

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

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUK HASTALARDA
ISI ŞOK PROTEİN 90 (HSP 90) VE VİTAMİN DÜZEYLERİNDEKİ
DEĞİŞİM**

Dr. Serkan KUTLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

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

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUK HASTALARDA
ISI ŞOK PROTEİN 90 (HSP 90) VE VİTAMİN DÜZEYLERİNDEKİ
DEĞİŞİM**

DR. SERKAN KUTLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman:Doç. Dr. Bülent ATAŞ

KONYA, 2016

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli tez hocam sayın Doç. Dr. Bülent ATAŞ'a,

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesindeki eğitimim boyunca bana her zaman destek olan tüm hocalarıma,

Bazı geceler hiç uyumadan nöbet tuttuğum tüm sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve hastahane personeline,

Tez yazım aşamasında bana yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalından Yrd.Doç. Dr. İbrahim KILINÇ ve Arş. Gör. Dr. Tefik BALCI'ya teşekkür ederim.

Beni büyütüp yetiştiren; en büyük desteğim ve moral kaynağım olan sevgili anneme ve babama, 4 yıllık asistanlık eğitiminde hep yanımda olan ablam Sevil MAMUR'a ve eniştem Akın MAMUR'a , her eve geldiğimde neşe kaynağım olan yeğenlerim Meryem İrem ve Ayten Ada 'ya sonsuz teşekkür ederim.

Anlayış ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Eda KUTLU'ya, asistanlığımın son döneminde aramıza katılan ve hayatıma renk katan canım kızım Deniz 'e çok teşekkür ederim.

Haziran, 2016

Dr. Serkan KUTLU

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA ISI ŞOK PROTEİN 90 (HSP 90) VE VİTAMİN DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİM

DR. SERKAN KUTLU
UZMANLIK TEZİ, 2016

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); plevra, perikard, sinovia gibi serozal yüzeyleri tutan, tekrarlayan ateşin yanında karın ağrısı, eklem ağrısı,göğüs ağrısı ve spesifik olmayan döküntülerle karakterize, tekrarlayan ataklarla giden otozomal resesif geçişli ve etnik kökenli bir hastalıktır. AAA tanısı klinik olarak konulmaktadır. MEVF gen mutasyonları keşfedildikten sonra bunların tanıya destek olabileceği ortaya konmuştur. Ancak kesin tanı için tam bir parametre yoktur.

Çalışmamızdaki amaç Ailevi Akdeniz Ateşi tanısıyla izlenen hastalarımızın atak ve remisyon dönemleri arasında vitamin ve ısı şok protein 90 alfa (HSP 90 alfa) düzeyindeki değişimleri sağlıklı gönüllülerle kıyaslamaktır. Bu moleküllerin düzeylerine bakılmasının, atağı tetikleyen faktörlerin belirlenmesinde, hastalığın takip ve tedavisinde, enflamasyonu baskılayıp atak sıklığını azaltmada ve sonuçta oluşabilecek amiloidoz birikimini engellemede kullanılabilecek bir yöntem olup olmayacağıın, ayrıca yine bu moleküllerin gen mutasyonları ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda OCAK 2015–OCAK 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk “Nefroloji, Genel pediatri, Çocuk acil ve diğer polikliniklere başvuran yeni tanı almış veya daha önceden AAA tanısı olan 6 ay- 18 yaş arası toplamda 29 hastadan atak ve remisyon dönemlerinde alınan kan örnekleriyle 29 sağlıklı gönüllüden alınan kan örneklerinde HSP 90 alfa, folik asit, B 12 vitamini, A vitamini, E vitamini, D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Akut enfeksiyonu ve kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Her bir FMF hastası çalışmaya sadece bir kere alınmıştır.

Çalışmaya alınan AAA hastalarının 18'i (% 62) erkek, 11'i (%38) kız (E/K:1,7/1), kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin ise 14'ü (% 48) erkek, 15'i (% 52) kızdı. Cinsiyetler gruplar içerisinde birbirlerine yakın oranda dağılmaktaydı ve bu nedenle gruplara arasında cinsiyete göre farklılık oluşmadı (p=0,320).

Çalışmaya alınan AAA tanılı hastaların atak döneminde hastanemize başvuru şikayetlerine bakıldığında en fazla karın ağrısı olup 18 (% 60) AAA hastasında rastlandı. Bu hastaların 13'ünde (% 43,3) sadece karın ağrısı, 5'inde (%16,7) karın ağrısı ve yüksek ateş birlikteliği bulundu. Yalnızca yüksek ateş olan 5 (%16,7) hasta , sırt ağrısı olan 2 (%6,7) hasta izledi. Diğer şikayetler tek hastada tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastalarda FMF ile ilgili gen ekspresyonları incelendiğinde en yüksek M694V tespit edilmiş olup, 14 (%46,7) hastada tespit edildi. Bu mutasyon 8 (%26,7) hastada M694V homozigot, 6 (%20) hastada heterozigot olarak mevcuttu. Beş (%16,7) hastada mutasyon yoktu. V726A heterozigot geni iki (%6,7) hastada görülürken M680I homozigot 3 (%10) hastada, heterozigot ise bir hastada ortaya çıktı. Dört (%13,3) hastada ise iki farklı mutasyon vardı (2 hastada M680I ve M694V bileşik heterozigot,1 hastada M680I VE 726A bileşik heterozigot,1 hastada E148Q VE M680I bileşik heterozigot).

Hastaların tamamının yaş ortalaması $10,8 \pm 4,8$ olarak bulundu. Kontrol grubunda yaş ortalaması ise $8,8 \pm 4,5$ yıl olarak tespit edildi. Gruplara arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmadı(p=0,074).

HSP90 α 'nın ortalamasınının 87 ng/ml olduğu görüldü. HSP90 α 'ın değeri kontrol grubunda 94 ng/ml olup en yüksek ortalamaya sahipken atak grubunda 89,8 ng/ml ile daha düşük; remisyon grubunda ise 78,4 ng/ml ile en düşük ortalamaya sahipti. Ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,830).

A vitamini düzeyi kontrol grubunda 1182 ng/ml ortalamaya sahipti. Atakta 784 ve remisyonunda 798 ile kontrol grubuna göre oldukça düşük ve birbirine yakındı (~790 ng/ml). Ancak gruplar arasında fark yoktu(p=0,228).

Vitamin B12 gruplar arasında anlamlı düzeyde farklıydı ($p=0,048$). Atak döneminde 855 pmol/L ortalama saptanan hastaların remisyon döneminde ise 667 pmol/L ortalaması vardı. Hastaların atak ve remisyon dönemleri arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p=0,047$). Kontrol grubunda 1077 pmol/L düzeyinde saptanmıştır. Hastaların remisyon dönemi ile kontrol grubu arasında da anlamlı fark tespit edildi ($p=0,044$).

D vitamini düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklıydı ($p=0,043$). Tüm hastaların ortalaması 12 ng/ml olarak bulundu. İkili karşılaştırmalar sonucu atakta 13 ng/ml ve remisyonunda 9,5 ng/ml bulunmuş olup grupları arasında anlamlı fark bulundu. Vitamin E ($p=0,827$) ve folik asit ($p=0,665$) değerleri de gruplar arasında farklı değildi. Ancak diğer vitamin ölçümleri gibi sağlıklı bireylerde ortalamalar daha yüksek, diğer gruplarda daha düşüktü.

Sedimentasyon ($p=0,001$), CRP ($p<0,001$) ve fibrinojen ($p=0,004$) ölçümleri atak ve remisyon grupları arasında anlamlı farka sahipti. Her üç parametre de atak grubunda oldukça yüksek değerler sahipti.

AAA tanılı hastaların atak dönemlerinde ateş ve diğer şikayetler olarak iki gruba ayırıp HSP90 α , Vitamin A, Vitamin E, Vitamin D, B 12, Folik asit değerlerinin değişimine bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ateş şikayeti ile gelen hastalarda Vitamin D haricindeki tüm değerlerde diğer şikayetle gelen hastalardan düşük bulundu. HSP 90 α ateş şikayeti ile gelende 78 ng/ml, diğer şikayetlerde 88 ng/ml ($p=0,553$), Vitamin A, ateş şikayet ile gelende 669 ng/ml , diğer şikayetlerle gelende 954 ng/ml ($p=0,352$), Vitamin B12 ateşli hastalarda 643 pmol/L, diğerlerinde 895 pmol/L ($p=0,476$), Vitamin E ateşli hastada 170 nmol/ml, diğerlerinde 191 nmol/ml ($p=0,863$), Folik asit ise ateşli hastada 21 nmol/L diğerlerinde 24 nmol/L ($p=0,709$) olarak bulundu. Vitamin D ise ateşi olan hastalarda 14 ng/ml ,diğer şikayetlerle başvuran hastalarda ise 12 ng/ml bulunmuş olup diğerlerinin aksine ateşi olan hastalarda yüksek bulunmuştur ($p=0,065$).

Mutasyon gruplarına göre yalnızca yaş değişkeni gruplar arasında farklıydı ($p=0,003$). M680I homozigot ve heterozigot ekspresyonu olan AAA hastalarında yaş ortamları diğer mutasyonlara göre daha yüksekti. A vitamini, Vitamin B12, E vitamini ve folik asit

ortalamaları M680I ve E148Q heterozigot mutasyonuna sahip çocuklarda oldukça yüksek, iki farklı mutasyon olan hastalarda ise düşüktü. D vitamini düzeyi ise M680I heterozigot mutasyonu olan çocuklarda yüksek iken V726A heterozigot ve M680I homozigotlarda düşüktü. Genel olarak gen mutasyonlarının FMF hastalarında vitamin düzeyleri üzerinde etkili olmadığı görüldü. Sedimantasyon değerlerinin M694V heterozigot mutasyonunda en yüksek, E148Q heterozigot mutasyonunda ise en düşük değere sahip olduğu anlaşıldı. CRP değerlerinin ise tam aksine E148Q heterozigot mutasyonuna sahip hastalarda en yüksek, mutasyonu olmayan çocuklarda ise en düşük ortalamaya sahip olduğu görüldü. Fibrinojen ortalamaları mutasyonlarda birbirine yakın değerler aldı.

Atak grubunda yaş ile A vitamini arasında anlamlı fakat zayıf düzeyde korelasyon vardı (%38). HSP90 α ile vitamin A (% 73), Vitamin B12 (%84), Vitamin E (%99) ve folik asit (%92) arasında çok yüksek düzeyde pozitif yönlü ve anlamlı korelasyonlar tespit edildi (~%95, $p<0,001$). Vitamin A, Vitamin B12, Vitamin E ve folik asit ölçümlerinin her birinin kendi arasında pozitif yönlü ve önemli düzeyde korelasyonlar vardı. Ayrıca fibrinojen ile sedimantasyon ve CRP arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde (%57, $p=0,001$) korelasyonlar hesaplandı.

Remisyon grubunda HSP90 α değerleri ile Vitamin A (%91), Vitamin B12 (%88), Vitamin E (%99) ve folik asit (%94) değerleri arasında çok yüksek düzeyde anlamlı korelasyon vardı. Atak grubunda olduğu gibi D vitamini hariç diğer vitamin düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar saptandı. D vitamini her iki grupta da diğer ölçümler ile korele değildi .

Sonuç olarak AAA, tanısı klinik ile konulan, atlanma ihtimali her zaman olabilen bir hastalıktır. Patogenezi üzerine bir çok teori ortaya konulan AAA hastalığının tanısı açısından daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: AAA, vitamin, HSP 90 alfa, mutasyon, atak, remisyon

ABSTRACT

THE CHANGES OF HEAT SHOCK PROTEIN 90 (HSP 90) AND VITAMIN LEVELS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

DR. SERKAN KUTLU

DOCTORAL THESIS, 2016

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive and ethnic origin disease presenting with recessive attacks which affects serosal surfaces such as pleura, pericardium and synovial, besides recurrent fever abdominal, joint and chest pain and characterized with non-specific rash. FMF is diagnosed clinically. After MEVF gene mutations were found, it is determined that these could support the diagnosis. However, there is no precise parameter for a certain diagnosis.

The aim of this study is to compare the levels of vitamin, heat-shock protein 90 alpha (Hsp90 alpha) changes in cases of FMF between attacks and during remission periods with healthy volunteers. It is aimed that whether regarding the levels of these molecules can be an appropriate methodology to determine the factors inducing the attacks, monitor and treat the disease, reducing the number of attacks by repressing the inflammation, and as a result prevent the accumulation of amyloidosis that may occur. And besides, the relationship between these molecules and gene mutations were intended to be researched.

It was planned to compare the blood samples taken during the attacks or remission periods in terms of the levels of HSP90 Alpha, folic acid, Vitamin B12, Vitamin A, Vitamin E, and Vitamin D of the 6 month- 18 aged patients who applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty of Department of Pediatrics, Pediatric Nephrology, General Pediatrics, Pediatric Emergency and other clinics between January 2015 and January 2016, 30 recently diagnosed or diagnosed FMF in the past and 30 healthy volunteers. The patients who had acute infection or a chronic disease were excluded from the study. Each of the FMF patients were included in the study only once.

In the study, 18 (62%) male, 11 (38%) female FMF patients and in control group 14 (48%) male, 15 (52%) female healthy volunteers were included. Gender rates were close to each other in the groups so there weren't any differences between the groups in terms of gender ($p= 0,320$).

Among the FMF patients included in the study, abdominal pain was the most common complaint which was seen in 18 (60%) patients. Among them, 13 (43,3%) patients had sole abdominal pain, 5 (16,7 %) patients had both abdominal pain and high fever. This was followed by 5 (16,7%) patients who had sole high fever and 2 (6,7%) patients who had back pain. Other complaints were detected in one patient.

When the gene expressions related to FMF were analyzed, it was found that M694V has the highest rate with 14 patients (46,7%). This mutation exists in 8 (26,7%) patients as M694V homozygous and in 6 (20%) patients as heterozygous. There were no mutations in 5 (16,7) patients. While V726A heterozygous was seen in 2 (6,7) patients, M680I homozygous was seen in 3 (10%) patients and M680I heterozygous was seen in 1 patient. There were two different mutations in 4 (13,3%) patients (in 2 patients M680I and M694V compound heterozygous, 1 patient M680I and V726A compound heterozygous, 1 patient E148Q and M680I compound heterozygous)

The mean age of all of the patients was found as $10,8 \pm 4,8$. The mean age in control group was $8,8 \pm 4,5$. There weren't any significant differences between the groups in terms of age mean($p=0,074$).

The mean of Hsp90 α was 87 ng/ml. The highest rate was in control group with 94 ng/ml. It has a lower rate in attack group with 89,8 ng/ml, and in remission group it has the lowest rate with 78,4 ng/ml. However there weren't any significant differences between the groups($p=0,830$).

The mean level of Vitamin A level in control group was 1218 ng/ml. In attack group, it was 784 ng/ml and in remission group it was 798 ng/ml which were close to each other (~790 ng/ml) and much lower than the control group. However there weren't any differences among the groups ($p=0,228$).

Vitamin B12 was significantly different among the groups ($p=0,048$). The patients who had 855 pmol/L mean during attack periods, had 667,5 pmol/L mean during remission periods. A significant difference was determined between attack and remission periods of the patients ($p= 0,047$). It was determined 1077 pmol/L in control group. A significant difference was determined between the remission periods of the patients and control group, either ($p= 0,044$).

Vitamin D levels were statistically different among the groups. The mean value of the patients included in the study was 12 ng/ml . As a result of binary comparisons, the mean level in attack groups was found 13 ng/ml and in remission group 9,5 ng/ml which was a significant difference ($p=0,043$). Vitamin E ($p=0,827$) and folic acid ($p=0,665$) weren't different among the groups either. However, like the measurements of other vitamins, the means were higher in healthy ones than the other groups.

Sedimentation ($p=0,001$), CRP ($p<0,001$) and fibrinogen ($p=0,004$) measurements had significant differences between the attack and remission groups. All of the three parameters had considerably high levels in attack group.

When we look at the changes of HSP90 α , Vitamin A, Vitamin E, Vitamin D, B 12, folic acid levels by separating the complaints of FMF patients as fever and other complaints, there weren't any significant differences between the two groups. All the other levels except Vitamin D were lower in the patients with fever than the patients with other complaints. Hsp90 α was 78 ng/ml in the patients with fever, 88ng/ml ($p=0,553$) in patients with other complaints. Vitamin B12 was 643 pmol/L in the patients with fever, 895 pmol/L ($p=0,476$) in patients with other complaints. Vitamin E was 170 nmol/ml in the patients with fever, 191 nmol/ml ($p=0,863$) in others. Folic acid was 21 nmol/L in the patients with fever, 24 nmol/L ($p=0,709$) in others. However, unlike the others ,Vitamin D was 14 ng/ml in the patients with fever, 12 ng/ml in others which is higher in patients with fever ($p=0,065$).

In terms of the mutation groups, only age variable was different among the groups ($p=0,003$). In FMF patients with the expressions of M680I homozygous and heterozygous, age means were higher than the other mutations. While Vitamin A, Vitamin B12, Vitamin E and folic acid medians were considerably high in children with M680I and E148Q heterozygous mutations, they were low in children with the two different mutations. While

Vitamin D level was high in children with M680I heterozygous, it was low in children with V726A heterozygous and M680I homozygous. In general, it was detected that mutations have no effect in FMF patients in terms of vitamin levels. It was determined that the sedimentation has the highest value in the mutation M694V heterozygous, the lowest value in the mutation E148Q heterozygous. On the contrary, CRP values, were the highest in E148Q heterozygous, the lowest in the children with no mutations. Fibrinogen mean had close levels to each other among the mutations.

There were significant but poor correlation between age and Vitamin A in attack group (38%). It was determined that there were a high level of positive and significant correlation between HSP90 α and Vitamin A (73%) , Vitamin B12 (84%) , Vitamin E (99%) , and folic acid (92%) (~%95, $p < 0,001$). Vitamin A, Vitamin B12, Vitamin E and folic acid measurements had positive and significant correlations among each other. Besides, positive and medium-level correlation (57%, $p = 0,001$) was calculated between fibrinogen, sedimentation and CRP.

In remission group, there was a highly significant correlation between HSP90 α and Vitamin A (91%), Vitamin B12 (88%), Vitamin E (99%) and folic acid (94%). As in attack group, significant correlations were determined among the other vitamin levels except Vitamin D. Vitamin D was not in correlation with the other measurements in both groups.

As a result, FMF is a disease which is diagnosed clinically and has a high possibility to be overlooked. FMF disease, on whose pathogenesis there are many theories suggested, needs to be studied more in terms of diagnose.

keywords: FMF, vitamin, HSP90 alpha, mutation, attack, remission

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	xii
İÇİNDEKİLER.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever)(AAA).....	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3 Epidemiyoloji	3
2.1.4 Genetik.....	4
2.1.5 Patogenez	5
2.1.6 Klinik Özellikler	8
2.1.7 Laboratuvar Bulguları.....	14
2.1.8 Tanı	15
2.1.9 Hastalık Ağırılık Skorlaması	18
2.1.10 Ayırıcı Tanı	19
2.1.11 Tedavi.....	21
2.2 VİTAMİNLER	22
2.2.1 Vitamin D.....	22
2.2.1.2 Vitamin D Oluşumu ve Etki Mekanizması	22
2.2.1.3.D Vitamini ve Otoimun Etkisi.....	23
2.2.2. Vitamin A.....	25
2.2.3.Vitamin E	25
2.2.4.Folik Asit.....	26
2.2.5. B 12 Vitamin	27

2.3. Isı Şok Protein (Heat Shock Protein) (HSP)	28
2.3.1 Isı Şok Protein Ailesi ve Fonksiyonları	29
2.3.2. Isı Şok Proteinleri ve İmmünite.....	31
2.3.3. Isı Şok Proteinin Hücresel Stres Cevabındaki Rolü	32
2.3.4. Isı Şok Protein 90 (HSP 90)	34
2.3.4.1. Isı Şok Protein 90 Alfa (HSP 90 alfa).....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3. 1. Çalışma Şekli.....	38
3. 2. Numunelerin Toplanması, Saklanması ve Çalışma Metodu.....	38
3.3. Verilerin Tanımlanması	39
3.4. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇLAR.....	65
7. KAYNAKLAR	68

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni tanı kriterler	16
Tablo 2.2. Tel-Hashomer tanı kriterleri.....	17
Tablo 2.3. Yeni AAA tanı kriterleri	17
Tablo 2.4. Çocuklar için modifiye edilmiş Pras skorlaması.....	18
Tablo 2.5. AAA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar.....	19
Tablo 2.6. Periyodik Ateş Sendromları ve özellikleri.....	20
Tablo 2.7. 25 (OH) Vit D düzeyleri	24
Tablo 2.8. Vitamin A ve E normal referans aralıkları.....	26
Tablo 2.9. HSP'nin Hücredeki Lokalizasyonları ve Fonksiyonları	30
Tablo 2.10. Otoimmün Hastalıklarda Saptanan Anti HSP Antikorları	32
Tablo 4.1. Hasta gruplarına göre şikayet ve mutasyonların dağılımı.....	43
Tablo 4.2. Çalışma gruplarına göre vitamin ve biyokimya parametelerin tanımlayıcı ölçüleri.....	44
Tablo 4.3. Ateş ve diğer şikayetlere göre biyokimyasal değerlerin değişimi.....	52
Tablo 4.4. Hastalara ait vitamin ve biyokimya ölçümlerinin mutasyon gruplarına göre tanımlayıcı ölçüleri.....	54
Tablo 4.5. Atak grubuna ait ölçümler arasındaki korelasyon değerleri.....	55
Tablo 4.6. Remisyon grubuna ait ölçümler arasındaki korelasyon değerleri	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2. 1. Pirin proteinin şematik görünümü (Balcı ve ark 2002).	6
Şekil 2. 2. Pirin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi.	7
Şekil 2. 3. Ailevi Akdeniz Atesi hastalığında görülen belirti ve bulgular	10
Şekil 2. 4. İnterlökin -1'e yönelik ilaçlar	22
Şekil 2. 5. Isı şok proteinlerin gen transkripsiyonu	34
Şekil 2. 6. HSP-90'ın yapısı ve ATP-bağlı moleküler kümesi	35
Şekil 2. 7. HSP 90 'ın görevleri.....	36
Şekil 4. 1. Çalışmaya alınan AAA hastalarının cinsiyet oranları	41
Şekil 4. 2. Kontrol grubu cinsiyet oranları	41
Şekil 4. 3.Hastaların şikayetlerine göre sayıları	42
Şekil 4. 4.Çalışma gruplarına göre vitamin HSP90 α ortalamaları.....	45
Şekil 4. 5.Çalışma gruplarına göre vitamin A ortalamaları.....	46
Şekil 4. 6.Çalışma gruplarına göre vitamin B12 ortalamaları	47
Şekil 4. 7.Çalışma gruplarına göre D vitamin ortalamaları.....	48
Şekil 4. 8.Çalışma gruplarına göre vitamin E ortalamaları	48
Şekil 4. 9.Çalışma gruplarına göre folik asit ortalamaları.....	49
Şekil 4. 10.Atak ve remisyon gruplarına ait sedimentasyon ortalamaları.....	49
Şekil 4. 11.Atak ve remisyon gruplarına ait CRP ortalamaları	50
Şekil 4. 12.Atak ve remisyon gruplarına ait fibrinojen ortalamaları	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA : Ailevi Akdeniz Ateşi

ASC : Apoptosis Associated Speck Like Protein With a CARD

ASİS : Ailesel soğuk ilişkili sendrom

CASP 1 : Kaspaz-1

CİNCA : Kronik infantil nörolojik kutanöz artropati

CRP : C-Reaktif Protein

DVR : D Vitamini Reseptörünü

ER : Endoplazmik Retikulum

ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FMF : Familial Mediterranean Fever

HIDS : Hiperimünoglobülinemi D ve Periyodik Ates Sendromu

HSE : Heat Shock Element

HSF : Heat Shock Factor

HSP : Heat Shock Protein

HSP 90 : Heat Shock Protein 90

HSP 90 α : Heat Shock Protein 90 alfa

IL-1 β : İnterlökin--1 β

IFN γ : İnterferon gama

MEFV: Mediterranean Fever

MWS : Muckle-Wells Sendromu

PAPA : Piyojenik artrit, piyoderma gangrenosum, akne ilişkili sendrom,

PFAPA : Periyodik Ates, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenopati Sendromu

PMA : Forbol miristat asetat

SAA: Serum Amiloid A

SRE : Serum response element

TNF : Tümör Nekroz Faktörü

TLR : Toll-like-reseptörler

TRAPS : Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom

VBP : Vitamin D bağlayıcı protein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), herediter periyodik ateş sendromları içinde en sık görüleni ve en iyi bilinenidir (Hoffman ve Patel 2004). AAA tekrarlayan ataklarla seyreden, plevra, perikard, sinovyum gibi serozal yüzeyleri tutan, tekrarlayan ateşin yanında karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ve spesifik olmayan döküntülerle karakterize, otozomal resesif geçişli ve etnik kökenli bir hastalıktır. Akrabalar arasında evliliğin yüksek oranda olduğu ülkemizde yapılan çalışmalarda hastalığın görülme sıklığı 1/1075 olarak bildirilmiştir. Türk, Ermeni ve Yahudilerde AAA taşıyıcılık oranı 1/3 ile 1/5 arası tespit edilmiştir (Cobankara ve Balkarlı 2011).

