

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA BAĞIRSAK
GEÇİRGENLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. HÜSNA KALAY

UZMANLIK TEZİ

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA BAĞIRSAK
GEÇİRGENLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. HÜSNA KALAY
ORCID: 0009-0002-4731-7403

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. AHMET OSMAN KILIÇ

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yaptığı katkılardan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen, uzmanlık eğitimim süresince ve tez danışmanım olarak yaptığı katkılardan dolayı değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet Osman Kılıç'a, eğitimimde ve yine tezimde büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Bülent Ataş'a, yetişmemde emeği olan Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine, asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum yan dal asistanı, asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma, benim yetişmemde, bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan daima yanımda olan ve beni destekleyen saygıdeğer aileme teşekkürlerimi sunarım.

Ekim 2023

Dr. Hüsna Kalay

ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. HÜSNA KALAY

2023, UZMANLIK TEZİ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA); tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artralji, erizipel benzeri cilt döküntüleri, peritonit, plörit gibi klinik bulgular ile kendini gösteren ailesel otoinflamatuvar sendromların bir parçasıdır. Atakların sıklığı 1 hafta ile 1 yıl arasında değişmektedir. Ataklar 12 ile 96 saat arasında sürmektedir. AAA hastalığında MEFV geninde mutasyonlar saptanmıştır. Otozomal resesif (OR) geçişli bir hastalıktır. Son dönemde yapılan çalışmalar bağırsak geçirgenliğindeki artış ile kronik ve otoinflamatuvar hastalıklar arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Serum zonulin ve claudin-3 bağırsak yapısındaki sıkı bağlantılarda görev alan ve bağırsak geçirgenliğini göstermede kullanılan iki önemli belirteçtir. Araştırmamızın çalışma grubuna AAA tanılı çocuklar, kontrol grubuna ise rutin muayene için başvuran sağlıklı çocuklar dahil edildi. İki grup arasında serum zonulin ve claudin-3 seviyeleri karşılaştırıldı. AAA tanılı çocukların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, antropometrik ölçümler, atak şekilleri, genetik mutasyonlar kan ve idrar parametreleri ile serum zonulin ve claudin-3 seviyeleri arasındaki ilişki belirtildi.

Yapılan bu araştırma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonundan 15.04.2022 tarih ve 2022/3757 sayılı karar ile onay alındı. Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Hastalıkları polikliniğinde AAA tanısı ile takipli 43 çocuk ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları polikliniğine rutin muayene için başvuran 53 sağlıklı çocuk ile oluşturuldu. Araştırmamızda çocukların bağırsak geçirgenliğini değerlendirmek amacıyla serum zonulin ve claudin-3 seviyelerini belirlemek için venöz kan örneği alındı. ELISA yöntemi ile alınan kan örnekleri çalışıldı.

Çalışma grubunun %69,8'i (n=30) kız, %30,2'si (n=13) erkekti. Çalışmaya dâhil edilen 43 AAA tanılı çocuğun yaş ortancası 133 (95,0-158,0) ay, kontrol grubundaki 53 çocuğun yaş ortancası 104,00 (68,5-153,5) ay olarak tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubunun yaş, boy, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubunun zonulin değeri ortancası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,004). Serum claudin-3 değeri açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,751).

Literatürde daha önce AAA tanılı çocuklarda serum zonulin ve claudin-3 seviyeleri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bulgularımız AAA tanılı çocuklarda hastalığın etiyo-patogenezinde bağırsak geçirgenliğinin rolünü göstermede serum zonulin seviyesinin değerli bir parametre olabileceğini düşündürmüştür. Bulgularımız AAA tanılı çocuklarda bağırsak geçirgenliğinin göstermede ilk çalışma olması nedeniyle ileride yapılacak olan çalışmalara ilham verir niteliktedir. Çalışmamız daha geniş kapsamlı çalışmalara beraber literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, bağırsak geçirgenliği, claudin-3, çocuk, zonulin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF INTESTINAL PERMEABILITY IN CHILDREN WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

HÜSNA KALAY, MD

SPECIALTY THESIS, KONYA, 2023

Familial Mediterranean fever (FMF), it is a part of familial autoinflammatory syndromes that manifest with clinical findings such as recurrent fever, abdominal pain, arthralgia, erysipelas-like skin rashes, peritonitis, and pleuritis. The frequency of attacks varies between 1 week and 1 year. Attacks last between twelve and ninety-six hours. Mutations in the MEFV gene have been found in FMF disease. It is an autosomal recessive (OR) inherited disease. Recent studies have shown that there is a relationship between increased intestinal permeability and chronic and autoinflammatory diseases. Serum zonulin and claudin-3 are two important markers that play a role in tight junctions in the intestinal structure and are used to indicate intestinal permeability. In our study, children diagnosed with FMF were included in the study group and healthy children admitted for routine examination were included in the control group. Serum zonulin and claudin-3 levels were compared between the two groups. The relationship between age, gender, age at diagnosis, anthropometric measurements, attack patterns, genetic mutations, blood and urine parameters, and serum zonulin and claudin-3 levels of children with FMF were reported.

Approval for this study was obtained from the Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Ethics Committee with the decision dated 15.04.2022 and numbered 2022/3757. Our study was composed of 43 children followed up with the diagnosis of FMF in the Pediatric Nephrology Outpatient Clinic of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine and 53 healthy children who applied to the Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Pediatrics Outpatient Clinic for routine examination. In our study, venous blood samples were taken to determine serum zonulin and claudin-3 levels in order to evaluate the intestinal permeability of children. Collected blood samples were studied by ELISA method.

69.8% (n=30) of the study group were female and 30.2% (n=13) was male. The median age of 43 children with FMF included in the study was 133 (95.00-158.00) months, and the median age of 53 children in the control group was 104.00 (68.50-153.50) months. There was no significant difference between the age, height, weight and body mass index values of the study and control groups. The median zonulin value of the study group was statistically significantly higher than the control group (p=0.004). There was no statistically significant difference between the study and control groups in terms of serum claudin-3 value (p=0.751).

No study has been found in the literature on serum zonulin and claudin-3 levels in children with a previous diagnosis of FMF. Our findings suggest that serum zonulin level may be a valuable parameter in demonstrating the role of intestinal permeability in the etiopathogenesis of the disease in children with FMF. Since our findings are the first study to demonstrate intestinal permeability in children with a diagnosis of FMF, they will inspire future studies. Our study will contribute to the literature together with more comprehensive studies.

Keywords: Child, claudin-3, familial Mediterranean fever, intestinal permeability, zonulin,

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR.....	İV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	vii
ŞEKİLLER.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Genetik	3
2.1.5. Patogenez.....	3
2.1.6. Klinik.....	4
2.1.7. Laboratuvar bulguları	7
2.1.8. Serum amiloid A (SAA).....	7
2.1.9. Tanı.....	7
2.1.10. Ayırıcı tanı.....	8
2.1.11. Tedavi.....	9
2.2 Bağırsak geçirgenliği.....	10
2.2.1 Bağırsak bariyeri ve yapısı	10
2.2.2 Bağırsak geçirgenliği, otoimmunité ve otoinflamatuar hastalıklar arasındaki ilişki	12
2.2.3 Bağırsak geçirgenliği ve Zonulin	15

2.2.4 Bağırsak geçirgenliği ve claudin	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Araştırma tipi.....	20
3.2. Örneklem grubunun seçilmesi.....	20
3.3. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma ölçütleri.....	20
3.4. Claudin-3 ve zonulin serum düzeylerinin ölçüm yöntemi.....	20
3.5. Verilerin istatistiksel analizi	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	41
7. KAYNAKLAR.....	44
8. EKLER	52
8.1. Ek-1	52

TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo 2.1 Tel-Hashomer Tanı Kriterleri	9
Tablo 2.2 Yalçinkaya ve Özen'in Önerdiği Yeni AAA Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 4.1 Çalışma ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet, Yaş, Boy, Vücut Ağırlığı ve Vücut Kitle İndeksi.....	26
Tablo 4.2 Çalışma Grubunun Hastalık Özellikleri.....	26
Tablo 4.3 Çalışma Grubundaki Genetik Mutasyon Özellikleri ve Mutasyon Türlerinin Dağılımı.....	27
Tablo 4.4 Çalışma ve Kontrol Grubunda Bakılan Bazı Laboratuvar Parametrelerine Ait Değerlerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 4.5 Çalışma ve Kontrol Grubunda Serum Zonulin ve Serum Claudin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.6 Çalışma Grubunun Yaş ve Bazı Vücut Ölçüm Değerlerinin Serum Zonulin Düzeyi ile İlişkisi.....	30
Tablo 4.7 Çalışma Grubunun Yaş ve Bazı Vücut Ölçüm Değerlerinin Serum Claudin-3 Düzeyi ile İlişkisi.....	31
Tablo 4.8 Hastaların tedavi sürelerine göre ayrılan gruplarla zonulin düzeylerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.9 Çalışma Grubunda Atak Şekilleri, Dirençli Vaka Olup Olamama Durumunun Serum Zonulin ve Serum Claudin-3 Düzeyleri ile Karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.10 Çalışma Grubunda Genetik Mutasyon Varlığı ve Genetik Mutasyon Türleri ile Ölçülen Serum Zonulin, Serum Claudin-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.11 Serum Zonulin Değerinin Çalışma, Kontrol ve Toplam Grupta Bakılan Bazı Laboratuvar	

Parametreleri ile İlişkisi.....	34
Tablo 4.12 Serum Claudin-3 Değerinin Çalışma, Kontrol ve Toplam Grupta Bakılan Bazı Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi.....	35
Tablo 4.13 Serum Zonulin ve Serum Claudin-3 Düzeyleri için Yapılan ROC Analiz Sonuçları.....	36
Tablo 4.14. Serum Zonulin için ROC Analizi ile Belirlenen Cut Off Değerleri.....	36

ŞEKİLLER

Sayfa no

Şekil 2.1 Tight Junction Protein Bileşenleri.....	13
Şekil 2.2 Zonulin Hareket Mekanizmasının Şematik Görünümü.....	18
Şekil 2.3 Claudin Proteinlerinin Birbirleriyle İlişkilerini Gösteren Filogenetik Ağaç.....	20
Şekil 4.1 Çalışma ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımı.....	25
Şekil 4.2 Çalışma ve Kontrol Gruplarında Serum Zonulin ve Serum Claudin-3 Düzeyi.....	29
Şekil 4.3 Serum Zonulin ve Serum Claudin-3 Düzeyleri İçin Çizilen ROC Eğrisi	36

SİMGELER ve KISALTMALAR

AA	: Amiloid ilişkili
AAA	: Ailevi akdeniz ateşi
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CK	: Kreatinin kinaz
CRP	: C reaktif protein
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
C5a	: Kompleman 5 a
ELISA	: Enzim bağlı immünosorbent analiz
EMG	: Elektromyografi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HDL	: Yüksek yoğunluklu protein
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HSP	: Henoch-Schönlein purpurası
IFN γ	: İnterferon gama
IL 1	: İnterlökin 1
IL 6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
LPS	: Lipopolisakkarit
MEVF	: Mediterranean fever
MIS-C	: Multisistem inflamatuvar sendrom
NSAİİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaç
OR	: Otozomal resesif

PAN	: Poliarteritis nodosa
SAA	: Serum amiloid A
SAID	: Sistemik otoinflatuar hastalıklar
TJ	: Sıkı bağlantı
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
ZO	: Zonula okludens

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA); otozomal resesif (OR) geçişli, epizodlar şeklinde ateş, karın ağrısı, artralji, plörit, peritonit, erizipele benzeyen deri döküntüleri ile seyreden ailesel otoinflamatuvar bir hastalıktır (Çakırca ve Çelik 2018).

Yapılan bir araştırmada AAA tanılı çocuk hastalarda ve sağlıklı çocukları içeren kontrol grubunda dışkıda fekal kalprotektin düzeyleri bakılarak AAA tanılı çocuklarda bağırsak inflamasyonu değerlendirilmiş ve AAA tanılı çocuklarda otoinflamatuvar süreçlerle ilişkili olabilecek subklinik bir bağırsak inflamasyonunun olduğu kanısına ulaşılmıştır (Berkun ve ark. 2007).

Gastrointestinal sistemdeki bariyer tabakasını epitel tabakası, beş farklı hücre, hücreler arası kavşaklar, transmembran proteinler ve hücre iskeletinde görevli yapısal proteinler oluşturmaktadır. Bunlardan hücreler arası kavşaklar, bazal tabakada yerleşen ‘tutucu bağlantılar’ (Gokulakrishnan ve ark. 2022) ve apikal/lüminal tabakada yerleşen ‘sıkı bağlantılar’ tarafından oluşturulur (De Kort ve ark. 2011). Sıkı bağlantılarda çok fazla protein görev alır; claudinler, diğeri zonulindir (Fasano 2012).

Zonulin, proksimal bağırsağı bakteriyel kolonizasyona karşı korumakla, sıkı bağlantıların fonksiyonlarının düzenlenmekle ve bağırsak lümeninden vücuda makromoleküllerin geçişini kontrol etmekle görevlidir. Zonulin bunu enterositler arasındaki sıkı bağlantıların yapısında ve işleyişinde değişiklik oluşturarak yapar (Fasano 2011). Zonulin sinyalinde sürekli artma ile sıkı bağlantılar açık kalır ve bağırsak geçirgenliğinde artış olur (Fasano 2012).

Claudinler, iki enterosit zarını birbirine bağlayan transmembran proteinleridir (Soini 2005). Hücreler arası sıkı bağlantılarda etkin rol alırlar (Singh ve ark. 2010). Claudinlerden biri olan claudin-3 bağırsak hücreleri arasındaki bağlantı bütünlüğünü sağlar (Grootjans ve ark. 2010).

Hasarlı bir mukozal bariyer bağırsak geçirgenliğini artırır bu şekilde bağırsak mukozası lümenindeki içeriğe maruz kalır. Sonuç olarak bağırsak iltihabına neden olan bir immünolojik tepki tetiklenir (Michielan ve D’Inca 2015). Bazı araştırmalara göre ise bağırsak geçirgenliğindeki artış büyük oranda inflamasyonun neden olduğu paraselüler geçirgenlikten kaynaklanmaktadır (Hietbrink ve ark. 2009). Son yıllarda yapılan araştırmalarda bağırsak geçirgenliği artışının kronik sistemik inflamasyon, intestinal disbiyozis, metabolik hastalıklar,

otoimmünite, alerjik reaksiyonlar gibi sorunların ortaya çıkışında ve aktifleşmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (Fasano 2012)

Bu çalışmadaki amacımız, kronik inflamatuvar bir zemine sahip olan otoinflamatuvar AAA hastalığı ile intestinal bariyer fonksiyonunu arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışmamızda AAA tanılı çocuklarla sağlıklı kontroller arasındaki serum claudin-3 ve zonulin seviyelerinin mukayesesi yapılarak bağırsak geçirgenliğinin AAA hastalığının etiyo-patogenezindeki rolü araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım

AAA; Akdeniz kökenli toplumlarda sık rastlanan, genellikle OR geçişli, tekrarlayan ateşle beraber, karın ağrısı, peritonit, plörit, artralji, erizipel benzeri deri döküntüleri ile karakterize ailesel otoinflamatuvar sendromlardan olan bir hastalıktır (Çakırca ve Çelik 2018). AAA hastalığında ataklar 12-96 saat arasında, sıklığı ise haftada bir ile yılda bir arasında değişebilmektedir (Habib ve Levinger 2019).

2.1.3. Epidemiyoloji

AAA, Türk, Arap, Yahudi ve Ermeni toplumlarında sık görülür. İtalya, Almanya, Fransa ve İspanya gibi Avrupa ülkelerinden, Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilmiştir ancak dünyanın geri kalanında oldukça nadir rastlanan bir hastalıktır (Tutar ve ark. 2002).

2.1.4. Genetik

AAA, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Genetik kalıtım birleşik heterozigot (iki allelde farklı iki mutasyon taşıyan) veya homozigot olarak görülmektedir. AAA kliniği olan hastaların %20'sinde tek mutasyon görülmekte (taşıyıcı) veya bilinen mutasyonlardan biri gösterilememektedir. Bu nedenle tanıda genetik incelemenin yeri kısıtlıdır (Tunca ve ark. 2005).

MEFV geni, 10 ekzondan oluşur ve 781 aminoasitlik pyrin adlı proteini kodlar. MEFV polimorfonükleer hücrelerde ve makrofajlarda eksprese edilir bu yüzden AAA beyaz kan hücrelerinin bir hastalığıdır (Milledge ve ark. 2002).

2.1.5. Patogenez

AAA patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır ancak atakların en belirgin özelliği seröz dokularda (periton, sinovya, plevra) inflamasyondur. Atak sırasında inflamasyon meydana gelir ve nötrofiller artar (Yalçınkaya ve ark. 2000).

