ile karakterize bir protein metabolizması hastalığıdır. Sistemik amiloidozun etyolojisi multifaktöriyel olup primer ve sekonder (reaktif) tipleri tanımlanmıştır. AAA amiloidoz ilişkisi ilk kez 1955'te tanımlanmıştır. Bu hastalıkta gelişen amiloidoz, AA (Amyloid associated chain) tipi amiloid fibrillerinden oluşmaktadır. AA proteininin karaciğerde yapılan bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A'nın (SAA) bir yıkım ürünüdür. SAA'nın uzun süre plazmada yüksek konsantrasyonda bulunması sonucu ürünü olan AA proteini dokularda birikebilir [30].

SAA başta böbrekler olmak üzere, adrenaller, bağırsaklar, dalak, akciğer ve karaciğerde birikmesine bağlı olarak amiloidoza yol açar [20]. Testislerde de amiloid birikimi olabilmektedir. Amiloidin intratestiküler kanalları oblitere ederek sperm transportunu engellediği ya da seminifer tübüllere direkt etki ederek sperm üretimini bozduğu düşünülmektedir. Renal amiloidoz önce intermittant, daha sonra devamlı proteinüri şeklinde kendini gösterir. Hastaların kliniği proteinürik, nefrotik ve üremik dönem olmak üzere üç bölümde ilerlemektedir. Proteinüri başlangıcından 2-13 yıl sonra son dönem böbrek

yetmezliği gelişmektedir [13]. Ailesel Akdeniz ateşii olgusunda sebat eden proteinüri aksi ispatlanıncaya kadar amiloidozdandır. Yeterli tedavi yapılmazsa yaklaşık 7 yıl içinde nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetersizliği gelişir. Amiloidoz tanısı için böbrek, kalp, karaciğer, deri, mide, duodenum, cilt altı yağ dokusu, kemik iliği ve rektumdan biyopsiler alınabilir [20, 31].

Kolşisin kullanımından önce, amiloidozun AAA'lı hastalarda tüm dünyada benzer sıklıkta gözlenmemesi nedeni ile amiloidoz gelişiminin etnik köken, heredite ve çevresel faktörlerden etkilendiği düşünölmüştür. Örneğin Sefardik Yahudiler ve Türklerde daha sık gözlenirken; Ashkenazi Yahudileri, Araplar ve Iraklılarda amiloidoz daha az görölmektedir [30]. Erkek cinsiyet, ailede amiloid öyküsü, anne-baba akrabalığı, artrit, persistan mikroalbuminüri ve  $\beta 2$  mikroglobulinüri amiloidozis için kolaylaştıracı ve önceden tahmin etmede fikir verici faktörler olarak tanımlanmıştır. Son zamanlarda Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada AAA'da amiloidoz sıklığı %8,6 olarak tesbit edilmiştir [32].

Amiloidozlu hastalarda en sık M694V homozigotluğunun olması bu mutasyonun amiloidoza yatkınlık oluşturduğu sonucunu ortaya koymuştur [29]. Farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda V726A homozigotları ve birleşik heterozigotların amiloide duyarlı olmadıkları rapor edilmiştir. Buna karşılık, E148Q ve V726A mutasyonlarının düşük penetranslı ve amiloid geliştirme riskinin düşük olduğu düşünölmektedir. Fakat bazı araştırmacılar, V726A/M680I, M694I/M694I ve V726A/V726A gibi mutasyonlara sahip hastalarda da amiloid geliştirdiğini rapor etmişlerdir [33, 34].

AAA ile ilişkili amiloidoz gelişiminde MEFV mutasyonu dışında daha farklı genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, SAA  $\alpha/\alpha$  genotipine sahip erkek hastalarda amiloidoz gelişimi açısından risk olduğu gösterilmiştir [1, 35]. Diğer bir çalışmada ise, major histokompatibilite kompleks sınıf I ile ilişkili gene (MICA) sahip olanlarda, AAA'nın daha erken yaşta göröldüğu ve atakların daha sık olduğu bildirilirken bu gen ile amiloidoz gelişimi açısından ilişki tespit edilememiştir [13].

AAA'da görölen amiloidozun; atakların sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsız olduğu düşünölmektedir. Bu görüş büyük oranda fenotip 2 hastalarının olmasından kaynaklanmaktadır [36].

AAA'lı hastalarda tam idrar tetkikinin mutlaka düzenli aralıklarla izlenmesi gerekir. Çünkü amiloidoz gelişirken erken dönemde idrarda proteinüri görülmektedir. Proteinüri saptanan hastalarda renal veya rektal biyopsi ile mutlaka amiloidoz gösterilmelidir.

### 2.1.6.10. Diğer Sistem Tutulumları

**Skrotal tutulum:** Tunica vaginalis inflamasyonu ile genellikle unilateral ağrı ve kızarıklıkla giden akut skrotum tablosu oluşur. Nadir bir komplikasyondur. AAA'da ateş ve ağrının dereceli ( $\geq 12$  saat) gelişmesi ve sintigrafide hiperperfüzyon saptanması ile testis torsiyonundan ayrılabilir.

**Splenomegali:** AAA hastalarında atak sırasında splenomegali tanımlanmıştır. Splenomegali amiloidoza bağlı da gelişebilir [12].

**Akut glomerulonefrit:** AAA seyri sırasında nadir de olsa amiloidoz dışı renal patolojiler olarak Ig A nefropatisi, kresentrik glomerulonefrit, diffüz proliferatif glomerulonefrit, minimal değişiklik hastalığı membranoproliferatif glomerulonefrit bildirilmiştir [37].

### 2.1.7. Ailevi Akdeniz Ateşi Laboratuvar

AAA hastalığı için kesin tanı koydurucu laboratuvar testi yoktur. Ataklar sırasında sık karşılaşılan bulgular sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimantasyon hızındaki artış ve akut faz yanıtındaki artıştır (CRP, Serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4). Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemde genellikle normal olduğu bildirilmesine karşın SAA subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır [30]. İdrar tetkiki normaldir. Atak sırasında geçici proteinüri ve mikroskopik hematüri olabilir. IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  atak sırasında hastalarda yüksek bulunurken, IL-6'nın ataklar dışında kalan dönemde de yüksek olduğu ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür [38]. Özellikle periton veya sinovya gibi serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir [39]. AAA'ya bağlı gelişen sinovitte sinovyal sıvı ve inflamatuvar sıvı özelliğinde görülür ancak viskozitesi korunmuştur ve sterildir [40].

### 2.1.8. Tam

AAA'da görülen bulgularının pek çoğunun AAA'ya özgü olmaması hastalığın tanısında zorluklarla karşılabileceği gerçeğini ortaya koymaktadır. Hastalığın tanısı klinik bulgularla konulur. Aile öyküsü ve moleküler tarama tanıyı destekler. Klinik bulgular ortaya çıktığında (atakta) ateş ölçümü ve laboratuvar tetkikleri değerlidir. Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olup en sık Tell-Hashomer kriterleri kullanılmaktadır [41].

### **Tell-Hashomer Kriterleri**

#### **Major Kriterler:**

1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
3. Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt

#### **Minor Kriterler:**

1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabalarda AAA olması

AAA'da kesin tanı için 2 major veya 1 major 2 minör kriter, olası tanı için 1 major ve 1 minör kriter gerekir [41].

### **2.1.9. Genetik Tanı**

Tipik klinik özellikleri taşıyan ve etnik kökeni uygun olan hastalarda tanı genetik doğrulama olmadan konulabilir ancak atipik klinik bulgularla ortaya çıkıp aile öyküsü bulunmayan ya da etnik kökeni uygun olmayan hastalarda genetik tetkik tanıyı doğrulamak için gerekebilir [30].

Genetik tanı, özellikle klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda önemlidir ve şüpheli klinik varlığında genetik mutasyon homozigot saptanırsa tanı kesinleşir ve tedavi başlanır. AAA kliniği ortaya çıkmamış olsa bile özellikle M694V homozigotluğu gibi amiloidozla ilgili olduğu düşünülen durumlarda kolşisinle tedavi önerilmektedir [42].

### **2.1.10. Hastalık Ağırılık Skorlaması**

Hastalığın şiddeti ve klinik özellikleri etnik gruplar ve hastalar arasında farklılık gösterdiği için hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, deri bulguları, eklem tutulumu, amiloidoz varlığı ve hastalığı kontrol etmek için gerekli kolşisin dozuna göre puanlama

esasına dayalı hastalık ağırlık skorlamaları kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin Pras skorlamasına göre 3-5 puan hafif, 6-8 puan orta, 9 ve üzeri puan ciddi hastalık olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1) [43].

**Tablo1. Hastalık Ağırlık Skorlaması [43].**

<b>Parametre</b>	<b>Özellik</b>	<b>Puan</b>
<b>Başlangıç yaşı (yıl)</b>	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
<b>Aylık atak sayısı</b>	<1	1
	1-2	2
	>2	3
<b>Artritin özelliği</b>	Akut	2
	Uzamış	3
<b>Erizipel benzeri eritem varlığı</b>		2
<b>Amiloidoz varlığı</b>		3
<b>Kolşisin dozu (mg/gün)</b>	1	1
	1,5	2
	2	3
	>2	4

### 2.1.11. Tedavi

AAA'de düşük yağlı diyet, psikoterapi, antibiyotik, steroid, antipiretik, klorokin ve fenilbutazon gibi pek çok tedavi yöntemleri denenmiştir [23]. İlk kez 1972 yılında Emir Özkan ve Goldfinger tarafından bir bitki alkaloidi olan kolşisin tedavide etkin ajan olarak tanımlanmıştır [44, 45].

Kolşisin lökosit kemotaksisini ve ekstrasellüler alana kollajen migrasyonunu engelleyerek antiinflamatuvar etki göstermektedir. Mitoz ve motilite için gerekli olan hücre içi fibriler yapı oluşumunu engellemektedir. Hücre bölünmesini metafazda durdurarak, amiloid alt birimlerinin amiloid fibrillerine dönüşümünü engellediği düşünülmektedir [46].

Erişkin hastalarda kolşisin tedavisine 1mg/gün olarak başlanır ve remisyon elde edilene kadar 1,5-2mg/gün'e kadar çıkarılabilir. Yüksek riskli hasta gruplarında (böbrek nakli olanlar, amiloidoz gelişenler) 2mg/gün üzerinde kolşisin tedavisine ihtiyaç duyulabilmektedir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise tedavinin izleminde daha dikkatli olmak gerekmektedir. Cevapsız olan hastalarda da hem amiloidoz gelişimini önlemesi hem de gelişmiş amiloidozun ilerlemesinin önlenmesi amacı ile tedaviye devam edilmesi gerekmektedir [46].

Kolşisinin en sık yan etkisi diyaredir. Pansitopeni, miyopati ve daha az sıklıkta da deri döküntüsü görülebilir. Diyare doz azaltılması ile kısa surede düzeler. Kolşisinin oligospermi, azospermi ve sperm penetrasyon bozukluğu yaparak erkek infertilitesine yol açtığı bildirilmiştir [47]. Kolşisinin kadın AAA hastalarında fertilité üzerine etkisi olumlu yöndedir. Gebelik sırasındaki atakları kontrol ederek düşük gelişimini engeller, atak sıklığını azaltır ve peritoneal yapışıklıkları ve buna bağlı steriliteyi önler [47]. Kolşisin kullanırken emzirmek bebek için güvenlidir [47].

AAA hastalarının % 5-10'u kolşisin tedavisine rağmen atak geçirmeye devam ederler [48]. Oral kolşisin kullanımına rağmen atakları devam eden hastalarda yapılması gerekenler üç adımda özetlenebilir. Öncelikle hastanın tedaviye uyumu değerlendirilmelidir. Tedaviye uyumu tam olan oral kolşisine dirençli hastalarda bir sonraki adımda tanının doğruluğu tekrar gözden geçirilmelidir. Tedaviye uyumu tam olan, AAA tanısından şüphe edilmeyen ve oral kolşisin tedavisine cevapsız hastalarda kolşisin dışı tedaviler değerlendirilmelidir [49]. Kolşisin dışı tedavilerde: İnterferon alfa, anti- TNF ajanlar, talidomid, selektif seratonin geri



alım inhibitörleri, kortikosteroidler ve anakinra bulunmaktadır. Pürin proteini tarafından üretilen IL-1 $\beta$ 'nin AAA patogenezindeki önemi bilinmektedir. Rekombinan IL-1 antagonisti olan anakinra tedaviye dirençli AAA hastalarında kullanılmış ve önerilmiştir [50]. Bir vakada sadece atak sırasında Anakinra 100 mg/gün (subkutan) kolşisin ile birlikte verilmiş ve atakların daha erken sonlandığı gözlenmiştir [51].

## **2.2. D Vitamini**

### **2.2.1. D Vitamini Kaynakları**

D vitamini, beslenme kaynakları, ultraviyole B (UVB) bağımlı endojen üretimi ve takviyelerden elde edilebilmektedir. İnsanlarda, D vitamini esas olarak UVB'ye maruz kaldıktan sonra ciltte sentezlenmektedir; sadece küçük bir bölümü beslenme kaynaklarından elde edilir. Yağlı balık veya bazı mantar türleri kolekalsiferol (D<sub>3</sub> vitamini) ya da ergokalsiferol (D<sub>2</sub> vitamini) ihtiva etmektedir [52-54]. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada gibi bazı ülkeler, süt ürünleri gibi temel ürünleri D vitamini ile güçlendirmektedir. D vitamini alımının % 6 ile % 47'sinin besinsel takviyelerden sağlanabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [55, 56]. Sonuç olarak, takviye olmadan, D vitamini durumu; genetik belirleyiciler, enlem, mevsim, deri pigmentasyonu, güneş koruyucu ve giysilerin kullanımı gibi yaşam tarzından da etkilenen endojen D vitamini üretimine güçlü bir şekilde bağlıdır [57, 58].