Ataklar bir anda başlar, büyük oranda 6-96 saat arası devam eder ve kendi kendine düzeler. Atak döneminde yüksek ateşe karın ağrısı eşlik edebilir. Remisyon döneminde ise hastalarda semptom yoktur. Karın ağrısı atakları hastaların %95'inde görülmektedir. Klinik ve patolojik bulgular peritonit ile benzerlik göstermektedir (Onen 2006).

1997 yılında MEFV (**M**editerranean **F**e**V**er) isimli FMF geni Uluslararası Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ve Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından birbirinden ayrı olarak 16. kromozomun kısa kolunda olduğunu belirtmişlerdir. Çeşitli AAA'ya neden olan mutasyon tipleri ortaya konulmuş ve en sık görülen mutasyon tipleri M694V, M694I, M680I ve V726A olup ekson 10'da bulunmuştur. En sık görülen bu dört mutasyonun tüm AAA mutasyonlarının % 70'ini oluşturduğu bildirilmektedir (Bozbaş ve Şendur 2015).

AAA hastalığının etiyopatogenezi net bir şekilde aydınlatılamamakla birlikte; immunolojik bir sürecin rol oynadığı düşünülmektedir. AAA hastalarında öne çıkan patolojik özellik serozal yüzeylerdeki inflamasyondur. İnflamasyon bölgesinden alınan sıvı ve doku örneklerinde belirgin bir nötrofil birikimi gözlenir. Ancak buradaki nötrofillerin hangi mekanizma ile inflamasyon bölgesinde biriktikleri bilinmemektedir. Ortaya konulan birçok çalışmada bu nötrofillerin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerinin sağlıklı insanlardan farklı olmadığı gösterilmiştir (Bozbaş ve Şendur 2015). Son yapılan çalışmalarda patogenezi ana bozukluğun IL-1 yolağı olduğu ortaya konulmuştur (Jesus ve Goldbach-Mansky 2014).

İlk defa AAA hastalığı 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından tanımlanmış, AAA hastalığının tedavisinde kolşisinin faydaları 1972 yılında Goldfinger tarafından belirtilmiştir. AAA tanısı klinik olarak konulmaktadır ve bu amaçla çoğunlukla Tell-

Hashomer kriterleri kullanılmaktadır. 1997 yılında AAA'dan sorumlu tutulan genin bulunması ile birlikte gen mutasyonu incelemeleri AAA şüphesi olan olgularda yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır (Cobankara ve Balkarlı 2011).

Hastalığın tedavisinde uygulanan ana ilaç kolşisinidir. Hastalığın kolşisin tedavisine yanıt vermeme oranı %5'tir. Kolşisine direnç gösteren vakalarda Anti-Tümör Nekroz Faktör (anti-TNF- α) alfa ve interlökin-1 reseptör antagonistleri kullanılmaktadır (Erten ve ark 2012).

Çalışmamızda AAA tanısıyla izlenen hastalarımızın atak ve remisyon dönemleri arasında vitamin ve ısı şok proteini 90 alfa (HSP 90 alfa) düzeyinde değişimleri sağlıklı gönüllülerle kıyaslandı. Bu belirteçlerin atağı tetikleyen faktörlerin belirlenmesinde, hastalığın takip ve tedavisinde, enflamasyonu baskılayıp atak sıklığını azaltmada ve sonuçta oluşabilecek amiloidoz birikimini engellemede kullanılacak bir yöntem olup olmayacağı ve gen mutasyonları ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu sayede elde edilebilecek veriler ile arada kalınan vakalara tanı koymada yardımcı bir parametre olabileceği ve atakların durdurulabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever)(AAA)

2.1.1 Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); ataklarla halinde gelen, genellikle yüksek ateşe karın ağrısının eşlik ettiği periton, plevra, sinovyum gibi seröz zarların inflamasyonu ile karakterize, otozomal resesif geçişli ve ikincil amiloidoz ile birliktelik gösterebilen otoinflamatuar bir hastalıktır (Fonnesu ve ark 2009, Cobankara ve Balkarlı 2011).

2.1.2 Tarihçe

1908 yılında, 16 yaşında kız bir Yahudi hastada Janeway ve Mosenthal tekrarlayan ateş, abdominal ağrı ve lökositozu “Unusual paroksizmal syndrome” ismi ile ilk kez tanımlamışlardır. 1945 yılında Siegal, New York’ta yaşayan 10 Ashkenazi Yahudisi’nde ve kendisinde aynı bulguları görmesi sonrasında Siegal hastalığı “Bening Paroksizmal Peritonit” adıyla tanımlamıştır. Mamau ve Kattan 1951 yılında AAA’nın genetik geçişli olduğunu ve amiloidozla ilişkisini göstermişlerdir. Heller ve Sohar, 1958 yılında ilk defa “Familial Mediterranean Fever” adını kullanmıştır ve 1961’ de ise FMF’in otozomal resesif kalıtımı ortaya konulmuştur. Türkiye’de ise ilk kez 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından “garip bir karın ağrısı sendromu” adı ile ortaya konulmuştur. 1972 yılında kolşisinin hastalığın tedavisinde kullanımı Prof. Dr. Emir Özkan tarafından önermiştir (Örün ve Yalçınkaya 2013).

2.1.3 Epidemiyoloji

AAA, akdeniz kökenli ırklarda özellikle Ermeni, Yahudi, Türk, ve Araplar’da daha sık olmakla birlikte tüm dünyada görülebilen bir hastalıktır. Amiloidozun ve hastalığın en ağır görüldüğü topluluk Kuzey Afrika’lı Sefaradik Yahudilerdir. 20. Yüzyılın başında kıtalar arası göçler ile tüm dünyaya yayılmıştır. Fransa’dan bildirilen vakalar Kuzey Afrika kökenli, Almanya’dan bildirilenler ise Türk kökenlidir. İtalya’dakilerin çoğu merkezde ve yarımadanın güneyinde yaşamaktadır (La Regina ve ark 2003).

AAA hastalığının Türklerde görülme sıklığı 1/1075 iken Orta Anadolu’da 1/395 olarak bulunmuştur. Hastalık geninin taşıyıcılık oranı Akdeniz kökenli Yahudilerinde

(Sefardik) 1/6-8, Araplarda 1/4,3, Türklerde 1/5, İsrail’de 1/11, Ermenilerde 1/6-7 olarak gösterilmiştir. Akriba evliliğinin sık görüldüğü bölgelerde hastalığın ortaya çıkma yüzdesi de artmaktadır. Türk AAA çalışma grubu tarafından 2005 yılında, ülkemizdeki AAA hastalarının %70’inin Doğu ve Karadeniz Bölgesi kökenli, %24’ünün İç Anadolu ve düşük oranda ise Ege Bölgesi kökenli olduğunu gösterilmiştir. Birinci atak yüksek oranda 10 yaşından önce görülür. Erkeklerde daha fazla görülmekte olup, kadınların 1,5-2 katıdır. Son yapılan çalışmalarda erkek-kız oranı birbirine yakın bulunmuştur (Örün ve Yalçinkaya 2013).

2.1.4 Genetik

AAA geni (**MEFV-ME**diterranean **FeVer**), Uluslararası ve Fransız AAA Konsorsiyumları tarafından 1997 yılında birbirinden bağımsız olarak 16. kromozomun kısa kolunda klonlanmıştır. MEFV geni 781 aminoasitli proteini kodlayan 10 eksondan oluşmuştur. Bu gene Fransızlar tarafından “**Mare nostrum: Bizim deniz**” uluslararası çalışma grubu tarafından ise “**Pyrin: Ateş**” ismi verilmiştir. 1997 yılında taşıyıcı kromozomların %85’inde Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından 4 mutasyon gösterilmiştir (M694V, M680I, M694I, V726A mutasyonları). Ekson 10 üzerinde 1998’de dört yeni mutasyon (692’de delesyon, Lys695Arg, Ala744Ser, Arg761His) tanımlanmıştır. Sonraki süreçte farklı eksonlarda 36 mutasyon bulunmuştur. En son yapılan çalışmalarda MEFV geninin 218 varyantının tespit edilmiş olup bunların %50’sinde patojenik etkisinin olmadığı bildirilmiştir. AAA’yla ilişkili mutasyonlar büyük oranda missense mutasyonlar (yanlış anlamlı aminoasit değişimi), küçük bir kısmında tek aminoasit duplikasyon/delesyon mutasyonları olarak saptanmıştır. MEFV geninde yüksek yüzdede görülen mutasyonlar M694V, M680I, V726A, M694I ve 2. Eksonda görülen E148Q’dur. M694V mutasyonu tüm dünyada %20-65 oranlarında en sık görülen mutasyondur. Ancak Türkler, Ermeniler ve Yahudiler gibi AAA hastalığının sık olduğu toplumlarda daha yüksek yüzdede görüldüğü tespit edilmiştir. 2001 yılında ülkemizde AAA hastalarında yapılan bir çalışmada mutasyonlar sırası ile M694V %51,55, M680I için %9,22, E148Q için %3,55, V726A için %2,88, M694I için %0,44 olarak bulunmuştur. Türk toplumunda AAA taşıyıcılığı ise %20 oranında belirtilmiştir (Bozbaş ve Şendur 2015).

AAA’nın erken yaşta ortaya çıkan, ataklarla seyreden, artrit sıklığının arttığı, erizipel benzeri eritem ve amiloidozla ortaya çıkan, yüksek doz kolşisin tedavisi ile kontrol altına alınabilen ağır formunda M694V homozigot tespit edilmiştir. AAA otozomal resesif kalıtımı

olan hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda, otozomal dominant kalıtım gösteren, periyodik ateş, artrit, plörit ve ürtikeryal döküntü ile karakterize Hollanda'da üç aile bildirmişlerdir. Bu hastaların genleri incelendiğinde MEFV'nin 577. kolunda heterozigot olan farklı bir mutasyon bulunmuştur. Bunun yeni bir otoenflamatuar hastalık olduğunu düşünülmektedir (Giancane ve ark 2015).

AAA'da hastalık seyrini etkilediği gösterilen ilk gen SAA (serum amiloid A) genidir. Bu genin SAA1 ve SAA2 olmak üzere iki alt grubu, SAA1 de alfa, beta ve gama olmak üzere 3 tipi vardır. Bunların sıklığı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. SAA1 α tespit edilen hastalarda amiloidoz riskinin normal popülasyona göre 3-7 kat arttığı ortaya konulmuştur (Ben-Chetrit ve ark 2000).

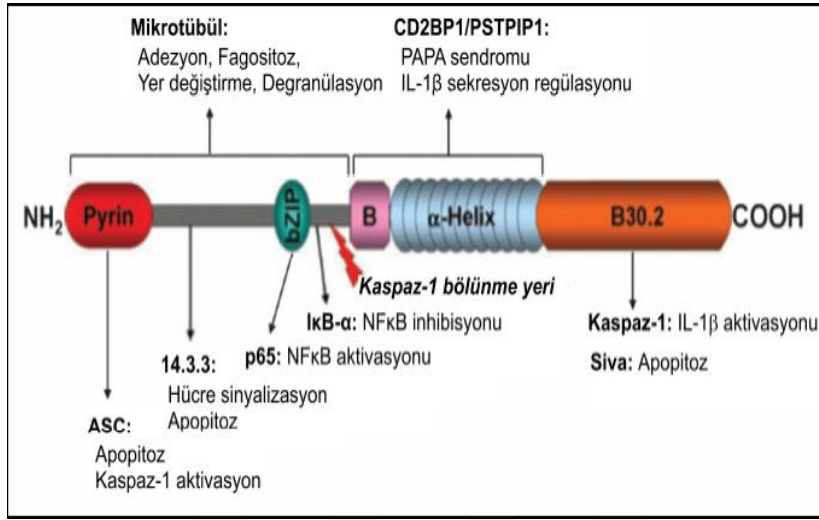
2.1.5 Patogenez

AAA üzerine ayrıntılı araştırmalar yapılmış olmasına rağmen patogenez tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın patogenezinde enflamatuar olayların rol aldığı düşünülmektedir. 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) bulunan MEFV geni, dominant olarak kemik iliği ve perifer kan lökosit ekspresyon analizinde AAA'daki inflammatuar eksudadaki major hücre tipini oluşturan nötrofiller, eozinofiller ile monositlerde sentezlenmekte olup lenfositlerde bulunmamaktadır (Centola ve ark 2000). Monositlerde ise MEFV etkisi değişken olup proinflammatuar ajanlar olarak bilinen interferon (IFN) γ , tümör nekrozis faktör (TNF), lipopolisakkarit (LPS) ile sentezi artmaktadır. Nötrofillerden daha düşük seviyede olduğu bilenen, sinovyumda, peritonda ve ciltte görülen fibroblastlarda da MEFV gen sentezi vardır. IL-1 β ve forbol miristat asetat (PMA) ile ekspresyon pozitif yönde etkilemektedir. Bu durum AAA'daki serozal, sinovyal ve cilt inflamasyonuna eğilimi açıklamaktadır (Bozbaş ve Şendur 2015).

MEFV geninde çok farklı mutasyonlar gösterilmiş olup, gözlenen mutasyonlar (M680I, M694V, M694I, V726A) proteinin C-terminalB30.2 "domain"ini kodlayan 10. Ekzonda en yaygın olarak tespit edilmiştir. Gende meydana gelen mutasyonlar sonrası oluşan iltihabi durum durdurulamamakta ve periton, plevra, eklemler ve deri gibi yerlerde ateş ile birlikte sınırlı inflamasyon ile devam eden klinik tablo görülmektedir. Mutasyona uğrayan MEFV geni sonucunda oluşan pirin'in fonksiyon bozukluğunun AAA hastalığının patogenezinde etkili olduğu belirtilmiştir (Chae ve ark 2009). Son yapılan çalışmalarda

patogenezde ana bozukluğun IL-1 yolağı olduğu ortaya konulmuştur (Jesus ve Goldbach-Mansky 2014).

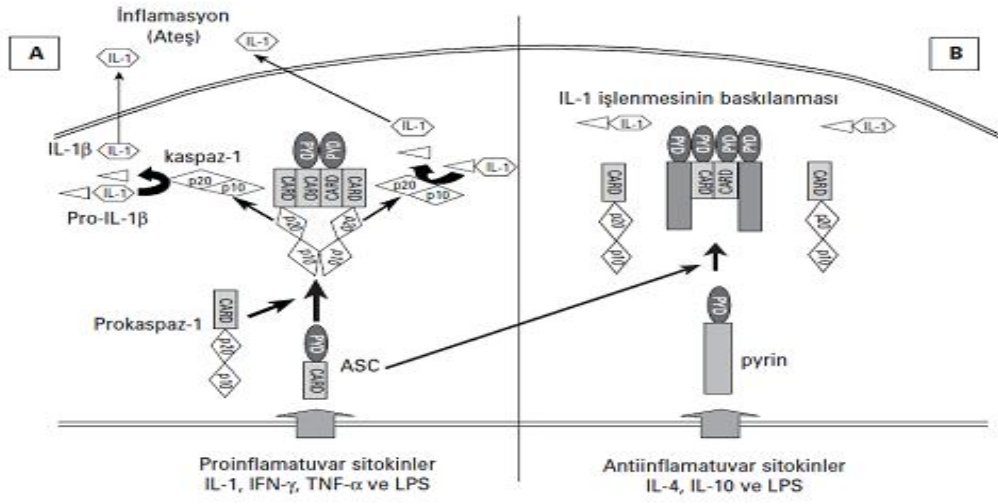
Pirin proteini, Amino (N) ucu PYRIN (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir), bZIP (transcription factor basic domain), α -helical (Coiled coil), B-box zinc finger (BB-ZF), karboksi (C) ucu B30.2 (PRYSPRY) isimli beş fonksiyonel domain (bölge) içermektedir (Şekil 2.1)(Balcı ve ark 2002).



Şekil 2. 1. Pirin proteinin şematik görünümü (Balcı ve ark 2002).

Pirin proteininin apoptozun denetlenmesinde ve inflamasyon sürecinde sitoplazmada inflamazom kompleksi içinde görev aldığı belirlenmiştir. Bu görevin, Amino kısmındaki pirin bölgesinin, komşu bir proteinin pirin bölgesiyle homotipik etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Pirin proteini, amino ucundaki pirin bölümü yardımıyla adaptör protein olarak bilinen ASC (Apoptosis Associated Speck Like Protein With a CARD) proteininin pirin bölgesine bağlanır. Bu sayede, ASC proteininin kriyopirin ve diğer proteinlerle birlikte kaspaz-1 (CASP1) enzimini aktive etmesini engeller (şekil 2.2) Kaspaz-1' in interlökin-1 β 'nin (IL-1 β) proteolitik aktivasyonunda ve apoptoz sırasında uyarılmasında işlevleri olduğu bilinmektedir (Bozbaş ve Şendur 2015). Pirin fonksiyonunun etkilenmesi sonucunda kaspaz-1 kullanılarak gerçekleşen apoptozda ve IL-1 β üzerinden gerçekleşen inflamasyon

kaskadında sistemi bozduğu ve bunun AAA patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (Stehlik ve ark 2003).



Şekil 2.2. Pirin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi (Peynircioğlu ve Yılmaz 2006).

Hayashi ve arkadaşları, tekrar eden peritonit ataklarının reserpin ile ortadan kalktığını, noradrenalin ile atakların uyarıldığını ve hastalığın patogenezinde katekolaminin etkili olabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca Barakat ve arkadaşları da 1984 yılında, metaraminol kullanımı sonrası AAA'lı hastalarda atak geliştiği ve reserpin ile atakların sonlandığını bildirilmiştir (Bozbaş ve Şendur 2015). Yapılan bazı çalışmalarda kesin olmasa da, dopaminin noradrenaline dönüşümünde katalizör görevi gören dopamin-β hidroksilazın AAA hastalarında yüksek olduğu düşünülmektedir (Richards ve ark 2001).

AAA'lı hastalarda 1984 yılında eklem ve peritoneal sıvılarında C5a inhibitör eksikliği Matzner ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur. C5a, kompleman aktivasyonunda etkili olan ve kompleman C5'den salınan bir mediatördür. Sağlıklı insanlarda peritoneal ve eklem sıvıları içinde, C5a'nın kemotaktik aktivitesini baskılayan bir inhibitör proteinin, aktif C5a'yı inhibe ederek inflamasyonu baskıladığı bulunmuştur. Pirin proteini de C5a inhibitör aktivitesini artırmaktadır. Pirin proteininin AAA'lı hastalarda genetik mutasyon sonrası bozulmasıyla inflamatuvar yanıtın yeterli düzeyde baskılanmadığı ve nötrofil kemotaksisinin inhibe edilemediği, bunun sonucunda serözal inflamasyonun meydana geldiği düşünülmektedir (Tunca ve Cherit 2003, Fonnesu ve ark 2009).

AAA atak dönemlerinde serozanın nötrofil yönünden zengin olduğu ve bunun sonucunda nötrofillerden salınan kemotaktik ajanların bölgeye daha fazla nötrofil toplanmasını sağladığı bulunmuştur. Bunlar ışığında inflamasyonun şiddetinin arttırdığı görülmüştür. Ataksız dönemde ise nötrofillerin normal aktivite gösterdiği ve nötrofil morfoloji, kemotaksis, fagositoz ve mikrotübüller fonksiyonunun normal olduğu saptanmıştır (Daniel 1997).

Sitokinlerin, endotoksinler ve inflamatuvar mediatörlerin hücreleri tetiklemesi sonucu tüm hücrel ve humoral immün yanıt tiplerinde tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) oluşur ve IL-6 ile sinerjik çalışmaktadır. TNF- α ateş oluşumunu ve karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımını tetiklemektedir. AAA hastalarında yapılan çalışmalarda özellikle atak döneminde değişik düzeylerde TNF- α tespit edilmiştir. Çalışmalarda IL-6 yüksek tespit edilmiş ve bu durumda AAA'nın patogenezinde rol oynayan majör sitokinlerden biri olduğu düşünülmektedir. Kemotaksiste görevli IL-8'in de AAA hastalarında atak ve remisyon dönemlerinde yüksek düzeylerde bulunduğu bildirilmiştir (Direskeneli ve ark 1999).

İlk dönemlerde AAA 'ın otoimmün bir hastalık olarak düşünülmüş, ancak çalışmalar sonrasında otoimmün değişikliklerin primer olmayıp inflamasyona sekonder değişiklikler olduğu anlaşılmıştır. Spesifik otoantikörlerin tespit edilememesi bu düşünceyi desteklemiştir (Dilşen 2007).

2.1.6 Klinik Özellikler

AAA; ataklarla halinde gelen, ateş ve karın ağrısı kliniği ile ortaya çıkan, genelde 6-96 saat içinde kendi kendini sınırlayan, periton, plevra ve sinovyum gibi seröz zarların akut inflamasyonun görüldüğü, otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır. Ataklar arası süre tam olarak bilinemez ve atakların önceden fark edilmesi zordur. Ataklar değişik klinik tabloyla görülebileceği gibi, bazı hastalarda her zaman aynı semptomlar klinik tabloyu oluşturabilir. AAA hastalarında ilk atağın çocukluk veya genç erişkin çağlarda görüldüğü, bunların %75'inin 10 yaşından önce tespit edildiği görülmüştür. İkinci dekadın sonuna kadar %90 hastada atakların başlamış olduğu tespit edilmiştir (Cobankara ve Kiraz 2000). Yapılan çalışmalarda erkeklerde daha fazla görülse de, her iki cinste yakın oranlarda (E/K:1,2/1) bulunan çalışmalar da vardır (Ben-Chetrit ve Levy 1998). Ülkemizde 2010 yılında yapılan bir çalışmada E/K:1,8/1 oranında bulunmuştur (Ureten ve ark 2010).