MEFV geni nötrofillerden daha az miktarda peritonda, sinoviyumda ve ciltteki fibroblastlarda eksprese edilir ve interlökin bir beta (IL-1 β) ile ekspresyonu artmaktadır (Chae ve ark. 2006). AAA atağı sırasında sinoviyumda, seröz dokularda ve ciltte bulguların ortaya çıkması bu durumla açıklanabilir. Monositlerde MEFV miktarı monositlerde değişkenlik

gösterir ve proinflatuar ajanlardan lipopolisakkarit (LPS), tümör nekrozis faktör (TNF), interferon gama (IFN γ) ile ekspresyonu artmaktadır (Matzner ve ark. 2000).

Aktive edilmiş kompleman 5 (C5a); nötrofillerde kuvvetli kemotaktik etki oluşturan önemli inflamatuvar bir düzenleyicidir. C5a, sinoviyal ve peritoneal sıvılarda bulunur. Kompleman inhibitör protein, hem C5a'yı inhibe ederek C5a'nın kemotaktik etkisini engeller hem de güçlü bir proinflatuar sitokin olan interlökin 8'i (IL-8) inhibe eder. MEFV'de meydana gelen mutasyonların gerekli ölçüde inhibitör olmamasına sebep olduğu ve bu şekilde AAA ataklarının meydana geldiği öne sürülmüştür. Pirin proteini, normalde C5a inhibitör miktarını artırarak spesifik olmayan inflamatuvar cevapları baskılar. Bu şekilde inflamasyon kontrol altına alınır (Dizdar ve ark. 2007).

2.1.6. Klinik

AAA tanılı hastalarda klinik bulgular çoğunlukla çocukluk veya ergenlik döneminde açığa çıkar. AAA hastalığının ilk atağı %75 oranında hastalarda ilk on yıl içinde meydana gelir. Türkiye'de görülme sıklığı kız ve erkek hastalarda eşit oranda olmasına rağmen dünya genelinde daha çok erkeklerde görüldüğü bildirilmiştir (Kasapçopur ve Arısoy 2006).

Hastalık, tekrarlayan ateş ve serözit kliniğinde çoğunlukla iki ile dört gün arasında süren ataklar şeklinde görülmektedir. Ataklar, genelde klinik ön bulgu vermeden aniden meydana gelir sonrasında kendiliğinden geçer. AAA'daki atak şekli en çok ateş, karın ağrısı ve eklem bulgularının beraber olduğu atak şeklindedir ancak sadece ateş, sadece karın ağrısı ya da sadece göğüs ağrısı atakları şeklinde de olabilir (Kasapçopur ve Arısoy 2002).

2.1.6.1. Ateş

AAA'da birinci sıklıkta gözlenen klinik bulgu ateştir. Sadece ateş ile karakterize olan atak şekli çok nadirdir genelde diğer klinik bulgular ile beraberliği mevcuttur. Ateş, atak son bulana kadar yüksek seyredebilir (Kasapçopur ve Arısoy 2002).

2.1.6.2. Karın ağrısı

AAA hastalığının ikinci en sık klinik bulgusu karın ağrısıdır. Hastaların yaklaşık %95'inde vardır. Karın ağrısının sebebi peritonda meydana gelen septik olmayan serözittir. Genelde karın ağrısı karının orta kısmında başlar, atağın durumuna göre tüm kadrarlarda görülebilir. Bu durum akut batın tablosu ile sıklıkla karıştığından hastaların yaklaşık %30-40'ında apendektomi hikayesi vardır (Mor ve ark. 2003).

Ağrının şiddeti hafif bir şişkinlik hissinden peritonit bulgularına kadar farklılık gösterebilir. Fizik muayenede; batında distansiyon, tahta karın, rijidite, rebound, hassasiyet saptanabilir. Ateş başlamadan birkaç saat önce karın ağrısı başlar ve ateş düştükten sonra 1-2 gün içinde sonlanır. Karın ağrısına eşlik eden bulgular arasında kabızlık (çocuklarda ishal daha çok görülür), kusma, bulantı yer alır. Bu sırada gaitada gizli kan pozitif olarak ölçülebilir (Mor ve ark. 2003).

2.1.6.3. Eklem ağrısı

AAA hastalığında üçüncü sıklıkta görülen klinik bulgu eklem bulgularıdır. Çoğunlukla artrit çocukluk çağıında olur ve görülme sıklığı %20 ile %70 arasındadır. Bazen nadir durumlarda (yaklaşık %10) başlangıç klinik bulgusu olabilir. Ataklarda artrit bulgusuna çoğunlukla ateş eşlik eder. Artrit genelde alt ekstremitelerdeki geniş eklemlerde izlenir ve monoartiküler karakterdedir. Eklemde kızarıklık görülebilir. Artrit atakları yaklaşık bir hafta kadar sürer. Sinoviyumda inflamatuvar ve nötrofilik karakterde sıvı birikimi mevcuttur. Bazen sinoviyumda lökosit miktarı çok artabilir ve septik artrit ile karıştırılabilir. Ataklar tekrarlayan vasıfta olmasına rağmen eklemlerde erozyon görülmez. Uzun süren artritte, çoğunlukla diz eklemleri ve daha az oranda kalça eklemleri etkilenir. Diz eklemünde inflamasyon çoğunlukla kalıcı hasar bırakmazken, uzun süren kalça artriti yıkıcı vasıfta hasara neden olabilir (Halim ve ark. 2015)

2.1.6.4. Göğüs ağrısı

AAA hastalığı atağında perikardit ya da plörite sekonder göğüs ağrısı oluşur. Yaklaşık 24 ile 72 saat arlığında sürer ve çoğunlukla tek taraflıdır. Ağrının lokalizasyonu göğüs alt yarısının dış yanındır. O tarafta dinlemekle solunum sesleri azalmış bulunabilir, görüntüleme yapılırsa plevral sıvı saptanabilir ancak sıvı atak sonrasında kaybolur. Perikardit, plörit kalıcı hasar bırakmaz (Zimand ve ark. 1994).

2.1.6.5. Cilt bulguları

AAA'da cilt tutulumu olarak en çok erizipel benzeri eritem görülür. Genelde alt ekstremitelerde saptanır. Genelde ayak bileği artritinin de eşlik ettiği lezyonlar ayak sırtında, malleollar üzerinde ve tibia ön yüzünde kırmızı renkli, yama şeklinde, düzgün sınırlı, ödemli ve ağırlı döküntüler şeklindedir. (Buskila ve ark. 1997).

2.1.6.6. Kas ağrısı

AAA hastalarının yaklaşık %25'inde kas ağrıları olabilir. Çoğunlukla egzersizden sonra alt ekstremitelerde gelişir ve epizodik değildir. Takriben bir ile yirmi dört saat aralığında sürer. Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİ) ile düzelir, istirahat iyi gelir ancak kolşisine cevap vermez (Haghighat 2006).

2.1.6.7. Vaskülit

Genel topluma göre AAA tanılı hastalarda bazı vaskülitlerin ortaya çıkma olasılığı daha fazladır. Henoch Schönlein purpurası (HSP) AAA'da en çok karşılaşılan vaskülit türüdür. Genellikle HSP kliniği AAA kliniğinden daha erken kendini gösterir. Bu nedenle AAA açısından HSP kliniği olan riskli kişiler özellikle araştırılmalıdır (Ozdoğan ve ark. 1997).

AAA'da görülme sıklığı genel popülasyona göre artan başka bir vaskülit ise poliarteritis nodozadır (Gokulakrishnan ve ark 2022).

2.1.6.8. Amiloidoz

Amiloidoz, AAA hastalarında klinik gidişatı belirleyen ve en önemsenen komplikasyondur. Amiloid ilişkili (AA) tipi amiloidoz, AAA'da gelişen amiloidozdur. Serum amiloid A (SAA), AA tipindeki amiloidozun öncül proteinidir, karaciğerde sentezlenir, akut faz yanıtı elemanlarından. SAA'nın yıkım ürünleri bazı organlarda (en sık böbrekler, dalak, karaciğer, akciğerler, gastrointestinal sistem, tiroid, testisler ve adrenal bezler) birikime uğrar ve hastalık gelişir (Zemer ve ark. 1986). Amiloid birikimi böbrekte olduğu zaman proteinüri görülür. Etkili tedavi yapılmadığı takdirde ortalama yedi sene içerisinde nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliği meydana gelir (Zemer ve ark. 1986).

Tedavide kolşisin kullanımından bu yana amiloidoz birikimi daha nadir görülmektedir. Kolşisin tedavisi altındayken hastalarda ataklar gelişse bile AAA tanılı hastaların bir çoğunda tedavinin amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir (Zemer ve ark. 1986).

2) Skrotal tutulum

AAA tanılı hastalarda skrotal tutulumda tunica vaginaliste inflamasyon meydana gelir. Çoğunlukla bir tarafta ödem, kızarıklık ve şişlik olur ve testis torsiyonuna sebebiyet verebilir. Tekrarlayan orşit varlığında akla AAA hastalığı da gelmelidir (Livneh ve ark. 1994).

3) Organ büyüklükleri

Splenomegali ve hepatomegali hastalarda görülebilmektedir ancak splenomegali daha sık görülmektedir (Sarı ve ark. 2014).

2.1.7. Laboratuvar bulguları

AAA hastalığının tanısı için spesifik bir laboratuvar tetkiki yoktur. Atak sırasında akut faz yanıtı elemanları CRP (c reaktif protein), ESH, lökosit sayısı, haptoglobulin, fibrinojen, kompleman-3 (C3), kompleman-4 (C4) ve SAA artmış olarak bulunur. Ataklar arasındaki süreçte laboratuvar bulguları normal aralıktadır. Son yapılan araştırmalar SAA'nın ataklar arasındaki süreçte sublinik inflamasyonu belirlemede iyi bir belirteç olduğunu göstermiştir (Shiohara ve ark. 2002). Atak esnasında geçici hematüri ve albüminüri olabilir ancak proteinürinin sebat etmesi halinde amiloidoz birikimi düşünülmelidir (Shiohara ve ark. 2002)

2.1.8. Serum amiloid A (SAA)

Monositler aktive oldukları zaman proinflamatuvar sitokinler salınır. Karaciğer bu proinflamatuvar sitokinlere cevap olarak yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili bir apo-lipoprotein olan SAA'yı üretir. Travma, toksinler, enfeksiyon veya malignitelerde kan seviyelerinde önemli derecede yükselme olabilir (Urieli-Shoval ve ark. 1998).

2.1.9. Tanı

AAA hastalığının kesin tanısı için spesifik bir fizik muayene bulgusu ve laboratuvar tetkiki yoktur. Aile öyküsü, klinik bulgular, diğer kalıtsal periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve hastalığın kolşisin tedavisine cevabının hepsi beraber değerlendirilerek AAA hastalığının tanısı konulabilir. Şüpheli vakalarda atak esnasında ve atak geçtikten sonra akut faz cevabı değerlendirilir eğer hastalık lehine yorumlanırsa kolşisin tedavisine başlanır. Atanın sıklığına göre üç ile altı ay arasında test edilir. Süre bitiminde atakların görülme sıklığı ve şiddeti önemli ölçüde azalırsa veya ataklar yok olursa AAA tanısı konulur (Direskeneli ve ark. 1999).

MEFV mutasyonu şüphe duyulan vakalarda tanıyı desteklemek amacıyla kullanılır ancak kesin tanı koydurmaz. Bazı AAA hastalarında mutasyon görülmeyebilir. Bazen de toplumda taşıyıcı kişi sayısının fazla olması kaynaklı hasta olmadığı halde mutasyon saptanan taşıyıcı kişiler için genetik sonuçlar yanıltıcı olabilir. Tanı için kriterler geliştirilmiştir. En sık kullanılan kriterler Tel- Hashomer kriterleridir (Daniels ve ark. 1995) (Tablo 1).

Tablo 1 Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
Peritonit, sinovit veya plörit/perikarditin eşlik ettiği ateş atakları	Tekrarlayan ateş atakları
Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması	Eripizel benzeri eritemin varlığı
Kolşisin tedavisine iyi yanıt	Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör + 2 minör kriter	Muhtemel tanı: 1 majör + 1 minör kriter

Yalçinkaya ve Özen (2009) tarafından yapılan bir çalışmada AAA'nın tanı kriterleri gözden geçirilmiştir (Tablo 2). Bu çalışma Tel-Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısal yaklaşımda eksiklikler olması sebebiyle yapılmış ve hastalara klinik tanı konmasında kolaylık sağlanması amaçlanmıştır. Fransız AAA çalışma grubu bu kriterlerden ikisinin değil üçünün esas alınması halinde spesifitenin arttığını göstermiştir (Yalçinkaya ve ark. 2009).

Tablo 2 Yalçinkaya ve Özen'in Önerdiği Yeni AAA Tanı Kriterleri

Kriter	Tanımlama
Ateş aksiller	>38° C, 6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Karın ağrısı	6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Artrit	6-72 saat boyunca, ≥3 atak, oligoartrit
Aile öyküsü	

5 kriterden en az ikisinin varlığı AAA tanısı olarak değerlendirilir

2.1.10. Ayırıcı tanı

AAA karın ağrısından dolayı akut apandisit, intermittan porfiri, renal kolik, rekürren piyelonefrit, rekürren kolesistit, kolelitiazis, pelvik inflamatuvar hastalık, ovulasyon veya menstruasyon ağrısı, ince barsak obstrüksiyonu, peptik ülser, rekürren pankreatit, abdominal epilepsi, herediter anjioödem, rekürren hemolitik ataklar, orak hücreli anemi, crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile ayırıcı tanıya girer (Ugan ve ark. 2011).

Behçet hastalığı ülkemizde AAA'ya benzer şekilde yüksek prevalansa sahiptir. Kliniğinde üveit, oral-genital ülserler ön plandadır ve bununla birlikte birçok sistemi etkilemektedir. Çocuklarda nadir rastlanan hastalık daha çok genç erişkinlerde görülür. İnflamasyon sonucu ortaya çıkan karın ağrısı ve eklem ağrısı gibi semptomlar nedeniyle AAA ayırıcı tanısında yer alır. Ayrıca AAA ile Behçet Hastalığı birlikteliği görülmektedir. Tanıda paterji testi ve HLA doku antijenleri (HLA-B) yardımcı olur (Aytuğar ve Pekiner 2011).

Artrit ataklarından dolayı septik artrit, akut romatizmal ateş, spondiloartropatiler, Reiter sendromu, juvenil idiyopatik artrit, gut ve sarkoidoz ile karışabilir (Ugan ve ark. 2011).

Göğüs ağrısı sebebiyle pnömoni, plörit, perikardit tekrarlayan pulmoner emboli ile ayırıcı tanıya girer (Ugan ve ark. 2011).

Ayrıca AAA ayırıcı tanısında yineleyen ateş ve inflamatuvar ataklar halinde seyreden; Periyodik ateş-aftöz stomatit-farenjit-adenit Sendromu (PFAPA), Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), kriopyrin ilişkili periyodik sendromlar, ailesel soğuk otoimmün sendrom, Muckle-Wells sendromu, neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık/kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom), hiperimmünglobülin D sendromu gibi sendromlar da yer almaktadır (Sampaio ve Marques 2011).

2.1.11. Tedavi

AAA hastalığının tedavisindeki temel amaçlar; ataklar arası periyotta inflamasyonun baskılanması, atakların tedavi edilmesi, atak sıklığının ve şiddetinin azaltılması ve AAA'ya sekonder ortaya çıkabilecek amiloidozun önüne geçmektir. Kolşisin, AAA'nın ana tedavisi olarak 1972 den bu yana kullanılmaktadır (Ravelli ve ark. 2004).

2.1.11.1 Kolşisin

Kolşisin AAA hastalarında pirin inflamasyonunu baskılayarak IL1-B uyarılmasına engel olur böylece atakların tekrarlamasını engeller, uzun vadede subklinik inflamasyonu baskılar ve amiloidoz gelişimine engel olur (Park ve ark. 2016).

Kolşisin çoğunlukla iyi tolere edilir ve güvenli bir ilaçtır. Yan etkiler arasında en sık karın ağrısı, ishal ve mide bulantısı görülür. İlacın tolere edilemediği hastalarda ilaç etkili doza ulaşılan kadar yavaş yavaş artırılabilir (Kallinich ve ark. 2007).

Kolşisin tedavisine hastaların ortalama %60'ı tam yanıt verir, %20- 30'u kısmi yanıt verir ve %5-10'u hiç yanıt vermez. Tedavide başarısızlığın en önemli nedeni tedavi

uyumsuzluğudur. Etkin şekilde kolşisin dozu ile tedavi gören hastaların yalnızca %5'i devam eden aktif hastalığa sahiptir (Ben-Chetrit ve Levy 2003).

2.1.11.2 Anakinra

Anakinra, rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. Etki mekanizmasını IL-1 β ve IL-1 α 'nın yarışmalı olarak IL-1 reseptörüne bağlanmasını engelleyerek gösterir. Subkutan enjeksiyon formundadır, günlük uygulanır. Kolşisine dirençli olan AAA hastalarında güvenilir bir şekilde kullanılır ve etkilidir. Tedavinin kesilmesine neden olabilen ciddi yan etkileri arasında yara yeri enfeksiyonu ve interstisyel pnömoni yer alır (Ozen ve ark. 2017).