### **2.2.2 D Vitamini Metabolizması ve Fizyolojisi**

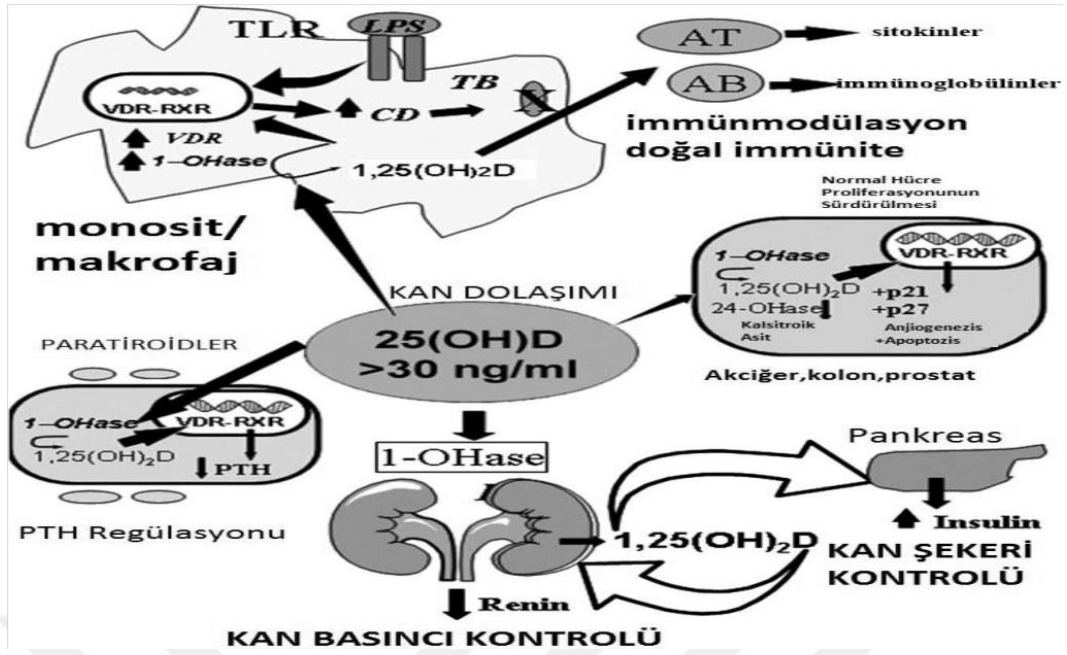
D Vitamini deride sentezlenen ve diyetle alınan yağda eriyen bir sekosteroid prohormondur [59]. Temel işlevi sindirim sisteminden kalsiyum ve fosfor emilimine ve kemiklerde kalsiyum birikimine yardımcı olmaktır. İnsan vücudunda deri alt katmanlarındaki 7-dehidrokolesterolden ultraviyole ışınlarının etkisiyle sentezlenen vitamin D<sub>3</sub>, vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınır. Karaciğerdeki hidroksilasyonla 25(OH) D<sub>3</sub> sentez edilir. 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi dolaşımdaki en önemli formudur ve vücuttaki D vitamini düzeyini değerlendirmede kullanılır. Daha sonra böbrek tübülüs hücrelerinde ikinci hidroksilasyona uğrayarak aktif formu olan ve kalsitriol olarak da bilinen 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'e çevrilir [60]. Vitamin D'nin kalsiyum homeostazındaki görevlerinin yanısıra pleotropik,

immünmodölatör etkileri, kan basıncı regölasyonu, insülin sekresyonunun kontrolü gibi görevleri mevcuttur [61]. 1- $\alpha$  Hidroksilasyon basamağı optimal kalsiyum hemostazının sağlanması için sıkı kontrol mekanizmalarının etkisi altındadır. Kalsiyum veya fosfatın diyetle bağı eksikliği enzim aktivitesini artırır. Paratiroid hormon (PTH) 1- $\alpha$  Hidroksilaz'ın potent bir uyarıcısıdır. Bununla birlikte prolaktin ve östrojen de 1-  $\alpha$  Hidroksilaz'ı uyarır. Kalsiyum veya fosfatın diyetle bağı eksikliği enzim aktivitesini artırır. Tersine yüksek miktarda kalsiyum fosfat ve D vitamini alınımı 1- $\alpha$  Hidroksilaz aktivitesini baskılar. Hipokalsemi 1- $\alpha$  Hidroksilaz'ı PTH üzerinden dolaylı olarak etkileyebildiği gibi doğrudan da aktive edebilir [62].

Dolaşımdaki 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> serum konsantrasyonları kaba olarak 25(OH) D<sub>3</sub>'ün %0,1'i kadardır. Böbrek ve bağırsaktan, kalsiyum ve fosfor absorpsiyonu 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> tarafından artırılır. 25(OH) D<sub>3</sub> ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün az bir kısmı 24 hidroksilaz (CYP 24) enzimiyle, biyolojik olarak inaktif olan 24,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> dönüştürölür ve suda eriyen kalsitroik asite katabolize edilir.

Glomerüler filtrasyon hızı 50 mL/dk'nın altına inerse böbrekten 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> yapımı azalır ve kalsiyum malabsorpsiyonu, sekonder hiperparatiroidizm ve sonuç olarak osteoporoz ve osteomalazi meydana gelir [59].

Böbrek dışında lokal 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi gösteren dokular, 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün otokrin ve parakrin olarak hücre proliferasyonunun inhibisyonu, hücre diferansiyasyonu ve immün sistem regölasyonu gibi etkilerini ortaya çıkarır (Şekil 3) [52].



**Şekil 3.** 25(OH) D<sub>3</sub>'ün iskelet dışı fonksiyonlar için 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'e dönüşümü ve etki mekanizması [52]. TLR, Toll-like reseptörü; VDR, vitamin D reseptörü; LPS, lipopolisakkarit; CD, dendritik hücre; TB, tüberkülozis bacterium; 1-OHase, 1-alfa Hidroksilaz.

Kalsitriolün normal hücrel proliferasyonun ve diferansiyasyonun sürdürülmesi yönünde etkileri vardır. Vitamin D'nin iskelet sistemi dışındaki fonksiyonları için 25(OH) D<sub>3</sub>'ün 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> 'e dönüşümü gereklidir. İnsan monositlerinin 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ile tedavisi, toll-like reseptörlerden (TLR) TLR-2 ve TLR-4'ün ekspresyonunu baskılar. TLR özgün olmayan patojeni tanıyan, erken inflamatuvar immün yanıtın başlamasında önemli olan reseptörlerdir. Monosit üzerindeki TLR'lerin sayısının azalması bunların reseptörlerinin aktivasyonu sonucu oluşan proinflamatuvar TNF-alfa üretiminde azalmaya neden olur.

25(OH) D<sub>3</sub>'ün 30 ng/ml üzerindeki serum düzeyleri 1- $\alpha$  Hidroksilaza kalsitriole dönüşmek için yeterli substratı sağlar. Monosit ve makrofajlarda sentezlenen kalsitriol T ve B lenfositlerin aktivasyonunu sağlayarak sitokin ve immünglobulin salınımına neden olur. Ayrıca 30 ng/ml düzeyinin üzerindeki 25(OH) D<sub>3</sub> kanser riskini azaltır. Akciğer, kolon, prostat ve diğer hücrelerdeki lokal kalsitriol üretimi apoptozu indükleyen ve anjiogenezi inhibe eden çeşitli genlerin regülasyonunda rol oynamaktadır. 24-Hidroksilaz kalsitriolün inaktif olarak kalsitroik asite dönüşümünü sağlar. Böylece lokal olarak üretilen 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> dolaşıma girmez ve kalsiyum üzerinde herhangi bir etkisi olmaz. Paratroid bezlerinde lokal olarak üretilen 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> PTH'nın sentez ve salınımını engeller. Böbrekte üretilen

1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> dolaşıma girer, renin üretiminin azaltılmasında, pankreastan β islet hücrelerinde insülin sekresyonunun stimülasyonunda rol oynar [52].

### 2.2.3. D Vitamininin Fonksiyonları

Kalsitriol, hedef dokulardaki hücre içi reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenler. En önemli biyolojik aktivitesi, bağırsaklarda enterositleri uyarıp kalsiyum emilimini artırmasıdır. Daha az oranda bağırsaktan fosfat emilimini de artırır. D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60'ı emilmektedir. Aktif D vitamininin VDR ile etkileşimi sonucu kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır [52]. Böbreklerde ise tübüllerden kalsiyum geri emilimini artırır [63]. Kalsitriol, paratiroid bezindeki reseptörlerine bağlanarak PTH üretim ve salgılanmasını direkt olarak baskılar [64]. Osteoblast fonksiyonlarını düzenler, PTH aracılı osteoklast aktivasyonuna ve kemik rezorpsiyonuna izin verir. Ayrıca kalsitriol, osteoblastlardaki D vitamini reseptörlerine bağlanarak osteoblastlardan olgun osteoklastların oluşumunu sağlayacak biyokimyasal sinyallerin iletilmesini sağlar [64]. Olgunlaşan osteoklastlar, kollajenazlar ve hidroklorik asit salgılayarak kemikte matriks ve minerallerin çözünmesini ve kana kalsiyum salınmasını sağlarlar [64]. Serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi 30 ng/mL altına düştüğünde, intestinal kalsiyum absorpsiyonunda önemli derecede azalma bağlı olarak PTH salınımı artar. PTH, 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> yapımını uyararak böbrekten kalsiyum emilimini artırdığı gibi, osteoblastları aktive ederek osteoklastlara dönüşümünü sağlar. Osteoklastlar kemikte rezorpsiyonu artırır. Böylece serum kalsiyum seviyesinin idamesini sağlamaya çalışır.

### 2.2.4. D Vitamini Düzeyinin Tanımı

Serum 25(OH) D<sub>3</sub>'ün D vitamin düzeyi için en doğru gösterge olarak kabul edilmektedir [52, 65]. Endokrin Topluluğu (the Endocrine Society [ENDO]) 20 ng/ml seviyesinin altındaki serum düzeylerini yetmezlik, 20'den 29,9 ng/ml'ye kadar olan düzeyleri yetersizlik ve 30 ng/ml üzerindeki düzeyleri de vitamin D yeterliliği olarak tanımlamıştır (Tablo 2) [66].

D vitamini durumu için Cianferotti ve ark.'nın yaptığı sınıflandırmaya göre <10ng/ml serum düzeyi ciddi D vitamini eksikliğini, 10-30 ng/ml arası düzeyler D vitamini

yetersizliğini, >30 ng/ml serum seviyeleri ise yeterli serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyini ifade etmektedir (Tablo 2) [67].

Optimal 25(OH) D<sub>3</sub> serum seviyesinin insan sağlığı ile ilgili diğer yönleri hala tartışılmaktadır [52, 66, 68]. İmmün aracılı hastalıklar için, uzmanlar daha yüksek 25(OH) D<sub>3</sub> serum düzeylerinin olumlu etkilere yol açması için, gerekli olabileceğini ileri sürmektedir [69].

**Tablo 2. 25(OH) D<sub>3</sub> vitamin D durumunun tanımlanması.**

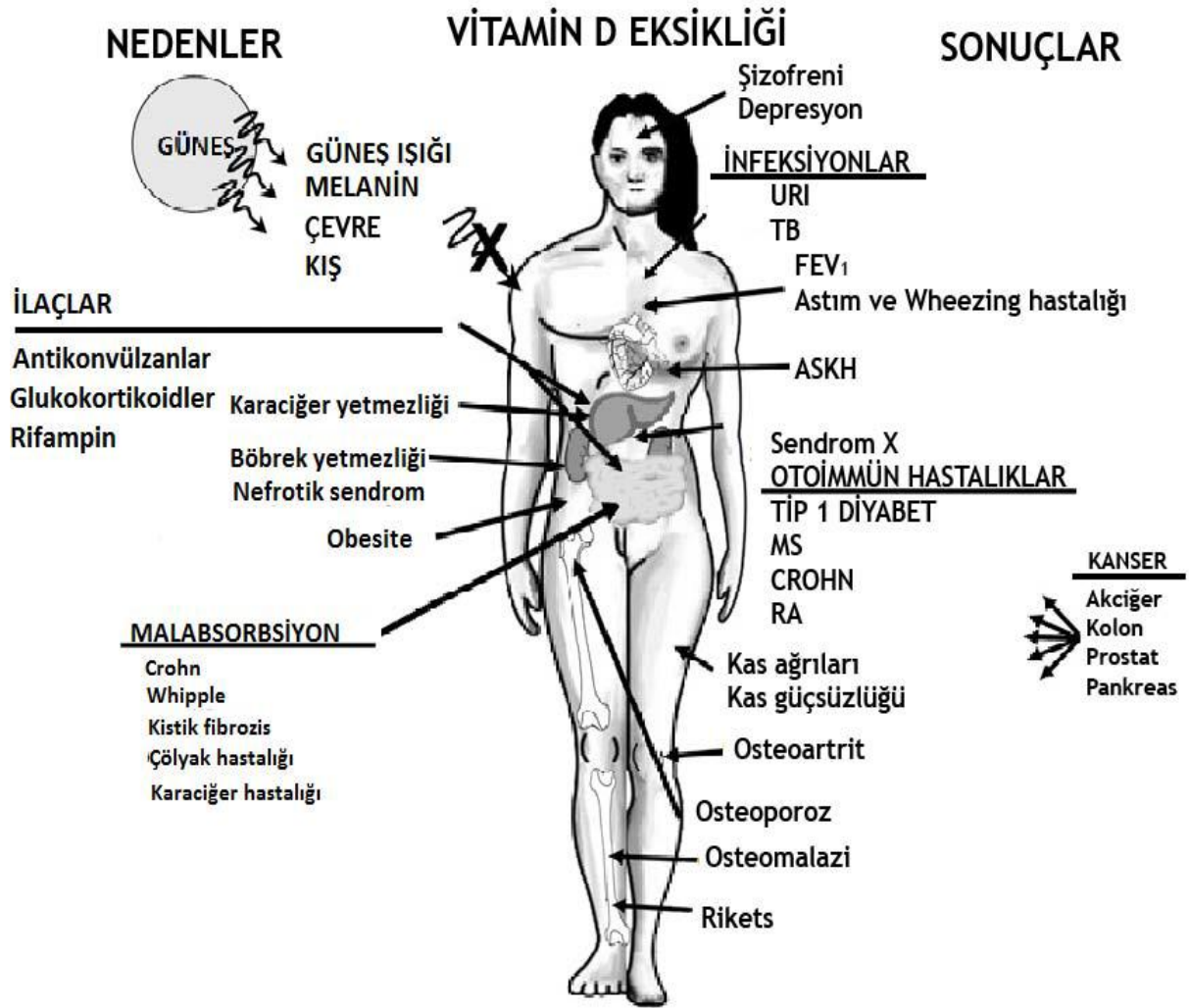
Vitamin D durumu	Serum 25(OH) D <sub>3</sub> (ng/ml) [66]	Serum 25(OH) D <sub>3</sub> (ng/ml) [67]
Ağır vitamin D eksikliği	< 10	
Vitamin D eksikliği	≤ 20	< 10
Vitamin D yetersizliği	21-29	10-30
Vitamin D yeterli	≥30	>30
İntoksikasyon	>150	>150

### 2.2.5. İnsanlarda D Vitamini İhtiyacı

Kronik böbrek hastalığı ve hipoparatiroidi ve psödohipoparatiroidi gibi endikasyonlar dışında aktif D vitamini ya da türevleri ile takviye nadiren gerekmektedir. D vitamini takviyesi yapılırken güvenli üst sınır için uluslararası görüş birliği bulunmamaktadır. Endokrin Topluluğu tarafından verilen tolere edilebilen günlük üst sınır 10.000 IU iken [66], Tıp Enstitüsü (ABD) günlük 4000 IU takviyesinin güvenli olduğunu düşünmektedir [68, 70]. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi şu anda 4000 IU/gün (100 ug)'nin altında kalınmasını önermektedir [71].