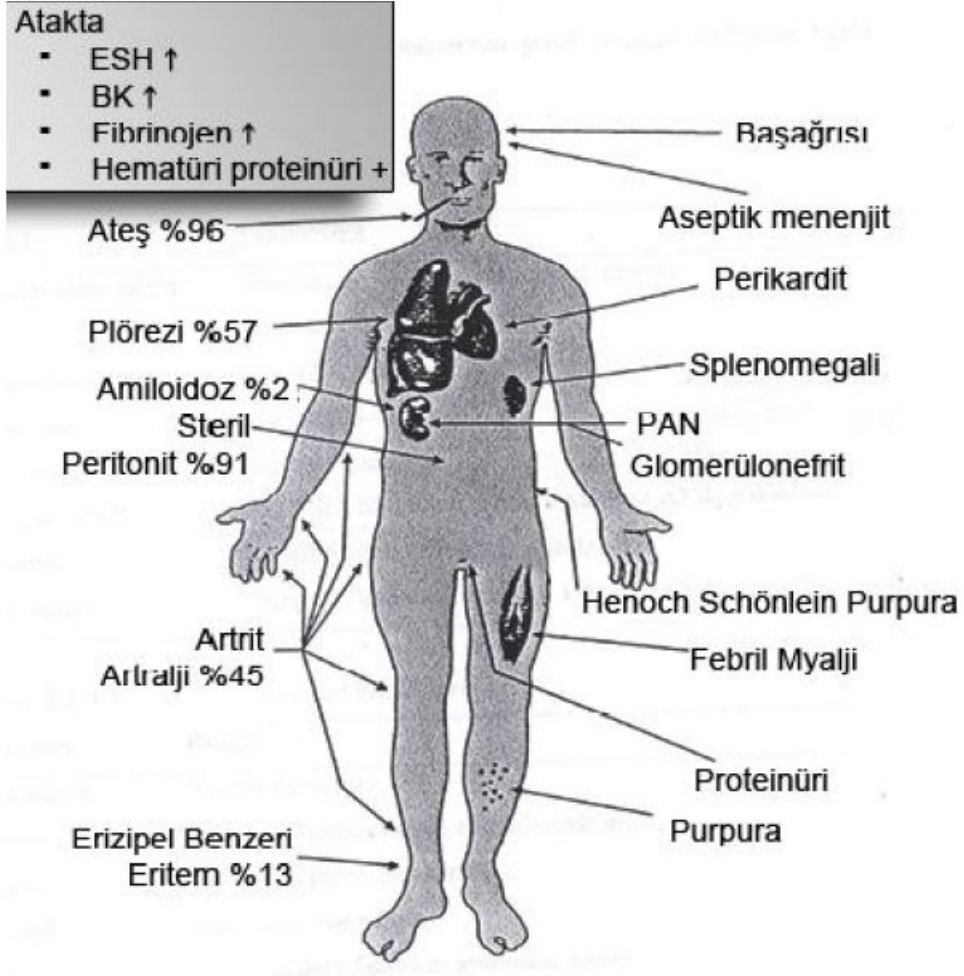
Ailesel Akdeniz ateşinde en sık görülen semptom peritonit olup, bunu yüksek ateş, artrit, plörit, myalji, erizipel benzeri eritem izlemektedir. Türk AAA çalışma grubunun çalışmasında bu semptomlar: peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6, erizipel benzeri eritem %20,9 oranında saptanmıştır. Hastalığın başlangıç yaşı 18'in altında olan hastalarda artrit, artralji, myalji, erizipel benzeri eritem semptomlarından oluşan ataklar daha siktir (Tunca ve ark 2005). Klinik bulgular şekil 2.3'te şematik olarak görülmektedir.

Hastalığın karakteristik özelliği ateşin yanında vücudun bir veya birçok yerinde (karın, göğüs, eklemler, kaslar, deri ve skrotum) inflamasyona bağlı ağrı atakları oluşmasıdır. Hastalığın semptomatik olduğu dönem 'atak' olarak adlandırılır. Hastalar atak dışı dönemlerde tamamen normaldir ve bu özellik tanı açısından önemlidir. Tetikleyici etmenler çoğunlukla bilinmese de enfeksiyonların ve stresin önemli roller üstlendiği düşünülmektedir. (Kasapçopur ve Arısoy 2006).

AAA hastalığının klinik olarak iki farklı fenotipi vardır:

Fenotip 1: Hastalık tipik AAA atakları (ateş, serözit, sinovit) ile başlar.

Fenotip 2: Hastalar hiçbir atak geçirmeden ilk bulgu olarak amiloidoz tablosu ile başvururlar (Dilşen 2007).



Şekil 2.3. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında görülen belirti ve bulgular

Şekil 2.3 <http://www.burclab.com/tr/genetik/teknik-bultenler/fmf> internet adresinden alınmıştır (Erişim tarihi 29.06.2016).

Ateş : Nadiren yalnızca ateş ile görülen ataklar olabilmesine karşın çoğunlukla diğer klinik bulgularla birlikte görülür. Bazı AAA hastalarında ateş çok yüksek değerleride görülmez veya gözden kaçabilir. Eklem tutulumu olan ataklarda sistemik ateş tespit edilemeyebilir (Kasapçopur ve Arısoy 2006). Ateş birkaç saatten dört güne kadar yüksek kalabilir, ancak çoğunlukla 24 saat sonra düşer. Bazı hastalarda ateş hastalığın ilk ve tek

bulgusu olabilirken, sonradan buna diğer bulgular eklenir. Kolşisin tedavisi almakta alan hastalarda atak dönemlerinde ateş görülmeyebilir (Koşan 2003).

Karın Ağrısı :Çoğunlukla bir bölgede başlayıp sonrasında yaygınlaşan, %90-95 oranında en sık görülen bulgudur. Ağrının düzeyi basit bir gaz tablosundan akut batın kliniğine (distansiyon, ayakta direkt batın grafisinde hava-sıvı seviyeleri, rijidite, rebound, peristaltizmde yavaşlama, konstipasyon, %10-20 diare) kadar değişebilmektedir. Büyük oranda ateşten birkaç saat önce başlar, ateşin düşmesini sonrası 1-2 gün içerisinde sonlanır. Bu durum klinikte sıklıkla akut batın tablosu ile karışabilmekte, bu nedenle hastaların ortalama %30-40'ında AAA tanısı gözden kaçmakta ve apendektomi (%7) veya kolesistektomi gibi müdahalelerle karşı karşıya kalabilmektedirler. Özkan (Özkan 2015) tez çalışmasında yaklaşık 100 AAA hastasında apendektomiyi %8.3 olarak tespit etmiştir. Peritondaki inflamasyon sebebiyle barsak hareketlerinin yavaşlamasına sonucu konstipasyon ortaya çıkabilir (Kasapçopur ve Arısoy 2006).

Göğüs Ağrısı :Yüksek oranda tek taraflı olup AAA hastalarının %25-50'sinde görülür. Tek taraflı plörit de tıpkı peritoneal ataklar gibi ani başlangıçlı olduğundan uzun süren infeksiyöz plöritten ayrımı hızlı bir şekilde düzelmesi ile yapılır. Nefes alıp vermeyle ağrı ve enfekte olan tarafta solunum seslerinde azalma görülür. Küçük miktarda bol nötrofilli ve eksuda vasıflı sıvı kostofrenik sinüste radyolojik olarak gösterilebilir. Bu eksuda çok sayıda nötrofil içermekte olup 48 saat içinde nötrofillerin azaldığı görülmektedir. Karın ağrısından aksine plörit atakları 7 güne kadar uzayabilir. Plevra tutulumu AAA hastalarının atak dönemlerinde Yahudi ve Araplarda %40, Ermenilerde %50, Türklerde %4,9-31,2 oranlarında bildirilmiştir. M694V homozigot gen mutasyonu olan hastalarda daha sık plevral tutulum bildirilmiştir (Cobankara ve Balkarlı 2011). Perikardit AAA'lılarda çok fazla görülmesine de tamponatla birlikte klinik göstermesi ile tanı alırlar. Perikardit ataklarında akciğer grafisinde kalp gölgesinde artma, retrosternal ağrı, EKG'de ST yüksekliği, ekokardiyografide perikardial efüzyon gözlemlenebilir (Tamir ve ark 1999).

Eklem Ağrısı : AAA'da %40-70 arasında eklem ağrısı bildirilmektedir. Artritin oluşumu ve klinik seyri hastadan hastaya farklılık gösterir. Dekstrüksiyon yapmadan düzelen, uzun süreli olmayan, büyük oranda alt ekstremitenin büyük eklemlerinin etkilendiği akut monoartrit artritin en sık görülen formudur. AAA hastalarının %95'inde tekrarlayan akut artrit, %5'inde kronik artrit görülür. Yapılan çalışmalarda Akut Eklem Romatizmasında

görülen gezici poliartrit ve Juvenil Romatoid Artrit benzeri vakalar da bildirilmiştir (Cobankara ve Kiraz 2000).

Küçük travmalar, uzun süreli yürüyüş gibi olaylar atakları tetikleyebilir. Akut atakta sinovyal sıvı sterildir. Eklemdeki sinovitin derecesine göre eklem sıvısının görüntüsü hafif bulanıktan pürülana kadar değişkenlik gösterebilir. 1 aydan bir yıla kadar uzayabilen spontan ve sekel bırakmadan düzelen kronik seyirli artritlerin %5'inde geriye dönüşü olmayan ve artroplasti yapılmasını neden olan değişiklikler görülebilir. Kronik artritlerde yüksek yüzdede kalça ve diz eklemi tutarken ayak bileği, temporomandibular veya sternoklavikular eklemler de etkilenebilir (Onen 2006).

Miyalji : AAA hastalığında hareketlilik sonrası özellikle baldır ve uylukta görülen miyaljiler tipiktir. Bu dönemde AAA hastalarında ateş görülmez. Dinlenme ile kas ağrıları azalır (Onen 2006). Miyaljiyi Topaloğlu ve arkadaşları (Topaloglu ve ark 2005) tarafından Türkiye'de 2005 yılında yapılan çalışmada %11,5- 39,6 arasında bildirilmiştir.

Hastada oluşan kas ağrıları kendiliğinden düzelen, egzersiz sonrası oluşan veya uzamış febril miyalji sendromu benzeri klinikle de gelebilir (Yeşilada ve ark 2005, Abraham Gedalia 2011). Klasik FMF miyaljisinde, uzamış febril miyaljiden farklı olarak kas ağrısı, hassasiyet ve fonksiyon kaybı daha az görülmektedir. Uzamış febril miyaljide genellikle eklem bulgusu yoktur ve kas biyopsisi, elektromiyografik incelemeler ve kas enzimleri normal olarak tespit edilir. Çok düşük oranda uzamış febril miyalji AAA'lı hastalarda kolşisin tedavisine rağmen ortaya çıkabilmekte ve kortikosteroid ile tedavisi gerekebilmektedir (Kasapçopur ve Arısoy 2006).

Deri Bulguları : AAA'luların atak dönemlerinde büyük oranda ayak bileğiyle diz arasındaki bölgesinde, nadir olarak ayak sırtında erizipel benzeri kızamık görünüm oluşur. AAA'da erizipel benzeri eritem %20 oranında tanımlanmıştır (Tunca ve ark 2005). Eritemin yanında 1-2 gün süren ateş yüksekliği görülebilir. Genellikle 2-3 gün içinde solar ve biyopside en önemli bulgu nötrofil infiltrasyonudur. AAA'lı hastalarda daha nadir olarak ürtiker, subkutan nodüller, nonspesifik purpura, anjiyonörotik ödem, büllöz lezyonlar, tekrarlayıcı piyoderma kütanöz vaskülit gibi deri bulguları da belirtilmiştir (Abraham Gedalia 2011).

Splenomegali ve Hepatomegali : AAA hastalarında organomegali sık olup Splenomegali %40, Hepatomegali sıklığı %20, lenfadenopati (LAP) sıklığı ise %6'dır. Amiloidoz gelişmiş ise splenomegali büyük oranda görülür. Organomegali amiloidoza sekonder olarak da gelişebilir (Cobankara ve Balkarlı 2011).

Skrotal Tutulum : 20 yaşından sonra sıklığı azalan, büyük oranda çocuk ve ergenlerde görülen nadir bir bulgudur. Tunika vaginalisin inflamasyonu sonucu ortaya çıkan ataklar genellikle tek taraflıdır. Şişlik, kızarıklık, hassasiyet ile klinik vermektedir. Kliniğin benzerliği nedeniyle torsiyon ile karışıp FMF tanısı atlanabilir. Fonksiyonel bir sekel bırakmadan 12-24 saat içinde kendi kendine düzelir. (Koşan 2003).

Vaskülit : Vaskülitin patogenezi net olarak bilinmese de otoenflamasyon vaskülit ve romatolojik hastalıkların gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bunların ışığında Henoch Schönlein Purpurası (HSP), Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin AAA'lı hastalarda genel popülasyona göre daha fazla görüldüğü bilinmektedir. En fazla görülen vaskülit %2,7-7 oranında Henoch Schönlein Purpurası (HSP)'dir. AAA hastalarında Behçet hastalığının görülme olasılığı normal popülasyona göre daha yüksektir (Cobankara ve Balkarlı 2011).

Nörolojik Tutulum : AAA hastalarında nörolojik tutulum nadir olup, hastalarda baş ağrısı, aseptik menenjit, nadir olarak optik nörit ve psödotümör serebri görülen olgular bildirilmiştir (Üstebay ve ark 2015).

Amiloidoz : AAA'nın en korkulan ve ölümcül komplikasyonu nefropatik AA tip amiloidoz olup tedavi edilmeyen vakaların %60'ında amiloidoz gelişmektedir. Amiloidozun öncü maddesi Serum Amiloidoz A (SAA)'dir. Hasara uğramış dokularda SAA düzeyinin çok fazla artması sebebiyle SAA'nın görevinin tamir mekanizması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Birbiriyle bağlantılı üç SAA geni (SAA1, SAA2, SAA4) kromozom 11 üzerinde yerleşmiştir. Dokularda depolanan AA fibrilleri en fazla SAA1'den köken almaktadır. AAA'nın en önemli prognozistik faktörü sekonder amiloidozdur. Hastalarda kolşisin tedavisi sonrası amiloidoz birikimi yüksek oranda azalmıştır (Erdogan ve Öner 2002).

AAA'lılarda amiloidoz gelişiminin atak sıklığına, atağın süresine ve şiddetine bağlı olmadığı gösterilmiştir. Ailede AAA ve amiloidoz hikayesi varlığı, erkek cinsiyet, akraba

evliliği öyküsü, hastalığın erken yaşta başlaması, geç tanı alma amiloidoz gelişimi açısından bazı risk faktörleridir (Yalcinkaya ve ark 2000).

AAA'ya bağlı amiloidozda böbrek dışında adrenal bezler (adrenal yetmezlik), mide-barsak (emilim bozukluğu, ishal), karaciğer (hepatomegali, KCFT'de bozulma), dalak (splenomegali), tiroit (guatr, hipotiroidi), nadiren kalp (restriktif kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği), akciğer ve testis gibi organlarda amiloid birikimi görülebilir (Erdogan ve Öner 2002).

Türk AAA grubunun 2005 yılında yaptığı çalışmada ise amiloidoz oranı %12,9 olarak saptanmıştır. 2010 yılında Ozen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise amiloidoz oranı %2,9'a kadar inmiştir. Bu azalmanın nedeni hastalıkla ilgili farkındalığın artması ile erken tanı ve tedavi olasılığının artmasıdır (Cobankara ve Balkarlı 2011).

2.1.7 Laboratuvar Bulguları

AAA atakları sırasında: serum Amiloid A (SAA), fibrinojen, serum CRP, sedimantasyon (ESH), α_2 ve β globülin düzeyleri artışı ve lökositoz gibi spesifik olmayan akut faz yanıtı ortaya çıkar. Amiloidoz erken dönemde mikroalbuminüri ve proteinüri gibi bulgularla ortaya çıkar. Peritonit ile gelen ataklarda mikroskopik hematüri ve gaitada gizli kan pozitifliği görülebilir (Cobankara ve Kiraz 2000). Remisyon döneminde bu testlerde normale dönme veya azalma görülebilir. Az sayıda hastada yapılan çalışmada remisyon döneminde subklinik inflamasyonun devam ettiği bildirilmiştir (Mor ve ark 2007). CRP atak sırasında hastaların %95'inde yükselirken, ESR hastaların %90'ında, fibrinojen %60'ında, lökositoz ise %50'sinde yüksek bulunmaktadır. IL1, IL6 ve TNF α atak döneminde AAA'da yüksek bulunurken, IL6'nın remisyonunda da kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (Celkan ve ark 2005). Bazı çalışmalarda AAA hastalarının atak dönemlerinde eriyebilir IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeylerinin arttığı ve AAA'da sIL-2R'in aktivite kriteri olabileceği ileri sürülmüştür (Erken ve ark 1996).

2010 yılında yapılan bir çalışmada hücre hasarı veya hücre ölümünü göstermede kullanılan, damar endotel hücreleri, karaciğer ve dalağın sekretuar hücrelerinden, monositlerden ve lenfositlerden salınana annexin -5 (ANX-V) AAA hastalarında atakta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Boyajyan ve ark 2010).

2.1.8 Tanı

AAA hastalığı için özgün bir tanısal yöntem bulunmadığı için tanısı klinik ile konur. Tanı klinik bulgulara, aile öyküsü olup olmadığına, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisin tedavisine yanıt durumuna göre konur. MEFV gen mutasyon analizi tanı koymada yardımcı olabilecek yöntemlerden biridir. MEFV geni hastada tespit edilmesi kesin tanı koydurmaz, hatta %15 oranında mutasyon saptanamayan AAA hastaları da vardır. Taşıyıcılık oranı çok yüksek olması nedeniyle bu sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir. AAA'dan şüphelenilen vakalarda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilir. Buradan elde edilen sonuçlar hastalığın olabileceğini düşünmemize neden oluyorsa kolşisin ile atak sıklığına göre 3-6 ay süreyle test amaçlı tedavi başlanır. Bu süre sonunda hastalarda atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma olursa ya da ataklar görülmez ise AAA tanısı konulur.

AAA için ilk tanı kriterleri Sohar ve arkadaşları tarafından 1967'de tanımlanmıştır. Sonrasında Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen kriterler geliştirilmiştir (Tablo 2.1). Literatürde en çok kullanılan tanı kriterleri Tel-Hashomer tanı kriterleridir (Tablo 2.2) (Cobankara ve Balkarlı 2011).

Tablo 2. 1.Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni tanı kriterler (Koşan 2003)

Major kriterler:
Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, 12-72 saat süren ataklar ve ateşli olması, ≥ 38 °C ateşin görülmesi)
1. Peritonit (jeneralize)
2. Tek taraflı plörit veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. İnkomplet abdominal ataklar
5. Tek başına ateş
Minör kriterler:
1. İnkomplet göğüs atakları
2. İnkomplet artrit atakları
3. Egzersiz sonrası oluşan bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi cevap alma
İnkomplet ataklar:
38 °C den düşük vücut ısısı olması
Klasik nöbetlerden daha uzun veya daha kısa nöbetler (6 saat-1 hafta)
Karın ağrısı atakları süresince peritoneal bulguların olmaması
Lokalize abdominal ataklar
Spesifik eklemlerin dışındaki farklı eklemler tutulumu
Destekleyici Kriterler:
1. Ailesinde AAA hastalığı varlığı
2. Etnik köken
3. Başlangıç yaşı <20
4. Atak döneminde yatak istirahat gerektirmesi
5. Kendi kendine remisyona girmesi
6. Ataklar arası semptom olmaması
7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı)
8. Epizodik proteinüri ya da hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi yapılmış olması
10. Ailede akraba evliliği hikayesi bulunması
Kesin tanı: 1 major kriter veya en az 2 minör kriter , 1 minör ve bunun yanında 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

Tablo 2. 2.Tel-Hashomer tanı kriterleri (Cobankara ve Balkarlı 2011)

Major Kriterler:
1. Ateş epizodları ile beraber peritonit, sinovit veya plörit
2. sAA tipi amiloidoz
3. Günlük kolşisin tedavisine anlamlı yanıt
Minör Kriterler:
1. Tekrarlayan ateş epizodları
2. Erizipel tarzı eritemin görülmesi
3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü olması
Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör +2 minör kriter
Muhtemel tanı: 1 majör + 1 minör kriter

Yalçınkaya ve Özen tarafından 2009 yılında Tel-Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısız yaklaşımda eksiklikleri olduğu düşünülmeye üzerine AAA'da yeni tanı kriterleri ortaya konulmuştur. (Tablo 2.3) (Cobankara ve Balkarlı 2011).

Tablo 2. 3.Yeni AAA tanı kriterleri (Cobankara ve Balkarlı 2011)

Kriter	Tanımlama
Ateş	Aksiler >38° C, 6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Karın ağrısı	En az 6-72 saat , üçten fazla atak
Göğüs ağrısı	En az 6-72 saat boyunca, , üçten fazla atak
Artrit	6-72 saat boyunca, üçten fazla atak, oligoartrit
Aile AAA öyküsü	
TANI	En az 2 ya da daha çok ölçütün varlığı

2.1.9 Hastalık Ağırlık Skorlaması

AAA 'lı çocuklar için modifiye edilen ve hastalığın ağırlığını belirleyebilmek için Pras skorlaması olarak adlandırılan kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2.4) (Özen ve ark 2009). Bu skorlamada; hastalığın başlama yaşı, ayda geçirdiği atak sayısı, artritin akut ya da uzun süreli olması, erizipel benzeri eritemin varlığı, amiloidoz varlığı ve alınan kolşisin dozuna göre hastalara puanlar verilip puanlamaya göre hastalık sınıflandırılmaktadır (Centola ve ark 2000, Fonnesu ve ark 2009).

Tablo 2. 4.Çocuklar için modifiye edilmiş Pras skorlaması (Ozen ve ark 2009)

1. Başlangıç yaşı	5 yaş altı : 4 puan
	5-10 yaş arası: 3 puan
	10-20 yaş arası : 2 puan
	20 yaş üzeri .0
2. Eklem tutulumu	Uzamış artrit: 3 puan
	Akut artrit : 2 puan
3. Atak sıklığı	Bir ayda ikiden fazla atak: 3 puan
	Bir ayda 1-2 atak: 2 puan
	Bir ayda bir ataktan az: 1 puan
4. Amiloidoz	Pozitif ise : 3 puan
5. Erizipel benzeri eritem	Pozitif ise : 2 puan
6. Atakları kontrol eden kolşisin dozu	2 mg/gün : 3 puan
	1.5 mg/gün : 2 puan
	1 mg/gün : 1 puan

2-5 puan arası = Hafif hastalık, 6-10 puan arası= Orta hastalık, >10 puan = Ağır hastalık

2.1.10 Ayırıcı Tanı

Birçok sistemi ilgilendiren belirti ve bulgular olması nedeniyle hastalığın ayırıcı tanısında birçok hastalık bulunmakta olup bunlar içinde Periyodik Ateş Sendromları en önde gelenidir. Periyodik Ateş Sendromları Tablo 2.6 de verilmiştir. Bunu yanında ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalar Tablo 2.5 de verilmiştir.