2.1.11.3 Canakinumab

Rekombinant insan anti-IL-1 β monoklonal antikorudur. Yarılanma ömrü yirmi bir ile yirmi sekiz gün arasındadır böylece dört ile sekiz haftada bir subkutan uygulanır. Kolşisine dirençli AAA vakaları için 2016 yılında kullanım onayı almıştır (Gül ve ark. 2015)

2.1.11.4 Rilonacept

Ekstraselüler IL-1 α ve IL-1 β 'ya bağlanan ve IL-1 reseptör yolağını inhibe eden insan dimerik füzyon proteini. Haftada bir enjeksiyon biçiminde uygulanır. Hastalarda yaşam kalitesini yükselttiği ve atakların sıklığını azalttığı bildirilmiştir (Ozen ve ark. 2017).

2.1.11.5 Tocilizumab:

Tocilizumab, çözünür halde ve hücre zarına bağlı halde bulunan IL-6 reseptörlerine bağlanıp SAA genlerinin indüklenmesinde önemli bir görev alan IL-6 sinyal iletimini engelleyen bir IL-6 reseptör antikorudur. Bu yüzden tocilizumab özellikle AAA'ya bağlı amiloidozu olan hastalarda kullanılmaktadır. Atak sıklığını ve akut faz reaktanlarının düzeyini azalttığı gösterilmiştir (Ugurlu ve ark. 2017).

2.1.11.6 TNF alfa inhibitörleri:

İnfliksımab, adalimumab ve etanercept TNF-alfa'yı antagonize ederek etki etmektedir. AAA tanılı hastalarda bu ilaçların kullanımı ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır (Bilgen ve ark. 2011).

2.2 Bağırsak geçirgenliği

2.2.1 Bağırsak bariyeri ve yapısı

Gıdaların sindirimi, emilimi ve su dengesinin düzenlenmesi gastrointestinal sistemin temel görevleri arasında olmakla birlikte daha başka çok önemli görevleri mevcuttur. Patojenlerin, makro moleküllerin, mikroorganizma ve besin bileşenlerinin bağırsaklarla

etkileşiminin sağlıklı şekilde sürdürülmesini, konakçı bağırsak bakterileri ve mukozal immün sistem arasındaki dengenin sağlanması gastrointestinal sistemin diğer görevlerindedir. Son dönemde önem kazanan ve araştırılan görevi dış çevre ile konakçı arasındaki bariyer görevidir. (Fasano ve Shea-Donohue 2005).

Gastrointestinal sistemdeki bariyer tabakasını epitel tabakası, 5 farklı hücre (enterositler, endokrin hücreler, goblet hücreleri, M hücreleri ve paneth hücreleri), hücreler arası kavşaklar, transmembran proteinler ve hücre iskeletinde görevli yapısal proteinler oluşturmaktadır. (Van Itallie ve Anderson 2014).

Bunlardan hücreler arası kavşaklar, bazal tabakada yerleşen ‘adherens junctions’ (Gokulakrishnan ve ark. 2022) veya ‘yapışkan/tutucu bağlantılar’ şeklinde isimlendirilen bağlantılar ve apikal/lüminal tabakada yerleşen ‘sıkı bağlantılar’ veya ‘tight junction’ (Grootjans ve ark. 2010) şeklinde isimlendirilen bağlantılar tarafından oluşturulur (De Kort ve ark. 2011).

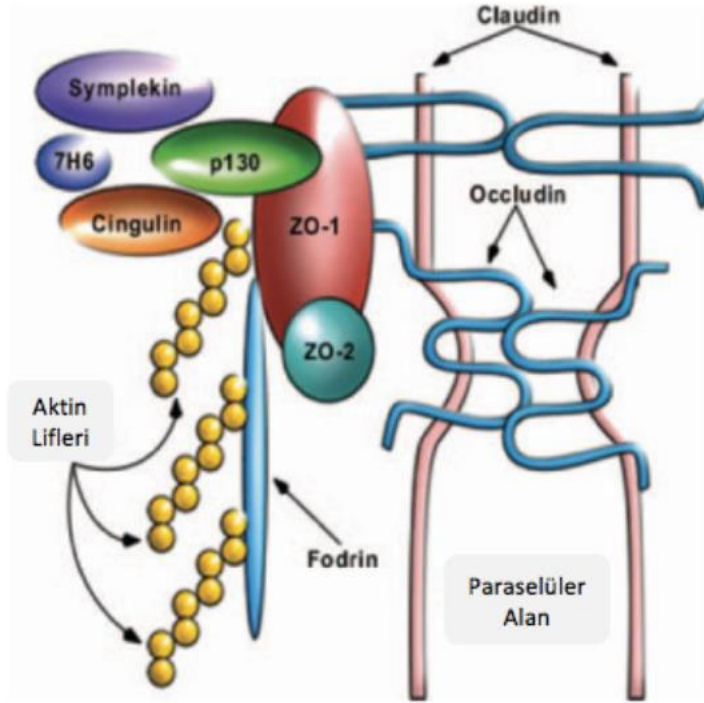
TJ proteinleri etraf hücrelerin zarını çaprazlayan fibrillerden oluşur ve bu şekilde komşu hücrelerle etkileşim kurar. Bu fibriller bağlantı adezyon moleküllerinden claudin ve occludin grubundan en azından iki protein ihtiva eder (De Kort ve ark. 2011). Mevcut proteinler hem zonula occludens (ZO) 1, 2 ve 3 olarak adlandırılan hücrenin içindeki iskelet proteinlerinden olan proteinler vasıtasıyla aktin filamentleri ile bağlanır hem de ardışık epitel hücreleri arasında, hücrenin dış kısmında bariyer oluşturur. Hücre iskeletinde görev alan aktin filamentleri hücrenin dış çevreyle geçirgenliği düzenler (De Kort ve ark. 2011)

Miyozinin fosforile olması sonucu aktin miyozin kompleksi kasılır ve bu kasılma bağlantıların gücünü belirleyerek bağırsaktaki hücrelerin geçirgenliğini belirler (De Kort ve ark. 2011)

Gastrointestinal sistemdeki bariyer tabakadan birisi de epitel tabakadır. Epitelyal hücreler ve bunların alt, üst ve lateral kısımlarındaki bağlantılar hem hücrelerin birbirine sıkıca bağlanmasını sağlamaktadır hem de bağırsak geçirgenliğinde önemli bir görev üstlenmektedir. Bunlar epitel hücrelerinin arasındaki bağlantıyı sağlayan tight junctionlar, adherent junctionlar ve desmosomlardır. Adherent junctionlar ve desmosomlar, epitelyal hücrelerin bağlanmasını sağlar ve mekanik kuvvetle bariyere destek sağlar (Fasano 2012)

Yapılan araştırmalarda bağlantıların içeriğinde birden fazla proteinin görev aldığı gösterilmiştir (Fasano 2012). Tight junctionlar için bu proteinlerden bazıları claudin, zonula occludens (ZO-1, ZO-2, ZO-3) occludin, sitoplazmik plak, kavşak bağlantı molekülü vb. dir

(Şekil 2). Zonulin tight junction işlevlerini geri çevrimli olarak düzenleyen tek fizyolojik düzenleyici molekül olarak bulunmuş ve bağırsak bariyer düzenlenmesine ait yeni bilgiler ortaya çıkmıştır (Fasano 2012).



Şekil 2.1 Tight Junction protein bileşenleri (Fasano ve Nataro 2004)

Enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında ortaya çıkan enfeksiyon ajanları ve seviyeleri yükselen sitokinler, sıkı bileşke proteinleri ve hücreler arasındaki tutucu bağlantıların üretimini etkileyerek lümendeki maddelerin dokuların derinine girmesine, bağırsak geçirgenliğinin artmasına ve bağışıklık sisteminin uyarılmasına neden olurlar (Viggiano ve ark. 2015). Bağışıklık sisteminin uyarılması ve bağırsak bariyerindeki bozulma ile inflamasyonla ilişkili birçok hastalığın ortaya çıkması için uygun ortam sağlanmış olur (Fasano ve Shea-Donohue 2005).

2.2.2 Bağırsak geçirgenliği, otoimmünite ve otoinflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişki

İmmün sistemin kendinden olanla olmayanı ayırt etme yetisi, içsel toleransın devam etmesi için gereklidir. Bu toleransın bozulması, otoimmüniteye sebep olmakta, vücudun kendisine immün yanıt oluşturan B ve T hücrelerinin pozitif seçimine ve aktive olmasına neden olmaktadır (Kumar ve ark. 2019). Otoimmün hastalıklar, kendi kendine antijenlere karşı düzensiz bir inflamatuvar yanıtın neden olduğu en yaygın kronik hastalıklar arasındadır. Bağışıklık sisteminin düzgün çalışabilmesi için kendi antijenlerini yabancı antijenlerden ayırt

edebilmesi gerekir. Bu, konak savunması ile kendine tolerans arasında hassas bir dengenin korunmasını gerektirir. Merkezi lenfoid organlardaki tolerans mekanizmaları, bağışıklık sistemi homeostazisinin şekillenmesinde temel bir rol oynar; bunlar timustaki pozitif ve negatif seçilimi içerir. Bu, timik medüller epitel hücrelerinin çok çeşitli normal dokuya özgü antijenleri eksprese etme kapasitesi ile güçlendirilir (Alriyami and Polychronakos 2021)

Sistemik otoinflamatuvar hastalıklar (SAID), doğuştan gelen bağışıklık sisteminin düzensizliğinden kaynaklanan bir grup hastalıktır. Adından da anlaşılacağı gibi, ortak özellik sistemik patobiyolojidir; bu da semptomların tüm vücudu etkileyebileceği anlamına gelir. SAID ile otoimmün hastalıkların her ikisinin de ortak noktası anormal bağışıklık tepkilerinden kaynaklanmasıdır ve SAID otoimmün hastalıkların karşılığı olarak görülebilir ancak ana ayırım, otoimmün hastalıkların tipik olarak edinilmiş bağışıklık sistemindeki bir sorun ile tanımlanarak, SAID’lerde ise doğuştan gelen bağışıklık sisteminde etkilenme görülerek yapılır. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin ana hücre tipleri monositler, makrofajlar ve nötrofillerdir; kazanılmış bağışıklık sorunlarına ise B ve T hücreleri aracılık eder. SAID’ler için başlangıçtaki tanımlayıcı kriterler, yüksek titreli otoantikörlerin veya antijene spesifik T hücrelerinin bulunmaması ve görünüşte alevlendirilmemiş sistemik inflamasyondur. Ek semptomlar arasında değişken derecelerde ateşin yanı sıra spesifitesi düşük olan ve klinik tanıyı zorlaştıran abdominal, eklem ve kutanöz bulgular yer alır (McDermott ve ark. 1999). Otoinflamatuvar hastalıklar ve otoimmün hastalıklar arasında birçok farklılıklar ile beraber benzerlikler de mevcuttur. Her iki hastalığın patolojik süreçleri kendine özgüdür. Benzerlikleri arasında; sistemik olmaları, kas-iskelet sistemini etkilemeleri hem monogenik hem poligenik hastalıkları içermeleri yer alır. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, antijen sunan hücreler tarafından kazanılmış bağışıklık sisteminin aktive edilmesinde rol oynar. Böylece, doğuştan gelen bağışıklık sistemi, B ve T hücre yanıtını tetikleyebilir ve doğuştan gelen bağışıklığın açık veya uzun süreli aktivasyonu, otoimmün hastalıklara yol açabilir (Krainer ve ark. 2020).

Bağırsak geçirgenliği üzerinde olumlu ve olumsuz etkilere sahip olan birçok faktör mevcuttur. Bu faktörlerden en sık stres, diyet ve bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler göze çarpmaktadır. Liften fakir diyet mukusu sindiren bakterilerin artışına neden olarak mukus bariyerinin bozulmasına, stres faktörlerinden olan yanık hasarı ve kronik alkol tüketimi bağırsak geçirgenliğinde artışa, doymuş yağlardan zengin diyet bağırsak mikrobiyomunda yaptığı değişiklik sonucu bağırsak geçirgenliğinin artmasına, D vitamini TJ proteinlerinin üretimini artırarak bağırsak bariyerinin güçlenmesine neden olmaktadır (Lam ve ark. 2012).

Mukozal immün sistem, insan mikrobiyomu ile temas halindedir. İmmün sistemin savunma mekanizmaları sayesinde simbiyotik veya patojenik mikrobiyal faktörler arasındaki denge sağlanır. Sistemik otoimmün hastalıklarda, immün sistem kronik inflamatuvar zemine kayar. Bu durumun tespitinde otoantikorlar önemli bir belirteç vazifesi görür. Lokal mukozal inflamasyon ve bağırsak geçirgenliğinin artmasıyla beraber proinflamatuvar lenfositler ve sitokinler sistemik dolaşıma yayılabilir. Bağırsak geçirgenliğinin artması antijen maruziyetini ve otoantikor üretim riskini artırır (van der Meulen ve ark. 2016).

Bağırsak geçirgenliğinin artışına neden olan faktörler bağırsak bariyerini oluşturan maddelerin herhangi birinde oluşabilecek hasarlardır ve bu durumda geçirgen bağırsak kavramı ortaya çıkar. Geçirgen bağırsak, lümendeki bakteriler, bakteri ürünleri ve dış kaynaklı antijenler için kontrolsüz giriş yolu açar. Bu durumun bölgesel ve sistemik bağışıklık yanıtının gelişmesine ve otoimmün hastalıklara uygun zemin hazırlamasına neden olduğu düşünülmektedir (Mu ve ark. 2017).

Fizyolojik şartlarda antijenlerin çoğunluğu (%90) transselüler yolla bağırsak epitelini geçer. Burada antijenler lizozomal parçalanmayla immün sistemi uyarmayacak şekilde küçük peptitlere dönüşür. Proteinlerin geri kalan kısmı (%10), yoğun şekilde kontrol edilerek TJ'lerden kısmi sindirilmiş peptitler ya da tam bozulmamış proteinler şeklinde epitelyuma antijenik toleransı uyarak geçerler. TJ'lerin düzenlenmesi hem vücut bölmeleri arasında hem de vücut ile dış ortam arasında bariyer dengesinin korunmasında temeldir. Bağırsak bariyerinin bozulmasıyla beraber geçirgenlik artar, antijen geçişi kontrolü bozulur ve submukozal doğal bağışıklık sistemi uyarılır. Bu durum devamlılık kazanırsa, edinsel bağışıklık sistemi uyarılır. Proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α , IFN- γ üretimi artar, parasellüler yolak daha fazla açılır, antijenler daha fazla kontrolsüz geçer ve bu şekilde bir kısır döngü oluşur. TNF- α , myosin hafif zincir kinaz aktivasyonu ile TJ'lerin açılmasına neden olur ve bağırsak geçirgenliğini artırır. IFN- γ , TJ proteinlerinin ekspresyonu ve yerleşimini değiştirerek ve hücre iskelet yapısını yeniden yapılandırarak sağlayarak geçirgenliği artırır (Sturgeon ve Fasano 2016).

Bağırsak geçirgenliğini artıran unsurlar immün sistem üzerinde stres kaynağı oluşturarak immün toleransın kaybedilmesine ve otoimmün hadisenin başlamasına neden olmaktadır (Mu ve ark. 2017). Bağırsak geçirgenliği artışının, çevresel faktörler ve genetik yapının da etkisiyle beraber kronik inflamatuvar hastalıkların (metabolik, alerjik ve otoimmün hastalıkları kapsayacak şekilde) patogenezinde tamamlayıcı bir unsur olduğu öne sürülmüştür (Sturgeon ve Fasano 2016).