Yüksek ölçüde aktif metabolit kalsitriol uygulanması özellikle hiperkalsemi gibi potansiyel yan etkiler nedeniyle sınırlıdır. Takviye için kullanılan etkin en yaygın inaktif D vitamini formları kolekalsiferol ve ergokalsiferol'dür. Kolekalsiferolün oral biyoyararlanımı daha yüksektir. 10.000 IU'luk kolekalsiferolün uzun süreli günlük alımı bile güvenli olarak kabul edilmektedir ve D vitamini zehirlenmesi vakalarının çoğu > 40.000 IU'luk uzun süreli ve istenmeyen günlük alımlarda oluşmaktadır [72].

Ciltte D vitamini sentezini günün belirli saatleri, mevsim ve enlem farklılıkları etkiler. 37° üzeri enlemde, Kasım-Şubat ayları arasında Dünya'ya ulaşan UVB fotonları sayısında belirgin düşme vardır. 37° altında ve ekvatora yakın bölgelerde yıl boyunca ciltte daha fazla D vitamin sentezi vardır. Aynı şekilde, sabahın erken saatleri ve geç öğleden sonra sırasında oblik açı nedeniyle yaz aylarında bile D vitamin üretimi az olabilir (Şekil 4) [52].



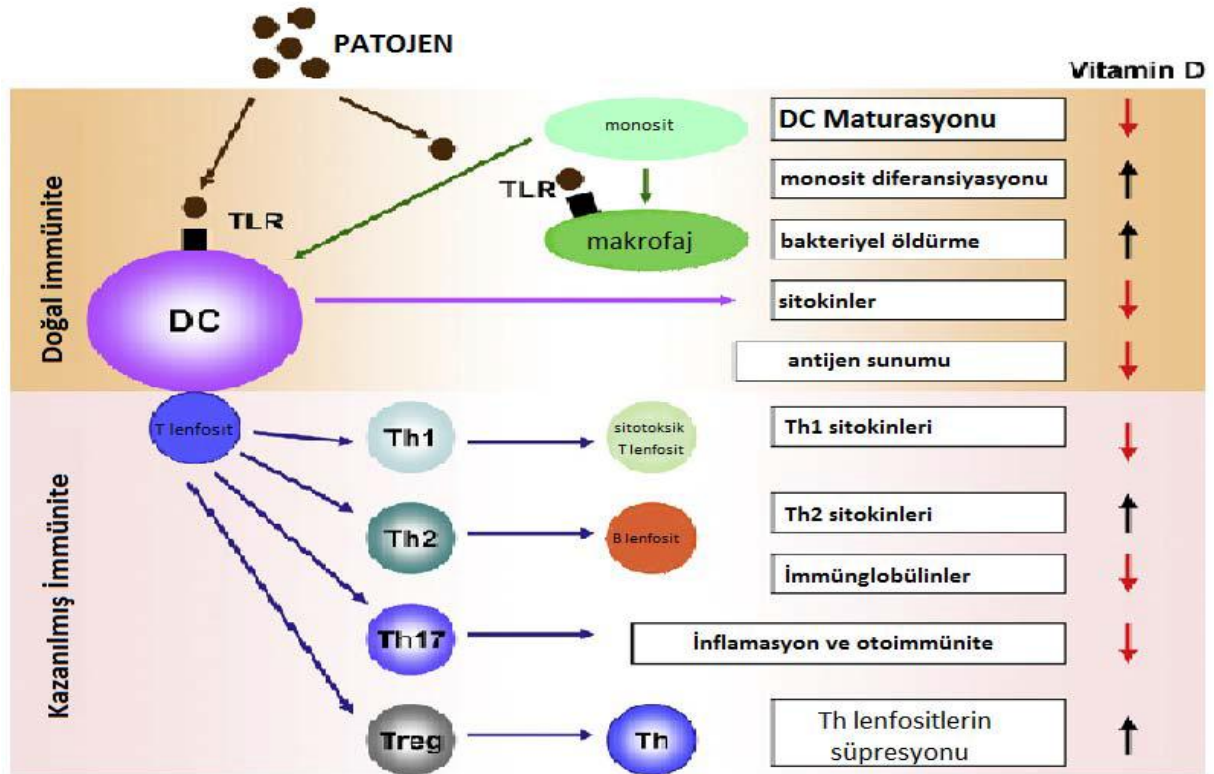
Şekil 4. Vitamin D eksikliği nedenleri ve potansiyel sonuçları [52].

## 2.2.6. D Vitamininin İmmünolojik Etkileri

İmmün sistem üzerindeki D vitamininin düzenleyici etkisiyle ilgili olan bilgilerimiz her geçen gün artmaktadır. Lokal olarak sentezlenen 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> vitamini parakrin etkiyle

immün cevapları düzenler. D vitamini; T ve B lenfositler, makrofaj, monosit, dendritik hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin farklılaşması ve düzenlenmesi yanında in vivo ve in vitro sitokin üretimini de düzenler. IL-2, INF- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  üretiminde azalma, IL-6 ekspresyonunun inhibisyonu ve B lenfositler tarafından otoantikorların üretimini ve sekresyonunun baskılanmasını sağlar [73, 74].

CD4 T lenfositlerin aktivasyonunun ve farklılaşmasının düzenlenmesi, Tregülatör (Treg) hücrelerin sayı ve fonksiyonlarının artırılmasını, in vitro monositlerin dendritik hücrelere dönüşmesinin baskılanmasını sağlar. Yine Th<sub>1</sub> hücreler tarafından IL-2, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  üretimini azaltılıp, Th<sub>2</sub> hücrelerin fonksiyonlarının uyarılmasını, Th<sub>1</sub> hücrelerin IL-17 üretimini baskılanmasını ve NK hücrelerinin in vitro stimülasyonuna aracılık eder [75]. Sonuç olarak, D vitamini adaptif immün sistemde aşırı inflamatuvar yanıtları engeller. Böylece inflamasyona bağlı aşırı hücre ve doku harabiyeti önlenir (Şekil 5) [76].



Şekil 5. D vitamini immün sistem üzerine etkileri [76].

DC, dendritik hücre; TLR, toll-like reseptör.

## 2.2.7. D Vitamini ve Doğal İmmünite

Antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek ve inflamatuvar aktiviteyi baskılayarak etkisini gösterir. İnsan monositlerinin  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  ile tedavisi, toll-like reseptörlerden (TLR) TLR-2 ve TLR-4'ün ekspresyonunu baskılar. TLR'ler, erken dönem inflamatuvar cevapların başlamasında önemlidir.

$1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  ile monositlerdeki TLR ekspresyonunun azalması, proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF- $\alpha$ ) üretimini azaltır. Ayrıca D vitamini, efektör immün cevabı azaltır ve insan antimikrobiyal peptid (AMP) sentezini uyarır.

İnsanlardaki tek katelisin ailesinden olan AMP "insan katelisin antimikrobiyal peptid-18" (hCAP); nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde gösterilmiştir. hCAP geni, VDR bağlama bölgesi içerir. Böylece  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  vitamini insan monosit, nötrofil, keratinosit ve solunum epitelinde hCAP ekspresyonunu artırır. Bu durum, D vitamini ile enfeksiyonlar arasındaki ilişkisini desteklemektedir [77].

## **2.2.8. D Vitamini ve Edinsel İmmünite**

### **2.2.8.1. T Lenfosit Fonksiyonlarına Etkisi**

D vitaminin in vitro çalışmalarda,  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'ün T hücre proliferasyonunu, IL-2 yapımını ve Th<sub>1</sub> hücrelerden IFN- $\gamma$  yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir [78].  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  IFN- $\gamma$  üreten CD4 T hücreleri azaltmasının yanısıra IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini arttırdığı ve Th<sub>2</sub> cevabını arttırdığını gösteren çalışmalar vardır [78, 79]. Buna karşın  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'ün IL-4 cevabını etkilemeden IFN- $\gamma$  üreten hücreleri azalttığı da öne sürülmüştür [80].

### **2.2.8.2. Treg Hücre Fonksiyonlarına Etkisi**

$1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  varlığında dentritik hücrelerde, antijen sunan moleküllerin (CD1a ve MHC Class 2 ve ko-stimulatör moleküller CD40, CD80 ve CD86 gibi) olgunlaşması ve yüzey ekspresyonu azalır. Proinflamatuvar sitokin IL-12 üretimi azalır ve antiinflamatuvar sitokin IL-10 yapımı artar.  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  verilen dentritik hücreler, CD4+CD25-T hücreleri ile kültüre edildiğinde baskılayıcı aktivitesi olan CD4+FoxP3+Treg hücrelerin uyarıldığı görülmüştür [81].

### **2.2.8.3. B Hücre Fonksiyonlarına etkisi**



Aktif B hücreler VDR sentezlerler [82]. Son çalışmalar kalsitriolün B hücre hemostazisi üzerinde direkt etkilerini göstermiştir. B hücre proliferasyonu ve immünglobulin üretimi üzerindeki VDR aracılı direkt etkilerine ek olarak kalsitriolün plazma hücre farklılaşmasını inhibe ettiğini ve SLE gibi B hücre ilişkili hastalarda önemli olabileceğinin altını çizmiştir. B hücrelerde CYP27B1B sentezi saptanmıştır. Bu da B hücrelerinin vitamin D'ye otokrin ve parakrin cevap verebileceğini düşündürmektedir [83].

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Gereç

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi (GOP) Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve AAA tanısı olan 70 hasta dahil edildi. Hastalar Tell-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı almıştı [42].

Tüm hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, AAA eşlik eden komplikasyonları (amiloidoz, artrit, miyalji, erizipel vs.), MEFV mutasyonları kaydedildi. Hastaların ataksız dönemdeki akut faz reaktanları (WBC, CRP, ESH, fibrinojen), PTH, Ca, P ve 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi gibi laboratuvar değerleri kaydedildi. Proteinüri tayini için UPCr veya 24 saatlik idrarda protein hesabı yöntemi kullanıldı.

Sağlıklı kontrol grubu olarak sistemik bir hastalığı olmayan ve ailesinde AAA öyküsü bulunmayan, yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubu ile benzer özellikteki 50 sağlıklı birey alındı.

Hasta ve kontrol gurubundaki bireylerin Serum 25(OH) D<sub>3</sub> vitamini düzeyi çalışılıp kaydedildi. Tüm katılımcılardan vitamin D eksikliği olanlara oral olarak 50,000 IU/hafta, yetersizliği olanlara ise ayda bir kez 50,000 IU sekiz hafta süreyle D<sub>3</sub> vitamini (DEVİT-3 Oral Damla 50.000 IU/15 ml 15 ml'lik şişe) replasmanı verildi. Hasta gurubunda ciddi vitamin D eksikliği olan 15 olgu için, verilen D<sub>3</sub> preparatının tedavi etkinliğinin göstermek amacıyla, tedavi sonrasında serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi tekrar çalışıldı. AAA şiddet skorlaması için Pras

skorlama sistemi kullanıldı [44]. Pras skorlaması hastaların D vitamini replasmanı öncesi ve sonrasında hesaplanarak kaydedildi.

GOP Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 11.03.2014 tarihli 14-KAEK-019 sayılı kararı ile onay alınan çalışmamıza katılan tüm hasta ve kontrollerin bilgilendirildi ve sözel onayları alındı.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Serum D vitamini düzeyinin ölçümü**

Serum 25(OH) D<sub>3</sub> vitamini düzeyi Roche Diagnostics orijinal kitleri ile Cobas e601 otoanalizöründe (Manheim, Germany) electrochemiluminescence immunoassay yöntemi ile ölçüldü [84]. Bu yöntemde üç aşamalı 27 dakika süren inkübasyon süreci vardır. İlk aşamada numunenin ön işlem reaktifi 1 ve 2 ile inkübe edilmesiyle bağlanan vitamin D (25-OH), vitamin D bağlayıcı proteinden ayrılır. İkinci aşamada ön işleme tabi tutulmuş numunenin rutenyumla işaretli vitamin D bağlayıcı protein ile inkübe edilmesiyle vitamin D (25-OH) ile rutenyumla işaretli vitamin D bağlayıcı protein arasında bir kompleks oluşur. Üçüncü aşamada streptavidin-kaplı mikropartiküller ve biyotin ile işaretli vitamin D (25-OH) eklendikten sonra bağlanmamış rutenyumla işaretlenmiş vitamin D bağlayıcı proteinler doldurulur. Rutenyumlu vitamin D bağlayıcı protein ve biyotinli vitamin D (25-OH)'den oluşan bir kompleks oluşur ve biyotin ile streptavidin arasındaki etkileşim aracılığıyla katı faza bağlı hale gelir. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup bu bir foton sayacı (photomultiplier) ile ölçülür. Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edilir.