Tablo 2. 5. AAA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar (Koşan 2003)

Febril ataklar:		Eklem Atakları:
Periyodik ateş ve farenjit Hiperimmnglobulin D sendromu Febril Nötropeni Hodgin ve non hodgin Lenfoma Enfeksiyonlar (malarya)		Septik Artrit Juvenil Romatoid Artrit Akut Eklem Romatizması Behçet Hastalığı Gut, pseüdogut Reiter Hastalığı Spondiloartropatiler
Ateşli Karın Ağrısı Atakları	Ateşsiz Karın Ağrısı Atakları	Göğüs Atakları
İdrar yolu enfeksiyonu Piyelonefrit Pelvik inflamatuvar hastalık Pankreatitis Behçet hastalığı İnflamatuvar barsak hastalığı Hiper Ig D sendromu Ailesel İrlandalı ateşi Kronik divertikülit/apandisit	Nefrolitiazis Kolelitiazis Peptik ulcus Ovülasyon , menstrüasyon Hemoliz Orak hüceli anemi Abdominal epilepsi Sfilitik nöropati Porfiria	Otoimmün plöröperikarditis Rekürren benign perikarditis Plöröpnomoni Rekürren pulmoner emboli İnfeksiyöz plöröperikardit
		Skrotal Ataklar
		Testis Torsiyonu Epididimit Orşit Behçet hastalığı

Tablo 2.6.Periyodik Ateş Sendromları ve özellikleri (Abraham Gedalia 2011)

	AAA	HiDS	TRAPS	PAPA	ASİS	MWS	PFAPA	CİNCA
Etnik Köken	Türkler Yahudiler Ermeniler Araplar	Hollanda Diğer Batı Avrupalı	İrlandalı İskoç Kökenli	Yok	Kuzey Avrupa	Kuzey Avrupa	yok	Yok
Kalıtım Sekli	OR	OR	OD	OD	OD	OD	----	OD
Gen	MEFV	MVK	TNFRS F1A	PSTPIP1	CIAS1/ NALP3	CIAS1/ NALP3	----	CIAS1/ NALP3
Etkin protein	Pirin	Mevalona t Kinaz	TNF Reseptör	PSTPIP1	Kriyopirin	Kriyopirin	----	Kriyopirin
Klinik Bulgu	Yineleyen Ateş ve Poliserözit atakları	Yineleyen Ateş,Karın ağrısı Servikal LAP	Yineleyen Ateş, Miyalji Döküntü , Karın ağrısı	Yineleyen Pyojenik Artrit ve Piyoderma Gangrenozum Akne	Soğuk iliskili Ürtiker Ataklar	Ürtiker Atakları Sensorin öral isitme Kaybı	Periyodik Ateş Farenjit Aftöz Somatit LAP	Kronik Menenjit Artropati Döküntü Zekâ Geriliği
Atak Süresi	1-3 gün	3-7 gün	1haftada n uzun	Değişken	24 saatten kısa	1-2 gün	1-3 gün	Ataklarla Birlikte Sürekli
Amiloidoz	Görülebilir	Çok nadir	Nadiren	Yok	Çok nadir	Görülebilir	---	Görülebilir
Tedavi	Kolşisin	Statinler, Steroidler TNF antagonistleri	Nadiren Steroidler, TNF antagonist	Steroidler TNF ve IL-1 antagonistleri	Soğuktan Korun IL-1 antagonistleri	Steroidler TNF antagonistleri	Düşük doz steroid	Steroid TNF antagonistleri

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, **HiDS:** Hiperimmünglobülin D sendromu, **TRAPS:** Tümör nekrozis faktör reseptörü ilişkili periyodik sendrom, **PAPA:** Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne ilişkili sendrom, **ASİS:** ailesel soğuk ilişkili sendrom, **MWS:** Muckle-Wells sendromu, **CİNCA:**Kronik infantil nörolojik kutanöz artropati, **PFAPA:** Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit, **OD:** otozomal dominant, **OR:** otozomal resesif

2.1.11 Tedavi

AAA hastalığı tedavisinde kullanılan öncelikli ilaç kolşisin'dir. Kolşisin *Colchicum autumnale* ve *Gloriosa superba* bitkilerinden elde edilen nötral alkoloit bir madde olup aynı zamanda antienflamatuardır. Akut gut artriti, Primer Biliyer Siroz, Psöriazis, Palmoplantar Püstüloz ve Behçet hastalığı gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan kolşisinin febril atakları ve sistemik amiloidoz gelişmesini engellediği ve yaklaşık %95'inde semptomlarda büyük oranda azalma, %75'inde ise tam olarak düzelme gözlenmektedir (Lidar ve ark 2004, Kallinichve ark 2007).

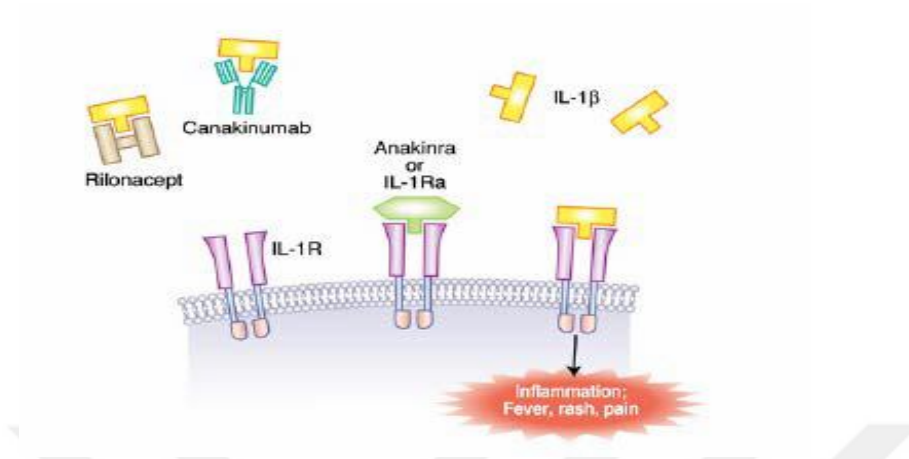
AAA'li hastalarda kolşisinin net etkisi bilinmese de hücre içi mikrotubullerle etkileşerek, hücre içi granüllerin taşınmasını ve medyatörlerin salınımını engellediği sanılmaktadır (Kallinich ve ark 2007).

Kolşisin tedavisi sonrasında hastaların yaklaşık 2/3'ünde tam iyileşme, 1/3'ünde ise kısmi remisyon (atak sıklığında azalma ve semptomlarda düzelme) olduğu belirtilmektedir. Hastaların yaklaşık %5-10'unda tedaviye cevap alınmadığı tespit edilmiştir (Üstebay ve ark 2015).

Kolşisin etkilisini tam olarak gösterebilmesi için sürekli ve uygun dozda kullanılmalıdır. AAA ataklarında proflaktik kolşisin dozu 0,02-0,03 mg/ kg/gün (max: 2 mg /gün) 1 veya 2 dozdadır. Genelde başlangıç dozu 5 yaş altında 0,5 mg /gün, 5-10 yaş arası 1 mg/gün, 10 yaş üzeri ise 1,5mg/gündür. Genel olarak 2 mg/gün doz etkin değilse, daha yüksek dozlarda fayda sağlanamayacağı bilinmektedir. Bu durumda kolşisin direnci söz konusu olabilir.Tedaviye ara verilir verilmez ataklar tekrar başlamaktadır (Rabinovich 2011).

Kolşisin kullanımına sonrası en sık yan etkiler gastrointestinal sistemde (ishal ve karın ağrısı) görülmekte ve bu durum doza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Nadir olarak lökopeni, trombositoz, vücutta döküntüler, saç dökülmesi, nöropati, myopati, karaciger enzimlerinde yükseklik görülebilmektedir. Laktoz intoleransı bazı vakalarda görülmüş olup, bu durumda diyet önerilmektedir (Kallinich ve ark 2007). AAA atağında kolşisin dışında endometazin ve ibuprofen gibi nonsteroid antienflamatuvar ilaçların tedaviye eklenmesini öneren çalışmalar da bulunmaktadır (Cobankara ve Balkarlı 2011).

AAA'da %5-10 oranında kolşisin tedavisine dirençli vakalar bildirilmiş olup bu vakalarda IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) ve IL-1 β monoklonal antikoru (canakinumab) gibi biyolojik ajanlar da kullanılmaktadır (Şekil 2. 4) (Akgul ve ark 2013).



Şekil 2. 4.İnterlökin -1'e yönelik ilaçlar (Hoffman 2009)

Bir diğer tedavi yöntemi ise etanercept ve infliximab gibi anti-tümör nekroz faktör (anti-TNF) alfa ajanlarıdır. Bu ilaçların kolşisine dirençli AAA'da iyi bir seçenek olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (Erten ve ark 2012).

2.2 VİTAMİNLER

2.2.1 Vitamin D

2.2.1.2 Vitamin D Oluşumu ve Etki Mekanizması

D vitamini yağda eriyen, hormon gibi görev yapabilen , dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik-mineral metabolizmasında rol almaktadır. Vitamin D'nin iki kaynağı olup bunlar deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2)'dür. Vücudumuzdaki D vitamininin %90-95'i deride güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Epidermiste 7-dehidrokolesterolün (pro-vitamin D3) enzim kullanmadan fotolizi sonucu önce pre-vitamin D3 ve sonrasında vitamin D3 sentezlenir (Ozsoylu 2012).

Ciltten sentezlenen veya ağızdan alınan vitamin D (vitamin D3, kolekalsiferol) aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein (VBP) aracılığı ile karaciğere taşınır ve 25 hidroksilaz enzimi yardımıyla hepatosit mikrozomlarında hidroksilasyon ile 25 hidroksivitamin D'ye dönüştürülmektedir. Ancak aktif D vitaminin oluşması için böbrek proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde 1 alfa hidroksilaz enzimi kullanılarak 1,25 dihidroksivitamin D'ye dönüştürülmesi gerekmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı kontrol eder (Holick 2007, Ozsoylu 2012).

Vitamin D hem osteoblastik hem de osteoklastik seri farklılaşmasında rolü almaktadır. Canlılarda fosfor dengesi böbrekler, kalsiyum dengesi bağırsaklar tarafından dengelenmektedir. Organizmadaki kalsiyum düzeyinin normal olduğu durumlarda D vitamini kemiklerin mineralizasyonu üzerinde pozitif etkiye sahiptir.

2.2.1.3.D Vitamini ve Otoimmun Etkisi

D vitaminin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini aktif inflamatuvar hücrelerde DVR (D Vitamini Reseptörü)'nin varlığı, aktif D vitamininin T hücre çoğalmasını engelleme özelliği, sarkoidoz gibi hastalıklarda makrofajların 1-alfa hidroksilazı aktive ederek aktif D vitamini oluşumunu pozitif yönde etkilemesiyle göstermektedir (Bikle 2009).

D vitamini kazanılmış immünite üzerine baskılayıcı etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle immünglobulin üretimini, B lenfositlerin plazma hücrelerine farklılaşması ,T hücre çoğalması üzerine baskılayıcı etki yapar. D Vitamini Reseptörünün timus ve periferik T lenfositlerde bulunması D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. B lenfositlerde üzerinde DVR çok düşük düzeydedir. Ayrıca D vitamininin Th2 hücrelerini etkileyerek in-vivo ve in-vitro olarak anti enflamatuvar etki göstermektedir. D vitamini anti-inflamatuvar etkisini proinflamatuvar Th1 hücre üzerinden IL-2, IL-3, TNF alfa ve IFN gamma salgılanmasını inhibe ederek gösterebilmektedir. D vitamini eksikliğinde aktif olan proinflamatuvar sitokinler Tip I Diabetes Mellitus, Romatoid Artrit ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi otoimmun kaynağı olan kronik hastalıkların oluşumunu kolaylaştırabildiği bilinmektedir (Autier ve Gandini 2007 ; Bouillon ve ark 2008)

Aktif D vitamininin lösemi, kolon, meme, prostat gibi dokuları içeren birçok hastalıkta anti-neoplastik etkisi kanıtlanmıştır (Bikle ve ark 2009). Aktif D vitamini vitamininin keratinosit çoğalmasını baskıladığı, Vitiligo, Morfea, Grover hastalığı ve bazı

hiperkeratozlar gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmakla birlikte başarılı sonuçlar alınmıştır (Holick 2007, Kulie ve ark 2009).

D vitamininin vücuttaki düzeyinin tayini için biyokimyasal olarak 1,25(OH)₂ Vit D₃ ve 25(OH)Vit D olmak üzere iki parametre kullanılmaktadır. Serum 25(OH) Vit D'nin yarılanma ömrü ortalama 20 gündür. Vücuttaki D vitamini düzeyi hakkında yüksek düzeyde bilgi verir. D vitaminin biyolojik açıdan en aktif formu olan 1,25(OH)₂ Vit D₃'ün yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 40-60 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Biyolojik açıdan en aktif form olan 1,25(OH)₂VitD₃ ölçümü, yarılanma ömrü kısa ve dolaşan kan düzeyi 25(OH)Vit D'ye göre 1000 kat daha düşük olması nedeniyle D vitamini düzeyini değerlendirme açısından ideal değildir. Bu yüzden D vitamini tayini için 25 (OH)Vit D kullanılmaktadır (Adams ve ark 2002, Holick 2007).

T.C. Sağlık Bakanlığı D vitamini düzeyleri konusunda 25 ng/ml'nin altında olmasını yetersizlik, 10 ng/ml'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul etmektedir. Erişkinlerde ise istenilen düzey 40 ng/ml olarak belirlenmiştir. Dünyada D vitamini seviyelerinin sınıflandırılmasında genel briliktelik henüz bulunmasa da mevcut çalışmalara dayanılarak çocuk ve adolesanlarda vitamin D durumunu tanımlamak için genel olarak bazı değerler önerilmiştir (Tablo 2.7) (McNally ve ark 2012, Madden ve ark 2012).

Tablo 2. 7. 25 (OH) Vit D düzeyleri (McNally ve ark 2012)

D vitamini eksikliği → <20 ng/ml (≤50 nmol/L)
11-20 ng/ml → Hafif
5-10 ng/ml → Orta
≤5 ng/ml → Ciddi

D vitamini yetersizliği → 21-29 ng/ml (50-75 nmol/L)

D vitamini yeterli → ≥30 ng/ml (≥75 nmol/L)

2.2.2. Vitamin A

A vitamini yağda çözünen vitaminlerdir. %90 oranında karaciğerde depolanan ve transretinol aktivitesi gösteren tüm retinollerin ortak adıdır. Hayvansal kaynaklı besinlerde retinoidler, bitkisel kaynaklı besinlerde karotenoidler olarak bulunur. A vitamini aktivitesi gösteren retinoidler, retinol, hidroretinol, retinal ve retinoik asittir. Vücutta retinole dönüşebilen formu provitamin A'dır. Karotenoidler arasında β -karotenin A vitamini aktivitesi en yüksektir. β -karoten bir antioksidandır; oksijenin düşük parsiyel basınçlarında serbest peroksit radikallerinin dokularda yakalanmasında rol oynar (Pryor ve ark 2000) .

A vitaminin epitel hücre bütünlüğü, görme , büyüme ve gelişme, immün sistem ve üreme sisteminin düzgün çalışması gibi görevleri bulunmaktadır (Stephensen 2001).

A vitamini T hücre aracılıklı immün yanıtta aktiftir. T hücrelerinin apoptozunu azaltır, proliferasyonunu indükler, B hücrelerinin ise proliferasyonunu baskılamaktadır (Blomhoff 2004).

A vitaminin eksikliğinde sonucunda humoral ve hücresele immünitede bozulma, solunum yolu epitelinde keratinizasyon, mukus sekresyonunda azalma ve enfeksiyonlara karşı direncin azaldığı görülür. Özellikle solunum ve sindirim sistemi enfeksiyonlarında artış gösterilmiştir (Sommer 1996) .

A vitamini düzeyi C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları ve beyaz küre sayısı ile beraber değerlendirilmelidir. Artmış plazma CRP ve beyaz küre sayısının, azalmış plazma retinolü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Paracha ve ark 2000). Ateşli sistemik enfeksiyonlarda A vitamininin üriner kaybı ve metabolik kullanımı arttırmaktadır (Stephensen ve ark 1994).

2.2.3. Vitamin E

Vitamin E, lipit fazda çözünen zincir kırıcı etkisi olan bir antioksidandır. E vitamini aktivitesine sahip 4 tokoferol ve 4 tokotrienol bilinmektedir. Hücrelerde Vitamin E aktivitesinin yaklaşık %90'ından sorumlu en aktif ve en yaygın formu α -tokoferol'dür. Hücre içinde serbest radikallerin ortaya çıkması sonucu E vitamini oksidatif stres tarafından aktive olan oksidatif DNA hasarında endonükleazların aktivasyonunu bloke ederek görev almaktadır (ve ark 2008). E vitamini antioksidan etkisini peroksitleri ve serbest oksijen radikallerini nötralize ederek ortaya çıkarır. Hücrelerde membran fosfolipitlerinin poli-unsature yağ asitleri

(linoleik asit, araşidonik asit gibi), kendiliğinden veya oksidan metabolitleri sonucunda oksitlenebilirler ve peroksit türevlerine dönüşebilirler. Bu olaya lipid peroksidasyonu denir. Peroksidasyon sonrası oluşan serbest oksijen radikallerini membranda önleyen ve oluşan oksijen radikallerini nötralize eden en güçlü antioksidanın E vitamini olduğu bilinmektedir. Vücudun antioksidan etki gösteren C vitamini, glutasyon peroksidaz ve β -karotenin E vitamini kadar etkili olmadığı bilinmektedir. E vitamini hücrel yapıların membran lipidlerini etkilemesi sebebiyle membranları oksidatif hasara karşı korur. Böylece eritrosit membranının sabitliği artmaktadır. Normal dozda alınan α -tokoferol trombositlerin adezyon ve agregasyonunu azaltır, K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerini baskılar (Kayaalp 2000). E vitaminin kolon, prostat, meme kanseri, katarakt, iskemi, artrit ve bazı nörolojik bozuklukların önlenmesinde de rolü olduğu bilinmektedir (Sanchez ve ark 2011).

Tablo 2. 8.Vitamin A ve E normal referans aralıkları (Uzel 2010)

	VİTAMİN A (μ mol /L)	VİTAMİN E (μ mol /L)
1-6 yaş	0,7-1,5	7-21
7-12 yaş	0,9-1,7	10-21
12-18 yaş	0,9-2,5	13-24

2.2.4.Folik Asit

Pteroylmonoglutamik asit adı verilen, suda çözünebilen, ısıya dayanıklı olmayan, portakal renkli ve kristal şeklinde bir amid türevidir. Folik asit yapısında bir pteridin halkası ve buna bağı para-aminobenzoik asit vardır ve birlikte pteroik asidi oluştururlar. Pteroik aside glutamik asit grupları eklenmesiyle folik asit sentezlenmiş olur (Kayaalp 1998, Coşkun 2003).

Folik asitin tek karbon transferi reaksiyonlarında koenzim rolü oynaması en önemli görevidir. THF(tetrahidrofolat) biyosentetik reaksiyonlarda çeşitli tek karbonlu üniteleri olan metil, metilen, formil veya formiminoyu taşımakla görevlidir. Bunlar serin, metionin, glisin, kolin ve pürin nükleotid sentezinde kullanılırlar. Öncülerinin işlenerek DNA sentezlenmesi sırasında koenzim olarak folik asite ihtiyaç vardır. Metionin sentezi için folat, S-adenozilmetionin sentezi için de metionin gereklidir. S-adenozilmetionin birçok kimyasal

olayda metionin vericisi olarak rol oynar. Bunlar arasında DNA ve RNA'nın değişik bölgelerinin metilasyonu da vardır (Reynolds 2006).

Vücutta gerekli olandan daha az düzeyde folik asit bulunduğu durumda en fazla etkilenen hücreler, bölünme ve yenilenme hızı en yüksek olan kemik iliğindeki normoblastlar, lökosit ve trombositlerin temel hücreleri ile sindirim kanalı epitel hücrelerdir (Kayaalp 1998). Deoksiribonükleik asit, ribonükleik asit ve protein sentezi için gerekli olan tek karbonlu üniterleri transfer ettiğinden THF; pürin, pirimidin ve aminoasit sentezi için gereklidir. Bunların sonucunda eksikliğinde hücre bölünmesi negatif yönde etkilenir, homosistein gibi toksik metabolitlerin birikimi artar, gen ekspresyonu için metilasyon gerçekleşemez ve neoplazi riski artar (Coşkun 2003, Reynolds 2006).

Folik asit eksikliğinde en sık makrositik anemi görülür. Makrositer anemide retikülosit sayısı düşmekte ve kanda megaloblastik görünüm gösteren çekirdekli eritrositler görülmektedir. Uzun süreli folik asit eksikliğinde ise hastalarda trombositopeni ve nötropeni olabilir. Nötrofiller büyüktür ve bazı hücreler hipersegmente çekirdek içerirler (Van Poppel ve Brown 2008).

Normal serum folik asit seviyesi 5–20 ng/ml iken, eksiklik durumlarında 3 ng/ml 'nin altına görülmektedir. Eritrosit folik asit düzeyleri kronik eksikliğin daha iyi bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Normal eritrosit folik asit seviyesi 150–600 ng/ml kadardır (Norma 2011).

2.2.5. B 12 Vitamin

B12 vitamini suda eriyen, 20 enzimatik basamak sonunda sentezlenebilen, çeşitli türevleri olan bir vitamindir. Merkezinde kobalt iyonunun beraber karmaşık corrin halkası içermektedir. Tüm vitaminler içerisinde en kompleks yapıya ve en güçlü etkinliğe sahip vitamin olduğu düşünülmektedir (Coşkun 2003, Kayaalp 1998).

Vitamin B12'nin en önemli fonksiyonu hücrelerin bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA yapımını sağlamaktır. Bunun yanında, santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki nöronların yapı ve fonksiyonlarını düzgün sürdürmelerini sağlamasıdır. Vitamin B12 eksikliğinden en fazla etkilenen sistemler hücre çoğalma hızının en yüksek olduğu hematopoetik ve gastrointestinal sistemleridir. Eksikliği nedeniyle ortaya çıkan hematolojik ve nörolojik etkilerin birbirinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Bunu

doğrulan başlıca bulgular; Pernisiyöz anemi ve vitamin B12 eksikliğine nedeniyle ortaya çıkan megaloblastik anemi vakalarında anemi ile birlikte kesinlikle nörolojik bozukluk görülmemesidir. Nörolojik bulgular bazen hematolojik bulgular olmadan da meydana gelebilir (Kayaalp 1998).

Vitamin B12 eksikliği nedenleri nutrisyonel eksiklik, malabsorpsiyon sendromları ve diğer gastrointestinal nedenler olmak üzere 3 gruba ayrılır. Malabsorpsiyonun ve aynı zamanda vitamin B12 eksikliğinin de en sık nedeni pernisiyöz anemidir. Vitamin B12 eksikliği hematolojik, nöropsikiyatrik, sindirim ve jinekolojik belirtilerle ilişkilidir. Sensöriyel nöropati ve makrositoz gibi hafif kliniklerden spinal kordun kombine sklerozu ve pansitopeni gibi ağır klinik durumlara kadar görülebilir. Makrositer anemi ise DNA replikasyonu ve onarımındaki bozukluklar neticesinde ineffectif eritropoezle gelişir. Nöropsikiyatrik belirtiler çok farklı şekilde (paresteziler, periferik nöropatiler, spinal kordun kombine sklerozu, optik nörit, üriner veya fekal inkontinans, huzursuzluk, depresyon, demans ve psikoz) ortaya çıkar. Vitamin B12 eksikliğinde yenilenebilme hızı yüksek olan gastrointestinal epitelyal hücrelerde yenilenmede duraksama göze çarpar. İştahsızlık, atrofik glossite sonrası dilde ağrı ve kırmızılık, karın ağrısı, bulantı, sarılık, ishal, kusma, dispepsi, mukokutanöz ülserler dikkate çeken bulgular arasında yer almaktadır (Baytan ve ark 2007). Normal değerler 200–800 pg/ml arasındadır. 100 pg/ml altındaki değerler yetersizlik tanısını koydurmalıdır (Norma 2011).