2.2.3 Bağırsak geçirgenliği ve Zonulin

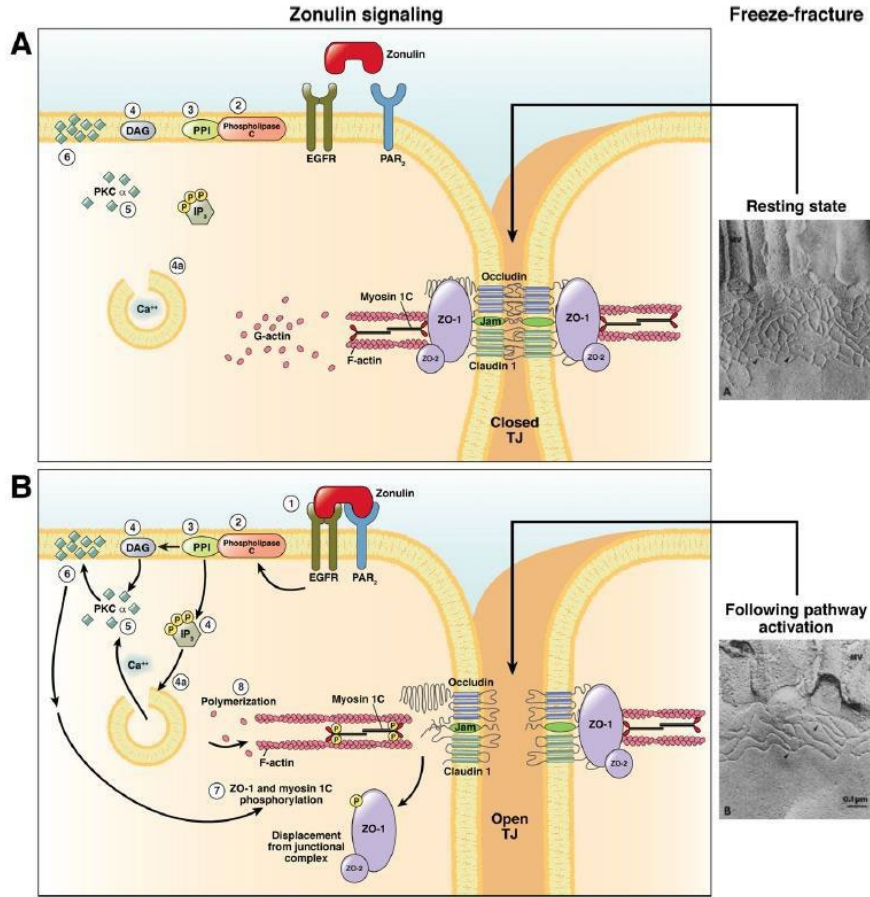
Zonulin, 47 kiloDalton ağırlığında, amino ucunda “zonula okludin toksini (ZOT) bağlayan reseptör motifi” ile işlevsel ve yapı olarak benzerlik gösteren ve serin proteaza benzerlik gösteren bir sinyal proteini olup TJ’lerin bilinen tek fizyolojik modülatörüdür (Fasano ve ark. 2000; Fasano 2011). Bugün bildiğimiz kadarıyla zonulin, proksimal bağırsağı bakteriyel kolonizasyona karşı korumakla, TJ fonksiyonlarının düzenlenmekle ve bağırsak lümeninden vücuda makromoleküllerin geçişini engellemekle görevlidir. Zonulin bu fizyolojik işlevini enterositler arasındaki TJ yapısında ve işleyişinde değişikliğe sebebiyet vererek yapar (Fasano 2011). Zonulin, distal ileum ve jejunumdaki hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlerine (epidermal büyüme faktörü reseptörleri) bağlanır, hücre içinde protein kinaz C aktive olur. Aktive olan protein kinaz C hedef proteinleri fosforilleyerek aktin filamentlerini birbirine bağlanmasını sağlar ve bu şekilde TJ fonksiyonunu düzenler. Zonulin salınımı ile birlikte hücre aralıkları geri dönüşümlü ve hızlıca açılır (Fasano 2001; Fasano 2011)

Genetik yatkınlığın olduğu kişilerde fazla antijenik uyarının bağırsak geçirgenliğinin artmasına, bağışıklık sisteminin kendi antijenlerine toleransının yok olmasına ve otoimmün sürecin başlamasına sebep olduğu düşünülmektedir (Şekil 2.2) (Fasano 2012).

Zonulin bağırsak geçirgenliği artışını göstermede bir biyobelirtec olarak kabul görmektedir. Zonulin, büyük moleküllerin bağırsak epitelinden geçişini ve dolayısıyla tolerans / bağışıklık yanıtı dengesinden sorumlu sayılan hücreler arası TJ’lerin bilinen en iyi fizyolojik düzenleyicisidir. Genetik olarak hassas kişilerde, bu zonulin mekanizması hasarlandığında bağırsak ve bağırsak dışı inflamatuvar, neoplastik ve otoimmün bozukluklar ortaya çıkabilir (Fasano 2011) Bağırsak geçirgenliğindeki artışın birçok otoimmün hastalıkla ilişkili olduğu belirlenmiştir (Paray ve ark. 2020). Genetik yatkınlık, toksinler, stres, psödoalerjenler, enfeksiyonlar gibi bağırsak bütünlüğünde etkili olan etmenler, bağırsak geçirgenliğini artırarak farklı hastalıkların meydana gelmesine katkı sağlarlar. Obezite, astım, nekrotizan enterokolit, akut akciğer hastalığı, polikistik over sendromu, septisemi gibi hastalıklarda zonulin seviyelerinin serumda arttığı bulunmuş ve bağırsak geçirgenlik artışının bu hastalıkların gelişmesine zemin hazırlayabileceği üzerinde durulmuştur (Sturgeon ve Fasano 2016).

Son dönemde yapılan araştırmalar, tip 1 ve tip 2 diyabette komplikasyonlar başlamadan önce bağırsak geçirgenliğinin arttığını göstermiştir (De Kort ve ark. 2011). Yapılan başka bir araştırmada tip 1 DM hastalarının birinci derece akrabalarında, kontrol grubuna göre bakılan zonulin seviyeleri artmış olarak bulunmuştur (Sapone ve ark. 2006). Çölyak hastalığı otoimmün

hastalıklarından olup aynı zamanda doku transglutaminaza ve gliadine karşı spesifik bir humoral yanıt oluşturur. Gliadine maruz kalmak hastalığı tetikler, zonulin üretiminin artmasına neden olur, bağırsak sıkı bağlantılarının açılarak antijenlerin hücreler arasından hücre içine geçişine neden olur. Bu nedenle çölyak hastalığında da serum zonulin seviyeleri artmıştır (Fasano 2009).



Şekil 2.2 Zonulin hareket mekanizmasının şematik görünümü (Fasano 2012)

Dinlenme fazı: dinlenme fazında TJ proteinleri elektron mikroskopi fotoğrafında da görüldüğü gibi homofilik ve heterofilik protein-protein etkileşimleriyle kapalı konumda tutulurlar (Fasano 2012).

Zonulin yolağı aktivasyonu: zonulin, proteinaz aktive reseptör 2 yi kullanarak epidermal büyüme faktör reseptörünü transaktive eder. Epidermal büyüme faktör reseptörünü de fosfolipaz C'yi aktifleştirir. Fosfolipaz C fosfatidil inositolü hidrolize ederek inositol 1, 4, 5-trifosfat ve diasilgliserolü serbest bırakır. Protein kinaz C α daha sonra doğrudan veya hücre içi Ca²⁺'nin serbest bırakılmasıyla (4a) aktive edilir. Membranla ilişkili aktive Protein kinaz C α, Zonula occludens 1 (ZO-1) ve miyozin 1C'yi de içeren hedef proteinlerin fosforilasyonunu ve

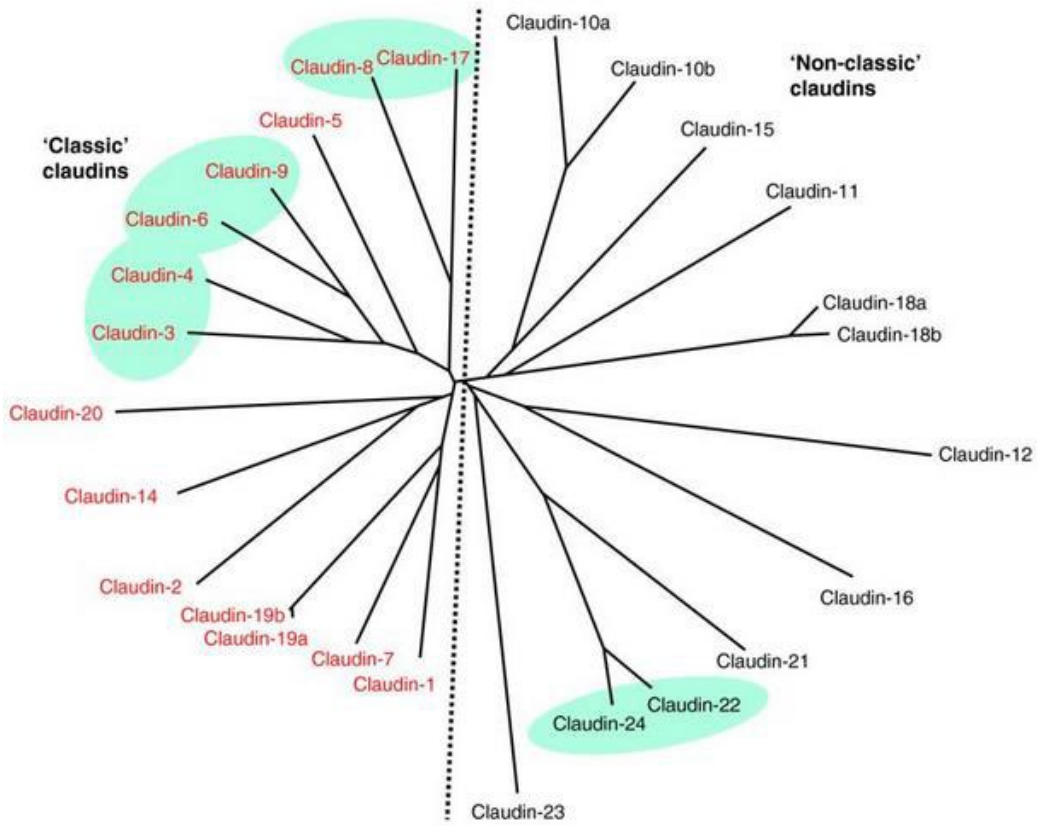
aynı zamanda F-aktinde çözünebilir, G-aktinin polimerizasyonunu katalize eder. TJ protein fosforilasyonu ve aktin polimerleşmesinin kombinasyonu aktin filamentlerinin yeniden düzenlenmesine ve daha sonra proteinlerin (ZO-1 dahil) birleşim kompleksinden yer değiştirmesine neden olur. Sonuç olarak, elektron mikroskopi fotoğrafında da görüldüğü gibi bağırsak TJ gevşer. Zonulin sinyali bittikten sonra, TJ başlangıçtaki sabit durumunu sürdürür (Fasano 2012).

2.2.4 Bağırsak geçirgenliği ve claudin

Claudinler ve okludinler, yan yana iki enterosit zarını birbirine bağlayan transmembran proteinleridir (Soini 2005). Claudinler hücreler arası sıkı bağlantılarda daha etkin rol almakla birlikte ikisi de sıkı bağlantı oluşumuna katılırlar. Claudinler 20-27 kilodalton ağırlığındadırlar. ‘Claudin’ Latince’de ‘kapatmak’ anlamına gelen ‘Claudere’ kelimesinden köken almaktadır (Singh ve ark. 2010). Epitel hücre tabakasındaki hücreler arası sıkı bağlantılarda bulunan claudinler, hücre-hücre adezyon molekülleridir (Ding ve ark. 2013). Yirmi izomerden meydana gelen multijenik ailedir. Sıkı bağlantı yapılarının komşu hücrelerle temas halinde olduğu yüzeylerde bulunurlar. Görevleri daha tam anlaşılacakla birlikte claudinlerin sıkı bağlantıların belkemiğini oluşturdukları düşünülmektedir. Claudinler en az 24 üyeden oluşmaktadır (Fritzsche ve ark. 2008). Gen dizilimindeki benzerliklerine göre klasik (1-10, 14, 15, 17, 19) ve nonklasik (11-13, 16, 18, 20-24) şeklinde iki gruba ayrılırlar (Lal-Nag ve Morin 2009). Claudinlerin bazıları arasında gen dizilimi yönünden çok fazla benzerlik vardır (Lal-Nag ve Morin 2009). Claudin ailesinin üyeleri arasındaki ilişki Şekil 2.3’te gösterilmiştir.

Sıkı bağlantılar, çözünen moleküllerin ve iyonların hücreler arası boşluktan yayılmasını engellemek için hücrelerin arasında ayrı ayrı mekanik bağlantı meydana getirirler. Claudin-1 ve claudin-3 proteinleri hücreler arası bariyer oluşumunda işlev görürler, claudin-2 ve claudin-16 proteinleri iyon difüzyonu için hücreler arasında por oluşmasını sağlarlar. Epitelyal hücrelerdeki seçici geçirgenlikte claudinler direkt olarak görev alırlar ve gastrointestinal sistem, beyin, böbrek epiteli ve karaciğer gibi epitelyal dokularda (sıkı bağlantı fonksiyonlarına katılarak) seçici geçirgenlik sağlarlar (Fritzsche ve ark. 2008). Claudin 1 karaciğer, pankreas, kolon, plasenta, koroid plexus, prostatta ekspres olmakla birlikte özellikle deride yer alır ve mutasyonu ile neonatal iktiyoz gelişir. Bir araştırmada claudin 1 üretmeyen farelerin deri geçirgenliğindeki bozulmadan dolayı neonatal ölümcül fenotipe sahip oldukları görülmüştür (Heiskala ve ark. 2001).

Claudin-3 bağırsak hücreleri arasındaki bağlantı bütünlüğünü sağlayan sıkı bağlantı proteinlerinden biridir. Serum claudin-3 düzeyinin yüksekliği sıkı bağlantı kaybına bağlı bağırsak geçirgenliği artışı gösteren bir parametre olarak kullanılabilir (Grootjans ve ark. 2010). Claudin 3 ve 4 bağırsak, kolon, testis, böbrek, karaciğer, prostat, akciğer, meme ve uterusunda fazla miktarda bulunur (Maria ve ark. 2008). Yapılan bir çalışmada meme kanserlerinde Claudin 3 ve 4'ün, %62 ve %26 oranlarında yüksek düzeyde ifade edildiği gösterilmiştir (Kominsky ve ark. 2004).



Şekil 2.3 Claudin proteinlerinin birbirleriyle ilişkilerini gösteren filogenetik ağaç (Lal-Nag ve Morin 2009)

Claudinler, insan vücudunda organa spesifik dağılım göstermektedir (Michl ve ark. 2003) Claudin 3, 4 ve 7 gastrointestinal kanal, pankreas ve akciğerde ekspresyonu izlenen claudin tiplerindedir. Midede claudin-3, 4, duodenumda claudin-3, 4, 7, ileumda claudin-7 ekspresyonu görülürken, jejunumda claudin ekspresyonu görülmez (Günzel ve Yu 2013). Pankreasın ekzokrin kısmında duktus ve asinüslerde claudin 3, 4 ve 7 ekspresyonu, Langerhans adacıklarında da claudin 4 ekspresyonu izlenir (Günzel ve Yu 2013). Akciğerde bronş ve

bronşiol epitelleri ile tip 1 ve tip 2 alveolar hücrelerde claudin 3, 4 ve 7 ekspres edilir (Günzel ve Yu 2013). Claudin 1 deri, karaciğer, pankreas, kolon, plasenta, koroid pleksus ve prostatta ekspres olur (Heiskala ve ark. 2001). Claudin 11 beyinde myelin kılıfta mevcutken, claudin 1, 2 ve 11 koroid pleksus epitelinde, claudin 5 ise kan beyin bariyerinde saptanmıştır (Lamas ve ark. 2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma tipi

Çalışmamız serum zonulin ve claudin-3 düzeylerinin sağlıklı ve hasta çocuklarda bakıldığı randomize olmayan kontrollü bir çalışmadır

3.2. Örneklem grubunun seçilmesi

Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmamız tek merkezli olmak üzere Nisan 2022 ile Nisan 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmanın örneklemini Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji hastalıkları biriminde takipli 43 AAA tanılı hasta çocuk ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk hastalıkları polikliniğine rutin kontrol amaçlı başvuran 53 sağlıklı çocuk oluşturmaktadır. Katılımcılar bu çalışmaya katılmadan önce ailelerine ve çocuklara bu çalışmanın kapsamı, amacı ve değerlendirmeler hakkında bilgi verilmiştir.

3.3. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma ölçütleri

- Çalışma grubu dahil edilme kriterleri: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Hastalıkları polikliniklerinde takipli AAA tanısı ile takip edilen çocuk hastalar
- Çalışma grubu dışlama kriterleri: AAA tanılı olmayan çocuklar
- Kontrol grubu dahil edilme kriterleri: 0-18 yaş aralığında kronik hastalığı olmayan, rutin muayene için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran sağlıklı çocuklar.
- Kontrol grubu dışlama kriterleri: Kronik hastalığa sahip olan çocuklar

3.4. Claudin-3 ve zonulin serum düzeylerinin ölçüm yöntemi

Çalışma ve kontrol grubundaki her bir katılımcıdan 5 ml venöz kan numunesi alınıp EDTA'lı tüplerde analiz edileceği güne kadar -80 °C'de saklanmıştır. Claudin-3 ve zonulin serum düzeylerinin nicel ölçümü sandwich enzim linked immun sorbent assay yöntemiyle, çalışılan kitin (Elabscience®) çalışma prosedürüne uygun şekilde çalışıldı. Kit 0.78-50 ng/ml saptama aralığına ve 0.47 ng/ml duyarlılığına sahipti.