Çalışmamızda D vitamini düzeyleri tüm gruplarda <10 ng/ml ise ciddi D vitamini eksikliği, 10-30 ng/ml ise D vitamini yetersizliği ve >30 ng/ml ise yeterli serum 25 (OH) D<sub>3</sub> düzeyi olarak tanımlanmıştır [71].

### **3.2.2. Laboratuvar Ölçümleri**

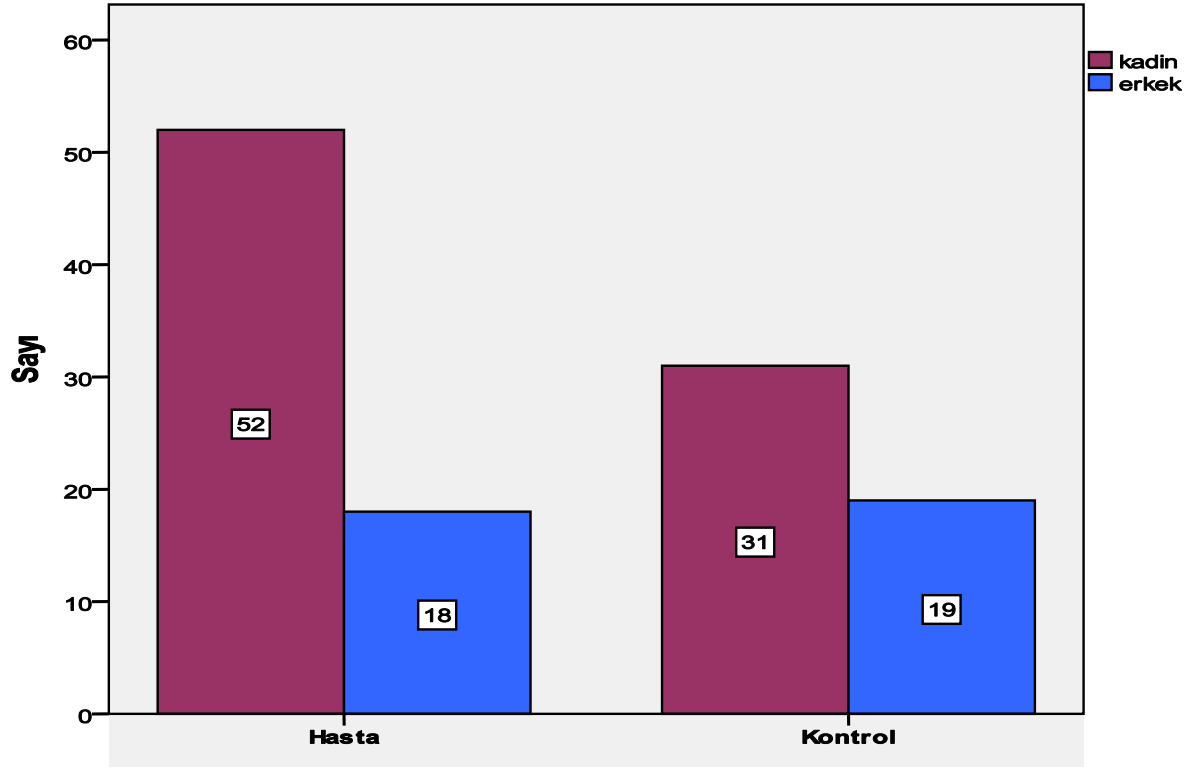
Plazma BUN, kreatinin, Ca, P, PTH Abbott Diagnostics orijinal kitleri ile Abbott Architect C16000 otoanalizöründe (Illinois, USA) spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. ESH Alifax test1 sedimentasyon cihazıyla fotometrik, CRP Bechman coulter syncron sistemleri (unicel DxC 600/800 sistemleri) ile turbidimetrik yöntemle çalışıldı. MEFV geninin Mutasyon analizleri PCR-ARMS ve PCR-RFLP yöntemleriyle çalışıldı.

### **3.2.3. İstatistiksel Analiz**

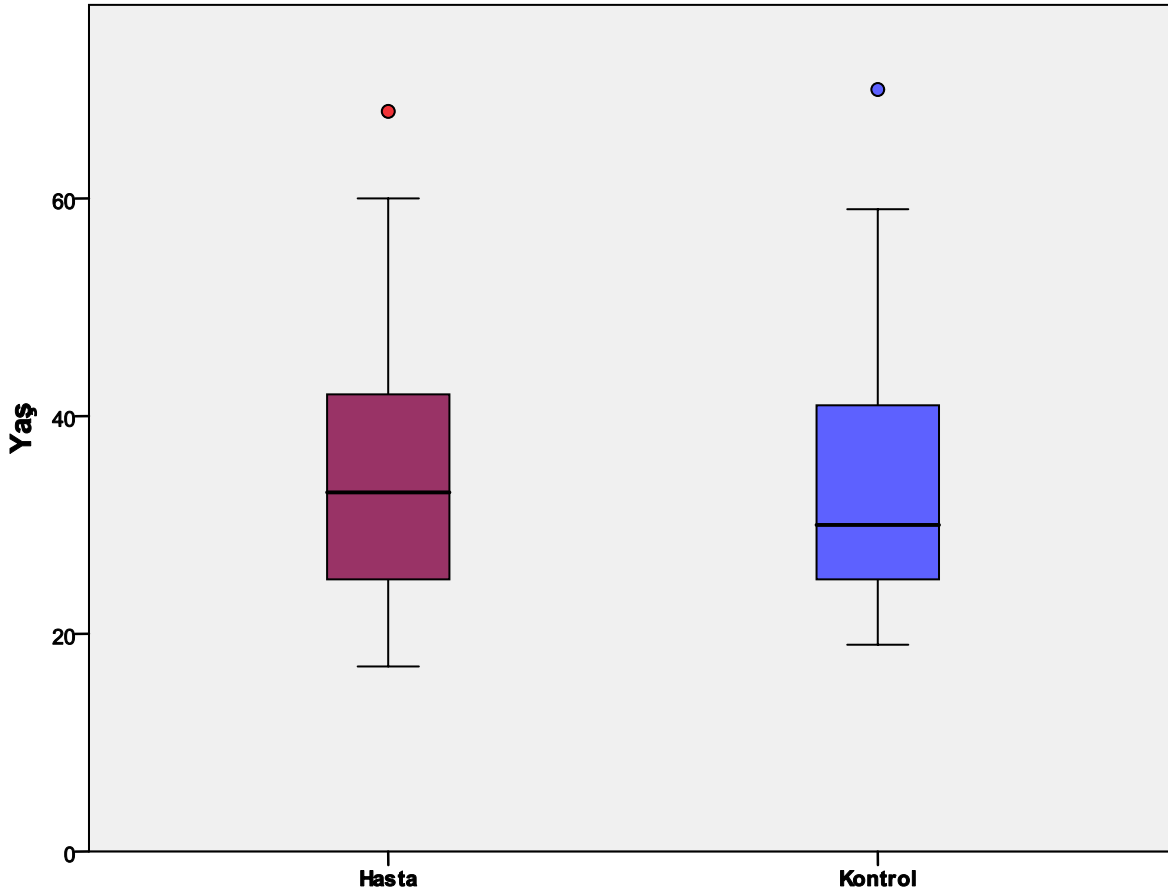
Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sayısal verilerin karşılaştırılması için Bağımsız Örneklem T Testi veya Tek Yönlü Varyans Analizi, kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-kare Testi kullanılmıştır. Tekrarlanan değerlerin karşılaştırılmasında ise İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişki ölçmek için ise Koralasyon Analizi yapılmıştır. Tüm değerlendirmelerde p değerinin 0.05'den küçük bulunduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapılmıştır (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza AAA tanılı 70 hasta ve kontrol grubu olarak da ailesinde AAA öyküsü bulunmayan 50 sağlıklı katılımcı alındı. Cinsiyet açısından incelendiğinde hasta grubunda 18 erkek (%25,7) ve 52 kadın (%74,3) yer almaktadır. Kontrol grubu ise 19 erkek (%38,0) ve 31 kadından (%62,0) oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grupları arasında ki-kare testi ile yapılan karşılaştırmada gruplar arası cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,151$ ) (Şekil 6). Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla  $34,59\pm 11,71$  (min-maks: 17-68) ve  $33,46\pm 11,58$  (min-maks: 19-70) yıldır. Hasta ve kontrol grupları arasında bağımsız örneklem t testi ile yapılan karşılaştırmada gruplar arası yaş ortalamaları dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,603$ ) (Şekil 7).



Şekil 6. Grupların demografik özellikleri



Şekil 7. Grupların yaş dağılımı

Çalışmaya alınan AAA hastalarının diğer demografik özellikleri ve AAA ile ilişkili olan klinik özellikleri tablo 3’te özetlenmiştir. Ailede AAA öyküsü 42 hastada (%60,0) mevcuttu. Hastaların ortalama tanı alma yaşı  $27,2 \pm 8,4$  yıldır. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi  $25 \pm 5,65 \text{ kg/m}^2$ ’dir. Klinik özellikler görülme sıklığına göre sırasıyla karın ağrısı (%88,6), ateş (%82,9), artrit (%80,0), miyalji (%61,4), plörit (%58,6), sakroileit (%48,6), proteinüri (%32,9), erizipel benzeri eritem (%28,6), mikroalbuminüri (%15,9), PAN (%2,9) ve HSP (%1,4)’dir. Renal biyopsi ile gösterilmiş Amiloidoz tanısı konulmuş 8 hastada (%11,4) mevcuttur.

**Tablo 3. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri**

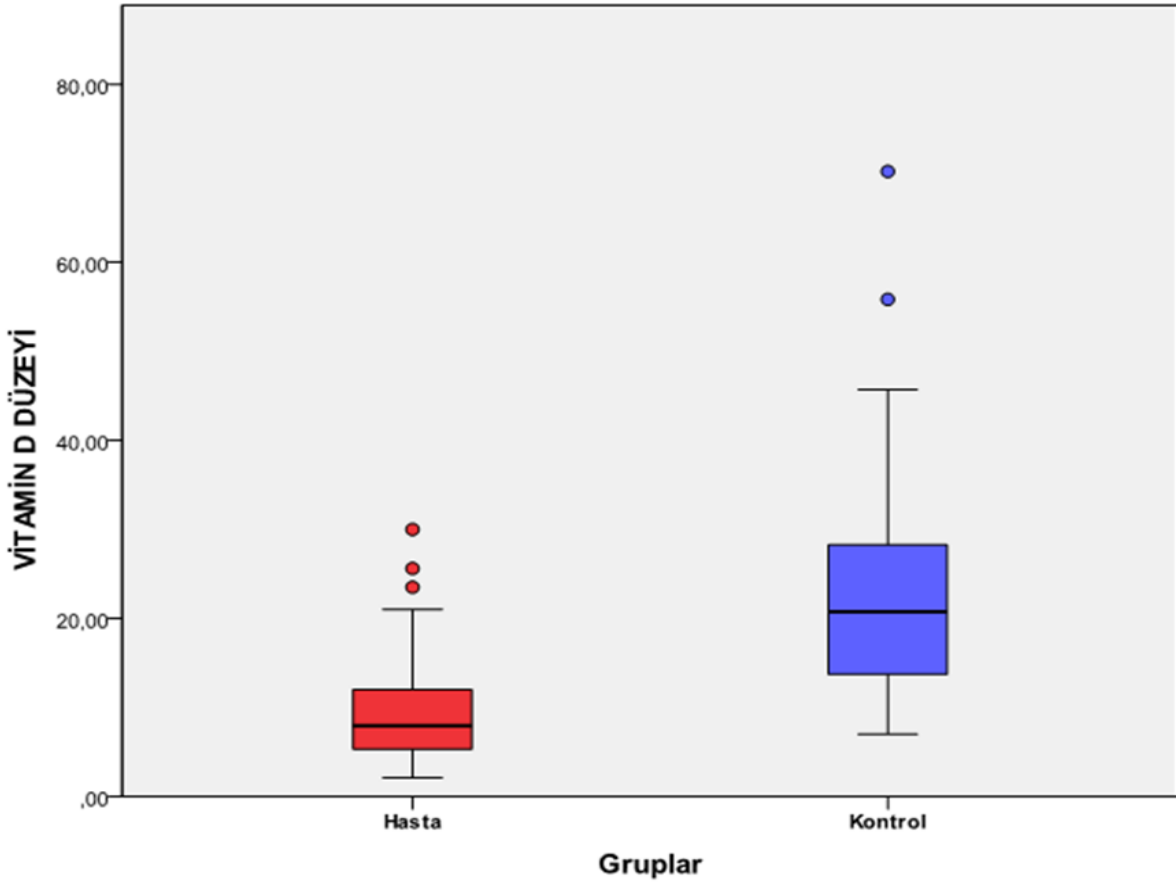
<b>Klinik özellikler (n, (%))</b>	<b>(n=70)</b>	<b>(%)</b>
<b>Aile öyküsü</b>	42	60,0
<b>Karın ağrısı</b>	62	88,6
<b>Ateş</b>	58	82,9
<b>Artrit</b>	56	80,0
<b>Miyalji</b>	43	61,4
<b>Plörit</b>	41	58,6
<b>Sakroileit</b>	34	48,6
<b>Proteinüri</b>	23	32,9
<b>Erizipel</b>	20	28,6
<b>Mikroalbuminüri</b>	7	15,9
<b>Amiloidoz</b>	8	11,4
<b>PAN</b>	2	2,9
<b>HSP</b>	1	1,4
<b>Tanı yaşı (Ort±SD)</b>	27,2±8,4	
<b>Vücut kitle indeksi (Ort±SD)</b>	25,25±5,65	

Hasta ve kontrol gruplarında 25(OH) D<sub>3</sub> vitamini serum düzeyleri çalışıldı. Hastalarda 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi ortalaması 9,64±6,52, kontrol grubunda ise 22,36±12,81 olarak saptandı. Gruplar arasında 25(OH) D<sub>3</sub> vitamini düzeyi açısından bağımsız örneklem t testi ile yapılan karşılaştırmada, hastalarda 25(OH) D<sub>3</sub> vitamin düzeyi ortalaması anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0,001) (Tablo 4, Şekil 8).

**Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi dağılımı**

	<b>Hasta (n=70)</b>	<b>Kontrol (n=50)</b>	<b>p</b>
<b>DVit</b>	9,64±6,52	22,36±12,81	<b>&lt;0,001</b>

DVit, serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi ortalaması.



**Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarının serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi dağılımı**

Hastaların tamamı MEFV genindeki mutasyonlar açısından incelendi. Mutasyon saptanan olgular ve mutasyon dağılımları tablo 5’te gösterildi. Genetik mutasyon analizleri incelendiğinde; hastaların 24’ünde (%34,2) tek bir allelde mutasyon saptanırken, 2 ve üstü allelde mutasyon saptanan hasta sayısı 42 (%60) ve mutasyon taşımayan hasta sayısı 4 (%5,7) idi. 70 hastanın 66’ında (%94,3) en az bir allelde MEFV gen mutasyonu saptandı. Hasta grubunda en sık görülen mutasyon M694V mutasyonu olarak bulundu. M694V mutasyonu olan hastaların dağılımı gözden geçirildiğinde bu hastaların 15’inde (%21,4) homozigot, 21’inde (%30) birleşik heterozigot ve 8’inde (%11,4) tek heterozigot mutasyon olduğu görüldü. R202Q mutasyonunun homozigot olduğu tüm olgularda M694V mutasyonu da homozigot idi. Hastaların MEFV mutasyonları ile serum D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. En sık görülen mutasyonlar olan M694V ve R202Q ile D vitamini düzeyi iki yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,686, p=0,702).



**Tablo 5. Hasta grubunda MEFV geni mutasyonlarının dağılımı**

Mutasyon	Hasta Sayısı (n=70)	%
M694V/ M694V	15	21,4
R202Q/ R202Q	8	11,4
V726A/V726A	1	1,4
M694V/R202Q	7	10,0
M694V/M680I	4	5,7
M694V/E148Q	3	4,3
M694V/V726A	3	4,3
M694V/R761H	1	1,4
R202Q/V726A	1	1,4
V726A/M680I	1	1,4
M694V/R202Q/V726A	2	2,9
M694V/V726A/E148Q	1	1,4
R202Q/M680I/A744S	1	1,4
M694V/-	8	11,4
V726/-	4	5,7
M680I/-	4	5,7
E148Q/-	4	5,7
R202Q/-	3	4,3
A744S/-	1	1,4
Saptanabilen Mutasyon Yok	4	5,7

Çalışmaya alınan hastaların ortalama laboratuvar verileri ve standart sapma değerleri tablo 6'da yer almaktadır. Hastaların kalsiyum fosfor ve parathormon düzeyleri ortalaması normal referans aralıktadır. Akut faz belirteçleri olarak beyaz küre (WBC), sedimantasyon (ESH), c-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen çalışıldı.

**Tablo 6. Hasta grubunun laboratuvar verileri**

	Serum düzeyi $\pm$ SD	Referans aralığı	Birimi
<b>Kalsiyum</b>	9,53 $\pm$ 0,44	8,4-10,5	mg/dl
<b>Fosfor</b>	3,53 $\pm$ 1	2,5-4,9	mg/dl
<b>Parathormon</b>	54,47 $\pm$ 30,46	12-88	pikog/ml
<b>CRP</b>	10,21 $\pm$ 17,54	0-5	mg/L
<b>Sedimantasyon</b>	11,3 $\pm$ 11,94	0-20	mm/saat
<b>Fibrinojen</b>	295,9 $\pm$ 110,6	200-400	mg/dl
<b>Beyaz küre</b>	7,68 $\pm$ 2,61	3,9-10,9	10 <sup>3</sup> /ml

SD, standart sapma.

Hasta grubunda iki değişken arasında korelasyon dağılımı tablo 7’de gösterilmiştir. Vitamin D düzeyi ile akut faz belirteçleri Pearson korelasyon analiziyle karşılaştırıldığında negatif yönde bir korelasyon saptandı. D vitamini ile akut faz belirteçleri iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Hastaların vitamin D düzeyi ile UPCR, mikroalbuminüri ve 24 saatlik idrarda ölçülen proteinüri değerleri karşılaştırıldığında negatif yönde zayıf bir korelasyon olmasına rağmen, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırılma yapıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastaların proteinüri ve mikroalbuminüri düzeyleri arttıkça vitamin D düzeyi azalmaktadır. Vitamin D düzeyi ile Pras düzeyi arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı ( $r=0,006$ ). Fakat iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı ( $p=0,957$ ). Yaş ile vitamin D düzeyi Spearman analiziyle karşılaştırıldığında aralarında negatif yönde korelasyon bulundu ( $r=-0,182$ ). Yaş arttıkça vitamin D düzeyi azalmaktadır. Yaş ile vitamin D düzeyi iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,132$ ).

**Tablo 7. Hasta grubunda iki farklı değişkenin dağılımı ve korelasyon analizi**

Değişken1	Değişken 2	p	r
DVit	CRP	0,496	-0,083
DVit	Fibrinojen	0,144	-0,176
DVit	WBC	0,127	-0,184
DVit	ESH	0,051	-0,234
DVit	UPCR	0,527	-0,083
DVit	24 Saatlik İdrarda proteinüri	0,544	-0,074
DVit	Pras	0,958	-0,006
DVit	Mikroalbuminüri	0,540	-0,095
DVit	Yaş	0,132	-0,182

DVit, serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi ortalaması; SD, standart sapma; UPCR, idrar protein kreatinin oranı.

Serum 25(OH) D<sub>3</sub>'ün D vitamini düzeyi için en doğru gösterge olarak kabul edilmektedir [52, 65]. Endokrin Topluluğu (the Endocrine Society [ENDO]) 20 ng/ml seviyesinin altındaki serum düzeylerini yetmezlik, 20'den 29,9 ng/ml'ye kadar olan düzeyleri yetersizlik ve 30 ng/ml üzerindeki düzeyleri de vitamin D yeterliliği olarak tanımlamıştır [66]. Endokrin Topluluğu'nun yapmış olduğu bu sınıflandırmaya göre çalışmamızdaki hastaların 66'sında (%94,3) vitamin D yetmezliği, 4'ünde (%5,7) vitamin D yetersizliği saptandı. Kontrol grubununun 22'sinde (%44,0) vitamin D yetmezliği, 18'inde (%36,0) vitamin D yetersizliği varken, 10'unda (%20,0) vitamin D yeterli olarak saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki vitamin D düzeyleri dağılımları için yapılan ki-kare testi, tablo 8'de gösterilmiş olup, hastalarda anlamlı düşük bulundu ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 8. Gruplara göre vitamin D düzeyleri dağılımı [66]**

Grup	Vitamin D eksikliği	Vitamin D yetersizliği	Vitamin D yeterli	p
Hasta (n)/(% )	66 / %94,3	4 / %5,7	0	<b>&lt;0,001</b>
Kontrol (n)/(% )	22 / %44,0	18 / %36,0	10 / %20,0	

D vitamini durumu için Cianferotti ve ark.'nın yaptığı sınıflandırmaya göre <10ng/ml serum düzeyi ciddi D vitamini eksikliğini, 10-30 ng/ml arası düzeyler D vitamini yetersizliğini, >30 ng/ml serum seviyeleri ise yeterli serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyini ifade etmektedir [67]. Bu sınıflandırmaya göre ise çalışmamızdaki hastaların 48'inde (%68,6) ciddi vitamin D eksikliği, 22'sinde (%31,4) vitamin D yetersizliği saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda 10 kişide (%20,0) ciddi vitamin D eksikliği ve 30'unda (%60,0) vitamin D yetersizliği saptanırken, 10 kişinin ise (%20,0) serum vitamin D düzeyi yeterli olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasındaki vitamin D düzeyleri dağılımları için yapılan ki-kare testi, tablo 9'da gösterilmiş olup, hastalarda anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p<0,001).

**Tablo 9. Gruplara göre vitamin D düzeyleri dağılımı [67]**

<b>Grup</b>	<b>Vitamin D eksikliği</b>	<b>Vitamin D yetersizliği</b>	<b>Vitamin D yeterli</b>	<b>p</b>
Hasta (n) / (%)	48 / %68,6	22 / %31,4	0	<b>&lt;0,001</b>
Kontrol (n) / (%)	10 / %20,0	30 / %60,0	10 / %20,0	

Hasta grubunda ciddi vitamin D eksikliği olan 15 olgu için, verilen D<sub>3</sub> preparatının tedavi etkinliğinin göstermek amacıyla, sekiz hafta süren tedavi sonrasında serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi tekrar çalışıldı. Bu hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi sırasıyla 8,66±6,48 ng/ml (Dvit<sub>1</sub>) ve 38,18±11,05 ng/ml'dir (Dvit<sub>2</sub>). Dvit<sub>1</sub> ve Dvit<sub>2</sub> düzeyleri iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldığında Dvit<sub>2</sub> anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 10).

**Tablo 10. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi dağılımı**

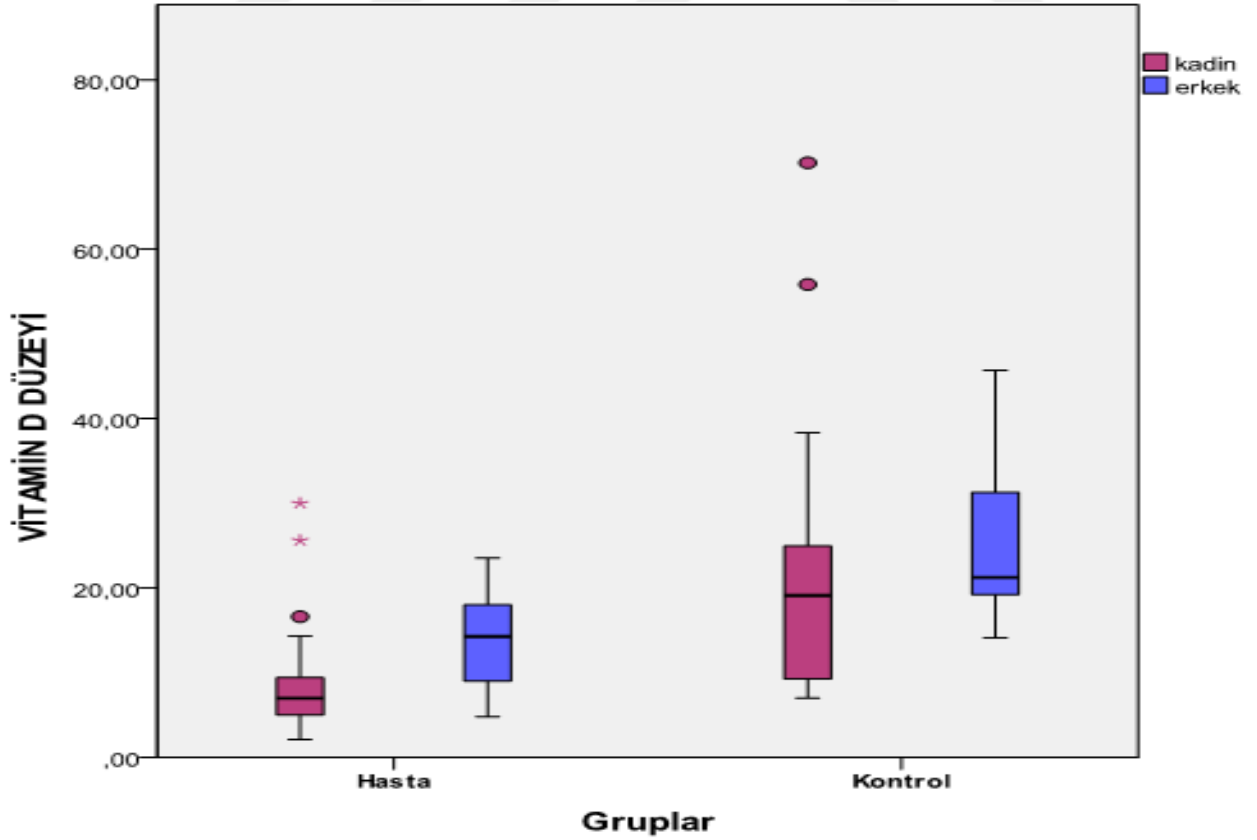
<b>Dvit<sub>1</sub> (n=15)</b>	<b>Dvit<sub>2</sub> (n=15)</b>	<b>p</b>
8,66±6,48	38,18±11,05	<b>&lt;0,001</b>

Cianferotti ve ark.'nın vitamin D durumu tanımlaması cinsiyete göre vitamin D düzeyi ki-kare testi ile karşılaştırıldığında, her iki grup için de kadın cinsiyette anlamlı düşüklük saptandı ( $p=0,001$ ,  $p=0,014$ ) (Tablo 11, Şekil 9).