2.3. Isı Şok Protein (Heat Shock Protein) (HSP)

Meyve sineği olarak bilinen *Drosophilaria melanogaster* larvalarının tükrük hücrelerinde ısı şok cevabının spesifik gen aktivitesi sonucu oluştuğu Ritossa tarafından 1962 yılında ortaya konulmuş. Bu genlerin ilk sonuçlarına “ısı şok protein” ismi 1974 yılında verilmiştir. Stres proteinleri olarak da isimlendirilen ısı şok proteinleri, bütün canlı hücrelerinde bulunan bir grup proteindir. Tüm organizmaların, ortak bir moleküler stres cevabı sonucunda HSP'lerin oluştuğu bilinmektedir. HSP'lerin keşfinden sonra; iskemi, hipoksi, basınç artması, ağır metaller, serbest oksijen radikalleri, protein kinaz C, kalsiyum iyonu artması, etanol, aminoasid ve glukoz analogları, inflamasyon, sodyum arsenit, hormonlar, antibiyotikler, sitokinler ve enfeksiyonu içeren stresin yoğun olduğu durumlarda HSP artışının tetiklenebileceği izlenmiştir. Çeşitli uyaranlar neticesinde ortaya çıkan ortak

sinyalin protein hasarına neden olduğu bilinmekte olup hücrenin stresi fark etme mekanizmaları henüz bilinmemektedir (Milani ve ark 2002, Rylander ve ark 2005).

2.3.1 Isı Şok Protein Ailesi ve Fonksiyonları

Isı şok proteinleri kendini koruyan amino (N) terminal adenosine trifosfataz (ATPaz) ucu ve bir karboksi (C) terminal substrat-bağlayıcı ucundan oluşmuştur. Molekül ağırlıklarına göre HSP-100, HSP-90, HSP-70, HSP-60 ve small HSP (15-30 kDa) olarak 5 ana gruba ayrılır (Tablo 2.9)(Tang ve ark. 2005, Banerji 2009). Her bir HSP'nin birçok fonksiyonu vardır ve hücre içinde çeşitli lokalizasyonlarda bulunmaktadır (Rylander ve ark. 2005). HSP'ler endoplazmik retikulum, mitokondri, sitozol ve nükleusta günlük streslere cevap olarak düşük seviyelerde hücre içinde yer almaktadır. Normal şartlarda, Isı şok proteinleri protein katlanmasının doğru yürütülmesinden sorumludur. Hücrede içinde üretilen proteinlerin doğru bir şekilde katlanmasına, stres tarafından meydana getirilen protein denatürasyon ve agregasyonuna karşı bir savunma görevi olan maddelere “moleküler şaperon” denmektedir. Prokaryotlarda posttranslasyonel katlanma (folding) öne çıkarken diğer canlılarda katlanma translasyon esnasında oluşur. Sonuçta proteinler sentez sırasında özellikle katlanma hataları sonucu hücrede çökerek devre dışı kalmaya açık hale gelirler. Moleküler şaperonlar bu anda devreye girip yeni üretilen proteinlerin yanlış katlanmasını ve çökmesini engeller. Katlanma bozuklukları en çok ısı artışı ile arttığından moleküler şaperonların çoğu Isı şok proteindir. Bu moleküllerin bir araya gelmesiyle oluşan proteinlere de “moleküler şaperonin” denmektedir. Bunlar 6-9 proteinden oluşan 400-1000 kDA ağırlığında yapılardır. Protein sentezi esnasında üretilen proteinlerin çökmemesini ve katlanarak olgunlaşmasını Isı şok proteinleri birçok molekülün oluşturduğu bir şaperon ağıyla sağlamaktadır (Öztürk ve ark 2009). Mitokondrideki ve endoplazmik retikulum (ER)'daki HSP 70 proteinlerinin, protein translokasyonunda önemli işlevleri bulunmaktadır. HSP 90 ve şaperonları da sinyal transdüksiyonunda görevlidir (Pirrkala ve Sistonen 2006). Isı şok cevabının transkripsiyonu, Isı şok faktörü (heat shock factor, HSF) ile kontrol edilir. Normal şartlar altında HSF'ler HSP'lere bağlıdır ve inaktiftir. HSF'ler, Isı şok elementi (heat shock element, HSE) olarak bilinen hedef yapının tanınmasından sorumludur. Hücre koruyucu özellikleri, HSP'lerin moleküler şaperon özelliği sayesinde (Nylandsted ve ark 2000, Beere 2004).

Tablo 2. 9.HSP'nin Hücredeki Lokalizasyonları ve Fonksiyonları (Schlesinger 1990)

HSP ailesi ve üyeleri	Hücre içi lokalizasyonları	Hücre içi fonksiyonları
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Küçük HSP ailesi ➤ $\alpha\beta$- kristalin ➤ HSP27 ➤ HSP32 	<ul style="list-style-type: none"> • Sitoplazma • Sitoplazma/nükleus • Sitoplazma 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sitoiskeletsel stabilizasyonun ve aktin dinamiğinin sağlanması
<ul style="list-style-type: none"> ➤ HSP40 ➤ HSP47 	<ul style="list-style-type: none"> • Sitoplazma/nükleus • Endoplazmik retikulum 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ HSP 70 aktivitesinin düzenlenmesi, kollojenin işlenmesi ve/veya sekresyonu
<ul style="list-style-type: none"> ➤ HSP60 ➤ TCP-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Mitokondri • Sitoplazma 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Proteinlerin düzgün katlanması
<ul style="list-style-type: none"> ➤ HSP70 ➤ Grp 78 ➤ mt HSP70-Grp 75 	<ul style="list-style-type: none"> • Sitoplazma/nükleus • Endoplazmik retikulum • Mitokondri 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Katlanmamış proteinlerin agregasyonunun engellenmesi, ✓ ATP'nin bağlanması, ✓ HSF1 aktivitesinin azaltılması
<ul style="list-style-type: none"> ➤ HSP90 Hsp90 alfa HSP90 beta ➤ HSP100/Grp94/Grp 96 	<ul style="list-style-type: none"> • Sitoplazma—Steroid reseptör • Sitoplazma --- Aktin 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Protein aktivitesinin düzenlenmesi, ✓ Stressiz koşullarda HSF1salınımının kontrol edilmesi.
<ul style="list-style-type: none"> ➤ HSP110 ➤ HSP105 	<ul style="list-style-type: none"> • Sitoplazma/nükleol • Sitoplazma 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Termal tolerans sağlanması, ✓ Proteinlerin yeniden katlanması.

Hücre içinde HSP'ler şaperon özelliklerini ya proteinlere bağlanarak ya da proteinlerin katlanmasını sağlayarak gösterirler (Wegele ve ark 2004). Öne çıkan protein bağlayıcı ısı şok proteinleri HSP70 ve HSP90 ailesidir. Polipeptid substratların katlanmamış kısımlarını, özellikle suya dayanıksız kısımlara bağlanarak bu işlevi görmektedirler (Wegele ve ark. 2004, Mayer ve ark. 2005). HSP70 ve HSP90 görevlerini şaperon makinası isimli

büyük kompleksler oluşturarak gerçekleştirir. Bu komplekste ko-şaperon denilen substrat seçimi, substrattan ayrılması gibi görevleri olan maddeler bulunmaktadır (Pratt ve ark 2003, Mayer ve ark 2005).

2.3.2. Isı Şok Proteinleri ve İmmünite

Isı şok proteini ve gen ürünleri, canlılarda çok yüksek düzeyde koruma altına alınmış sistemlerdendir. Bakteriyel HSP'ler insan immün sisteminin en güçlü aktivatörlerinden biridir ve çeşitli adjuvanların esansiyel bileşenlerini oluşturular. Son yıllarda, HSP'lerin makrofajlar ve dentritik hücreleriyle Toll-like-reseptörler (TLR) ve diğer reseptörleri aracılığı ile bağlantıya geçtiği anlaşılmıştır. Isı-şok proteinleri düzgün katlama, oligomerik toplanma, aktivasyon ve proteinlerin yer değiştirmesi gibi birçok hücre fonksiyona sahip çok yönlü bir moleküler şaperondur. Son yapılan çalışmalarda HSP'lerin antijen sunan hücrelerde TLR'ler ve diğer reseptörler için ligand benzeri işlevi olabileceği keşfedilmiştir (Repasky ve Issels 2002).

Isı şok proteinlerinin öncelikli görevi hücreyi korumaktır. Bu görevini; proteinlerin taşınmasını sağlayarak, hücre içindeki DNA kırılmalarını inaktive ederek, reaktif oksijen metabolitlerinin ortadan kaldırılması yolları ile gerçekleştirdiği bilinmektedir. Ancak bu görevleri sırasında, bazen HSP'leri hücre yüzeyinde eksprese olması sonucunda ciddi bir immün yanıt başlamış olmaktadır. HSP'lerin lipidlere bağlanma yeteneğiyle, hücrenin strese maruz kaldığı durumlarda hasarladığında, hücre içi pH değişimi sonucu hücre membran lipidlerine bağlanmanın arttığı ve bu yolla yüzeye geçiş olduğu düşünülmektedir (Repasky ve Issels 2002). Yakın zamanda HSP'ler; özgün kemokinler ve reseptörleri, sitokinler IL 1, IL 8, interferon, Transforming Growth Factor-beta, TNF-alfa, akut faz proteinleri, natural killer hücre reseptör ve molekülleri, toll sinyal yollarının devamını indükleyerek doğal immün sistemin "tehlike sinyalleri" olduğu bulunmuştur (Milani ve ark 2002). HSP 70'in birçok hücreye bağlanarak; HSP60'ın makrofajları ve dendritik hücreleri uyarana kadar onların immünojenik etkilerini arttırmakta ve dolayısıyla immün sistem hücreleri tarafından daha iyi tanınmasını sağlamaktadır. Bu etkisini antijeni tanımada ve antijen sunan hücrelerin aktivasyonunda gerekli olan proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırarak yapmaktadır. Her iki ısı şok proteini TNF alfa, IL 6 ve nitrik oksit ürünleri fonksiyon için hızlarını, işlem yerlerini ve yanıtın şiddetini kararlaştırmak zorundadır. Bu nedenle, inflamasyonda gerekli

olan ısı şok proteinleri konağın dengeli inflamatuvar yanıtında önemli bir bileşendir. İnfeksiyonlar durumunda yüksek oranda ısı şok proteinleri üretilir ve bunun sonucunda salınır, mikrobiyal ürünlere bağlanır ve proinflamatuvar aktivitelerini artırır. Sonrasında daha fazla ısı şok proteini salınır, tüm bunlar inflamasyon sürecini kuvvetlendirir (Lehner ve ark 2004). Bazı otoimmün hastalıklarda yüksek düzeylerde otoantikorlar saptanmıştır (Tablo 2.10) (Baykal ve ark 2000).

Tablo 2.10.Otoimmün Hastalıklarda Saptanan Anti HSP Antikorları (Baykal ve ark 2000)

HASTALIK	SAPTANAN ANTİKOR
❖ Romatoid artrit	➤ Periferik kan ve sinoviyada HSP 65' ve HSP 70'i bağlayan IgG ve IgA antikor
❖ SLE	➤ HSP 90'a karşı IgG antikor
❖ Ankilozan Spondilit	➤ HSP 90 ve HSP 60'a karşı antikor
❖ Primer Sjögren Sendromu	➤ Golgi kompleksinde HSP 90'a karşı IgG antikor

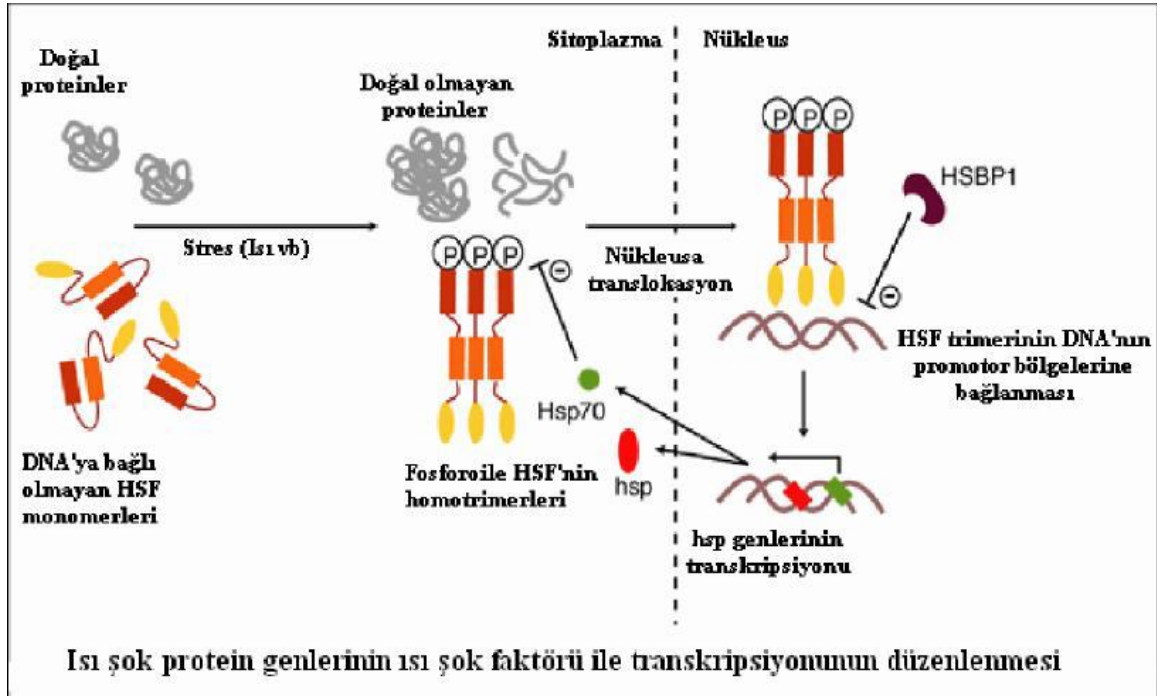
2.3.3. Isı Şok Proteinin Hücresel Stres Cevabındaki Rolü

Strese sonucunda HSP miktarının artması, kültüre hücreler ve hayvan dokularının her ikisi için de korumayı sağladığını göstermektedir. Stresin sonrası aktive olan indüklenebilir HSP birikimiyle beraber ilk fizyolojik fonksiyon kazanılmış termotoleranstır. Kazanılmış termotolerans; hücre veya organizmanın ısı stresinden sonrası, öldürücü ısı artışı öncesinde direnç geliştirme yeteneği olarak tanımlanır. Kazanılmış termotolerans, geçicidir ve başlangıçtaki ısı stresinin şiddetine bağlı olarak değişir. Genel olarak başlangıçtaki ısı dozu fazlaysa termotoleransın büyüklüğü ve süresi de o kadar fazladır. Isıyı takip eden termotoleranstaki artış, birkaç saat içinde meydana gelir; maksimum ekspresyon termal uyarıyı takiben 16–18 saat içinde meydana gelir ve 3–5 gün sürebilir. HSP seviyesinin artması ile hücresel termotoleransın artması arasındaki mekanizma net belirlenememiştir (Rylander ve ark 2005).

Isı şok proteinler, proteinin düzgün katlanması ve translokasyonuna yardım eden moleküler şaperonlardır (Milani ve ark 2002). Moleküler şaperon terimi; stres proteinlerinin

selüler proteinlere, onların transport veya migrasyonuna yardım etmek için bağlanma yeteneği olarak tanımlanır (Ostberg ve ark 2002). Hücresel stres altında proteinler denatüre olur ve agregatlar oluşturabilir. Bütün bu süreç sonuçta hücre ölümüyle sonuçlanacaktır. HSP'ler u süreç içerisinde hücresel proteinlere bağlanarak kümeleşme karşı onları korur ve kötü katlanmış polipeptidlere bağlanması ile hasarlanmış olan hücrelerin düzelmesine yardım eder. HSP'ler proteinlerin yanlış katlanmasını ve agregasyonunu önler ve denatüre proteinlerin yeniden katlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca şaperonlar, matür proteinler oluşuktan sonra fonksiyonlarının olgunlaşmasında rol alırlar (Milani ve ark 2002, Ostberg ve ark 2002, Rylander ve ark 2005).

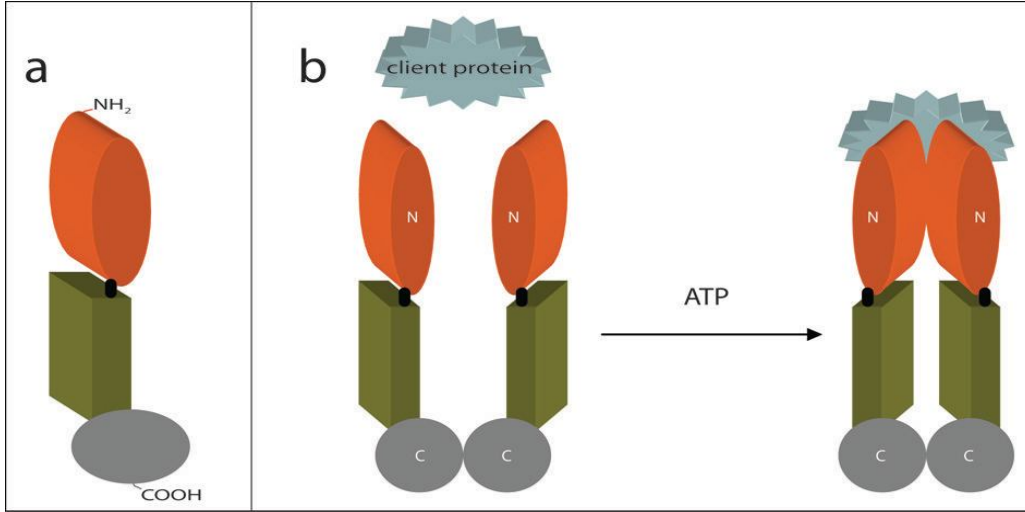
Isı şok cevabının transkripsiyonu, Isı şok faktörü (heat shock factor, HSF) ile kontrol edilir. Normal şartlar altında HSF'ler HSP'lere bağlıdır ve aktif değildirler. HSF'ler, Isı şok elementi (heat shock element, HSE) olarak bilinen hedef yapının tanınmasından sorumludur. Isı şoku gibi stres durumunda, HSF'ler HSP'lerden ayrılır, protein kinaz veya diğer serin/treonin kinazlar HSF'leri fosforile etmesi sonucu sitozolde HSF'lerin trimer formları oluşur. Bu HSF trimerler nükleusa girer ve HSP 70 geninde bulunan HSE'ye bağlanır. Sonrasında HSF'ler fosforile olur ve HSP mRNA transkripsiyonu tamamlanmış olur, HSP mRNA nükleustan sitoplazmaya tekrar çıkar. Sitoplazma içinde yeni HSP'ler sentez edilir. HSF'ler, sitoplazmaya döner ve stres maruziyetinden önce HSP'lerdeki orijinal bölgelerine bağlanırlar. Multipl HSE'ler, HSP geninde promoter bölgede bulunur, HSE'lere ek olarak promoter bölgede serum cevap elementi (serum response element, SRE) vardır. SRE serum stimülasyonuna cevap verir ve hücrelerde HSP ekspresyonunun bazal seviyede olmasından sorumludur (şekil 2.5) (Pirkkala ve ark 2001).



Şekil 2. 5. Isı şok proteinlerin gen transkripsiyonu (Aşkar ve ark 2007)

2.3.4. Isı Şok Protein 90 (HSP 90)

HSP-90 hücredeki bütün proteinlerin % 1-2'sini tutan önemli bir şaperon moleküldür. Sitoplazma ve ER' da bulunur. ER' da en fazla bulunan ısı şok proteinidir. İnsanlarda, sitozol içerisinde HSP-90 α ve HSP-90 β olmak üzere iki izoformu vardır. HSP-90 β , HSP-90 α 'dan daha fazla bulunur. HSP-90, aynı zamanda HSP-82, HSP-83 ve HSP-89 olarak da bilinir. HSP-90'nın yapısında NH₂-terminal bölge (24-28 kDa), orta bölge (38-44kDa) ve COOH-terminal bölge (11-15 kDa) olmak üzere 3 önemli bölge vardır. Bu bölgelerin öncelikli görevleri sırasıyla; ATP-bağlama, client protein bağlama ve dimerizasyondur (Şekil 2.6) (Banerji 2009).

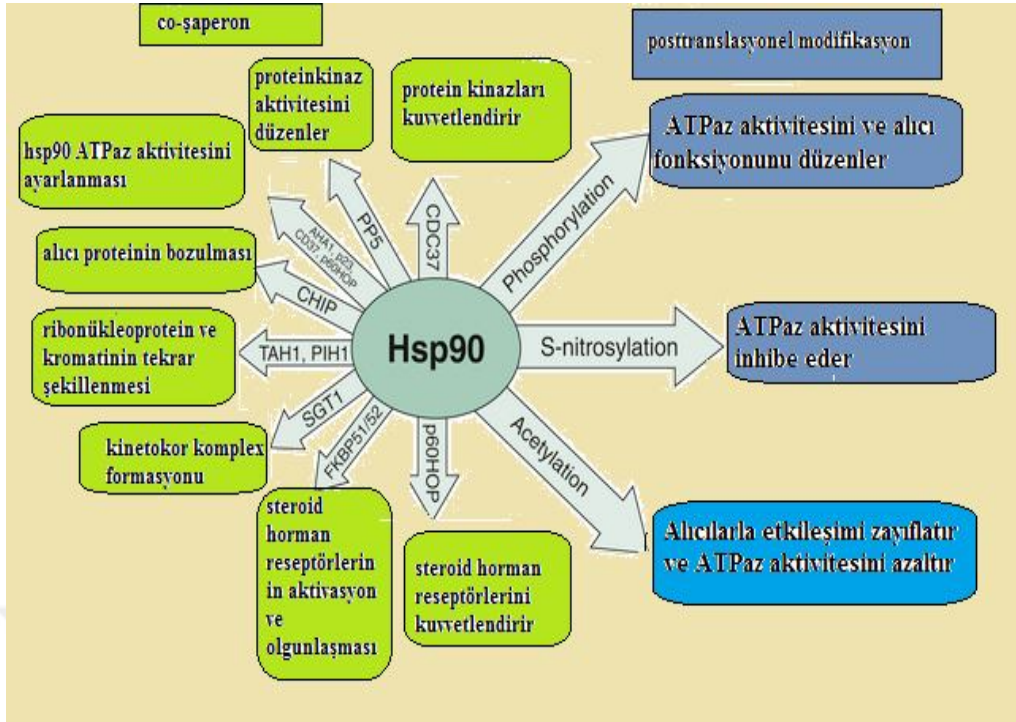


Şekil 2. 6. HSP-90'ın yapısı ve ATP-bağlı moleküler kümesi (Brown ve ark 2007).

HSP-90 proteinlere bağlanarak onların aktivasyonunu ve katlanmasını düzenler, geri katlanan peptidlerin kümeleşmesini önler. Hücrenin yaşam sürecinin yenilenmesini ve immünesinin devamlılığını sağlar. ATP'yi bağlar, ancak ATPaz aktivitesi bilinmemektedir. HSP-90, HSF-1' in fizyolojik koşullarda durumunun dengelenmesinde görev alır (Wang ve ark 2004).

HSP-90, hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde, çok sayıdaki hücrel kinazın kompleks formu oluşturmasında, transkripsiyon faktörlerinin oluşmasında, diğer moleküllerle çok yönlü bağlantıda, hücre içerisinde düzenleyici proteinlerle etkileşimde anahtar rol oynar (Şekil 2.7)(Neckers ve Ivy 2003, Pratt ve Toft 2003).

HSP-90 gibi proteinler ligand olmadığı dönemde hormon reseptör bağlayıcı etki gösterirler. Bu moleküller steroid reseptörlerine bağlanarak, steroid hormonlar bağlanıncaya kadar steroid reseptörlerin nükleer DNA'ya bağlanmasını engellerler. Böylece steroid reseptörler ile DNA arasında zamanından önce oluşacak bir etkileşim önlenmiş olur (Russell ve ark 2000).