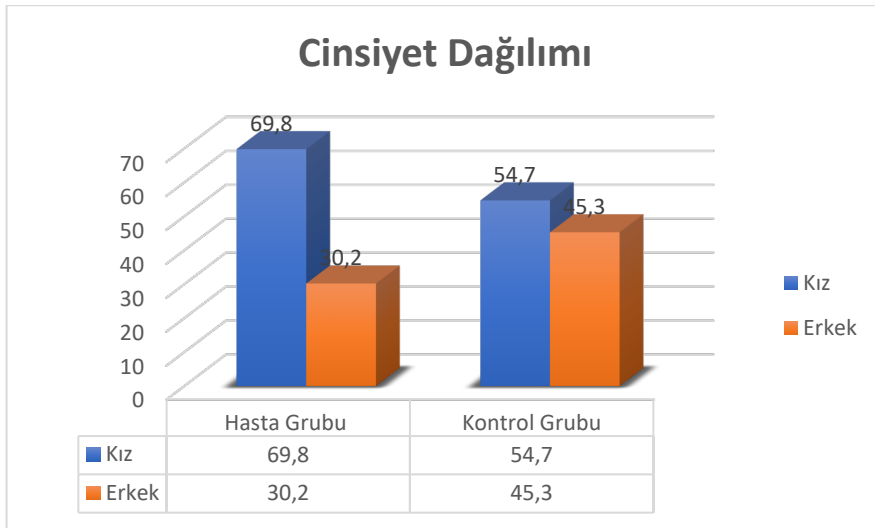
- Serum numuneleri çalışma öncesinde çalışma kit ekipmanının içinde yer alan numune dilüentiyle 1:4 oranında dilüe edildi.
- Hazırlanan kalibratörler (0,78 ng/ml; 1,57 ng/ml; 3,13 ng/ml; 6,25 ng/ml; 12,5 ng/ml, 25 ng/ml, 50 ng/ml) ve 100 µl dilüe edilmiş numuneler, insan zonulinine özgü antikora kaplı mikroELİSA kuyucuklarına sırasıyla pipetlendi. Hazırlanan örnekler 37 °C’de 90 dakika boyunca inkübe edildi.
- Doksan dakika inkübasyonun sonunda her bir kuyucuk içeriği aspire edildi, tüm kuyucuklara, 100 µl insan zonulin ve Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş saptama antikoruna eklendi, 37 °C’de 60 dakika boyunca inkübe edildi.
- Altmış dakika inkübasyonun sonunda her bir kuyucuk içeriği aspire edildi, sonrasında üç kere 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkama işlemi yapıldı.
- Tüm kuyucuklara 100 µl HRP konjugat solüsyonu pipetle eklendi ve 37 °C’de 30 dakikada inkübasyona bırakıldı.
- Otuz dakikalık inkübasyon sonrasında her bir kuyucuk içeriği aspire edildi, beş kere 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkama işlemi yapıldı.
- Tüm kuyucuklara 90 µl substrat reaktifi pipetle eklendi ve 37 °C’de 15 dakika inkübe edildi, inkübasyon süresinin sonunda kuyucuklarda mavi renk oluşumu gözlemlendi.
- 15 dakikalık inkübasyonun ardından tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı, kuyucuklarda sarı renk oluşumu izlendi.
- Spektrofotometrik olarak 405 nm dalga boyunda tüm kuyucukların optik dansiteleri ölçüldü.
- Optik dansitedeki kalibratör konsantrasyonlara karşılık gelen veriler ile optik dansite/konsantrasyon grafiği çizildi, numune konsantrasyonları bu grafiklerden hesaplandı, açığa çıkan değerler 5 ile çarpıldı. Sonuçlar ng/ml cinsinden ifade edildi.

3.5. Verilerin istatistiksel analizi

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. Çeyreklik-3. Çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Mann-Whitney *U* testi, Kruskal-Wallis H testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değerkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,19'un altında ilişki yok, 0,20-0,39 arası düşük, 0,40-0,69 arası orta, 0,70-0,89 arası yüksek, 0,90'ın üstü çok yüksek ilişki olarak kabul edildi. Pozitif işaretli korelasyon katsayıları değerkenlerin birlikte artıp azaldığına, negatif işaretli korelasyon katsayıları ise değerkenlerden biri artarken diğerinin azaldığına veya tam tersine işaret etmektedir. Serum zonulin ve serum claudin-3 seviyelerinin hastalığı öngörmedeki tanısıl karar verdirici zellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya %44,8'i (n=43) AAA hastası, %55,2'si (n=53) kontrol olmak üzere toplam 96 çocuk dâhil edildi. Çalışma grubunun %69,8'i (n=30) kız, %30,2'si (n=13) erkekti. Kontrol grubunun ise %54,7'si (n=29) kız, %45,3'ü (n=24) erkekti (Şekil 4.1). Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı benzer tespit edildi (p=0,132). Çalışmaya dâhil edilen 43 AAA hastasının yaş ortancası 133,00 (95,00-158,00) ay, kontrol grubundaki 53 hastanın yaş ortancası 104,00 (68,50-153,50) ay olarak tespit edildi. Çalışma grubunun yaş ortancası ile kontrol grubunun yaş ortancası benzerdi (p=0,067). Çalışma grubunun boy, vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin ve bu değerlere ait SDS değerlerinin de kontrol grubu ile benzer olduğu tespit edildi (p>0,05) (Tablo 4.1)



Şekil 4.1. Çalışma ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya dâhil edilen 53 AAA hastasının ortalama tanı yaşı 60,0 (42,0-84,0) aydı. Çalışma grubunun tedavi süresi 53,00 (23,00-86,00) ay olarak saptandı. Hastaların %37,2'sinin (n=16) 0-36 ay arasında, %27,9'unun (n=12) 36-72 ay arasında, %34,9'unun (n=15) 72 ay üstünde tedavi aldığı saptandı. Çalışma grubunun atak şeklinin %97,7'sinde (n=42) karın ağrısı, %69,8'inde (n=30) eklem ağrısı, %7,0'ında (n=3) göğüs ağrısı olduğu saptandı. Çalışma grubunun %4,7'sinin (n=2) dirençli vaka olduğu tespit edildi (Tablo 4.2).

Çalışma grubunda 43 hastanın %95,3'üne (n=41) tanesine AAA yönünden genetik tetkik yapıldı. Test yapılan 41 çalışma grubunun %4,9'unda (n=2) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. Mutasyon saptanan 39 çalışma grubunun %25,6'sında (n=11) homozigot, %65,1'inde (n=28) heterozigot mutasyon vardı. Mutasyon saptanan 39 çalışma grubunun %48,7'sinde (n=19) M694V heterozigot, %23,1'inde (n=9) M680I heterozigot, %17,9'unda

(n=7) M694V homozigot, %15,4'ünde (n=6) E148Q heterozigot, %10,3'ünde (n=4) V726A heterozigot, %7,7'sinde (n=3) R761H heterozigot, %10,3'ünde (n=4) M680I homozigot, %7,7'sinde (n=3) R202Q heterozigot, %2,6'sında (n=1) M608V heterozigot mutasyonu vardı (Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet, Yaş, Boy, Vücut Ağırlığı ve Vücut Kitle İndeksi Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Çalışma Grubu (N=43)	Kontrol Grubu (N=53)	p
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kız	30 (69,8)	29 (54,7)	0,132*
Erkek	13 (30,2)	24 (45,3)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Yaş (ay)	133,0 (95,0-158,0)	104,0 (68,5-153,5)	0,067**
Boy (m)	1,3 (1,2-1,5)	1,3 (1,1-1,5)	0,122**
Boy SDS	-0,3 (-1,0-0,7)	-0,2 (-1,0-0,6)	0,805**
Vücut ağırlığı (kg)	29,0 (21,0-50,0)	26,0 (18,0-41,7)	0,101**
Vücut ağırlığı SDS	-0,2 (-1,1-0,8)	-0,4 (-1,2-0,3)	0,184**
Beden kitle indeksi (kg/m²)	16,2 (14,8-20,2)	16,2 (13,9-18,1)	0,206**
Beden kitle indeksi SDS	-0,1 (-0,9-0,9)	-0,7 (-1,7-0,8)	0,100**

*Pearson Ki-kare Testi

**Mann-Whitney U Testi

Çalışmaya dâhil edilen çalışma grubunun ve kontrol grubunun son bakılan laboratuvar parametrelerine ait değerlerin karşılaştırılması Tablo 4.4'de gösterildi. Çalışma grubunun lökosit değeri ve AST/ALT kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla p=0,023, p=0,001). Çalışma grubunun ALT değeri ortancası 14,40 U/L, kontrol grubun ALT ortanca değeri ise 10,90 U/L olarak belirlendi. Çalışma grubunun ALT değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,010). Çalışma ve kontrol grubunun nötrofil, lenfosit, hemoglobin, platelet, sedim, CRP, ferritin, fibrinojen, spot idrarda mikroprotein/kreatinin, üre, kreatinin değerleri ve nötrofil/lenfosit benzer tespit edildi (p>0,05).

Tablo 4.2. Çalışma Grubunun Hastalık Özellikleri ve Tedavi Süreleri

Özellikler	Çalışma Grubu (N=43)	
		n (%)
Tedavi Süresi (3 yıl)	0-36 ay	16 (%37,2)
	36-72 ay	12 (%27,9)
	>72 ay	15 (%34,9)
Tedavi Süresi (2 yıl)	0-24 ay	12 (%27,9)
	24-48 ay	8 (%18,6)
	>48 ay	23 (%53,5)
Tedavi Süresi (5 yıl)	0-60 ay	24 (%55,8)
	>60 ay	19 (%44,2)
Atak Şekli*	Karın Ağrısı	42 (%97,7)
	Eklem Ağrısı	30 (%69,8)
	Göğüs Ağrısı	3 (%7)
Direnci Vaka	Evet	2 (%4,7)
	Hayır	41 (%95,3)

*Hastaların bazıları birden fazla atak şekli bildirmiştir.

Tablo 4.3. Çalışma grubundaki Genetik Mutasyon Özellikleri ve Mutasyon Türlerinin Dağılımı

Özellikler	Mutasyon Saptanan Çalışma Grubu (N=39)*	
		n (%)
Mutasyon özellikleri	homozigot	11 (%25,6)
	heterozigot	28 (%65,1)
Genetik Mutasyon Türü	M694Vheterozigot	19 (%48,7)
	M680Iheterozigot	9 (%23,1)
	M694Vhomozigot	7 (%17,9)
	E148Qheterozigot	6 (%15,4)
	V726Aheterozigot	4 (%10,3)
	R761Hheterozigot	3 (%7,7)
	M680Ihomozigot	4 (%48,7)
	R202Qheterozigot	3 (%23,1)
	M608Vheterozigot	1 (%17,9)

* Çalışma Grubunun Bazılarında Birden Fazla Mutasyon Saptanmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen kişilerde ölçülen serum zonulin değeri çalışma grubunda ortalama $38,53 \pm 23,68$ ng/mL, ortanca 40,30 (12,27-59,57), kontrol grubunda ise ortalama $24,92 \pm 22,10$, ortanca 13,61 (7,05-47,60) ng/mL idi (Şekil 4.2). Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında serum zonulin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,004$). Fark çalışma grubunun Zonulin değeri ortancasının kontrol grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. Serum claudin-3 değeri ise çalışma grubunda; ortalama $5,28 \pm 3,30$ ng/mL, ortanca 4,77 (2,61-7,55), kontrol grubunda ortalama $5,19 \pm 2,49$, ortanca 4,57 (3,41-7,07) ng/mL idi (Şekil 4.2). Çalışma grubu ve kontrol grubunun serum claudin-3 değerleri benzer tespit edildi ($p=0,751$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Çalışma ve Kontrol Grubunda Bakılan Bazı Laboratuvar Parametrelerine Ait Değerlerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Çalışma Grubu (N=43)	Kontrol Grubu (N=53)	p*
	Ortanca (1-3. çeyreklik)	Ortanca (1-3. çeyreklik)	
Lökosit (/mm ³)	6160,0 (5810,0-8700,0)	7450,0(6655,0-9265,0)	0,023
Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³)	3020,0 (2260,0-4360,0)	3730,0 (2895,0-4770,0)	0,060
Mutlak lenfosit sayısı(/mm ³)	2510,0 (2130,0-3090,0)	2760,0 (2180,0-3445,0)	0,379
Nötrofil/Lenfosit	1,2 (0,8-1,9)	1,3 (0,9-2,2)	0,340
Hemoglobin (g/dL)	13,7 (12,4-14,3)	13,4 (12,5-13,9)	0,465
Platelet sayısı(/mm ³)	328,0 (271,0-351,0)	328,0 (280,0-388,5)	0,512
Sedimentasyon (mg/h)	10,0 (8,0-15,0)	10,0 (6,5-13,0)	0,233
C Reaktif Protein (mg/l)	1,7 (0,2-6,0)	1,6 (0,2-8,1)	0,973
Ferritin (ug/l)	35,7 (23,9-63,2)	32,6 (20,5-54,6)	0,404
Fibrinojen (mg/dL)	324,0 (258,5-371,0)	280,0 (230,5-309,0)	0,163
SPOT Mikroprotein/kreatinin	0,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,2)	0,699
Üre (mg/dL)	21,2 (17,8-25,5)	21,2 (17,0-25,4)	0,988
Kreatinin (mg/dL)	0,4 (0,4-0,5)	0,4 (0,3-0,5)	0,384
Aspartat transaminaz (U/L)	21,7 (18,4-25,2)	23,1 (20,3-27,8)	0,153
Alanin transaminaz	14,4 (9,3-18,8)	10,9 (8,6-14,7)	0,010
Aspartat transaminaz/Alanin transaminaz	1,5 (1,0-2,1)	2,0 (1,5-2,8)	0,001

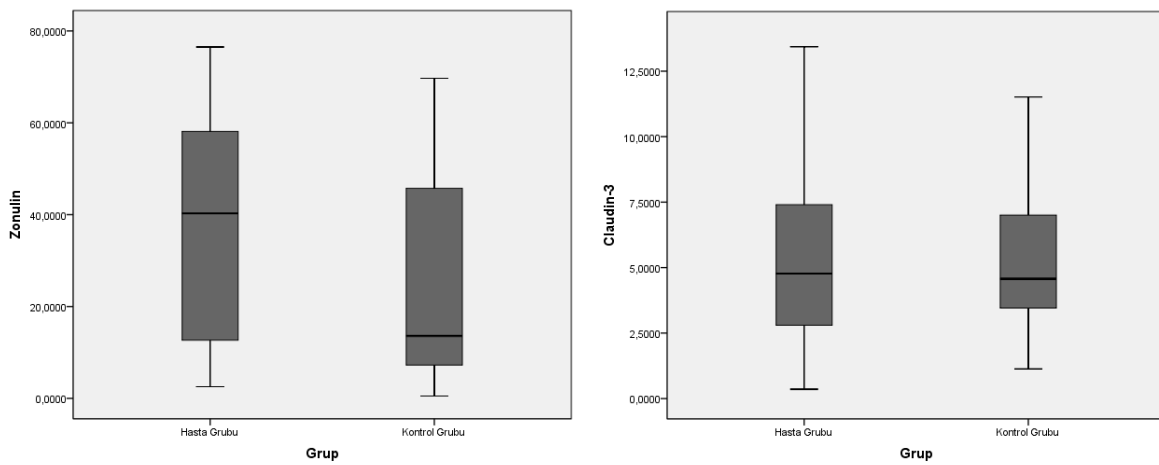
*Man-Whitney U Testi

Çalışmada AAA tanılı hastaların, kontrol grubunda yer alan hastaların ve toplam grubun yaş, boy, vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin ve çalışma grubunda tanı yaşının serum zonulin düzeyi ile ilişkisi tablo 4.6’da gösterildi. Çalışma grubunda serum zonulin düzeyi ile yaş, boy, vücut ağırlığı SDS, BKİ, BKİ SDS değeri ve tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu belirlendi. Çalışma grubunda vücut ağırlığı değeri ile serum zonulin düzeyi arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki saptandı ($r=0,715$, $p<0,001$). Kontrol grubunda ise yaş, boy, BKİ ve BKİ SDS değeri ile serum zonulin değeri arasında pozitif yönlü orta düzeyde, vücut ağırlığı SDS değeri ile serum zonulin değeri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki vardı

Tablo 4.5. Çalışma ve Kontrol Grubunda Serum Zonulin ve Serum Claudin Değerlerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Çalışma Grubu (N=43)		Kontrol Grubu (N=53)		p*
	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Serum zonulin (ng/mL)	38,5±23,6	40,3(12,2-59,5)	24,9±22,1	13,6(7,0-47,6)	0,004
Serum claudin-3 (ng/mL)	5,2±3,3	4,7 (2,6-7,5)	5,1±2,4	4,5 (3,4-7,0)	0,751

*Mann-Whitney U testi



Şekil 4.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Serum Zonulin ve Serum Claudin-3 Düzeyi

Çalışmada AAA hastalarının, kontrol grubunda yer alan hastaların ve toplam grubun yaş, boy, vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin ve çalışma grubunda tanı yaşının serum claudin-3 düzeyi ile ilişkisi Tablo 4.7'de gösterildi. Çalışma grubunda serum claudin-3 düzeyi ile belirtilen değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise yaş, boy, vücut ağırlığı ve BKİ değerleri ile serum claudin-3 değeri arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu saptandı.