**Tablo 11. Grupların cinsiyete göre vitamin D düzeyi dağılımı**

Cinsiyet / Grup	Vitamin D eksikliği	Vitamin D yetersizliği	Vitamin D yeterli	p
♀ / Hasta (n) / (%)	42 / %87,5	10 / %45,5	0	<b>0,001</b>
♂ / Hasta (n) / (%)	6 / %12,5	12 / %54,5	0	
♀ / Kontrol (n) / (%)	10 / %100	17 / %56,7	4 / %40	<b>0,014</b>
♂ / Kontrol (n) / (%)	0	13 / %43,3	6 / %60	

♂; erkek, ♀; kadın.



**Şekil 9. Grupların cinsiyete göre serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyleri dağılımı**

ENDO'nun yapmış olduğu sınıflandırmaya göre hasta grubunda vitamin D düzeyi ile yaş dağılımı ve hastalık süresi arasında, vitamin D düzey gruplarında sayı dağılımı yetersiz olması nedeniyle karşılaştırma yapılamamıştır. Kontrol gurubunda vitamin D düzeyi durumu ve yaş dağılımı iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı (p= 0,688).

Cianferotti ve ark.'nın vitamin D durumu tanımlamasına göre grupların vitamin D düzeyi ile yaş ortalaması dağılımı iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,911, p= 0,265).

Cianferotti ve ark.'nın vitamin D durumu tanımlamasına göre hasta gurubunda vitamin D durumu ve hastalık süresi dağılımı, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı (p=0,923) (Tablo 12).

**Tablo 12. Hastaların vitamin D düzeyi ve hastalık süresi dağılımı**

<b>Vitamin D durumu</b>	<b>(n=70)</b>	<b>Hastalık süresi (ort. yıl)</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Vitamin D eksikliği</b>	48	7,44	8,98	0,923
<b>Vitamin D yetersizliği</b>	22	7,23	6,85	

**DVit**, serum 25(OH) D3 düzeyi ortalaması; **SD**, standart sapma.

Hasta grubunda klinik özellikler ile vitamin D düzeyi dağılımı, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırılma yapıldı (Tablo 13). Karın ağrısı, ateş, artrit, erizipel ve amiloidoz gibi özellikleri olan hastaların, aynı klinik özelliklere sahip olmayanlarla gruplar arası yeterli dağılım oluşturmamaları nedeniyle, D vitamini ile yapılan karşılaştırmada anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Miyaljisi olan hastalarla olmayan hastalar arasında D vitamini açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı bulunmasa da yakın ilişki olabileceği düşünüldü (p=0,099). Klinik özelliklerden sadece plörit ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu. Atak döneminde plörit yakınması tarifleyen olguların ortalama D vitamini düzeyi, plörit yakınması olmayanlardan anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,018).

**Tablo 13. Hastaların klinik özellikleri ve vitamin D düzeyi dağılımı**

<b>Klinik özellikler</b>	<b>(n=70)</b>	<b>DVit</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Karın ağrısı yok</b>	8	8,61	3,77	0,661
<b>Karın ağrısı var</b>	62	9,55	5,87	
<b>Ateş yok</b>	12	9,49	4,89	0,977
<b>Ateş var</b>	58	9,43	5,84	
<b>Artrit yok</b>	14	10,51	5,53	0,432
<b>Artrit var</b>	56	9,17	5,70	
<b>Miyalji yok</b>	27	10,85	6,28	0,099
<b>Miyalji var</b>	43	8,56	5,10	
<b>Plörit yok</b>	29	11,32	5,82	<b>0,018</b>
<b>Plörit var</b>	41	8,11	5,20	
<b>Erizipel yok</b>	50	9,68	6,01	0,576
<b>Erizipel var</b>	20	8,84	4,74	
<b>Amiloidoz yok</b>	62	9,20	5,61	0,325
<b>Amiloidoz var</b>	8	11,31	6,06	

**DVit**, serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi ortalaması; **SD**, standart sapma.

AAA hastalarında hastalık şiddeti skorlaması olarak Pras skorlaması kullanıldı. Vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası hastalık şiddeti skorlaması sırasıyla Pras<sub>1</sub> ve Pras<sub>2</sub> olarak tanımlandı. Hastalarda vitamin D eksikliği görülen grupta Pras<sub>1</sub> ve Pras<sub>2</sub> düzeyleri iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldığında Pras<sub>2</sub> düzeyi anlamlı ve daha düşük bulundu (p<0,001). Vitamin D yetersizliği görülen grupta da Pras<sub>2</sub> düzeyi ortalaması pras<sub>1</sub> düzeyi ortalamasına göre anlamlı ve daha düşük saptandı (p<0,001). Vitamin D eksikliği görülen hastaların Pras<sub>1</sub> ve Pras<sub>2</sub> düzeyleri ortalaması, vitamin D yetersizliği görülen hastalara göre daha düşük bulundu (Tablo 14).

Vitamin D durumuna bakılmaksızın, hastaların Pras<sub>1</sub> ve Pras<sub>2</sub> düzeyi ortalaması iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldığında Pras<sub>2</sub>düzeyi anlamlı ve daha düşük

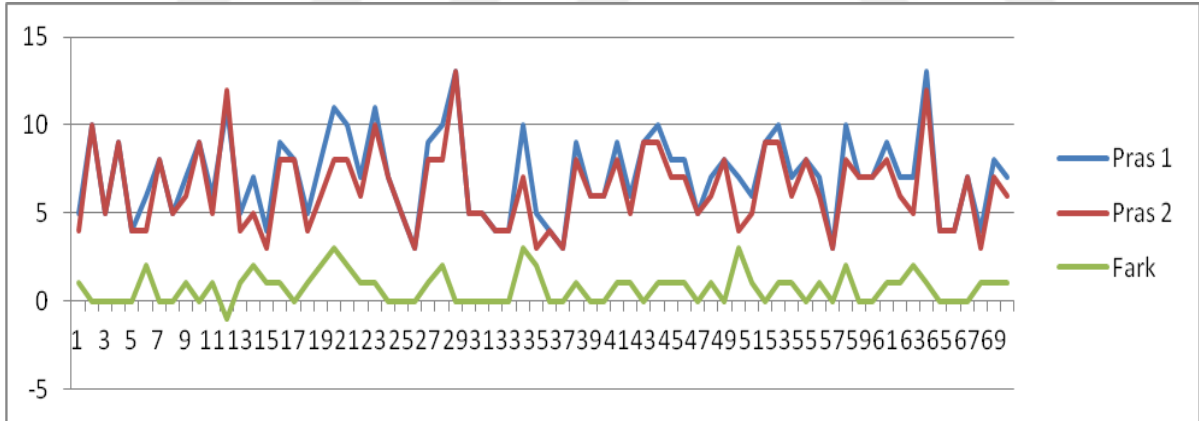
bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 15). Hastalarda  $Pras_2$  İle  $Pras_1$  karşılaştırıldığında 31 hastada (%44,2) değişimin olmadığı, 38 hastada (%54,2) azalma olduğu ve sadece 1 hastada (%0,7) artma olduğu gözlemlendi (Şekil 10).

**Tablo 14. Hasta grubunda vitamin D durumuna[67] göre  $Pras_1$  ve  $Pras_2$  düzeyi dağılımı**

Vitamin D durumu	(n=70)	$Pras_1$	$Pras_2$	p
Vitamin D eksikliği	48	7,37±2,44	6,65±2,22	<0,001
Vitamin D yetersizliği	22	6,59±2,22	5,86±2,44	<0,001

**Tablo 15. Hasta grubunda  $Pras$  düzeyleri ortalaması dağılımı**

$Pras_1$ (n=70)	$Pras_2$ (n=70)	p
7,13±2,38	6,40±2,29	<0,001



**Şekil 10.  $Pras_1$  ve  $Pras_2$  değişimi**

$Pras_1$  ve  $Pras_2$  arasında fark olup,  $Pras_2$  düzeyi anlamlı ve daha düşük bulundu ( $p<0,001$ ).



## 5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), MEFV genindeki mutasyonlarla ilişkili ve otozomal resesif kalıtım gösteren, tekrarlayan periyodik ateş atakları ve süregelen subklinik inflamasyonla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır [85].

İmmün sistem hücrelerinde VDR'nin keşfi ve aktive dendritik hücrelerde vitamin D üretiminin gösterilmesi ile D vitamininin immün regülatuar rolü olduğu anlaşılmıştır [5]. D vitamini T hücre yanıtını Th<sub>2</sub> yönüne kaydırarak adaptif immüniteye etki edebilmektedir. Öyle ki, D vitamini varlığında Th<sub>1</sub> sitokinleri azalırken antiinflamatuvar Th<sub>2</sub> sitokinlerinin artması, otoimmün hastalıklarda hastalık aktivitelerinin D vitamininden etkilenebileceğini düşündürmektedir [6].

Atak dönemlerinde çok yüksek inflamatuvar aktiviteye sahip oldukları bilinen AAA olgularında, ataksız zamanlarında da bazı akut faz belirteçlerinin yüksek seyrettiği gözlenmiş ve sonuç olarak asemptomatik dönemde de subklinik bir inflamasyonun devam ettiği ileri sürülmüştür [86-88]. Subklinik inflamasyonla karakterize otoinflamatuvar bir hastalık olan AAA'nın beraberinde vitamin D eksikliği olabileceği düşünülmüştür [7]. Literatürde kronik inflamasyonla vitamin D eksikliğinin birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur [7, 8, 89-92]. Biz de buradan hareketle AAA hastalarında vitamin D düzeyinin hastalık seyri, komplikasyonlar, klinik sonuçlar ve MEFV mutasyonları ile olası ilişkisini araştırmayı amaçladık.

AAA tanılı hastalarımız ve sağlıklı kontrol gruplarımızda ölçülen serum vitamin D düzeyleri ortalamaları sırasıyla 9,64±6,52 ng/ml ve 22,36±12,81 ng/ml idi. Bu sonuca göre AAA hastalarında serum vitamin D düzeyi kontrol gurubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Önceki çalışılarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir [7, 8, 89-92].

Çalışmamızda inflamatuvar belirteçlerin düzeyleri artıkça hastaların vitamin D düzeylerinde azalma olmasına rağmen aralarında anlamlı negatif korelasyon saptanmadı. Eğer çalışmaya daha çok hasta dahil edilse idi inflamatuvar belirteçler ile D vitamini arasında anlamlı negatif korelasyon görülebileceği kanısındayız.

Otoinflamatuvar bir hastalık olan AAA'da klinik özelliklerin vitamin D ile olası ilişkisi araştırıldı. Çalışmamızda ateş, artrit, eklem ağrısı, miyalji, plörit ve erizipel benzeri eritem gibi klinik bulguları olan hastaların vitamin D düzeyi bu klinik özelliklere sahip olmayanlara göre daha

düşük saptandı. Bu klinik özelliklerle vitamin D düzeyi arasında yapılan karşılaştırmada grup içi anlamlı bir ilişki saptanmadı. Eğer bu klinik özelliklere sahip olguların sayı dağılımı yeterli olsa idi, vitamin D düzeyi ile anlamlı ilişki saptanması mümkün olabilirdi. Diğer yandan, plörit yakınması tarifleyen olguların ortalama D vitamini düzeyi, bu yakınmaya sahip olmayanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu. Bu durum diğer klinik özelliklerin de yeterli olgu sayı dağılımına ulaşması durumunda anlamlı ilişki saptayabileceğimize dair öngörümüzü desteklemektedir.

Çalışmamızda renal amiloidoz ile vitamin D arasında anlamlı ilişki bulunmaması, amiloidozlu hastaların az sayıda olması (%11,4) ile ilişkilendirildi. Bu hastalar renal biyopsi ile kanıtlanmış sistemik sekonder amiloidoz olgularıydı. Biliyoruz ki AAA klinik tanısı olan hastalardaki süregelen proteinüri ve albuminüri başka bir neden saptanamadığı sürece sekonder amiloidozis olarak kabul edilebilmektedir. Buradan hareketle albuminürisi olan ve olmayan olgularımız ile vitamin D düzeyini karşılaştırdığımızda negatif yönde fakat anlamlı olmayan bir ilişki saptandı. Eğer albüminürisi olan yeterli sayıda hastamız olsa idi vitamin D düzeyi ile negatif yönde ancak anlamlı korelasyon olacağı öngörüsündeyiz.

Vitamin D düzeyinin AAA hastalık klinik seyrine etkisini saptamak için Pras hastalık ağırlık skorlaması kullanıldı. AAA şiddeti ve klinik özellikleri etnik gruplar ve hastalar arasında farklılık gösterebildiği için hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, deri bulguları, eklem tutulumu, amiloidoz varlığı ve hastalığı kontrol etmek için gerekli kolşisin dozuna göre puanlama esasına dayalı hastalık ağırlık skorlamaları kullanılmaya başlanmıştır. Pras skorlamasına göre 3-5 puan hafif, 6-8 puan orta, 9 ve üzeri puan ciddi hastalık olarak değerlendirilmiştir [43].

Çalışmamızda vitamin D eksikliği görülen hastaların Pras skorlaması vitamin D yetersizliği görülenlere göre anlamlı olarak daha yüksek puan ortalamasına sahipti. Hem vitamin D eksikliği hem de vitamin D yetersizliği olan hastaların Pras skorlaması vitamin D replasman tedavisi sonrası anlamlı bir şekilde düşük ölçüldü. Bu iki sonuç D vitamini eksiliğinin AAA klinik seyri ile ilişkili olduğu ve D vitamini yerine koyma tedavisinin AAA klinik seyrinde hastalık şiddetini hafifletebileceği yönündeki düşüncemizi destekleyen bulgulardır.