Şekil 2. 7. HSP 90 'ın görevleri

Şekil 2.7 <http://clinicalgate.com/heat-shock-protein-90-and-the-proteasome/> internet adresinden alınmıştır (Erişim tarihi 14.04.2016).

2.3.4.1. Isı Şok Protein 90 Alfa (HSP 90 alfa)

Hsp90'ın iki ana izoformu, yani Hsp90 α ve Hsp90 β bazal seviyelerde tanımlanmıştır ve çeşitli stresler her iki formun dağılımını farklı derecelerde arttırmıştır. Hsp90 β , birçok dokuda yapısal olarak Hsp90 α 'dan daha yüksek seviyelere sentezlenir ve hücre adaptasyon, farklılaşma için önemlidir (Millson ve ark 2007).

Hsp90 α (86 kDa), seviyeleri ısı stresi ve diğer çevresel koşullar karşısında artan yüksek düzeyde korunmuş bir sitozolik proteindir. Bu sayede hücre yapısını korur ve olgunlaşmayı destekler ve yüksek derecede korunmuş ve uyarılabilir olduğundan hücre stresin iyi bir arabulucusudur. Bir moleküler şaperon olarak, steroidlerin hücre reseptörleriyle olan üretken etkileşimlerini düzenlemede rol alır, proteinlerin bozulmasını engeller ve prolin izomeraz ailesinin yardımıyla proteinleri uygun yapılarına tekrar katlar. Hsp90 α 'nın, çevresel, fiziksel ve kimyasal stres karşısındaki induksiyonu, hücre bütünlüğünün korunması ve organizmanın hayatta kalması için gereklidir. Hsp90, karşılığında

stresli hücrelerdeki dinamikleri ayarlamaya ve miyokardiyal koruma için yardımcı olabilecek bir Ca^{2+} -ve ATP- bağımlı bir şekilde aktin filamentleriyle çapraz bağlanır (Islam ve ark 2014).

Hsp90 α aynı zamanda, kanser hücrelerinin yayılmasında önemli olabilecek metaloproteinaz 2'nin aktivitesinde etkili olan bir çok kanserde yüksek seviyelerde sentezlenir. Hsp90 α ve Hsp90'nın ayrışan örneklerinin sentezleri, bu izoformların fonksiyon olarak tamamen aynı olmayabileceğini öne sürse de şimdiye dek Hsp90 α ve Hsp90 β arasında fonksiyonel olarak farklılık olup olmadığıyla ilgili kesin bir genetik kanıt bulunmamıştır. Isı şok tepkisi sırasında bir çok memeli hücre tipi güçlü ısı şok transkripsiyon faktörü (HSF) Hsp90 α 'nın yönlendirilmiş indüksiyonu olarak rol alır. Bu Hsp90 α indüksiyonu, Hsp90 bağımlı eylemlerde önemli bir faktör teşkil edebilecek bir yükselme olan α/β izoform oranını yükseltmektedir (Millson ve ark 2007).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Çalışma Şekli

OCAK 2015–OCAK 2016 tarihleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji, Genel pediatri, Çocuk acil ve diğer polikliniklere başvuran yeni tanı almış veya daha önceden FMF tanısı olan 6 ay-18 yaş arası hastalardan atak ve remisyon dönemlerinde alınan kan örneklerinin, bu poliklinlere başvuran daha önce FMF veya kronik hastalık tanısı olmayan sağlıklı gönüllülerden alınan kan örneklerinde HSP 90 alfa, folik asit, B 12 vitamini, A vitamini, E vitamini, D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Akut enfeksiyonu ve kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Her bir FMF hastası çalışmaya sadece bir kere alınmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu tarafından 05.12.2014 tarih ve 2014/54 numaralı karar ile tez projemiz onaylandı. Daha sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 141518020 numaralı proje olarak desteklenmesine karar verildi ve çalışmaya başlandı. Çalışmamıza katılan hastalara projenin amacı ve kapsamı açıkça anlatıldıktan sonra, kendilerinden bilgilendirilmiş onay formu alındı.

3. 2. Numunelerin Toplanması, Saklanması ve Çalışma Metodu

OCAK 2015–OCAK 2016 tarihleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji, Genel pediatri, Çocuk acil ve diğer polikliniklere başvuran yeni tanı almış veya daha önceden FMF tanısı olan 6 ay-18 yaş arası hastalardan atak ve remisyon dönemlerinde alınan kan örneklerinin, akut veya kronik hastalık tanısı olmayan sağlıklı gönüllülerden alınan kan örnekleri, Hettich Rotina 46R (*Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya*) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Parametreler çalışılincaya kadar New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında -80 °C' de serum örnekleri saklandı. Serum örneklerinde; İnsan HSP90 alfa, Folik asit, Vitamin A, Vitamin B12, Vitamin E (Shanghai Yehua Biological Technology Co. Ltd, Shanghai, Çin) ve 25OH Vitamin D (DIAsource Immunoassay S. A., Louvain-la-Neuve, Belçika) kitleri kullanılarak Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (*BioTek* Instruments, Vermont, ABD) ve Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, *California, ABD*) sistemi kullanılarak absorbans konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre sonuçlar hesaplandı.

3.3. Verilerin Tanımlanması

Bu çalışma prospektif düzende tasarlanmış olup FMF tanısı alan hastaların atak ve remisyon döneminde ölçülen çeşitli kan ve biyokimya bulguları ile kontrol hastalarının değerlerinin karşılaştırılması amacıyla hazırlanmıştır. Uzmanlık tezi nedeni ile yapılan bir çalışma olduğundan gruplar için belirlenen hasta sayıları ile ilgili örneklem belirleme yöntemi uygulanmamıştır. Belirli bir süre içerisinde bilgilerin toplanması gerektiğinden ve FMF hastası çocuk sayısının fazla sayıda olmamasından dolayı üzerinde çalışma yapılacak her bir grup için 30'ar hasta belirlenmiştir. Oransal ölçek değerleri ile karşılaştırma yapılacağından ölçümlere ait dağılımların parametrik şartları sağlayacağı düşünülmektedir. Veri kümesinin oluşturulması amacıyla 01/01/2015 ile 01/01/2016 tarihleri arasında 29 FMF hastasından atak ve remisyon döneminde, 29 sağlıklı gönüllüden alınan kan örnekleri ve bilgiler toplam 10 değişken şeklinde MS Office Excel programına veri girişi yapılarak analize hazır hale getirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

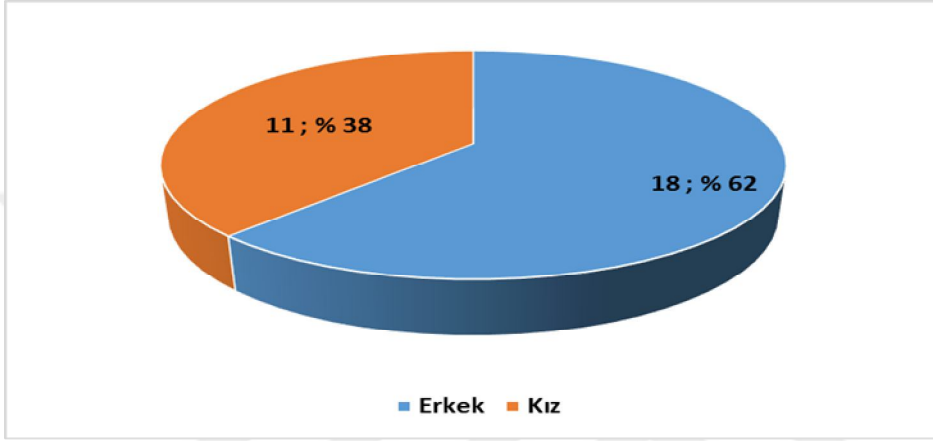
Çalışmanın tüm analizleri SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. İsimsel ölçekli (kategorik) değişkenler sıklık (frekans) ve yüzde oranı; oransal ölçekli (sayısal) değişkenler ortalama±ss (medyan, min, maks) şeklinde tablo ve grafikler kullanılarak sunuldu. Oransal ölçek değişkenlerinin tamamı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk analiz yöntemleri kullanılarak normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edildi. Yalnızca fibrinojen değerlerini n gruplar içerisinde normal dağıldığı ($p>0,05$), diğerlerinin ise normal dağılıma uymadığı ve çarpıklık değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Bu nedenle, parametrik şartların sağlandığı fibrinojen değişkeni için bağımsız iki grup karşılaştırması durumunda Student t-testi, çoklu grup karşılaştırmaları için tek yönlü varyans analizi ve anlamlı sonuçlar için Tukey HSD ikili karşılaştırma testleri kullanıldı. Parametrik şartların sağlanmadığı değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri tercih edildi. Atak ve remisyon dönemleri ölçümleri bağımlı grup olarak değerlendirildiğinden dönemler arasındaki farklılığın tespit edilmesi için Wilcoxon işaret testi analiz yöntemi tercih edildi. Kategorik değişkenler

arasındaki ilişkinin anlamlılığının tespit edilmesi için Monte Carlo düzeltmeli ki-kare analizi; sayısal değişkenler arasındaki ilişki düzeyinin ortaya konulması amacıyla Spearman's Rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Analizlerin tamamında tip-I hata düzeyi %5 kabul edilerek $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

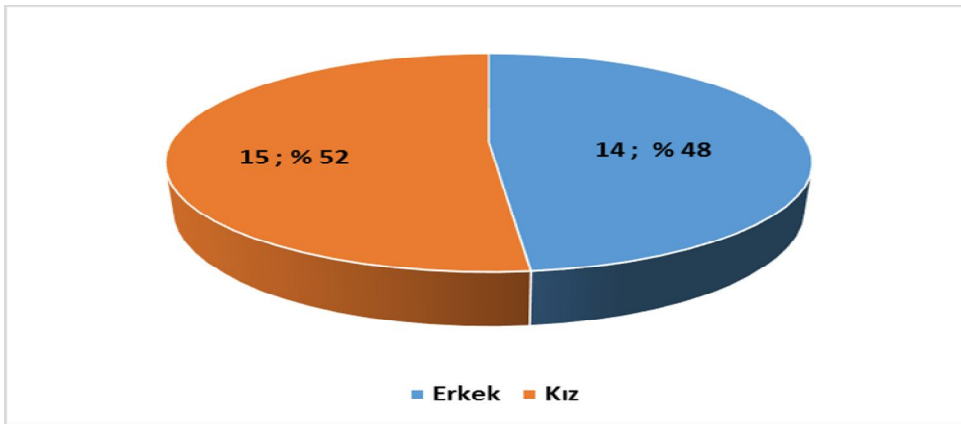
Çalışmada yapılan analizler için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Veri kümesindeki kategorik değişkenler frekans ve yüzde oranları şeklinde; sayısal değişkenler ise ortalama \pm -standart sapma şeklinde verildi. Gerekli durumlarda ortanca değeri de eklendi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak j-kontrol edildi. Bağımsız grup karşılaştırmaları için iki grup durumunda bağımsız örneklem student t-testi, çoklu gruplarda ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Çoklu gruplarda ikili karşılaştırmalar için Tukey HSD testi tercih edildi. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin karşılaştırması için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Monte Carlo yaklaşımlı ki-kare analiz yöntemi kullanıldı. Ortalama ve sütun grafikleri kullanılarak anlamlı sonuçlar görselleştirildi. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan AAA hastalarının 18'i (% 62) erkek, 11'i (%38) kızdı (E/K:1,6/1) (Şekil.4.1). Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin ise 14'ü (% 48) erkek, 15'i (% 52) kızdı (Şekil.4.2). Cinsiyetler gruplar içerisinde birbirlerine yakın oranda dağılmaktaydı ve bu nedenle gruplara arasında cinsiyete göre farklılık oluşmadı (p=0,320).



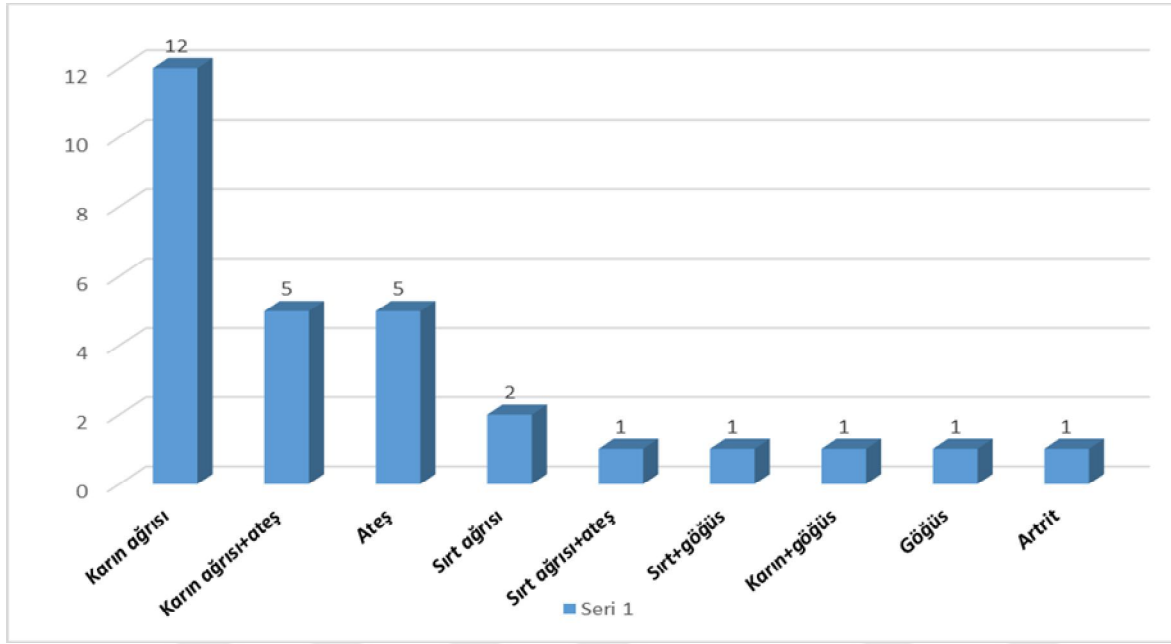
Şekil 4. 1.Çalışmaya alınan AAA hastalarının cinsiyet oranları



Şekil 4.2. Kontrol grubu cinsiyet oranları

Şikayetler yalnızca AAA hastalarından alındı. Çalışmaya alınan AAA tanılı hastaların atak döneminde hastanemize başvuru şikayetlerine bakıldığında en yüksek oran karın ağrısı olan 17 (% 58,6) AAA hastasına rastlandı. Bu hastaların 12'sinde (% 41,4) sadece karın

ağrısı, 5'inde (%17,2) karın ağrısı ve yüksek ateş birlikteliği bulundu. Yalnızca yüksek ateş olan 5 (%17,2)hasta , sırt ağrısı olan 2 (%6,9) hasta izledi. Diğer şikayetler yalnızca tek hastada gözlemlendi. Tek bir şikayeti olan hastalarda göğüs ağrısı ve artrit vardı. Diğerlerinde ise sırt ağrısı ve ateş, sırt ağrısı ve göğüs ağrısı ile karın ve göğüs ağrısı beraber görüldü (Şekil.4.3).



Şekil 4.3.Hastaların şikayetlerine göre sayıları

Çalışmaya alınan hastalarda FMF ile ilgili gen ekspresyonları incelendiğinde en yüksek M694V tespit edilmiş olup, 13 (%44,8) hastada tespit edildi. Bunun 7'i (%24,1) M694V homozigot, 6 (%20,7) hastada heterozigot mutasyonu mevcuttu. Beş (%17,2) hastada mutasyon yoktu. V726A heterozigot geni iki (%6,9) hastada görülürken M680I homozigot 3 (%10,3) hastada, heterozigot ise bir hastada ortaya çıktı. Dört (%13,8) hastada ise iki farklı mutasyon vardı (2 hastada M680I VE M694V heterozigot,1 hastada E148Q VE M680I heterozigot, 1 hastada M680I VE 726A heterozigot mutasyonu) (Tablo.4.1).

Tablo 4. 1.Hasta gruplarına göre şikayet ve mutasyonların dağılımı

		Atak n (%)	Kontrol n (%)	
				<i>p</i>
CİNSİYET	Erkek	18 (62,0)	14 (48,0)	0,320
	Kız	11 (38,0)	15 (52,0)	
ŞİKAYET	Karın ağrısı	12 (41,4)	-	
	Karın ağrısı +ateş	5 (17,2)	-	
	Ateş	5 (17,2)	-	
	Sırt ağrısı	2 (6,9)	-	
	Diğer	5 (17,0)	-	
MUTASYON	M694V homozigot	7 (24,1)	-	
	M694V heterozigot	6 (20,7)	-	
	Mutasyon yok	5 (17,2)	-	
	V726A heterozigot	2 (6,9)	-	
	M680I homozigot	3 (10,3)	-	
	M680I heterozigot	1 (3,4)	-	
	E148Q heterozigot	1 (3,4)	-	
	iki farklı mutasyon	4 (13,8)	-	

Hastalara ait kan ve biyokimya ölçümlerinin grup karşılaştırmaları yapıldı (Tablo.4.2). AAA hastalarının yaş ortalaması $10,8 \pm 4,8$ olarak bulundu. Kontrol grubunda yaş ortalaması ise $8,8 \pm 4,5$ yıl olarak tespit edildi. Gruplara arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,074$).

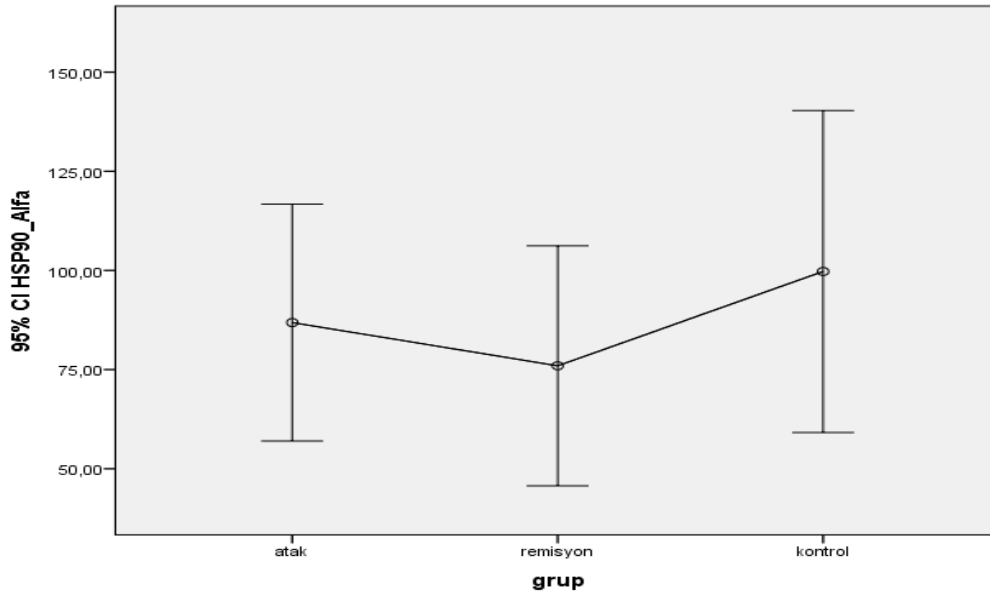
Tablo 4.2. Çalışma gruplarına göre vitamin ve biyokimya parametelerin tanımlayıcı ölçüleri

		Atak	Remisyon	Kontrol	
		Ortalama ± ss (ortanca ; min; maks)			<i>p</i>
YAŞ	Yıl	10,8 ± 4,8 (11,0;3,0;18,0)	-----	8,8 ± 4,5 (8,0;1,0;16,0)	0,074
HSP90 α	ng/ml	89,8 ± 79,7 (57,5;2,1;254,4)	78,4 ± 81,2 (38,3;1,2;243,3)	94,0±105,9 (43,5;0,5;260,1)	0,830
Vitamin A	ng/ml	784,6 ± 718,1 (445,0;48,0;2417,0)	798,3 ± 814,2 (386,0;46,0;2633,0)	1182,7 ±1107,7 (541,0; 46,0; 3007,0)	0,228
Vitamin B12	pmol/L	855,5 ± 725,3 ^a (467,0;86,0;2486,0)	667,5 ± 558,9 ^{a,b} (312,0;98,0;2114,0)	1077,0 ± 970,4 ^b (594,0; 53,0; 2681,0)	0,048
25OH Vitamin D	ng/ml	13,0 ±5,8 (11,7;4,3;30,4) ^a	9,5 ± 5,5 (8,8;1,1;21,4) ^a	15,2 ± 22,7 (8,8; 3,4; 122,3)	0,043
Vitamin E	nmol/ml	194,3 ± 170,2 (125,3;6,7;545,7)	170,0 ±173,5 (84,5;4,7;522,0)	203,1 ± 226,2 (95,5; 3,2; 557,7)	0,827
Folik asit	nmol/L	23,8 ± 17,6 (19,6;4,0;59,4)	22,1 ± 20,5 (14,9;1,6;61,7)	29,0 ± 27,7 (13,0; 2,2; 76,4)	0,665
SEDİM	mm/h	22,5 ± 13,1 (19,0;2,0;45,0)	15,3 ± 21,9 (8,0;1,0;107,0)	-----	0,002
CRP	mg /L	66,1 ± 59,4 (42;0,1;170,0)	10,8± 18,2 (5,0;0,17;97,0)	-----	<0,001
FİBRİNOJEN	mg/dL	442,4 ±147,2 (423,0;215,0;828,0)	344,0 ± 81,7 (349,0;194,0;542,0)	-----	0,005

a: atak ile remisyon grupları aralarında istatistiksel olarak anlamlı

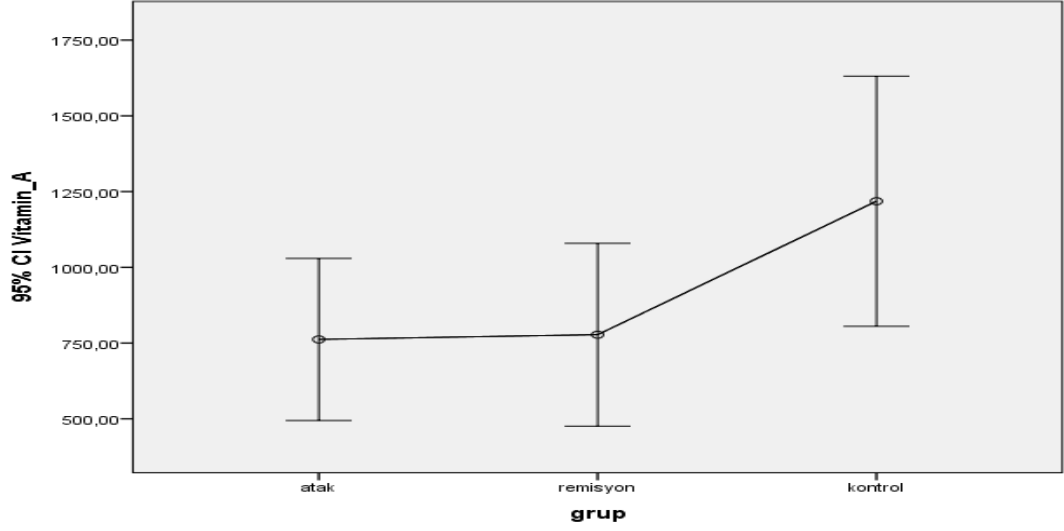
b: remisyon ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

HSP90 α 'nın ortalamasının $87,41 \pm 90,00$ olduğu görüldü (Şekil 4.4). HSP90 α 'ın değeri kontrol grubunda $94,0 \pm 105,9$ olup en yüksek ortalamaya sahipken atak grubunda $89,8 \pm 79,7$ ile daha düşük; remisyon grubunda ise $78,4 \pm 81,2$ ile en düşük ortalamaya sahipti. Ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,830$).