Tablo 4.6. Çalışma Grubunun Yaş ve Bazı Vücut Ölçüm Değerlerinin Serum Zonulin Düzeyi ile İlişkisi

Özellikler	Serum Zonulin (ng/mL)	
	Hasta Grubu (n=43)	
	r	p*
Yaş (ay)	0,654	<0,001
Boy (m)	0,695	<0,001
Boy SDS	0,251	0,105
Vücut ağırlığı (kg)	0,715	<0,001
Vücut ağırlığı SDS	0,461	0,002
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	0,651	<0,001
Beden kitle indeksi SDS	0,522	<0,001
Tanı yaşı (ay)	0,447	0,003
Tedavi süresi (ay)	0,203	0,191

*Spearman Korelasyon Testi

Hastaların tedavi sürelerine göre ayrılan gruplarla zonulin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.8'da gösterildi. Hastaların tedavi süreleri ile zonulin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışma grubunda atak şekilleri ve vakanın dirençli vaka olup olmama durumlarının serum zonulin ve serum claudin-3 değerleri ile karşılaştırılması Tablo 4.9'da gösterildi. Atak şekli karın ağrısı olan ve olmayan hastalarda serum zonulin değeri benzer tespit edildi ($p=0,634$). Aynı şekilde serum claudin-3 değeri de atak şekli karın ağrısı olanlarda ve olmayanlarda benzerdi ($p=0,501$). Atak şekli eklem ağrısı olan ve olmayan hastalarda serum zonulin değerleri arasında fark saptanmadı ($p=0,167$), ancak serum claudin-3 değeri atak şekli eklem ağrısı olanlarda olmayanlara göre anlamlı düşüktü ($p=0,039$). Atak şekli göğüs ağrısı

olan ve olmayanlarda, dirençli vaka olan ve olmayanlarda serum zonulin ve serum claudin-3 değerleri benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Çalışma Grubunun Yaş ve Bazı Vücut Ölçüm Değerlerinin Serum Claudin-3 Düzeyi ile İlişkisi

Özellikler	Serum Claudin-3 (ng/mL)	
	Çalışma Grubu (N=43)	
	r	p*
Yaş (ay)	0,204	0,188
Boy (m)	0,130	0,408
Boy SDS	-0,052	0,740
Vücut ağırlığı (kg)	0,108	0,489
Vücut ağırlığı SDS	-0,060	0,700
Beden kitle indeksi (kg/m^2)	0,052	0,739
Beden kitle indeksi SDS	-0,012	0,938
Tanı yaşı (ay)	0,159	0,307

*Spearman Korelasyon Testi

Tablo 4.8. Hastaların tedavi sürelerine göre ayrılan gruplarla zonulin düzeylerinin karşılaştırılması

Tedavi süreleri	n	Çalışma Grubu (n=43)	
		Zonulin	
		Ortanca (1-3. çeyreklik)	
0-36 ay	16	37,03 (9,55-56,07)	
36-72 ay	12	39,00 (10,97-56,51)	
>72 ay	15	46,56 (26,93-63,21)	
0-24 ay	12	29,29 (8,44-55,63)	
24-48 ay	8	54,10 (37,41-64,28)	
>48 ay	23	39,51 (12,27-59,57)	
0-60 ay	24	37,03 (10,31-56,07)	
>60 ay	19	46,56 (13,79-60,19)	

*Kruskal-Wallis H testi

**Mann-Whitney U testi

Çalışma grubunda genetik mutasyon varlığı ile serum zonulin ve serum claudin-3 değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,088$; $p=0,705$). Homozigot ve heterozigot mutasyon bulunan çalışma grubunda bakılan zonulin ve claudin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,102$; $p=0,528$). Çalışma grubunda bulunan genetik mutasyon türleri serum zonulin ve serum claudin-3 değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Çalışma grubunda serum zonulin düzeyi ile hemoglobin, kreatinin ve hesaplanan AST/ALT oranı arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (sırasıyla; $r=0,436$, $p=0,003$; $r=0,450$, $p=0,002$, $r=0,510$, $p<0,001$). Çalışma grubunda serum zonulin düzeyi ile AST değeri arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki vardı ($r=-0,518$, $p<0,001$). Çalışma grubunda bakılan diğer laboratuvar parametreleri ile serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol grubunda hemoglobin ve kreatinin ile serum zonulin düzeyi arasında pozitif yönlü, düşük düzeyde, AST ile negatif yönlü orta düzeyde ilişki vardı (sırasıyla $r=0,302$, $p=0,028$; $r=0,354$, $p=0,009$; $r=-0,598$, $p<0,001$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.9. Çalışma Grubunda Atak Şekilleri, Dirençli Vaka Olup Olamama Durumunun Serum Zonulin ve Serum Claudin-3 Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Özellik	Hasta Grubu (n=43)				
	n	Zonulin		Claudin-3	
		Ortanca (1-3. çeyreklik)	p^*	Ortanca (1-3. çeyreklik)	p^*
Karın ağrısı					
Evet	42	39,91 (12,18-59,72)	0,744	4,84 (2,57-7,62)	0,930
Hayır	1	55,45		4,38	
Eklem ağrısı					
Evet	30	35,37 (11,55-57,38)	0,167	3,91 (2,57-5,63)	0,039
Hayır	13	55,67 (26,29-66,49)		6,54 (3,71-9,98)	
Göğüs ağrısı					
Evet	3	40,30 (35,57)	0,999	5,02 (0,35)	0,911
Hayır	40	40,96 (12,01-60,03)		4,59 (2,70-7,47)	
Dirençli vaka					
Evet	2	53,37 (46,56)	0,434	3,02 (1,03)	0,374
Hayır	41	39,51 (12,10-58,11)		4,77 (2,79-7,70)	

*Mann-Whitney U testi

Tablo 4.10. Çalışma Grubunda Genetik Mutasyon Varlığı ve Genetik Mutasyon Türleri ile Ölçülen Serum Zonulin, Serum Claudin-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Genetik Test Yapılan Çalışma Grubu (N=41)			
	Serum Zonulin		Serum Claudin-3	
	n	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	p*	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Genetik Mutasyon			0,088	0,705
Yok	2	39,5 (11,9-56,2)		4,3 (2,4-7,2)
Var	39	63,6 (56,6)		4,9 (4,7)
Genetik mutasyon Türü(n=39)			0,102	0,528
Homozigot	11	35,1 (5,9-46,5)		5,0 (3,3-6,9)
Heterozigot	28	39,9 (13,2-61,5)		3,9 (2,2-7,6)
M694V Heterozigot			0,764	0,814
Evet	19	39,5 (13,0-60,1)		4,4 (2,1-7,2)
Hayır	22	42,6 (10,0-57,3)		4,5 (2,8-7,0)
M680I Heterozigot			0,255	0,283
Evet	9	56,1 (26,5-64,1)		4,9 (3,1-8,7)
Hayır	32	39,3 (10,8-56,0)		4,4 (2,4-6,4)
M694V Homozigot			0,058	0,267
Evet	7	10,4 (5,9-42,4)		6,2 (3,3-7,5)
Hayır	34	44,7 (13,6-60,6)		4, (2,3-6,7)
E148Q Heterozigot			0,602	0,957
Evet	6	44,0 (18,5-61,6)		4,5 (2,0-7,0)
Hayır	35	40,3 (10,4-56,6)		4,4 (2,4-7,2)
V726A Heterozigot			0,483	0,294
Evet	4	51,1 (17,7-66,4)		6,8 (3,0-8,5)
Hayır	37	39,5 (12,1-56,4)		4,3 (2,5-6,7)
R761H Heterozigot			0,320	0,869
Evet	3	13,0 (5,0)		4,4 (2,9)
Hayır	38	41,3 (12,1-59,7)		4,5 (2,4-7,0)
M680I Homozigot			0,719	0,596
Evet	4	44,7 (12,6-53,2)		4,7 (1,4-5,0)
Hayır	37	39,5 (12,1-59,8)		4,4 (2,5-7,4)
R202Q Heterozigot			0,584	0,869
Evet	3	52,5 (20,0)		3,8 (2,6)
Hayır	38	39,9 (11,5-57,3)		4,5 (2,4-7,3)
M608V Heterozigot			0,780	0,780
Evet	1	53,9		3,64
Hayır	40	39,9 (12,0-58,8)		4,5 (2,5-7,1)

*Mann-Whitney U testi

Çalışma grubunda serum claudin-3 düzeyi ile sedim arasında negatif yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($r=-0,313$, $p=0,041$). Kontrol grubunda ise serum claudin-3 düzeyi ile kreatinin arasında pozitif yönlü, AST ile arasında negatif yönlü düşük düzeyde ilişki vardı (sırasıyla; $r=0,324$, $p=0,018$; $r=-0,382$, $p=0,005$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. Serum Zonulin Değerinin Çalışma, Kontrol ve Toplam Grupta Bakılan Bazı Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

Özellik	Serum Zonulin (ng/mL)					
	Çalışma Grubu(N=43)		Kontrol Grubu(N=53)		Toplam Grup(N=96)	
	r	p*	r	p*	r	p*
Lökosit (mm ³)	-0,023	0,882	0,037	0,793	-0,048	0,644
Mutlak nötrofil sayısı (mm ³)	0,141	0,367	0,106	0,451	0,060	0,562
Mutlak lenfosit sayıları (mm ³)	-0,146	0,350	0,042	0,763	-0,047	0,646
Nötrofil/Lenfosit	0,207	0,184	-0,002	0,986	0,062	0,547
Hemoglobin (g/dL)	0,436	0,003	0,302	0,028	0,363	<0,001
Platelet (/mm ³)	-0,137	0,382	-0,037	0,792	-0,122	0,237
Sedimentasyon (mg/h)	-0,221	0,155	-0,287	0,056	-0,204	0,056
C reaktif protein (mg/l)	-0,043	0,786	-0,106	0,488	-0,083	0,441
Ferritin (ug/l)	0,093	0,600	-0,034	0,850	0,054	0,661
Fibrinojen (mg/dL)	-0,297	0,059	-0,600	0,285	-0,216	0,150
Spot idrarda mikroprotein/kreatinin	-0,292	0,058	-0,400	0,600	-0,281	0,056
Üre (mg/dL)	0,089	0,572	-0,157	0,260	-0,067	0,516
Kreatinin (mg/dL)	0,450	0,002	0,354	0,009	0,404	<0,001
Aspartat transaminaz (U/L)	-0,518	<0,001	-0,598	<0,001	-0,567	<0,001
Alanin transaminaz (U/L)	0,081	0,604	-0,129	0,356	0,068	0,508
Asparta transaminaz/Alanin transaminaz	0,510	<0,001	-0,261	0,060	-0,437	<0,001

*Spearman Korelasyon Test

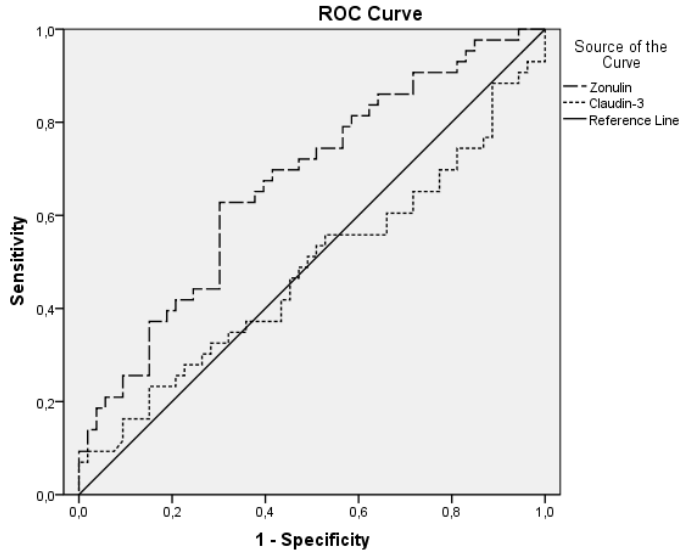
Çalışma ve kontrol gruplarında serum zonulin ve serum claudin-3 düzeylerinin öngörücü etkisini incelemek için yapılan ROC analizinde serum zonulin için p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p=0,004), eğri altında kalan alanın 0,634 olduğu saptandı. Serum claudin-3 için çalışma ve kontrol grubunun ayırt etmede anlamlı olmadığı belirlendi (p=0,751) (Şekil 4.3) (Tablo 4.13).

Tablo 4.12. Serum Claudin-3 Değerinin Çalışma, Kontrol ve Toplam Grupta Bakılan Bazı Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

Özellik	Serum Claudin-3 (ng/mL)					
	Çalışma Grubu (N=43)		Kontrol Grubu (N=53)		Toplam Grup (N=96)	
	r	p*	r	p*	r	p*
Lökosit (mm ³)	-0,005	0,975	0,062	0,660	0,048	0,644
Mutlak nötrofil sayısı (mm ³)	0,186	0,232	0,150	0,285	0,171	0,096
Mutlak lenfosit sayısı (mm ³)	0,034	0,830	-0,069	0,625	-0,021	0,841
Nötrofil/Lenfosit	0,146	0,350	0,061	0,667	0,090	0,381
Hemoglobin (g/dL)	-0,014	0,931	0,231	0,096	0,099	0,336
Platelet sayısı (mm ³)	0,139	0,374	-0,021	0,882	0,060	0,562
Sedim (mg/h)	-0,313	0,041	-0,138	0,366	-0,248	0,020
C reaktif protein (mg/l)	-0,003	0,983	0,280	0,063	0,128	0,235
Ferritin (ug/l)	-0,084	0,637	0,079	0,656	0,006	0,961
Fibrinojen (mg/dL)	0,023	0,887	-0,500	0,391	0,018	0,904
Spot idrarda mikroprotein/kreatinin	-0,203	0,192	-0,800	0,200	-0,239	0,105
Üre (mg/dL)	0,141	0,366	0,116	0,409	0,129	0,212
Kreatinin (mg/dL)	-0,064	0,683	0,324	0,018	0,176	0,086
Aspartat transaminaz (U/L)	-0,151	0,334	-0,382	0,005	-0,265	0,009
Alanin transaminaz (U/L)	-0,154	0,324	-0,210	0,132	-0,169	0,100
Aspartat transaminaz/Alanin transaminaz	0,070	0,654	-0,022	0,877	0,012	0,905

*Spearman Korelasyon Testi

Serum zonulin değeri için çalışma ve kontrol grupları arasında yapılan ROC analizi için iki ayrı cut off değeri belirlendi. Serum zonulin için cut off değeri 5,046565 alındığında sensitivite %65,9, spesifisite %53,7, pozitif prediktif değer %53,7, negatif prediktif değer %65,9 olarak hesaplandı. Serum zonulin için cut off değeri 5,697891 alındığında sensitivite %61,4 spesifisite %64,8, pozitif prediktif değer %58,7, negatif prediktif değer %67,3 olarak hesaplandı (Tablo 4.14).



Şekil 4.3. Serum Zonulin ve Serum Claudin-3 Düzeyleri İçin Çizilen ROC Eğrisi

Tablo 4.13. Serum Zonulin ve Serum Claudin-3 Düzeyleri için Yapılan ROC Analiz Sonuçları

Parametreler	Eğri	Standart	p	%95
	Altındaki Alan	hata		Güven Aralığı
Serum zonulin	0,670	0,055	0,004	0,562-0,778
Serum claudin-3	0,481	0,061	0,751	0,362-0,600

Tablo 4.14. Serum Zonulin için ROC Analizi ile Belirlenen Cut Off Değerleri

Serum Zonulin		Sensitivite	Spesifisite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
		(%)	(%)	(%)	(%)
Cut off değerleri	13,780227	72,1	52,8	55,4	70,0
	34,500262	62,8	69,8	62,8	69,8

5. TARTIŞMA

AAA olan hastalarda ataksız dönemlerde bile subklinik bir inflamasyon vardır. Sürekli devam edegelen inflamasyon, AAA olan hastaları diğer inflamatuvar bozukluklara yatkın kılmaktadır (Güncaan ve ark. 2016). Kolşisinin AAA hastalarında bağırsak geçirgenliğini arttırdığını ve AAA olan bazı hastalarda, kolşisin tedavisiyle ilgisi olmayan bağırsak geçirgenliğinin orta derecede arttığı gösterilmiştir (Fradkin ve ark. 1996).

Bizim çalışmamızda çalışma grubu ve kontrol grubunda serum zonulin ve claudin-3 belirteçlerinin düzeylerini karşılaştırarak hem otoinflamatuvar bir hastalık olan hem de ataksız dönemlerde de subklinik inflamasyonun devam ettiği AAA hastalığında bağırsak geçirgenliğinin artıp artmadığını ve hem hastalık takibinde hem de atak dışı dönemde biyobelirteç olup olmadığını araştırdık.