Hastaların vitamin D replasmanı sonrası Pras skorlaması tekrar değerlendirildiğinde 31 hastada (%44,2) değişimin olmadığı, 38 hastada (%54,2) azalma olduğu ve sadece 1 hastada (%0,7) artma olduğu gözlemlendi. Değişimin olmadığı gruptaki hastaların çoğunluğunda kolşisin tedavisine tam yanıt alındığı için Pras skorlamasında değişiklik izlenmedi. Hastaların yarıdan fazlasında (%54,2) vitamin D replasmanı ile Pras skorlamasında düşüş izlendi. Bu açıdan

değerlendirince vitamin D replasmanının hastalığın klinik seyri üzerinde iyileşme sağladığını görmüş olduk. Çalışmamız AAA hastalarının klinik bulgularını içeren hastalık ağırlık skorlaması ile vitamin D düzeyinin ilişkisini irdelemesi ve çalışmanın yöntemi açısından bu konuda yayınlanan çalışmalardan farklıdır.

Cianferotti ve ark.'nın [67] yaptığı vitamin D durumu tanımlamasına göre hasta ve kontrol gruplarımızda vitamin D düzeyi ve cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olarak hem hasta hem de kontrol gruplarında kadınlarda daha düşük vitamin D düzeyi saptandı. Tokat yöresinde geleneksel giyim tarzları (tesettür tarzı kapalı giyim) nedeniyle kadınlarda vitamin D düzeyinin daha düşük çıktığını düşünmekteyiz.

Erten ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada vitamin D düzeyinin AAA tanılı hastalarda sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır [7]. Bu çalışmada sağlıklı ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve D vitamini düzeyi dağılımında erkekler arasında anlamlı fark bulunmazken, hasta kadınlarda sağlıklı kadınlara göre D vitamini daha düşük saptanmış olup, sonuçları bu yönüyle çalışmamıza benzemektedir. Bu çalışmada hastaların ataksız dönemde çalışılan PTH, Ca ve P düzeyleri normal aralıkta olması ve ayrıca MFEV geni mutasyonları ile vitamin D düzeyleri dağılımı arasında anlamlı fark saptanmaması yönüyle de çalışmamızı destekler niteliktedir [7].

Kısacık ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 26 AAA hastasında serum D vitamin düzeyi incelenmiş ve sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olarak saptanmıştır. Vitamin D düşüklüğü atakların başlamasında tetikleyici bir faktör olabileceği üzerinde durulmuştur. Çalışmamızda da vitamin D düzeyi sağlıklı kontrollerden belirgin olarak düşük saptanmıştır. Üstelik olgu sayımızın fazla oluşu bizim çalışmamızın gücünü artırmaktadır. [8].

Yılmaz ve ark.'nın Tokat ilinde AAA tanılı 50 pediyatrik olguda yaptıkları çalışmada, AAA hastalarının %26'sında vitamin D eksikliği, %62'sinde vitamin D yetersizliği görülmüşken, %12 olguda ise D vitamini düzeyi yeterli seviyede bulunmuştur. [90]. Çalışmamızda ise aynı yöredeki erişkin yaş grubu AAA hastalarının %94,3'ünde vitamin D eksikliği, %5,7'sinde vitamin D yetersizliği mevcuttu. AAA seyrinde yaş ilerledikçe D vitamini eksikliğinin daha da arttığı ve bu durumun kronik inflamasyonla ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz.

Onur ve ark.'nın yaptıkları üç merkezli (İstanbul, Hatay ve Giresun) ve 126 hasta üzerine yapılan çalışmada, AAA tanılı hastalarda D vitamini düzeyi sağlıklı kontrol gurubuna göre anlamlı düşük olduğu gösterilmiş ve serum D vitamin düzeyi ortalaması  $24,47 \pm 8,48$  ng/ml olarak saptanmıştır [92]. Bizim test ettiğimiz AAA tanılı olgularda ise serum D vitamini düzeyi

ortalaması  $9,64\pm 6,52$  ng/ml olup, vitamin D eksikliği çok daha belirgindir. Olgularımızda kadın cinsiyetin daha ağırlıklı oluşu ve her iki çalışma arasındaki coğrafi ve olası genetik değişikliklerin bu farklılığa yol açmış olduğu düşünülebilir.

Özer ve ark.'nın yaptığı çalışmada kolşisine dirençli olan ve olmayan AAA hastaları arasında vitamin D düzeyi çalışılmış olup kolşisine dirençli grupta daha düşük olarak saptanmıştır [89]. Bizim takip ettiğimiz olgular içinde kolşisine dirençli olgu yoktu. Bu çalışmada AAA hastalarında kolşisine direncin etyolojisinde vitamin D'nin etkisi olabileceği öngörülmüştür. Çalışmanın sonuçları kadınlarda vitamin D düzeyinin erkeklerden daha düşük saptanması ve tüm AAA hastalarında MEFV mutasyonları ile vitamin D düzeyi dağılımı arasında anlamlı ilişki bulunmaması açılarından çalışmamıza benzerdir [89].

Çalışmamız bu konuda ülkemizde yayınlanan çalışmalarla benzer demografik özelliklere sahiptir. Hasta ve kontrol gruplarımızda K/E oranı sırasıyla 2.8/1 ve 1.6/1 olup, her iki grupta kadın cinsiyet hâkimiyeti mevcuttur. Hastalarımızın 42'sinde (%60) ailede AAA öyküsü vardır. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları benzer olup sırasıyla  $34.59\pm 11.71$  ve  $33.46\pm 11.58$  yıldır. Özer ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaş ortalaması  $32.96\pm 2.41$  yıl ve K/E oranı 1.7/1 oranlardadır. Kısacık ve arkadaşlarının AAA hastalarında vitamin D düzeyi ile ilgili yaptıkları çalışmada hasta grubunda K/E: 1.1/1 hasta ve kontrol grubu yaş ortalaması da  $32\pm 13,3$  ve  $34,74 \pm 11,9$  olup çalışmamızla benzerdir [8]. Türkiye AAA çalışma grubunun çalışmasında hastaların %57,3'ünün yakın akrabalarında AAA tesbit edilmiştir [14].

Çalışmamıza katılan AAA hastalarında en sık olarak M694V mutasyonuna rastlandı. Bu mutasyon hastaların %44,3'ünde heterozigot, %21,4'ünde ise homozigot olarak saptandı. Sıklık sırasında ikinci sırada R202Q mutasyonu saptandı. Hastaların %11,4'ünde R202Q homozigot, %21,4'ünde R202Q heterozigot idi. Üçüncü sırada V726A saptanıp hastaların %1,4'ünde V726A homozigot, %15,7'sinde V726A heterozigot bulundu. M680I mutasyonu hastaların %14,3'ünde heterozigot, E148Q mutasyonu %11,4'ünde heterozigot, A744S mutasyonu %2,9'unda heterozigot ve R761H mutasyonu %1,4'ünde heterozigot saptandı. Sık görülen mutasyonlarla ile D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki bulunmadı.

Şahin ve arkadaşlarının Tokat bölgesinde FMF hastalarında MEFV geninde sık görülen mutasyonlar ile ilgili yaptıkları çalışmada en sık görülen mutasyon M694V %25,08 olup, R202Q'nin yer almadığı çalışmadaki diğer mutasyonların sıklığı ise E148Q %9,68, M680I %9,47, V726A %5,27'dir [93].

Abuhandan ve ark.'nın 2015 yılında Şanlıurfa ilinde AAA tanılı 186 hasta ile yaptıkları bir başka çalışmada hastaların % 33,3'ü R202Q, %22,6'sı M694V, % 22'si E148Q, % 7,5'i V726A, % 4,3'ü R761H, % 3,8'i M680I, %1,6'sı M694I, %1,6'sı A744S olarak saptanmış [94].

Çalışmamızda hastaların atak yaşadıkları dönemlerdeki klinik özelliklerinin dağılımına bakıldı. Hastaların %88,6'sında karın ağrısı, %82,9'unda ateş, %80'inde artrit, %61,4'ünde myalji, 58,6'sında plörit, %48,6'sında sakroileit, %28,6'sında erizipel benzeri eritem, %2,9'ında PAN ve %1,4'inde HSP semptom ve bulguları mevcuttu. Bu konuda yayınlanan birçok çalışma klinik özelliklerin sıklık sıralaması yönünden çalışmamızla uyumludur. Abuhandan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastalar klinik açıdan değerlendirildiğinde %92,5'inde karın ağrısı, %89,2'sinde ateş ve %24,2'sinde eklem ağrıları görülmüş [94]. Yılmaz ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada hastaların klinik özellikleri açısından değerlendirildiğinde %95'inde karın ağrısı, %90'ında ateş, %33'ünde artrit ve %31'inde plörit mevcuttur [95]. Türk AAA grubu tarafından yapılan çalışmada peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6, erizipel benzeri eritem %20,9 sıklığında saptanmıştır [14].

Amiloidoz AAA'nın en ciddi komplikasyonudur. Türk AAA grubunun 2005 yılında 2838 sayıda hastada yaptığı çalışmada ise amiloidoz oranı %12,9 olarak saptanmıştır [14]. Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada ise AAA'da amiloidoz sıklığı %8,6 olarak tesbit edilmiştir [32].

Çalışmamızda amiloidoz sıklığı ise %11,4 olup Türk AAA çalışma grubuyla benzerdir. Amiloidozlu hastalarda en sık M694V homozigotluğunun olması bu mutasyonun amiloidoza yatkınlık oluşturduğu sonucunu ortaya koymuştur [29]. Çalışmamızda da literatürle benzer olup, amiloidozlu hastaların %87,5'inde M694V homozigot, %37,5'inde M694V/ R202Q homozigot ve %12,5'inde E148Q heterozigot tesbit edildi. Ancak amiloidozlu olgu sayımız yeterli düzeyde değildi.

Çalışmamızda ataksız dönemde hiçbir hastada 4 akut faz belirteci (AFB) birarada yükselmiş bulunmazken, hastaların %36,7'sinde yüksek CRP, %14,3'ünde yüksek ESH, %11,4'ünde yüksek WBC ve %20,0'sinde de yüksek fibrinojen değerini saptadık. AFB ort. düzeylerine bakıldığında ESH, WBC ve fibrinojen normal aralıkta almasına rağmen CRP normalden yüksekti. Çakmak ve ark.'nın yaptıkları çalışmada atak dışı dönemde %68,6 hastada AFB düzeyleri normal iken, 33 (%31,4)'ünde en az bir AFB yükselmiş, 6 (%5,7)'inde iki AFB, 3 (%2,9)'ünde ise üç AFB birlikte yükselmiş olarak bulundu. Atak dışı dönemde hiçbir hastada 4 AFB 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 rastlanılmış [96]. Korkmaz ve ark. 25 AAA hastasında atak ve ataklar arası dönemde AFB araştırdıkları çalışmalarında hastaların en az %25'inde ataklar arası dönemde AFB'nin yüksek kalmaya devam ettiğini bildirmişler [97].

AAA'da atak sırasında artmış olan akut faz reaktanlarının buz dağının görünen kısmı olduğu, atak olmayan dönemde bile subklinik inflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir [86]. Otoinflamatuvar bir hastalık olan AAA'da vitamin D düzeyleri etkilenmektedir. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi, mevsimsel değişiklikler, sedanter yaşam, güneş ışığından az faydalanma, obezite, etnik köken, ilaç kullanımı ve benzeri birçok faktöre bağlı olarak azalabilmektedir. Bu nedenle AAA tanılı hastalarda vitamin D eksikliği olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Vitamin D replasmanı ile hastalık ağırlık skorlamasında düzelme olması nedeniyle hastaların klinik seyirlerinde iyileşme olduğu gözlemlendi. Vitamin D'nin etyolojide otoimmün komponenti bulunan hastalıklarda hatta tüm kronik hastalıklarda vücutta aşırı tüketimini destekleyen çok bulgu olmasına rağmen bilgiler hala yeterli düzeyde değildir. Yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamıza AAA tanılı 70 hasta ve kontrol grubu olarak da ailesinde AAA öyküsü bulunmayan 50 sağlıklı katılımcı alındı. Cinsiyet açısından incelendiğinde hasta gurubunda 18 erkek (%25,7) ve 52 kadın (%74,3) yer almaktadır. Kontrol gurubu ise 19 erkek (%38,0) ve 31 kadından (%62,0) oluşmaktadır. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla  $34,59 \pm 11,71$  (min-maks: 17-68) ve  $33,46 \pm 11,58$  (min-maks: 19-70) yıldır.

Hastalarda 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi ortalaması  $9,64 \pm 6,52$ , kontrol gurubunda ise  $22,36 \pm 12,81$  olarak saptandı. Hastaların 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi kontrol gurubuna göre anlamlı düşüktü ( $p < 0,001$ ). Yetmiş hastanın 48'inde (%68,6) ciddi vitamin D eksikliği, 22'sinde (%31,4) vitamin D yetersizliği saptandı.

Çalışmamızda ateş, artrit, eklem ağrısı, miyalji, plörit ve erizipel benzeri eritem gibi klinik bulguları olan hastaların vitamin D düzeyi bu klinik özelliklere sahip olmayanlara göre daha düşük saptandı. Bu klinik özelliklerle vitamin D düzeyi arasında yapılan karşılaştırmada grup içi anlamlı bir ilişki saptanmadı. Diğer yandan, plörit yakınması tarifleyen olguların ortalama D vitamini düzeyi, bu yakınmaya sahip olmayanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu.

Hem vitamin D eksikliği hem de vitamin D yetersizliği olan hastaların Pras skorlaması vitamin D replasman tedavisi sonrası anlamlı bir şekilde düşük ölçüldü.