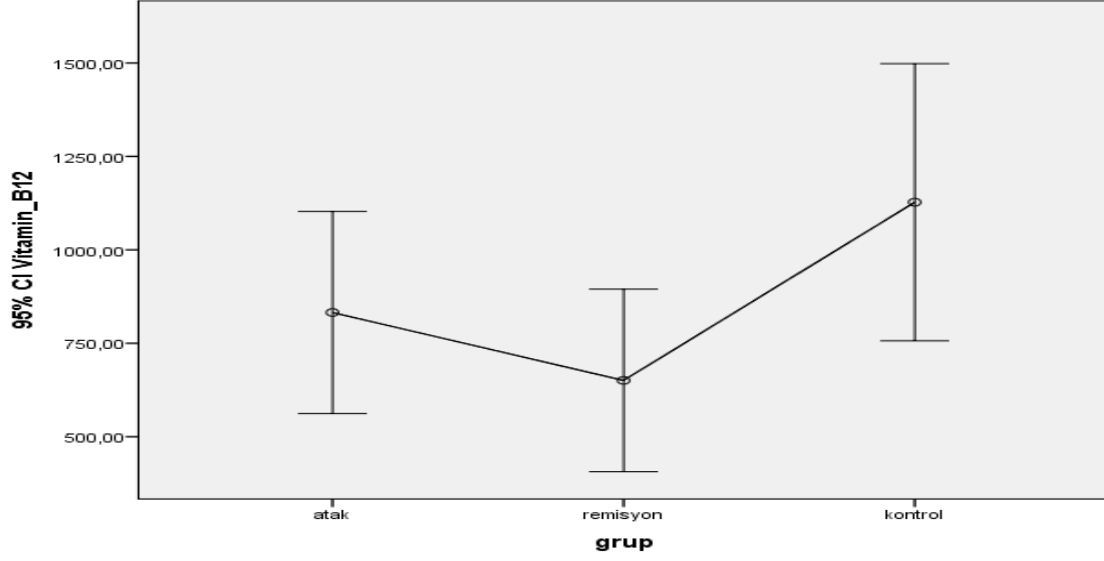
Şekil 4. 4.Çalışma gruplarına göre vitamin HSP90 α ortalamaları

A vitamini düzeyi kontrol grubunda ortalama 1182 ng/ml olarak en yüksek seviyede bulundu. AAA hastalarının atak döneminde $784,6 \pm 718,1$ ve remisyon döneminde $798,3 \pm 814,2$ ortalamalar saptandı. Atak ve remisyon dönemi ortalamalar birbirine yakındı. Ancak gruplar arasında fark yoktu ($p=0,228$) (Şekil 4.5). Değerler 46 ile 3007 ng/ml arasında çok geniş bir aralıkta yer almıştı.



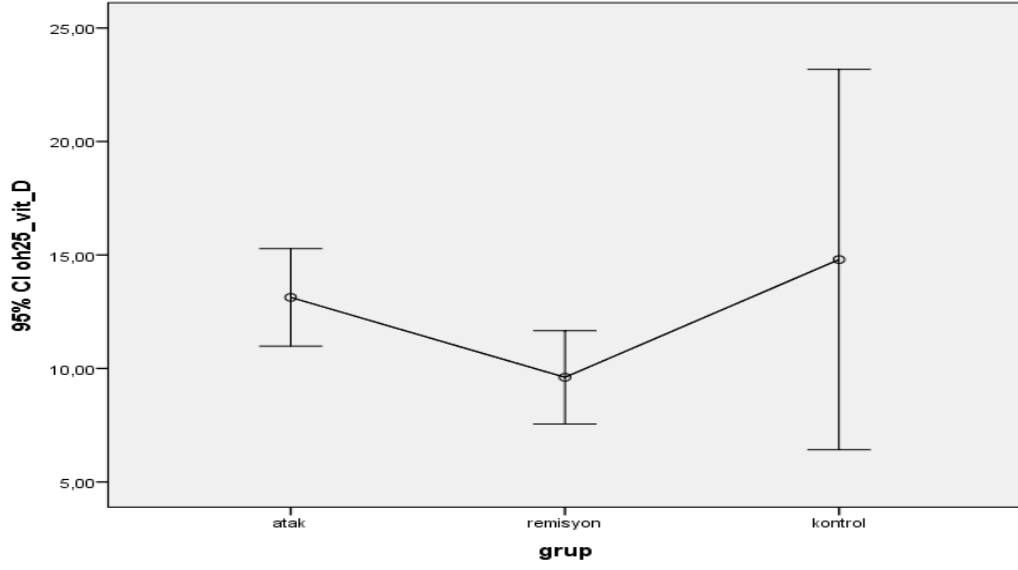
Şekil 4. 5.Çalışma gruplarına göre vitamin A ortalamaları

Vitamin B12 gruplar arasında anlamlı düzeyde farklıydı ($p=0,048$). Atak döneminde $855,5 \pm 725,3$ ortalama saptanan hastaların remisyon döneminde ise $667,5 \pm 558,9$ ortalaması vardı. Hastaların atak ve remisyon dönemleri arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p=0,047$). Kontrol grubunda $1077,0 \pm 970,4$ düzeyinde saptanmış olup hastaların remisyon dönemi ile kontrol grubu arasında da anlamlı fark tespit edildi ($p=0.044$) (Şekil 4.6).



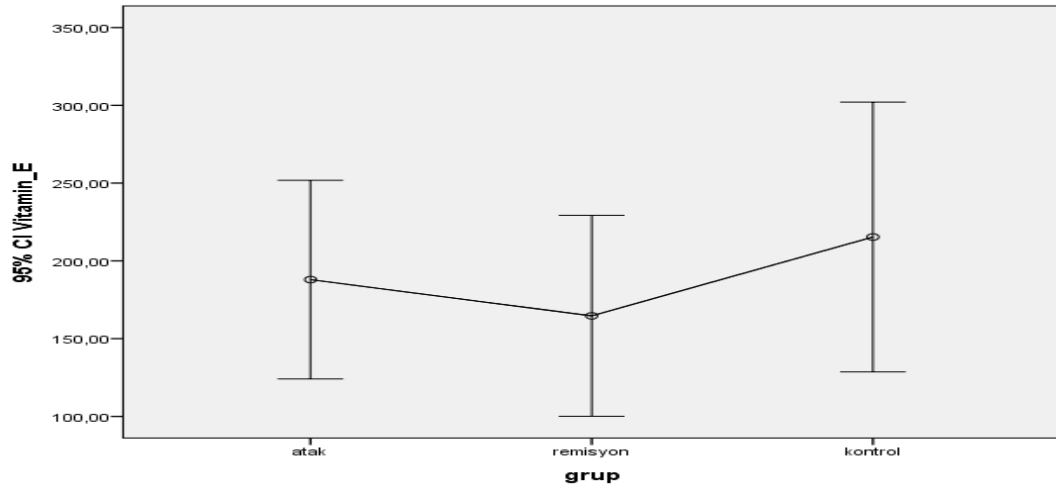
Şekil 4. 6.Çalışma gruplarına göre vitamin B12 ortalamaları

D vitamini düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklıydı ($p=0,043$). Tüm hastaların ortaması $12,56 \pm 13,33$ ng/ml olarak bulundu. İkili karşılaştırmalar sonucu AAA hastalarının atak dönemlerinde $13,0 \pm 5,8$ ng/ml ve remisyon dönemlerinde ise $9,5 \pm 5,5$ ng/ml ortalama saptandı. Hastaların atak ve remisyon dönemleri arasında anlamlı düzeyde fark görüldü ($p=0,28$)(Şekil 4.7). Sağlıklı bireylerde D vitamini düzeyi 120 ng/ml'nin üzerine çıkmasına rağmen hasta gruplarında maksimum değer 30 idi.

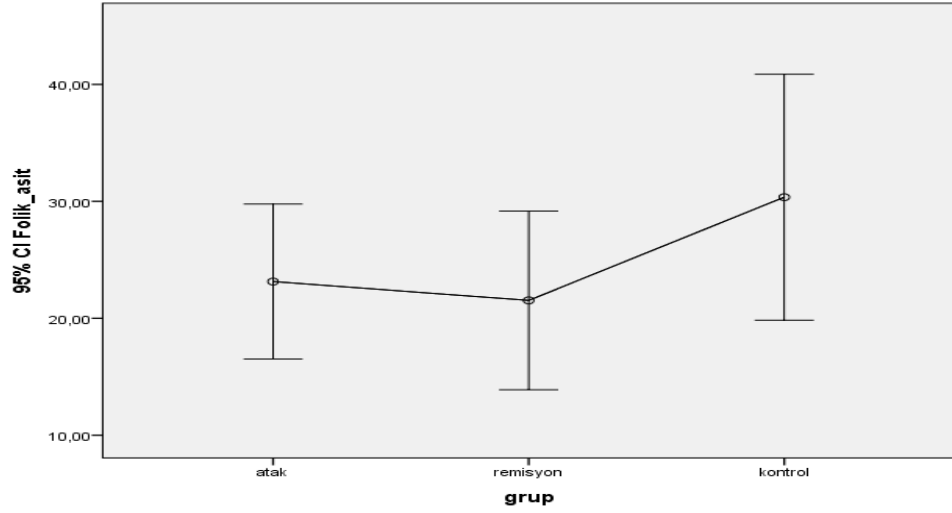


Şekil 4. 7.Çalışma gruplarına göre D vitamin ortalamaları

Vitamin E ve folik asit değerleri de gruplar arasında farklı değildi (Şekil 4.8-9). E vitamini atakta 187 nmol/ml, remisyonunda 164 nmol/ml, kontrol grubunda ise 215 nmol/ml ortalamaya sahipti($p=0,827$). Folik asit ise atakta 23 nmol/L, remisyonunda 21 nmol/L, kontrol grubunda ise 30 nmol/L bulundu ($p=0,665$). Her iki vitamin düzeyi de kontrol grubunda en yüksek, remisyonunda en düşük değerlerde tespit edildi.

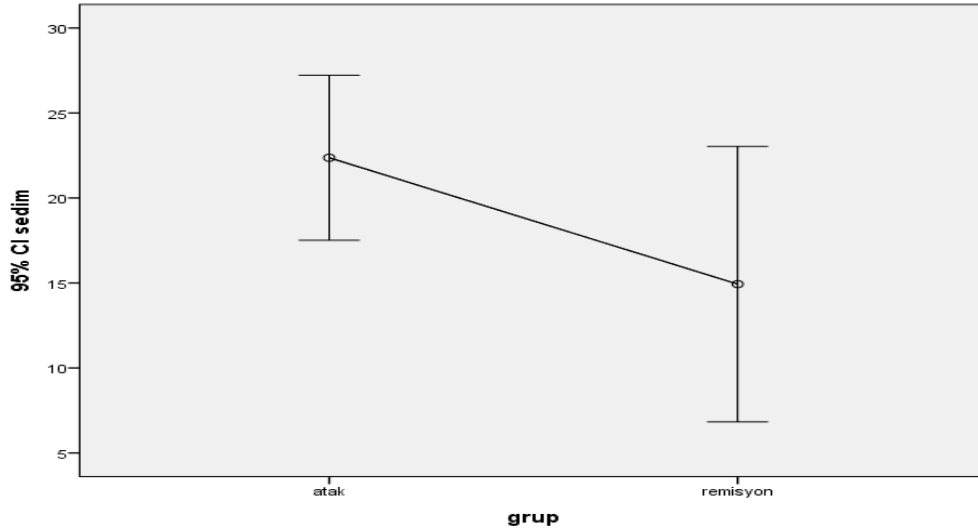


Şekil 4. 8.Çalışma gruplarına göre vitamin E ortalamaları



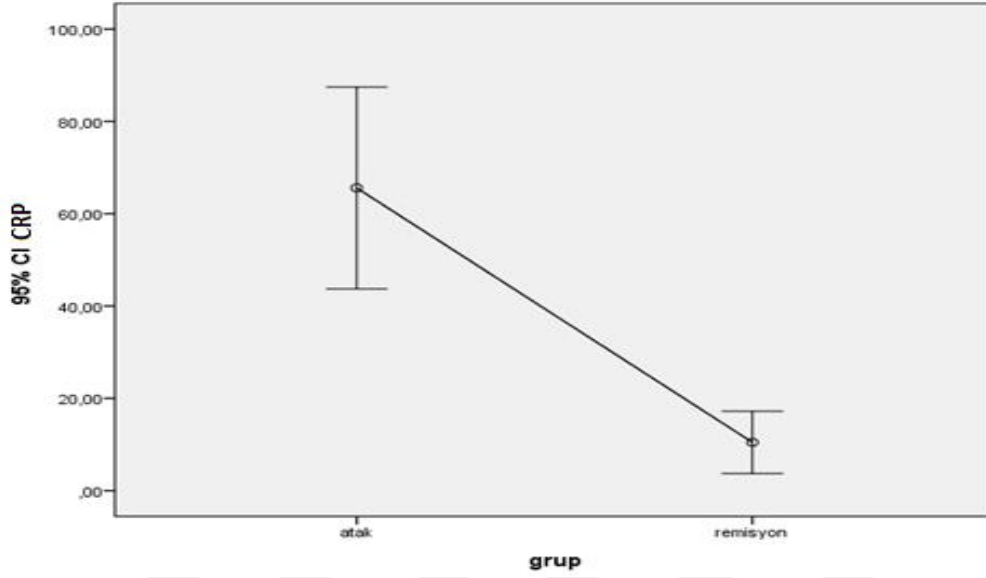
Şekil 4. 9.Çalışma gruplarına göre folik asit ortalamaları

Sedimentasyon ($p=0,001$), CRP ($p<0,001$) ve fibrinojen ($p=0,004$) ölçümleri atak ve remisyon grupları arasında anlamlı farka sahipti. Her üç ölçüm de atak grubunda oldukça yüksek değerler sahipti. Sedimentasyon ortalaması atak grubunda $22,5 \pm 13,1$ mm/h iken remisyon grubunda yaklaşık $15,3$ mm/h değerine kadar düştüğü görüldü ($p=0,001$) (Şekil 4.10).

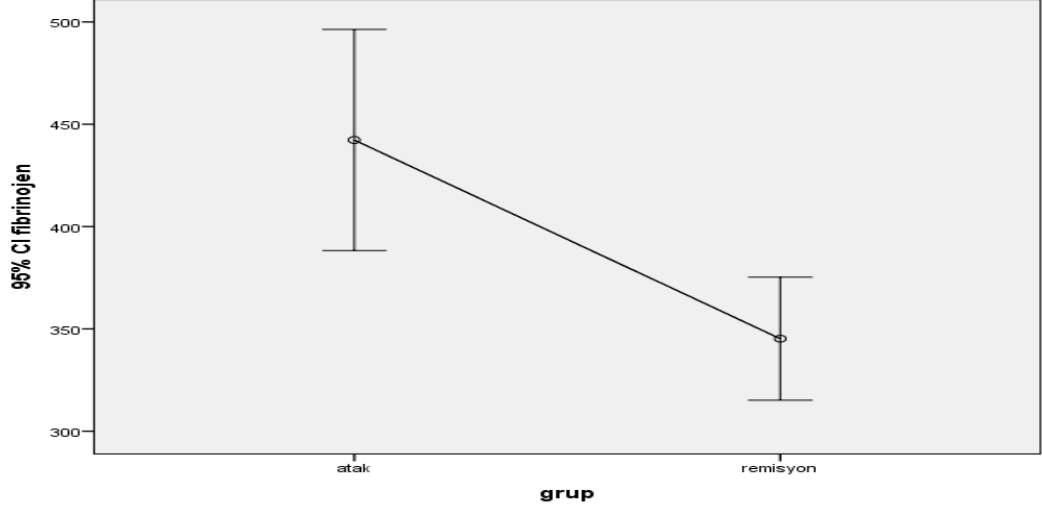


Şekil 4. 10. Atak ve remisyon gruplarına ait sedimentasyon ortalamaları

CRP düzeyleri hastaların atak ve remisyon dönemlerinde önemli düzeyde farklıydı. Atak döneminde 66 mg/L civarında iken remisyon hastalarında yaklaşık 10 mg/L olduğu görüldü($p<0,001$)(Şekil 4.11). Fibrinojen değerleri de aynı şekilde atak dönemde oldukça yüksek ve 442 mg/dL değerine sahipken remisyon döneminde 345 mg/dL düzeyine düşüyordu ($p=0,004$)(Şekil 4.12).



Şekil 4. 11. Atak ve remisyon gruplarına ait CRP ortalamaları



Şekil 4. 12. Atak ve remisyon gruplarına ait fibrinojen ortalamaları

AAA tanılı hastaların atak dönemlerinde ateş ve diğer şikayetler olarak iki gruba ayırıp HSP90 α , Vitamin A, Vitamin E, Vitamin D, B 12, Folik asit değerlerinin değişimine bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ateş şikayeti ile gelen hastalarda Vitamin D haricindeki tüm değerlerde diğer şikayetle gelen hastalardan düşük bulundu. HSP 90 α ateş şikayeti ile gelende 78 ng/ml ortalamaya sahip iken diğer şikayetlerde 88 ng/ml ortalama ($p=0,553$), Vitamin A, ateş şikayet ile gelende 669 ng/ml , diğer şikayetlerle gelende 954 ng/ml ($p= 0,352$), Vitamin B12 ateşli hastalarda 643 pmol/L, diğerlerinde 895 pmol/L ($p=0,476$), Vitamin E ateşli hastada 170 nmol/ml, diğerlerinde 191 nmol/ml ($p=0,863$), Folik asit ise ateşli hastada 21 nmol/L diğerlerinde 24 nmol/L ($p=0,709$) olarak bulundu. Vitamin D ise ateşi olan hastalarda 14 ng/ml , diğer şikayetlerle başvuran hastalarda ise 12 ng/ml bulunmuş olup diğerlerinin aksine ateşi olan hastalarda yüksek bulunmuştur ($p=0,065$)(Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Ateş ve diğer şikayetlere göre biyokimyasal değerlerin değişimi

		ATEŞ ** (n :10)	DiĞER ŞİKAYETLER (n:19)	
		Ortalama ± ss (Medyan ; min ; maks)		<i>p</i>
YAŞ	Yıl	10,9 ±4,3 (10,5; 3,5; 17,0)	9,8 ± 5,0 (10,0; 1,0; 18,0)	0,553
HSP90 α	ng/ml	78,6 ± 77,9 (55,3; 2,1; 209,3)	88,5 ± 90,7 (48,4; 0,5; 260,0)	0,857
Vitamin A	ng/ml	669,6 ± 665,9 (357,0; 143,0; 1918,0)	954,6 ± 929,1 (511,0; 46,0; 3007,0)	0,352
Vitamin B12	pmol/L	643,3 ± 592,9 (343,0; 135,0; 1607,0)	895,7 ± 826,9 (419,0; 53,0; 2681,0)	0,476
25OH Vitamin D	ng/ml	14,5 ± 6,7 (13,1;8,2; 30,4)	12,3 ± 14,6 (10,3; 1,1; 122,3)	0,065
Vitamin E	nmol/ml	170,3 ± 16,4 (120,6; 6,7; 449,0)	191,5 ± 193,6 (105,3; 3,2; 557,0)	0,863
Folik asit	nmol/L	21,4 ± 17,2 (17,7; 4,2; 47,9)	25,4 ± 22,9 (14,9; 1,6; 76,4)	0,709

**Ateşli grup: yalnız ateş, ateş ve karın ağrısı birlikteliği olanları içermektedir.

Mutasyon gruplarına göre yalnızca yaş değişkeni gruplar arasında farklıydı (p=0,003). M680I homozigot ve heterozigot ekspresyonlarına olan çocuklarda yaş medyanları diğer gruplara göre daha yüksekti. E148Q heterozigot ile iki farklı mutasyonun görüldüğü hastalarda yaşlar daha küçüktü. Vitamin ve biyokimya ölçümleri mutasyonlara göre farklı değildi. A vitamini ortalamaları M680I ve E148Q heterozigot mutasyonuna sahip çocuklarda oldukça yüksek, iki farklı mutasyon olan hastalarda ise düşüktü. Vitamin B12, E ve folik asit değerleri de aynı özelliğe sahipti. D vitamini düzeyi ise M680I

heterozigot mutasyonu olan çocuklarda yüksek iken V726A heterozigot ve M680I homozigot mutasyonlarına sahip hastalarda düşüktü. Genel olarak mutasyonların FMF hastalarında vitamin düzeyleri üzerinde etkili olmadığı görüldü (Tablo 4.4).

Sedimentasyon değerlerinin M694V heterozigot mutasyonunda en yüksek, E148Q mutasyonunda ise en düşük değere sahip olduğu anlaşıldı. Her iki mutasyon arasında 25 mm/h fark vardı. CRP değerlerinin ise tam aksine E148Q heterozigot mutasyonuna sahip hastalarda en yüksek, mutasyonu olmayan çocuklarda ise en düşük ortalamaya sahip olduğu görüldü. Fibrinojen ortalamaları mutasyonlarda birbirine yakın değerler aldı. Yalnızca E148Q mutasyonuna sahip hastalarda diğerlerine göre daha düşüktü.

Yapılan vitamin ve biyokimya ölçümleri arasındaki ilişkiler Spearman's Rho korelasyon analiz ile incelendi. Atak grubunda yaş ile A vitamini arasında anlamlı fakat zayıf düzeyde korelasyon vardı (%38). HSP90 α ile vitamin A ile %75 ($p<0,001$), B12 vitamini ile %86 ($p<0,001$), E vitaminiyle %99 ($p<0,001$) ve folik asit ile %93 ($p<0,001$) oranında pozitif yönlü ve anlamlı korelasyonlar tespit edildi (~%95, $p<0,001$). A, B12, E vitaminleri ve folik asit ölçümlerinin her birinin kendi arasında pozitif yönlü ve önemli düzeyde korelasyonlar vardı. Ayrıca fibrinojen ile sedimentasyon ve CRP arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde (%57, $p=0,001$) korelasyonlar hesaplandı (Tablo.4.5). Remisyon grubunda HSP90 α değerleri ile Vitamin A(%91), B12 (%88), E (%99) ve folik asit (%94) değerleri arasında çok yüksek düzeyde anlamlı korelasyon vardı. Atak grubunda olduğu gibi D vitamini hariç diğer vitamin düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar saptandı. D vitamini her iki grupta da diğer ölçümler ile korele değildi(Tablo.4.6).