Araştırmaya dâhil edilen kişilerde ölçülen zonulin değeri çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Zonulinin arttığı durumlarda bağırsak bariyer fonksiyon kaybı gelişir (Sturgeon ve Fasano 2016). Son zamanlarda zonulin ekspresyonunun ve bağırsak geçirgenliğinin artması birçok otoimmün hastalığın etiopatogenezinden sorumlu tutulmaktadır (Sturgeon ve Fasano 2016). Bağırsak bariyerindeki hasar devam ettiği müddetçe otoimmün hastalıkların klinik semptomlarında, şiddet ve aktivitelerinde de artış olduğu görülmektedir (Leech ve ark. 2019). Zonulin ile ilgili çalışmalar ilk olarak inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve çölyak hastalığı üzerine yoğunlaşmış ve hastalık şiddeti ile zonulin seviyelerinin korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Fasano ve ark. 2000). Literatürde otoimmün hastalıklardan çölyak hastalığı, tip-1 diyabet, Multiple skleroz, obezite, polikistik over sendromu, akut akciğer hasarı, astım, koroner kalp hastalığı, glioma, septisemi, huzursuz bağırsak sendromu, çölyak olmayan gluten duyarlılığı durumlarında serum zonulin seviyelerinde artış görüldüğü bildirilmiştir (Rittirsch ve ark. 2013; Barbaro ve ark. 2015; Li ve ark. 2016). Bağırsak epitel geçirgenliğinin artması kronik inflamasyon için potansiyel bir nedendir (Teshima ve ark. 2012). Toplam 55 çocuktan alınan serum örneğiyle yapılan bir başka çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte çocuklar, multisistem inflamuar sendrom (MİS-C) ve kontrol grubunda serumda claudin-5 ve zonulin seviyeleri ölçülmüş ve zonulin seviyesi MİS-C grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur (Kılıç ve ark. 2022). Yine yapılan bir araştırmada AAA tanılı hastalarda ataksız dönemlerde enflamasyonun devam etmesiyle ilgili belirteçler ve diğer faktörler hakkında yayınlanmış veriler gözden geçirilmiştir. Kolşisin kullanan AAA tanılı hastalarda ataksız dönemlerde bile devam eden inflamasyonun meydana geldiğini sonucuna

varılmıştır. Bu subklinik inflamasyonun, günlük aktivitelerde bozulma, anemi ve halsizlik, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığına yatkınlık ve AAA'nın en ciddi komplikasyonu olan AA amiloidoz gelişimi gibi önemli klinik etkilere sahip olabileceği bulunmuştur (Ben-Zvi ve Livneh 2011). Zonulinin aynı zamanda bağırsak geçirgenliğinin klinik bir göstergesi olarak kullanılması da önerilmiştir (Fasano 2011). AAA hastalığının otoinflamatuvar bir hastalık olduğu, ataklar arasında da subklinik inflamasyonun devam ettiği göz önünde bulundurulursa, AAA tanılı hastaların inflamasyon sürecinde bağırsak geçirgenliğinde artış olabilir. Çalışmamızda AAA tanılı hastalarda serum zonulin değerinin yüksek bulunması bu durumla ilişkili olabilir. Literatürde AAA tanılı hastalarda zonulin seviyesi araştırılan başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda yapılan tek çalışma olup sonraki zamanlar için benzer çalışmalara öncü olabilecek bir çalışmadır ve bu konuda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma grubunda lökosit değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. AAA tanılı 50'si çocuk toplam 500 hastanın 2-6 ay aralıklarla düzenli olarak takip edildiği bir çalışmada hastaların ataksız dönemlerindeki lökosit sayısında kolşisin tedavisinden sonra anlamlı derecede bir azalma olduğu bildirilmiştir (Özcarar ve ark. 2006). Çalışma grubuna dahil edilen AAA tanılı hastalarımız kolşisin kullanılmaktaydı. Çalışma grubumuzdaki bu anlamlı derecede lökosit düşüklüğü kolşisin kullanımına bağlı olabilir.

Çalışma ve kontrol grubunda zonulin ile yaş arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğunu saptandı. Çalışma grubunda zonulin ile tanı yaşı arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki saptandı. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı hastalarda zonulin ve claudin 5 kan düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada zonulin düzeyleri ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Aydoğan Avşar ve ark. 2021). Bağırsak geçirgenliğinin biyobelirteci olarak zonulinin sağlıklı yaşlanmada yükselmesini araştıran 18 genç 19 yaşlı yetişkin üzerinde yapılan bir araştırmada zonulinin yaşla beraber anlamlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir (Qi ve ark. 2017). Serum zonulin düzeyleri diyabete dirençli ve diyabete yatkın 20 farede araştırılmıştır. Serum zonulin düzeylerinde 20 günlük farelerde iki grup arasında fark saptanmazken, fareler 50 günlük olduklarında diyabete yatkın olan farelerde zonulin düzeyleri artmış, diyabete dirençli farelerde serum zonulin düzeyi normal saptanmıştır. Yüz gün sonra aradaki farklılık belirginleşmiştir (Watts ve ark. 2005). Bizim çalışmamızla benzer şekilde sonuçlanan araştırmalar mevcut olması yaşla beraber zonulin seviyelerinin arttığı görüşünü desteklemektedir. Aynı zamanda çalışmamızda bulduğumuz zonulinle tanı yaşı arasındaki

pozitif yönlü orta düzeyde ilişki, zonulinle yaş arasındaki pozitif yönlü ilişkiye sekonder olabilir.

Çalışma grubunda zonulin ile boy, vücut ağırlığı SDS, BKİ, BKİ SDS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu belirlendi. Çalışma grubunda vücut ağırlığı ile zonulin düzeyi arasında anlamlı derecede pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki saptandı. Kontrol grubunda boy, BKİ ve BKİ SDS değeri ile zonulin değeri arasında pozitif yönlü orta düzeyde, vücut ağırlığı SDS değeri ile zonulin değeri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki belirlendi. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda ve kontrol grubunda zonulin düzeyleri araştırılmış, yapılan bir araştırmada zonulin seviyeleri ile BKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Esnafoğlu ve ark. 2017). Obezite ve zonulin arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada dolaşımdaki zonulin, BKİ fazla olanlarda yüksek bulunmuştur (Moreno-Navarrete ve ark. 2012). Obezite ve metabolik sendrom kronik inflamasyonla ilişkilendirilmiş hastalıklar arasında yer almaktadır. Obezlerde, obez olmayanlara göre profinflatuar sitokinlerden olan TNF- α , IL-6 seviyeleri ve serum zonulin seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuş ve serum zonulin seviyeleri ile bağırsaktaki bakteriyel yükün korele olduğu saptanmıştır. Bağırsak mikrobiyomunun obezlerde sistemik mikroi inflamasyonla ilişkili olduğunu ve bu sistemik mikroi inflamasyonun da serum zonulin seviyeleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Zak-Goğab ve ark. 2013). Şizofreni tanılı yetişkin hastalarda zonulin ve claudin-5 kan düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada beden kitle indeksi ile zonulin seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmış, obez hastalar, normal ve yüksek vücut ağırlığına sahip hastalar ile karşılaştırıldığında, obez hastaların anlamlı ölçüde artmış zonulin seviyelerine sahip olduğu bulunmuş, yine şizofreni hastalarında zonulin ile vücut ağırlığı ve boy arasındaki korelasyon incelendiğinde boy ile arasında anlamlı bir korelasyon yokken, vücut ağırlığı ile zonulin seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (Usta ve ark. 2021). Çalışmamıza benzer şekilde vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi ile zonulin seviyeleri arasında pozitif yönlü sonuç bulan çalışmalar mevcut olmakla birlikte boy ile zonulin arasında pozitif yönlü sonuç bulan bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu yönden çalışmamız tek örnek olup literatüre katkı sağlamaktadır. Sonucun bu şekilde anlamlı çıkması çalışmamızdaki örneklem sayısının az olmasıyla ilgili olabilir.

Çalışma grubunda claudin-3 değeri atak şekli eklem ağrısı olanlarda diğer atak şekillerine göre anlamlı derecede düşük saptandı. Daha önce farelerde yapılan romatoid artrit beslenme ve bağırsak geçirgenliği arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada romatoid artritli farelerde claudin 5 ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (Hu ve ark. 2022).

Yine farelerle yapılan başka bir çalışmada bağırsak mikrobiyotası, bağırsak geçirgenliği ile romatoid artrit arasındaki ilişki incelenmiş, bu çalışmada bozulmamış ve normal bir bağırsak bariyerinin, bağışıklık hücrelerinin ve spesifik makromoleküllerin bağırsak bariyerinden sızmasını azaltabileceği veya önleyebileceği, böylece kan dolaşımı yoluyla eklemlere ulaşan inflamatuvar faktörleri azaltılabileceği ve romatoid artrit semptomatik yanıtının azaltılabileceği öne sürülmüştür (Zaiss ve ark. 2021). Bir başka çalışmada romatoid artrit bir fare modelinde iskemi/reperfüzyon kaynaklı beyin hasarında endotel bileşeninin bütünlüğü düzenleyen oklüdin ve claudin-5 moleküllerinin immün boyama ile önemi değerlendirilmiş. Romatoid artrit farelerinin, felçten sonra kan beyin bariyerinde artış gösterilmiş ve olası aracı olarak claudin-5 ve oklüdin'in azalmış protein seviyeleri tespit edilmiştir (Bonetti ve ark. 2019). Literatürde claudin-3 ile artrit arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak claudin-5 ile artrit arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bizim bulgularımıza desteklemektedir. Çalışmamızda AAA tanılı hastaların atak şekilleri artrit şeklinde olanlarda claudin-3 ün daha düşük bulunmasının sebebi artmış bağırsak geçirgenliğinde claudin-3 seviyelerinde azalmayla beraber inflamasyonun tetiklenmesi ve artrit tablosunun ortaya çıkması ile açıklanabilir. Ancak bu konuyla ilgili çalışmalar az sayıda olup literatürde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışma grubunda genetik mutasyon varlığı ile zonulin ve claudin-3 değerleri arasında anlamlı derecede fark saptanmadı. Literatürde AAA genetik mutasyon varlığı ve mutasyon çeşitliliği ile zonulin ve claudin-3 ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda bağırsak geçirgenliğinin göstergesi olan zonulin ile AAA arasında pozitif bir ilişki bulduk ancak bu ilişki genetik mutasyondan ve tipinin ne olduğundan bağımsız olarak her durumda inflamasyonun ortaya çıkması ile ilişkili olabilir.

Çalışma grubunda zonulin düzeyi ile kreatinin arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki ve kontrol grubunda zonulin düzeyi ile kreatinin arasında pozitif yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptandı. 5-16 yaş arasında olan, değişken sürelerde düzenli hemodiyalize giren kronik böbrek hastalığı olan elli çocuk ve sağlıklı çocuğun kontrol grubuna dahil edildiği bir çalışmada kronik hemodiyaliz tedavisindeki çocuklarda serumda zonulin, TNF-alfa, alfa-1 antitripsin, CRP bakılarak bağırsak kaçağına bağlı sistemik enflamasyon değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışmada zonulinle kreatinin arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Said ve ark. 2022). Peru'da, hastanede yatan COVID-19 hastalarında yapılan zonulinle mortalite arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada zonulinle kreatinin, D-dimer, protrombin zamanı arasında pozitif korelasyon

bulunmuştur (Palomino-Kobayashi ve ark. 2022). Literatürde bizim çalışmamızı destekler tarzda çalışmalar bulunmaktadır. Serum zonulin değeri ile kreatinin değerinin arasındaki bu pozitif yönlü ilişki, kreatinin yüksekliğinin böbrek fonksiyon bozukluğunu göstermesi ve bunun da zonulinin böbrekten eliminasyonu azalmasına yol açması ile ilişkili olabilir. Çalışma grubumuzda orta düzeyde pozitif anlamlı ilişki saptayıp kontrol grubumuzda düşük düzeyde pozitif anlamlı ilişki saptamış olmamızın sebebi AAA tanılı hastalardaki uzun süreçte gelişen böbrek hasarı kaynaklı olabilir.

Çalışma grubunda AST/ALT oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Çalışma grubunun ALT değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Genç ergenlerde yapılan bir çalışmada zonulin seviyesinin karaciğer enzimleri ile bağlantılı olarak arttığını gösterilmiştir (Kim ve ark. 2018). Literatürde AAA ve bağırsak geçirgenliği ile direkt ALT yüksekliği ve AST/ALT oranı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda çalışma grubunda ALT değerinin yüksek olup AST/ALT oranının düşük olması bağırsak geçirgenliği arttığında karaciğer fonksiyonlarının da bozulması ve ALT karaciğere daha spesifik bir enzim olduğu için AST ye oranla daha fazla yükseliyor olması olabilir. AST/ALT oranı düşüklüğü bu duruma bağlı olabilir.

Çalışma grubunda zonulin düzeyi ile hesaplanan AST/ALT oranı arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tespit edildi. Çin’de yapılan Kawasaki tanısı alan 2577 çocuğun dahil edildiği retrospektif bir çalışmada AST/ALT oranı ile koroner arter lezyonları ve koroner arter anevrizmaları arasındaki ilişki olduğu bildirilmiştir (Wang ve ark. 2020). Meksika’da yapılan 236 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada normal vücut ağırlığına sahip, fazla vücut ağırlığına sahip ve obez çocuk ve ergenlerde ALT yükselmeleri ile Metabolik sendrom arasındaki ilişki araştırılmış, metabolik sendrom ile ortalama ALT düzeyleri, yüksek ALT yaygınlığı ve AST/ALT oranının <1 olması arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (Elizondo-Montemayor ve ark. 2014). Burada AST/ALT oranının düşük olması ve ALT değerlerinin yüksek olması; ALT değerinin hepatosellüler hasarın daha spesifik bir belirtisi olmasıyla ilişkili olabilir. Literatürde AST/ALT oranı ile bağırsak geçirgenliği araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda bağırsak geçirgenliğini göstermede biyobelirteç olarak kullanılan zonulin ile AST/ALT oranı arasında pozitif ilişki bulunmasının sebebi daha önce hiç araştırılmamış ancak bağırsak geçirgenliğinde AST/ALT oranlarında artış görülmesi olabilir. Çalışmamız bu konuda daha önce çalışma olmaması nedeniyle literatüre katkı sağlamaktadır ve yapılacak araştırmalar için ufuk açmıştır. Bu konuda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma grubu olarak 43 (%44,8) AAA tanılı çocuk, kontrol grubu olarak 53 (%55,2) çocuk olmak üzere toplamda 96 çocuk dâhil edildi. Çalışma grubu 30 (%69,8) kız çocuk, 13 (%30,2) erkek çocuktan oluşmaktaydı. Kontrol grubu 29 (%54,7) kız çocuk, 24 (%45,3) erkek çocuktan oluşmaktaydı. Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı benzer tespit edildi ($p=0,132$). Çalışma grubunun yaş ortancası ile kontrol grubunun yaş ortancası benzerdi ($p=0,067$). Çalışma grubunun boy, vücut ağırlığı ve BKİ değerleri ve bu değerlere ait SDS değerleri kontrol grubunun bu değerleri ile benzerdi ($p>0,05$).

2. Serum zonulinin çalışma grubunda ortanca değeri 40,30 (12,27-59,57), kontrol grubunda ortanca değeri 13,61 (7,05-47,60) ng/mL idi. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında zonulin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı ($p=0,004$).

3. Serum claudin-3'ün çalışma grubunda ortanca değeri 4,77 (2,61-7,55), kontrol grubunda ortanca değeri 4,57 (3,41-7,07) ng/mL idi. Çalışma grubu ve kontrol grubunun claudin-3 değerleri benzer tespit edildi ($p=0,751$).

4. Çalışma grubunun lökosit değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,023$).

5. Çalışma grubunun AST/ALT oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,001$). Çalışma grubunun ALT değeri ortancası 14,4 U/L, kontrol grubun ALT ortanca değeri ise 10,9 U/L olarak belirlendi. Çalışma grubunun ALT değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,010$).

6. Çalışma ve kontrol grubunun mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, hemoglobin, platelet, sedim, CRP, ferritin, fibrinojen, spot idrarda mikroprotein/kreatinin, üre, kreatinin değerleri ve nötrofil/lenfosit oranları benzer tespit edildi ($p>0,05$).

7. Çalışmaya katılan tüm çocuklar birlikte değerlendirildiğinde kız çocukların ortanca zonulin değeri 35,17 (10,2-56,7) ng/mL, erkek çocukların ortanca zonulin değeri 13,07 (7,8-48,0) ng/mL olarak belirlendi. Toplam katılımcılarda kız çocukların ve erkek çocukların zonulin ortancası benzerdi ($p=0,061$). Çalışma grubunda yer alan kız çocukların zonulin değerleri ile erkek çocukların zonulin değerleri arasında anlamlı derecede fark yoktu. ($p=0,212$). Kontrol grubundaki kız çocuklar ile erkek çocukların zonulin değerleri benzer tespit edildi ($p=0,604$).

8. Çalışmaya katılan tüm çocuklar birlikte değerlendirildiğinde kız çocukların ortanca claudin-3 değeri 4,39 (3,1-7,2) ng/mL, erkek çocukların ortanca claudin-3 değeri 5,19 (3,0-7,3) ng/mL olarak belirlendi. Tüm katılımcılarda kız çocukların ve erkek çocukların Claudin-3 değerleri birbirine benzer tespit edildi ($p=0,532$). Çalışma grubunda claudin-3 değerleri açısından kız ve erkek çocuklar arasında anlamlı derecede farklılık saptanmadı ($p=0,151$). Kontrol grubunda Claudin-3 değerinin ortancası kız çocuklarda 4,33 (3,0-5,2), erkek çocuklarda 6,0 (4,0-7,7) ng/mL idi. Kontrol grubundaki kız çocukların claudin-3 değerleri erkek çocuklara göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,026$).