Vitamin D replasmanı ile hastalık ağırlık skorlamasında düzelme olması nedeniyle hastaların klinik seyirlerinde iyileşme olduğu gözlemlendi. Vitamin D'nin etyolojide otoimmün komponenti bulunan hastalıklarda hatta tüm kronik hastalıklarda vücutta aşırı tüketimini destekleyen çok bulgu olmasına rağmen bilgiler hala yeterli düzeyde değildir. Çok yönlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Fonnesu, C., C. Cerquaglia, M. Giovinale, et al., Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*, **2009**. 76(3): p. 227-33.
2. Shohat, M. and G.J. Halpern, Familial Mediterranean fever--a review. *Genet Med*, **2011**. 13(6): p. 487-98.
3. Chae, J.J., I. Aksentijevich and D.L. Kastner, Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*, **2009**. 146(5): p. 467-78.
4. Gumucio, D.L., A. Diaz, P. Schaner, et al., Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol*, **2002**. 20(4 Suppl 26): p. S45-53.
5. Tetlow, L.C., S.J. Smith, E.B. Mawer, et al., Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. *Ann Rheum Dis*, **1999**. 58(2): p. 118-21.
6. van Etten, E. and C. Mathieu, Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2005**. 97(1-2): p. 93-101.
7. Erten, S., A. Altunoglu, G.G. Ceylan, et al., Low plasma vitamin D levels in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*, **2012**. 32(12): p. 3845-9.
8. Kisacik, B., S.U. Kaya, Y. Pehlivan, et al., Decreased vitamin D levels in patients with familial mediterranean fever. *Rheumatol Int*, **2013**. 33(5): p. 1355-7.
9. Kasapcopur O and A. N., Ailesel Adeniz Atesi ve Diğer Otoenflamatuar Hastalıklar. . *Turk Pediatri Arsivi* **2006**: p. 41: 9-17.
10. Lidar, M. and A. Livneh, Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*, **2007**. 65(9): p. 318-24.
11. Majeed, H.A., M. Rawashdeh, H. el-Shanti, et al., Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM*, **1999**. 92(6): p. 309-18.
12. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, Familial Mediterranean fever. *Lancet*, **1998**. 351(9103): p. 659-64.
13. Baskın E and S. Ü., Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*, **2006**. 2: p. 101-108.
14. Tunca, M., S. Akar, F. Onen, et al., Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, **2005**. 84(1): p. 1-11.
15. Doğanavşargil, E., G. Keser and Ailesel Akdeniz Ateşi. **1999**, *Klinik Romatoloji Ege Romatoloji* 467-473.
16. <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers>.
17. Yepiskoposyan, L. and A. Harutyunyan, Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *Eur J Hum Genet*, **2007**. 15(9): p. 911-6.
18. Samuels, J., I. Aksentijevich, Y. Torosyan, et al., Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)*, **1998**. 77(4): p. 268-97.
19. Centola, M., G. Wood, D.M. Frucht, et al., The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*, **2000**. 95(10): p. 3223-31.
20. Cobankara, V. and S. Kiraz, Ailesel Akdeniz Ateşi. *Hacettepe Tıp Dergisi* **2000**(31): p. 310-319.



21. Eisenberg, S., S. Urieli-Shoval, Y. Azar, et al., C5a inhibitor and Pypin/Marenostrin: Possible relationship. Familial Mediterranean Fever., in 1st International Conference on FMF **1997**. p. 275-77.
22. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al., Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. Vol. 77. **1998**, Medicine (Baltimore). 268-97.
23. Sohar, E., J. Gafni, M. Pras, et al., Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med, **1967**. 43(2): p. 227-53.
24. Gilgil, E. and M.İ. Arman, Ailesel Akdeniz Ateşi, ed. I.G. T. **2002**, Romatizmal Hastalıklarda Tanı ve Tedavi: Yüce yayınları İstanbul. 711-20.
25. Kees S, Langevitz P, Zemer D, et al., Pericarditis as a rare manifestation of familial Mediterranean fever (FMF), ed. Sohar E, Gafni J, and Pras M. **1997**, Familial Mediterranean Fever: Tel Aviv: Freund Publishing House. 129-131.
26. Onen, F., Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int, **2006**. 26(6): p. 489-96.
27. Langevitz, P., D. Zemer, A. Livneh, et al., Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. J Rheumatol, **1994**. 21(9): p. 1708-9.
28. Düzova A and Özen S. . , Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. Vol. 8. **2006**, Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı. 12-20.
29. Medlej-Hashim, M., V. Delague, Choueri E, et al., Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. . BMC Med Genet, **2004**. 5: p. 1-6.
30. Bakkaloglu, A., Familial Mediterranean fever. Pediatr Nephrol, **2003**. 18(9): p. 853-9.
31. Bilginer, Y. and A. Bakkaloğlu, Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz. Vol. 8. **2006**, Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel Sayısı. 33-40.
32. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, et al., Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. Rheumatology (Oxford), **2014**. 53(4): p. 741-45.
33. Akar, N., E. Akar and F. Yalcinkaya, E148Q of the MEFV gene causes amyloidosis in familial Mediterranean fever patients. Pediatrics, **2001**. 108(1): p. 215.
34. Ben-Chetrit, E. and R. Backenroth, Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. Ann Rheum Dis, **2001**. 60(2): p. 146-9.
35. Gershoni-Baruch, R., R. Brik, N. Zacks, et al., The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum, **2003**. 48(4): p. 1149-55.
36. Heller, H., E. Sohar, J. Gafni, et al., Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. Arch Intern Med, **1961**. 107: p. 539-50.
37. Ceri, M., S. Unverdi, M. Altay, et al., Familial Mediterranean fever and membranous glomerulonephritis: report of a case. Ren Fail, **2010**. 32(3): p. 401-3.
38. Celkan, T., M. Celik, O. Kasapcopur, et al., The anemia of familial Mediterranean fever disease. Pediatr Hematol Oncol, **2005**. 22(8): p. 657-65.
39. Akarsu, A.N., U. Saatci, S. Ozen, et al., Genetic linkage study of familial Mediterranean fever (FMF) to 16p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. J Med Genet, **1997**. 34(7): p. 573-8.
40. Matzner, Y. and A. Brzezinski, C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. N Engl J Med, **1984**. 311(5): p. 287-90.

41. Livneh, A., D. Zemer, P. Langevitz, et al., Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum*, **1994**. 37(12): p. 1804-11.
42. Touitou, I., T. Sarkisian, M. Medlej-Hashim, et al., Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, **2007**. 56(5): p. 1706-12.
43. Pras, E., A. Livneh, J.E. Balow, Jr., et al., Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*, **1998**. 75(2): p. 216-9.
44. Goldfinger, S.E., Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*, **1972**. 287(25): p. 1302.
45. Özkan E, Okur O, Ekmekci A, et al., A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*, **1972**: p. 44-49.
46. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*, **1998**. 28(1): p. 48-59.
47. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*, **2003**. 62(10): p. 916-9.
48. Lidar, M., R. Kedem, P. Langevitz, et al., Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol*, **2003**. 30(12): p. 2620-3.
49. Sayarlioglu, M., kolşisine dirençli ailevi akdeniz ateşi ve komplikasyonlarının tedavisi. *Raed Dergisi*, **2010**. 1: p. 20-25.
50. Roldan, R., A.M. Ruiz, M.D. Miranda, et al., Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine*, **2008**. 75(4): p. 504-5.
51. Mitroulis, I., V.P. Papadopoulos, T. Konstantinidis, et al., Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient. *Neth J Med*, **2008**. 66(11): p. 489-91.
52. Holick, M.F., Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, **2007**. 357(3): p. 266-81.
53. Lamberg-Allardt, C., Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol*, **2006**. 92(1): p. 33-8.
54. Wacker, M. and M.F. Holick, Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, **2013**. 5(1): p. 111-48.
55. Calvo, M.S., S.J. Whiting and Overview of the proceedings from Experimental Biology 2004 symposium: Vitamin D insufficiency: A significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J. Nutr.* , **2005**. 135: p. 301-303.
56. Tripkovic, L., H. Lambert, K. Hart, et al., Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, **2012**. 95(6): p. 1357-64.
57. Holick, M.F., Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, **2007**. 357(3): p. 266-281.
58. Wang, T.J., F. Zhang, J.B. Richards, et al., Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*, **2010**. 376(9736): p. 180-8.
59. Sözen, T., D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **2011**. 42: p. 14-27.
60. Asilsoy, S. and Vitamin D and allergic diseases. *Asthma Allergy Immunol* **2011**. 9: p. 1-7.
61. Leventis, P. and S. Patel, Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, **2008**. 47(11): p. 1617-21.
62. Bland, R., E.A. Walker, S.V. Hughes, et al., Constitutive expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in a transformed human proximal tubule cell

- line: evidence for direct regulation of vitamin D metabolism by calcium. *Endocrinology*, **1999**. 140(5): p. 2027-34.
63. Holick, M.F., Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health. *J Gen Intern Med*, **2002**. 17(9): p. 733-5.
  64. Holick, M.F., Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, **2004**. 80(6 Suppl): p. 1678S-88S.
  65. Heaney, R.P., Assessing vitamin D status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **2011**. 14(5): p. 440-4.
  66. Holick, M.F., N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, **2011**. 96(7): p. 1911-30.
  67. Cianferotti, L. and C. Marcocci, Subclinical vitamin D deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **2012**. 26(4): p. 523-37.
  68. Ross, A.C., J.E. Manson, S.A. Abrams, et al., The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, **2011**. 96(1): p. 53-8.
  69. Lee, J.H., J.H. O'Keefe, D. Bell, et al., Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*, **2008**. 52(24): p. 1949-56.
  70. Institute of Medicine, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D; . Institute of Medicine, **2010**. Washington, DC, USA,.
  71. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D1. . *EFSA J.*, **2012**. 10: p. 1-45.
  72. Lowe, H., N.E. Cusano, N. Binkley, et al., Vitamin D toxicity due to a commonly available "over the counter" remedy from the Dominican Republic. *J Clin Endocrinol Metab*, **2011**. 96(2): p. 291-5.
  73. Lemire, J.M., A. Ince and M. Takashima, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity*, **1992**. 12(2): p. 143-8.
  74. Linker-Israeli, M., E. Elstner, J.R. Klinenberg, et al., Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol*, **2001**. 99(1): p. 82-93.
  75. Yu, S. and M.T. Cantorna, The vitamin D receptor is required for iNKT cell development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2008**. 105(13): p. 5207-12.
  76. Hewison, M., Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheum Dis Clin North Am*, **2012**. 38(1): p. 125-39.
  77. Ginde, A.A., J.M. Mansbach and C.A. Camargo, Jr., Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*, **2009**. 9(1): p. 81-7.
  78. Alroy, I., T.L. Towers and L.P. Freedman, Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol Cell Biol*, **1995**. 15(10): p. 5789-99.
  79. Cippitelli, M. and A. Santoni, Vitamin D3: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur J Immunol*, **1998**. 28(10): p. 3017-30.
  80. Nashold, F.E., K.A. Hoag, J. Goverman, et al., Rag-1-dependent cells are necessary for 1,25-dihydroxyvitamin D(3) prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, **2001**. 119(1): p. 16-29.
  81. Dimeloe, S., A. Nanzer, K. Ryanna, et al., Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2010**. 120(2-3): p. 86-95.

82. Provvedini, D.M., C.D. Tsoukas, L.J. Deftos, et al., 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol*, **1986**. 136(8): p. 2734-40.
83. Chen, S., G.P. Sims, X.X. Chen, et al., Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*, **2007**. 179(3): p. 1634-47.
84. Emmen, J.M., J.P. Wienders, A.K. Boer, et al., The new Roche Vitamin D Total assay: fit for its purpose? *Clin Chem Lab Med*, **2012**. 50(11): p. 1969-72.
85. Livneh, A., P. Langevitz, D. Zemer, et al., Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, **1997**. 40(10): p. 1879-85.
86. Lachmann, H., B. Şengül, T. Yavuzşen, et al., Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology*, **2006**. 45(6): p. 746-750.
87. Haznedaroglu, S., M.A. Ozturk, B. Sancak, et al., Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*, **2005**. 23(4 Suppl 38): p. S77-80.
88. Ben-Zvi, I. and A. Livneh, Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, **2011**. 7(2): p. 105-112.
89. Ozer, I., T. Mete, O. Turkeli Sezer, et al., Association between colchicine resistance and vitamin D in familial Mediterranean fever. *Ren Fail*, **2015**. 37(7): p. 1122-5.
90. Yilmaz, R., E. Karaaslan, S. Ozer, et al., Hypovitaminosis D in Children with Familial Mediterranean Fever. *Clinical & Investigative Medicine*, **2014**. 37(4): p. 211-216.
91. Anik, A., G. Catli, B. Makay, et al., Decreased vitamin D levels in children with familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis*, **2014**. 17(3): p. 321-6.
92. Onur, H., H. Aral, V. Arica, et al., P01-016–Decreased vitamin D levels in FMF patients. *Pediatric Rheumatology*, **2013**. 11(1): p. 1-1.
93. Şahin, Ş., H. Özyurt, A. Akbaş, et al., Tokat Bölgesinde FMF Hastalığında MEFV Geninde Sık Görülen Mutasyonlar. *Journal of Turkish Clinical Biochemistry*, **2009**(3): p. 81-86.
94. Abuhandan, M., C. Kaya and A. Güzelçiçek, Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, **2015**. 42(1).
95. Yilmaz, R., S. Ozer, H. Ozyurt, et al., Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children. *J Paediatr Child Health*, **2009**. 45(11): p. 641-5.
96. Çakmak E, Ece A and Kelekçi S, Comparison of acute phase response during attack and attack-free period in children with Familial Mediterranean Fever. *J Clin Exp Invest*, **2013**. 4(2).
97. Korkmaz, C., H. Özdoğan, Ö. Kasapçopur, et al., Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*, **2002**. 61(1): p. 79-81.

# ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı** : Ahmet DEMİRTAŞ

**Doğum Tarih ve Yeri** : 22.04.1984 – SİVEREK

**Medeni Durum** : Evli

**Adres** :Yeşilirmak Mahallesi Mehmet Şahin  
Caddesi 2.Sokak Kat 1 Daire 3  
Merkez / TOKAT

**Telefon** : 0 (507) 486 15 90

**E-posta** : demirta.ahmet@yahoo.com

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011)

**Görev Yerleri** : Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi  
(2011- 2012)  
GOP Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve  
Uygulama Merkezi İç Hastalıkları AD.  
(2012-2016)

**Yabancı Dil** : İngilizce