9. Çalışma grubunda zonulin düzeyi ile yaş, boy, vücut ağırlığı SDS, BKİ, BKİ SDS değeri ve tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu belirlendi. Çalışma grubunda vücut ağırlığı değeri ile zonulin düzeyi arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki saptandı ($r=0,715$, $p<0,001$).

10. Kontrol grubunda yaş, boy, BKİ ve BKİ SDS değeri ile zonulin değeri arasında pozitif yönlü orta düzeyde, vücut ağırlığı SDS değeri ile zonulin değeri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki vardı.

11. Çalışma grubunda claudin-3 düzeyi ile yaş, boy, vücut ağırlığı ve BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

12. Kontrol grubunda claudin-3 düzeyi ile yaş, boy, vücut ağırlığı ve BKİ değerleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu saptandı.

14. Çalışma grubunda atak şekilleri ve vakanın dirençli vaka olup olmama durumlarının ile zonulin ve claudin-3 değerleri karşılaştırıldı. Atak şekli karın ağrısı olan ve olmayan çocuklarda zonulin değeri benzer tespit edildi ($p=0,634$). Claudin-3 değeri de atak şekli karın ağrısı olanlarda ve olmayanlarda benzerdi ($p=0,501$). Atak şekli eklem ağrısı olan ve olmayan hastalarda zonulin değerleri arasında fark saptanmadı ($p=0,167$) ancak claudin-3 değeri atak şekli eklem ağrısı olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,039$). Atak şekli göğüs ağrısı olan ve olmayanlarda, dirençli vaka olan ve olmayanlarda zonulin ve claudin-3 değerleri benzerdi ($p>0,05$).

15. Çalışma grubunda genetik mutasyon varlığı ile zonulin ve claudin-3 değerleri arasında anlamlı derecede fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,088$; $p=0,705$). Homozigot ve heterozigot mutasyon bulunan çalışma grubunda bakılan zonulin ve claudin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,102$; $p=0,528$). Çalışma grubunda bulunan genetik

mutasyon türleri ile zonulin ve claudin-3 değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu ($p>0,05$)

16. Çalışma grubunda zonulin düzeyi ile hemoglobin, kreatinin ve hesaplanan AST/ALT oranı arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (sırasıyla; $r=0,436$, $p=0,003$; $r=0,450$, $p=0,002$, $r=0,510$, $p<0,001$). Çalışma grubunda zonulin düzeyi ile AST değeri arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki vardı ($r=-0,518$, $p<0,001$). Çalışma grubunda bakılan diğer laboratuvar parametreleri ile zonulin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

17. Kontrol grubunda hemoglobin ve kreatinin ile zonulin düzeyi arasında pozitif yönlü, düşük düzeyde, AST ile negatif yönlü orta düzeyde ilişki vardı (sırasıyla $r=0,302$, $p=0,028$; $r=0,354$, $p=0,009$; $r=-0,598$, $p<0,001$).

18. Çalışma grubunda claudin-3 düzeyi ile sedim arasında negatif yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($r=-0,313$, $p=0,041$).

19. Kontrol grubunda claudin-3 düzeyi ile kreatinin arasında pozitif yönlü, AST ile arasında negatif yönlü düşük düzeyde ilişki vardı (sırasıyla; $r=0,324$, $p=0,018$; $r=-0,382$, $p=0,005$).

7.KAYNAKLAR

- Alriyami M, Polychronakos C. Somatic mutations and autoimmunity. *Cells*. 2021;10(8):2056.
- Aydoğan Avşar P, Işık Ü, Aktepe E, Kılıç F, Doğuğ DK, Büyükbayram Hİ. Serum zonulin and claudin-5 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2021;25(1):49-55.
- Aytuğar E, Namdar Pekiner F. Behçet hastalığı. *Clin Exp Health Sci*. 2011;1(1): 65-73.
- Barbaro M R, Cremon C, Caio G, Bellacosa L, De Giorgio R, Volta U *et al*. The role of zonulin in non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. *United Euro Gastroenterol J*. 2015;3:A87.
- Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol*. 2014;1(1):21-33.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(10):916-9.
- Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(2):105-12.
- Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial mediterranean fever--are they more frequent? *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(5):316-21.
- Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, *et al*. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(7):358-62.
- Bonetti NR, Diaz-Cañestro C, Liberale L, Crucet M, Akhmedov A, Merlini M, *et al*. Tumour necrosis factor- α inhibition improves stroke outcome in a mouse model of rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2019;9(1):2173.
- Buskila D, Zaks N, Neumann L, Livneh A, Greenberg S, Pras M, *et al*. Quality of life of patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15(4):355-60.
- Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, *et al*. The b30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate il-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(26):9982-7.
- Chen C, Wang P, Su Q, Wang S, Wang F. Myosin light chain kinase mediates intestinal barrier disruption following burn injury. *PLoS One*. 2012;7(4):e34946.
- Çakırca G, Çelik MM. lipid profile and atherogenic indices and their association with platelet indices in familial Mediterranean fever. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(3):184-90.

- Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-ashkenazic and ashkenazic jewish populations in israel. *Am J Med Genet.* 1995 Jan 30;55(3):311-4.
- de Kort S, Keszthelyi D, Masclee AA. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obes Rev.* 2011;12(6):449-58.
- Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine.* 2006;30(1):19-26.
- Díaz-Coránguez M, Segovia J, López-Ornelas A, Puerta-Guardo H, Ludert J, Chávez B, *et al.* Transmigration of neural stem cells across the blood brain barrier induced by glioma cells. *PLoS One.* 2013;8(4):e60655.
- Ding L, Lu Z, Lu Q, Chen YH. The claudin family of proteins in human malignancy: a clinical perspective. *Cancer Manag Res.* 2013;5:367-75.
- Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1999;26(9):1983-6.
- Dizdar O, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Kiraz S, Ertenli I *et al.* Macrophage inflammatory protein-1alpha: a link between innate immunity and familial Mediterranean fever? *Cytokine.* 2007;37(1):92-5.
- Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Lam-Franco L, Bustamante-Careaga H, Serrano-González M, Gutiérrez NG, *et al.* Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(1):e79-87.
- Esnafoglu E, Cırrık S, Ayyıldız SN, Erdil A, Ertürk EY, Dağlı A, *et al.* increased serum zonulin levels as an intestinal permeability marker in autistic subjects. *J Pediatr.* 2017;188:240-4.
- Fasano A. Intestinal zonulin: open sesame! *Gut.* 2001;49(2):159-62.
- Fasano A. Surprises from celiac disease. *Sci Am.* 2009;301(2):54-61.
- Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91(1):151-75.
- Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1096-100.
- Fasano A, Nataro JP. Intestinal epithelial tight junctions as targets for enteric bacteria-derived toxins. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(6):795-807.
- Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, *et al.* Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet.* 2000;355(9214):1518-9.
- Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol*

- Hepatol. 2005;2(9):416-22. Findley MK, Koval M. Regulation and roles for claudin-family tight junction proteins. IUBMB Life. 2009;61(4):431-7.
- Fradkin A, Yahav J, Diver-Haber A, Zemer D, Jonas A. Colchicine enhances intestinal permeability in patients with familial Mediterranean fever. Eur J Clin Pharmacol. 1996;51(3-4):241-5.
- Fritzsche FR, Oelrich B, Johannsen M, Kristiansen I, Moch H, Jung K, *et al.* Claudin-1 protein expression is a prognostic marker of patient survival in renal cell carcinomas. Clin Cancer Res. 2008;14(21):7035-42
- Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Ojetti V, *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. Dig Dis. 2007;25(3):237-40.
- Gokulakrishnan K, Nikhil J, Vs S, Holla B, Thirumoorthy C, Sandhya N, *et al.* Altered intestinal permeability biomarkers in schizophrenia: a possible link with subclinical inflammation. Ann Neurosci. 2022;29(2-3):151-158.
- Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. World J Gastrointest Surg. 2010;2(3):61-9.
- Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, *et al.* Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):243..
- Güncan S, Bilge NŞ, Cansu DÜ, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. The role of MEFV mutations in the concurrent disorders observed in patients with familial Mediterranean fever. Eur J Rheumatol. 2016;3(3):118-121.
- Günzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. Physiol Rev. 2013;93(2):525-69.
- Habib G, Levinger U. Medical cannabis in treatment of resistant familial Mediterranean fever. Am J Case Rep. 2019;20:1340-1342.
- Haghighat M. Familial Mediterranean fever. Shiraz E-Med J. 2006; 7(2):1-18.
- Abdel Halim MM, Al-Otaibi T, Donia F, Gheith O, Asif P, Nawas M *et al.* Protracted febrile myalgia syndrome in a kidney transplant recipient with familial Mediterranean fever. Exp Clin Transplant. 2015;13(2):188-92.
- Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of claudin superfamily proteins in paracellular transport. Traffic. 2001;2(2):93-8.
- Hietbrink F, Besselink MG, Renooij W, de Smet MB, Draisma A, van der Hoeven H, *et al.* Systemic inflammation increases intestinal permeability during experimental human endotoxemia. Shock. 2009;32(4):374-8
- Hu Q, Wu C, Yu J, Luo J, Peng X. Angelica sinensis polysaccharide improves rheumatoid arthritis by modifying the expression of intestinal Cldn5, Slit3 and Rgs18 through gut microbiota. Int J Biol Macromol. 2022;209(Pt A):153-161.

- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, *et al.* Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-83.
- Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel akdeniz ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar derleme. *Türk Pediatri Arşivi*. 2006;41(1):9-17.
- Çinkil, Burak. "Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ile izlenen hastalarda ilaca uyumu etkileyen faktörler ve hastalık ağırlığına etkisi." (2019).
- Kılıç AO, Akın F, Yazar A, Metin Akcan Ö, Topcu C, Aydın O. Zonulin and claudin-5 levels in multisystem inflammatory syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(9):1561-1565.
- Kim JH, Heo JS, Baek KS, Kim SY, Kim JH, Baek KH *et al.* Zonulin level, a marker of intestinal permeability, is increased in association with liver enzymes in young adolescents. *Clin Chim Acta*. 2018;481:218-24.
- Klaus DA, Motal MC, Burger-Klepp U, Marschalek C, Schmidt EM, Lebherz-Eichinger D, *et al.* Increased plasma zonulin in patients with sepsis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(1):107-11.
- Kominsky SL, Vali M, Korz D, Gabig TG, Weitzman SA, Argani P, *et al.* Clostridium perfringens enterotoxin elicits rapid and specific cytolysis of breast carcinoma cells mediated through tight junction proteins claudin 3 and 4. *Am J Pathol*. 2004;164(5):1627-33.
- Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, *et al.* Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(1):G208-16.
- Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*. 2020;109:102421.
- Kumar P, Saini S, Khan S, Surendra Lele S, Prabhakar BS. Restoring self-tolerance in autoimmune diseases by enhancing regulatory T-cells. *Cell Immunol*. 2019;339:41-9.
- Lal-Nag M, Morin PJ. The claudins. *Genome Biol*. 2009;10(8):235.
- Lam YY, Ha CW, Campbell CR, Mitchell AJ, Dinudom A, Oscarsson J, *et al.* Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One*. 2012;7(3):e34233.
- Lamas M, González-Mariscal L, Gutiérrez R. Presence of claudins mRNA in the brain. Selective modulation of expression by kindling epilepsy. *Brain Res Mol Brain Res*. 2002;104(2):250-4. d
- Leech B, McIntyre E, Steel A, Sibbritt D. Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2019;73(10):e13385.

- Li C, Gao M, Zhang W, Chen C, Zhou F, Hu Z, *et al.* Zonulin regulates intestinal permeability and facilitates enteric bacteria permeation in coronary artery disease. *Sci Rep.* 2016;6:29142.
- Livneh A, Madgar I, Langevitz P, Zemer D. Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever. *J Urol.* 1994;151(2):431-2.
- Maria OM, Kim JW, Gerstenhaber JA, Baum BJ, Tran SD. Distribution of tight junction proteins in adult human salivary glands. *J Histochem Cytochem.* 2008;56(12):1093-8.
- Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, Eisenberg S, Bar-Gil-Shitrit A, Stepensky P, *et al.* Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood.* 2000;96(2):727-31.
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, *et al.* Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97(1):133-44.
- Michielan A, D'Inca R. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:628157.
- Michl P, Barth C, Buchholz M, Lerch MM, Rolke M, Holzmann KH, *et al.* Claudin-4 expression decreases invasiveness and metastatic potential of pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2003;63(19):6265-71.
- Milledge J, Shaw PJ, Mansour A, Williamson S, Bennetts B, Roscioli T, *et al.* Allogenic bone marrow transplantation: cure for familial Mediterranean fever. *Blood* 2002;100:774-7
- Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2594-604.
- Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One.* 2012;7(5):e37160.
- Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:598.
- Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Calişkan S, Tuzuner N, *et al.* Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1997;24(2):323-7.
- Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial Mediterranean fever: definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):115-120.
- Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Acar B, Gökmen D, Ekim M. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2006;25(2):149-52.

- Palomino-Kobayashi LA, Ymaña B, Ruiz J, Mayanga-Herrera A, Ugarte-Gil MF, Pons MJ. Zonulin, a marker of gut permeability, is associated with mortality in a cohort of hospitalised peruvian COVID-19 patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1000291.
- Paray BA, Albeshr MF, Jan AT, Rather IA. Leaky gut and autoimmunity: an intricate balance in individuals health and the diseased state. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9770..
- Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol.* 2016;17(8):914-21.
- Qi Y, Goel R, Kim S, Richards EM, Carter CS, Pepine CJ, *et al.* Intestinal permeability biomarker zonulin is elevated in healthy aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(9):810.e1-810.e4.
- Ravelli RB, Gigant B, Curmi PA, Jourdain I, Lachkar S, Sobel A *et al.* Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain. *Nature.* 2004;428(6979):198-202.
- Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, Day DE, Huber-Lang MS, Grailer JJ *et al.* Zonulin as prehaemoglobin2 regulates lung permeability and activates the complement system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;304(12):L863-72.
- Said R, El Wakeel M A, Mohamed H, El Kassas G, Amer A F, Hamid M M A, *et al.* Assessment of Gut leakage Induced Systemic Inflammation in Children on Chronic Hemodialysis. *B - Clinical Sciences.* 2022;10(B):1042-1046.
- Sampaio I, Marques JG. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis: report of 21 cases. *Acta Med Port.* 2011;24:37-42.
- Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, Clemente MG, Tripathi A, Cucca F *et al.* Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes.* 2006;55(5):1443-9.
- Shiohara M, Taniguchi S, Masumoto J, Yasui K, Koike K, Komiyama A *et al.* ASC, which is composed of a PYD and a CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293(5):1314-8.
- Singh AB, Sharma A, Dhawan P. Claudin family of proteins and cancer: an overview. *J Oncol.* 2010;2010:541957.
- Soini Y. Expression of claudins 1, 2, 3, 4, 5 and 7 in various types of tumours. *Histopathology.* 2005;46(5):551-60.
- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016;4(4):e1251384.
- Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(4):631-59.
- Teshima CW, Dieleman LA, Meddings JB. Abnormal intestinal permeability in crohn's disease pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1258:159-65.

- Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Topaloglu R, *et al.* Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.
- Tutar E, Akar N, Atalay S, Yilmaz E, Akar E, Yalçinkaya F. Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in patients with rheumatic heart disease. *Heart*. 2002;87(6):568-9.
- Ugan Y, Ermiş F, Şahin M. Ailevi Akdeniz ateşi. *Sdü tıp fakiltesi dergisi*. 2011;18(4):139-143
- Ugurlu S, Hacıoglu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdogan H. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):105.
- Urieli-Shoval S, Cohen P, Eisenberg S, Matzner Y. Widespread expression of serum amyloid A in histologically normal human tissues. Predominant localization to the epithelium. *J Histochem Cytochem*. 1998;46(12):1377-84.
- Usta A, Kılıç F, Demirdaş A, Işık Ü, Doğuç DK, Bozkurt M. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(4):767-73.
- van der Meulen TA, Harmsen H, Bootsma H, Spijkervet F, Kroese F, Vissink A. The microbiome-systemic diseases connection. *Oral Dis*. 2016;22(8):719-734.
- Van Itallie CM, Anderson JM. Architecture of tight junctions and principles of molecular composition. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;36:157-65.
- Viggiano D, Ianiro G, Vanella G, Bibbò S, Bruno G, Simeone G *et al.* Gut barrier in health and disease: focus on childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(6):1077-85.
- Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol*. 2013;10(5):383-92.
- Wang J, Li J, Ren Y, Shi H, Rong X, Zhang X *et al.* Association between alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio (ast/alt ratio) and coronary artery injury in children with kawasaki disease. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020:8743548.
- Watts T, Berti I, Sapone A, Gerarduzzi T, Not T, Zielke R *et al.* Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(8):2916-21.
- Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M *et al.* Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(1):67-72.
- Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A *et al.* A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-8.
- Zaiss MM, Joyce Wu HJ, Mauro D, Schett G, Ciccia F. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(4):224-37.

Zak-Gołąb A, Kocelak P, Aptekorz M, Zientara M, Juszczuk L, Martirosian G *et al.* Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:674106.

Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1986;314(16):1001-5.

Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(1):67-9.