Tablo 4.4.Hastalara ait vitamin ve biyokimya ölçümlerinin mutasyon gruplarına göre tanımlayıcı ölçüleri

	M694V homozigot	M694V heterozigot	Mutasyon yok	V726A heterozigot	M680I homozigot	M680I heterozigot	E148Q heterozigot	iki farklı mutasyon	
	Ortalama±ss (Medyan, min, maks)								p
YAŞ (Yıl)	12±4,1 (12;6;18)	10,17±5,24 (10;4;17)	9,2±2,78 (8;7;14)	13±2,31 (13;11;15)	14,67±2,88 (16;11;17)	17±0 (17;17;17)	6±0 (6;6;6)	6,13±5,48 (3;3;15)	0,003
HSP90 α (ng/ml)	70,29±93,35 (11;0,7;254,4)	60,88±64,66 (31;2,7;195,9)	123,3±89,36 (155;2,1;239,7)	173,65±42,82 (169;128;227,2)	61,33±68,6 (30;3;160,2)	170,45±31,47 (170;148,2;193)	50,5±2,97 (50;48,4;52,6)	36,45±24,27 (32;7,2;72,7)	0,129
Vitamin A (ng/ml)	648,81±801,89 (244;46;2633)	603,83±691 (246;129;2076)	886,1±713,95 (832;46;1913)	1799,75±640 (1881;1019;2417)	844,83±907,21 (400;147;2243)	1819,5±54,45 (1819;1781;1858)	419±118,79 (419;335;503)	369,75±197,02 (337;107;612)	0,162
Vitamin B12 (pmol/L)	648,63±721,75 (259;86;2114)	592,75±511,15 (356;135;1607)	816,9±703,97 (455;105;1859)	1807,25±559,6 (1741;1261;2486)	727±722,84 (304;150;1712)	1825,5±556,49 (1825;1432;2219)	486±323,85 (486;257;715)	326,88±135,35 (311;171;574)	0,110
Vitamin D (ng/ml)	10,88±6,53 (10;4;29,3)	13,44±5,32 (13;2,7;21,4)	10,94±3,64 (11;5,2;15,3)	7,93±4,32 (8;2,3;12,8)	8,35±7,25 (7;1,1;18,6)	15,55±2,9 (15;13,5;17,6)	9,25±3,46 (9;6,8;12)	13,26±7,4 (11;7,5;30,4)	0,303
Vitamin E (nmol/ml)	152,52±199,42 (27;3,6;545,7)	132,5±138,12 (69;8;420)	265,73±190,84 (334;6,6;514)	373,33±91,34 (365;275,9;487)	133,42±146,57 (67;8,7;344)	366,45±67,1 (366;319;414)	110,45±6,43 (110;106;115)	80,38±51,84 (72;17,8;157)	0,130
Folik asit (nmol/L)	18,31±19,98 (8;2,6;61,7)	19,02±17,45 (10,1;2,5;49)	29,48±20,2 (34,95;1,6;54,7)	45,63±17,6 (47,15;26,5;62)	22,12±20,08 (13,8;3,7;50,2)	43,2±2,55 (43,2;41,4;45)	16±8,77 (16;9,8;22,2)	11,31±6,41 (11,45;4,3;21,1)	0,155
SEDİM (mm/h)	16,56±12,24 (16;2;44)	27,42±28,22 (17;6;107)	22,2±19,85 (17;4;59)	14,75±16,28 (10,5;2;36)	19,33±12,47 (20;1;32)	13±1,41 (13;12;14)	2±0 (2;2;2)	12,25±12,74 (9,5;2;40)	0,335
CRP (mg / L)	42,02±55,48 (17,7;0,43;170)	37,16±48,39 (14,4;0,17;149)	23,17±52,35 (4,3;0,1;170)	31,18±59,22 (2;0,72;120)	53,85±65,63 (22,05;2,1;146)	62,5±60,1 (62,5;20;105)	80,35±23,55 (80,35;63,7;97)	24,8±39,99 (11,85;2;122)	0,303
FİBRİNOJEN (mg/ dL)	398,25±151,63 (356,5;215;828)	441,58±157,66 (416;234;746)	382,2±100,66 (371,5;264;542)	405,25±127,88 (413,5;241;553)	351,5±88,83 (339,5;244;515)	393,5±54,45 (393,5;355;432)	222±39,6 (222;194;250)	396,38±70,72 (412,5;286;470)	0,415

Tablo 4. 5. Atak grubuna ait ölçümler arasındaki korelasyon değerleri

ATAK		Yaş	HSP90 α	Vitamin A	Vitamin B12	Vitamin D	Vitamin E	Folik asit	Sedim	CRP	Fibrinojen
Yaş	<i>Rho</i>		0,108	0,380[*]	0,361	-0,076	0,108	0,225	-0,018	0,108	0,013
	<i>p</i>		0,571	0,038	0,050	0,692	0,571	0,231	0,923	0,568	0,946
HSP90 α	<i>Rho</i>	0,108		0,761^{***}	0,859^{***}	-0,044	0,999^{***}	0,933^{***}	0,211	-,0160	0,192
	<i>p</i>	0,571		<0,001	<0,001	0,819	<0,001	<0,001	0,264	0,935	0,310
Vitamin A	<i>Rho</i>	0,380[*]	0,761^{***}		0,906^{***}	-,158	0,761^{***}	0,899^{***}	0,174	0,044	0,216
	<i>p</i>	0,038	<0,001		<0,001	0,404	<0,001	<0,001	0,357	0,819	0,253
Vitamin B12	<i>Rho</i>	0,361	0,859^{***}	,906^{***}		-,104	0,859^{***}	0,935^{***}	0,094	0,081	0,166
	<i>p</i>	0,050	<0,001	<0,001		0,585	<0,001	<0,001	0,622	0,670	0,381
Vitamin D	<i>Rho</i>	-0,076	-0,044	-0,158	-0,104		-0,044	-0,143	-0,173	0,233	0,304
	<i>p</i>	0,692	0,819	0,404	0,585		0,819	0,451	0,361	0,214	0,102
Vitamin E	<i>Rho</i>	0,108	0,999^{***}	0,761^{***}	0,859^{***}	-,044		0,933^{***}	0,211	-,016	0,192
	<i>p</i>	0,571	<0,001	<0,001	<0,001	0,819		<0,001	0,264	0,935	0,310
Folik asit	<i>Rho</i>	0,225	0,933^{***}	,899^{***}	0,935^{***}	-,143	0,933^{***}		0,228	-,025	0,153
	<i>p</i>	0,231	<0,001	<0,001	<0,001	0,451	<0,001		0,226	0,897	0,419
Sedim	<i>Rho</i>	-0,018	0,211	0,174	0,094	-0,173	0,211	0,228		0,319	0,560^{***}
	<i>p</i>	0,923	0,264	0,357	0,622	0,361	0,264	0,226		0,086	0,001
CRP	<i>Rho</i>	0,108	-0,016	0,044	0,081	0,233	-0,016	-0,025	0,319		0,585^{***}
	<i>p</i>	0,568	0,935	0,819	0,670	0,214	0,935	0,897	0,086		0,001
Fibrinojen	<i>Rho</i>	0,013	0,192	0,216	0,166	0,304	0,192	0,153	0,560^{***}	0,585^{***}	
	<i>p</i>	0,946	0,310	0,253	0,381	0,102	0,310	0,419	0,001	0,001	

Tablo 4. 6. Remisyon grubuna ait ölçümler arasındaki korelasyon değerleri

REMİSYON		Yaş	HSP90 α	Vitamin A	Vitamin B12	Vitamin D	Vitamin E	Folik asit	Sedim	CRP	Fibrinojen
Yaş	<i>Rho</i>		0,278	0,331	0,276	-0,040	0,278	0,336	0,124	-0,079	-0,291
	<i>p</i>		0,137	0,074	0,140	0,833	0,137	0,069	0,513	0,677	0,118
HSP90 α	<i>Rho</i>	0,278		0,914^{***}	0,884^{***}	-0,201	0,999^{***}	0,946^{***}	-0,028	-,136	-,188
	<i>p</i>	0,137		<0,001	<0,001	0,286	<0,001	<0,001	0,884	0,475	0,320
Vitamin A	<i>Rho</i>	0,331	0,914^{***}		0,930^{***}	-,231	0,914^{***}	0,945^{***}	0,058	-0,178	-,183
	<i>p</i>	0,074	<0,001		<0,001	0,220	<0,001	<0,001	0,760	0,348	0,332
Vitamin B12	<i>Rho</i>	0,276	0,884^{***}	0,930^{***}		-0,0750	0,884^{***}	0,883^{***}	0,106	-,101	-0,049
	<i>p</i>	0,140	<0,001	<0,001		0,695	<0,001	<0,001	0,579	0,594	0,795
Vitamin D	<i>Rho</i>	-0,040	-0,201	-0,231	-0,075		-0,201	-0,330	-0,048	0,194	0,170
	<i>p</i>	0,833	0,286	0,22	0,695		0,286	0,075	0,801	0,305	0,370
Vitamin E	<i>Rho</i>	0,278	0,999^{***}	0,914^{***}	0,884^{***}	-,201		0,946^{***}	-0,028	-,136	-,188
	<i>p</i>	0,137	<0,001	<0,001	<0,001	0,286		<0,001	0,884	0,475	0,320
Folik asit	<i>Rho</i>	0,336	0,946^{***}	0,945^{***}	0,883^{***}	-,330	0,946^{***}		0,053	-,163	-,159
	<i>p</i>	0,069	<0,001	<0,001	<0,001	0,075	<0,001		0,780	0,389	0,403
Sedim	<i>Rho</i>	0,124	-0,028	0,058	0,106	-0,048	-0,028	0,053		0,279	0,220
	<i>p</i>	0,513	0,884	0,760	0,579	0,801	0,884	0,780		0,135	0,242
CRP	<i>Rho</i>	-0,079	-0,136	-0,178	-0,101	0,194	-0,136	-0,163	0,279		0,251
	<i>p</i>	0,677	0,475	0,348	0,594	0,305	0,475	0,389	0,135		0,181
Fibrinojen	<i>Rho</i>	-0,291	-0,188	-0,183	-0,049	0,170	-0,188	-0,159	0,220	0,251	
	<i>p</i>	0,118	0,320	0,332	0,795	0,370	0,320	0,403	0,242	0,181	

5. TARTIŞMA

AAA plevra, perikard, sinovia gibi serozal yüzeyleri tutan, tekrarlayan ateşin yanında karın ağrısı, eklem ağrısı,göğüs ağrısı ve spesifik olmayan döküntülerle karakterize, tekrarlayan ataklarla giden otozomal resesif geçişli ve etnik kökenli bir hastalıktır (Cobankara ve Balkarlı 2011).

Ataklar aniden başlar, belirli bir süre devam eder (6-96 saat) ve kendiliğinden düzelir. Ataklar esnasında yüksek ateşe karın ağrısı eşlik edebilir. Atak dönemleri arasında ise hastalar asemptomatiktir (Onen 2006).

Türk, Ermeni ve Yahudilerde taşıyıcı sıklığı 1/3-1/5 saptanmış olup, akraba evliliğinin yüksek oranda olduğu ülkemizde yapılan çalışmalarda hastalığın görülme sıklığı 1/1075 olarak bildirilmiştir (Cobankara ve Balkarlı 2011).

AAA tanısı için spesifik bir laboratuvar testi olmadığı için tanı, ateşle birlikte tekrarlayan karın ağrısı, eklem ağrısı veya göğüs ağrısı gibi şikâyetleri olan hastalarda klinik bulguların yanına, aile öyküsü, etnik yapı gibi klinik verileri ekleyerek konur. AAA tanısı alıp kolşisin tedavisi başlanan hastada klinik semptomlarda düzelme olması durumunda tanı doğru kabul edilir (Cobankara ve Kiraz 2000). Genetik yapının ortaya konulmasından sonra tanı gen analizi ile desteklenmeye de başlanmıştır.

Ben-Chetrit E ve Levy'in (Ben-Chetrit E ve Levy 1998) yapmış oldukları çalışmada erkeklerde daha sık görülse de, her iki cinste yakın oranlarda saptanan çalışmaları da vardır (E/K:1,2/1). Ülkemizde 2010 yılında yapılan bir çalışmada E/K:1,8/1 oranında bulunmuştur (Ureten ve ark 2010). Çalışmaya alınan AAA hastalarının 18'i (% 62) erkek, 11'i (%38) kızdı (E/K:1,6/1). Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin ise 14'ü (% 48) erkek, 15'i (% 52) kızdı. Cinsiyetler gruplar içerisinde birbirlerine yakın oranda dağılmaktaydı ve bu nedenle gruplara arasında cinsiyete göre farklılık oluşmadı (p=0,320).Çalışmamızdaki sonuçlar genel literatür bilgisi ile uyumlu bulunmuştur.

Hastalıkta ilk atağın çocukluk veya genç erişkinlik çağlarında görüldüğü ,bunların %75'inin yaşamın ilk 10 yılında tespit edildiği saptanmıştır. İkinci dekatın sonuna kadar %90 hastada ataklar başlamış olur (Cobankara ve Kiraz 2000). AAA hastalarının yaş ortalaması 10,8 ± 4,8 olarak bulundu. Kontrol grubunda yaş ortalaması ise 8,8 ± 4,5 yıl

olarak tespit edildi. Gruplara arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,074$). Literatürde son zamanlarda yaşamın ilk 3 ayında tanı alabilen AAA vakaları bildirilmiştir (Jarjour 2010).

Ailesel Akdeniz ateşinde en sık görülen semptomlar ırklara göre farklılık göstermekle beraber peritonit, yüksek ateş, artrit, plörit, myalji, erizipel benzeri eritem olup Türk AAA grubu tarafından yapılan çalışmada peritonit %93,7 oranında, ateş %92,5 oranında ve sonrasında sırası ile artrit, plörit, myalji, erizipel benzeri eritem saptanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı 18 yaştan küçük olan hastalarda artrit, artralji, myalji, erizipel benzeri eritem semptomlarından oluşan ataklar daha siktir (Tunca ve ark 2005).

Bizim çalışmamızda AAA tanılı hastaların atak döneminde hastanemize başvuru şikayetlerine bakıldığında karın ağrısı olan 17 (% 58,6) AAA hastasına rastlandı. Bu hastaların 12'sinde (% 41,4) sadece karın ağrısı, 5'inde (%17,2) karın ağrısı ve yüksek ateş birlikteliği bulundu. Yalnızca yüksek ateş olan 5 (%17,2) hasta, sırt ağrısı olan 2 (%6,9) hasta izledi. Diğer şikayetler yalnızca tek hastada gözlemlendi. Tek bir şikayeti olan hastalarda göğüs ağrısı ve artrit vardı. Diğerlerinde ise sırt ağrısı ve ateş, sırt ağrısı ve göğüs ağrısı ile karın ve göğüs ağrısı beraber görüldü (Şekil.4.2).

Tek bir şikayeti olan hastalarda göğüs ağrısı ve artrit vardı. Diğerlerinde ise sırt ağrısı ve ateş, sırt ağrısı ve göğüs ağrısı ile karın ve göğüs ağrısı beraber görüldü. Bizim çalışmamızda da literatürde olduğu gibi en sık semptom karın ağrısı olarak görüldü. 2 en sık semptom olan ve Türk AAA çalışma grubunun yapmış olduğu çalışmada %92,5 olarak görülen ateş de bizim çalışmamızda yüksek oranda görüldü. Ateş tek başına ya da başka bir semptom ile birlikte tespit edildi. İki semptom birlikteliği de çalışmamızda dikkati çekti.

Türklerde AAA çalışma grubu tarafından miyalji sıklığı % 39,6, Erizipel benzeri eritemi %20,9 oranında tespit edilmiştir (Tunca ve ark 2005). Bizim çalışmamızda myalji %10 olarak görüldü. Erizipel benzeri eritem semptomları ile gelen vaka görülmedi.

Türkler, Yahudiler ve Ermeniler'de en sık saptanan mutasyon tipi M694V mutasyonudur. Hastalığın taşıyıcılığı ırklar arasında farklılık göstermekte olup Avrupalılarda ve Türklerde en sık saptanan E148Q, Ermenilerde daha sık görülen M680I, Araplarda daha sık gözlenen M694I tespit edilmiştir (Bozbaş ve Şendur 2015).

Yalcinkaya ve arkadaşlarının (Yalcinkaya ve ark 2000) yılında yayınladığı çalışmada M694V mutasyonunu %43.5, M680I %13, V726A %11.1 oranına olduğunu belirtmişlerdir. Türk AAA çalışma grubu tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada M694V mutasyonunu %51.4, M680I 'yı %14.4, V726A 'yı % 8.6 olarak bulmuşlardır (Tunca ve ark 2005). Stoffman ve arkadaşlarının (Stoffman ve ark 2000) yapmış olduğu taramada Yahudilerde AAA mutasyon pozitifliğinin M694V % 29, V726A % 16 ve E148Q % 53 oranında , AAA hastalarında M694V % 84.4, V726A % 9 ve E148Q % 6.6 oranında olduğu ortaya konulmuştur.

Çalışmaya alınan hastalarda FMF ile ilgili gen ekspresyonları incelendiğinde en yüksek M694V tespit edilmiş olup, 13 (%44,8) hastada tespit edildi. Bunun 7'i (%24,1) M694V homozigot, 6 (%20,7) hasta da heterozigot mutasyonu mevcuttu. Beş (%17,2) hastada mutasyon yoktu. V726A heterozigot geni iki (%6,9) hastada görülürken M680I homozigot 3 (%10,3) hastada, heterozigot ise bir hastada ortaya çıktı. Dört (%13,8) hastada ise iki farklı mutasyon vardı. Bizim çalışmamızda da literatürdeki ile paralel olarak M694 mutasyonu yüksek oranda görülmüştür. Halen mutasyon tespit edilemeyen hastalar da bulunmakta olup bu oran çalışmamızda %16,7 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda vitamin ölçümleri mutasyonlara göre farklı değildi. A vitamini, Vitamin B12, E ve folik asit ortalamaları M680I ve E148Q heterozigot mutasyonuna sahip çocuklarda oldukça yüksek, iki farklı mutasyon olan hastalarda ise düşük bulundu. D vitamini düzeyi ise M680I heterozigot mutasyonu olan çocuklarda yüksek iken V726A heterozigot ve M680I homozigot mutasyonlarına sahip hastalarda düşüktü. Genel olarak çalışmamızda FMF hastalarında mutasyonlarla vitamin düzeyleri arasında ilişki görülmedi. Literatürde mutasyonlarla vitamin düzeyleri arasındaki değişimi gösteren çalışmaya rastlamadı.

Çalışmamızda akut faz reaktanları ile mutasyon ilişkisine bakıldığında sedimentasyon değerlerinin M694V heterozigot mutasyonunda en yüksek, E148Q mutasyonunda ise en düşük değere sahip olduğu tespit edildi. CRP değerlerinin ise tam aksine E148Q mutasyonuna sahip hastalarda en yüksek, mutasyonu olmayan çocuklarda ise en düşük ortalamaya sahip olduğu görüldü. Fibrinojen ortalamasını mutasyonlara göre

değişmediği görüldü. Literatürde akut fazlarla mutasyonlar arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlanmadı.

Stres proteinleri olarak da bilinen ısı şok proteinleri (HSP), bütün canlılarda bulunan bir grup proteindir. Ani sıcaklık değişimleri, anoksi, reaktif oksijen metabolitleri, glukoz düzeyi değişiklikleri, ağır metaller, ateş, yangı, iskemi, hipertrofi, hücre hasar ve malignensi gibi hastalık durumlarında HSP'lerin üretimi artar. Isı şok proteinler molekül ağırlıkları, yapıları ve fonksiyonlarına göre sınıflandırılırlar. Molekül ağırlıklarına göre HSP-100, HSP-90, HSP-70, HSP-60 ve HSP (15-30 kDa) olarak 5 gruba ayrılır (Banerji 2009). HSP-90 hücredeki bütün proteinlerin % 1- 2'sini tutan önemli bir şaperon moleküldür. ER' da en fazla bulunan ısı şok proteindir. İnsanlarda, sitozol içerisinde HSP-90 α ve HSP-90 β olmak üzere iki izoformu vardır. Hsp90 α , seviyeleri ısı stresi ve diğer çevresel koşullar karşısında artan yüksek koruma altında olan bir sitozolik proteindir. Hücre yapısını korur, olgunlaşmayı destekler, steroidlerin hücre reseptörleriyle olan üretken etkileşimlerini düzenlemede rol alır, proteinlerin bozulmasını engeller ve prolin izomeraz ailesinin yardımıyla proteinleri uygun yapılarına tekrar katlar. Hsp90 α 'nın, çevresel, fiziksel ve kimyasal stres karşısındaki indüksiyonu, bu nedenle hücre bütünlüğün korunması ve organizmanın hayatta kalması için gereklidir (Islam ve ark 2014). Bütün bunlar ışığında hastalarımızdan HSP 90 α çalışılması planlanmıştır. HSP90 α 'nın ortalamasının 87,41 ng/ml olduğu görüldü. HSP90 α 'nın ortalamasının 87,41 \pm 90,00 olduğu görüldü. HSP90 α 'ın değeri kontrol grubunda 94 ng/ml olup en yüksek ortalamaya sahipken atak grubunda 89,8 ng/ml ile daha düşük; remisyon grubunda ise 78,4 ng/ml ile en düşük ortalamaya sahipti. Ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,830). Literatürde AAA ile HSP90 alfa ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmadı. Baykal ve arkadaşlarının (Baykal ve ark 2000) yapmış oldukları bir çalışmada bazı otoimmün hastalıklarda yüksek düzeyde HSP otoantikörlerinin saptandığı görülmüştür.

AAA hastalığı için spesifik bir tanı yöntemi bulunmadığı için tanısı klinik ile konur. Tanı klinik bulgular, aile öyküsü, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisin tedavisine yanıtı göre konur. FMF şüphesi olan vakalarda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilir. AAA atakları sırasında: sedimantasyon, serum CRP, serum Amiloid A (SAA), fibrinojen, α 2 ve β globülin

düzeyleri artışı ve lökositoz gibi spesifik olmayan bir akut faz yanıtı ortaya çıkar. Bazı hastalardaki akut faz yanıtı subklinik olarak devam edebilir.

Tunca ve arkadaşlarının (Tunca ve ark 1999) yaptıkları bir çalışmada hastalarda CRP ve SAA düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. 2008 yılında Çolak ve arkadaşları (Çolak ve ark 2008) yaptıkları çalışmada CRP ve IL8 düzeyleri atakta remisyon dönemine göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmış olup sedim, fibrinojen, IL6, TNF α düzeylerinde anlamlı fark tespit edememişlerdir. 2002 yılında Korkmaz ve arkadaşları (Korkmaz ve ark 2002) tarafından, AAA'lı hastalarda atak dönemde bakılan ESH, CRP, fibrinojen ve beyaz küre sayısı, çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek, remisyon döneminde ise anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise sedimantasyon ($p=0,001$), CRP ($p<0,001$) ve fibrinojen ($p=0,004$) ölçümleri atak ve remisyon grupları arasında anlamlı farka sahipti. Her üç ölçüm de atak grubunda remisyon grubuna göre oldukça yüksek değerler sahipti. Sedimantasyon ortalaması atakta 22,5 mm/h iken remisyon grubunda yaklaşık 15,3 mm/h değerine kadar düştüğü görüldü. CRP atak döneminde 66 mg/L civarında iken remisyon hastalarında yaklaşık 10 mg/L olduğu görüldü. Fibrinojen değerleri atakta 442 mg/dL, remisyon döneminde 345 mg/dL bulundu. Bizim çalışmamızda da literatüre paralel atak ve remisyon dönemleri arasında akut faz reaktanlarında anlamlı fark bulunmaktadır.

A vitamini insanda görme, büyüme ve gelişme, epitel hücre bütünlüğü, immün sistem ve üreme sisteminin normal fonksiyonu için gereklidir (Stephensen 2001). A vitamini düzeyi C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları ve beyaz küre sayısı ile beraber değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Çünkü, enfeksiyon ve enflamasyon kandaki nütrient düzeyini vücut depolarında değişiklik olmadan etkiler. Paracha ve arkadaşlarının (Paracha ve ark 2000) çalışmalarında CRP ve beyaz küre yüksekliğinin A vitamini düşüklüğüne neden olabileceğini belirtmişlerdir. Stephensen ve arkadaşlarının (Stephensen ve ark 1994) yapmış olduğu çalışmada ise ateşli sistemik enfeksiyonun A vitaminin kullanım ve üriner atılımını arttırdığı belirtilmiştir. Sommer (Sommer 1996) 1996 yılında yapmış olduğu çalışmada A vitamin eksikliğinde humoral ve hücrel

immünitede bozulma, solunum yolu epitelinde keratinizasyon, mukus sekresyonunda azalma sonucunda enfeksiyonlara karşı direncin azaldığını göstermiştir.

Çalışmamızda A vitamini düzeyi kontrol grubunda ortalama 1182 ng/ml ile en yüksek, AAA hastalarında atak döneminde 784 ng/ml ve remisyon döneminde 798 ng/ml saptandı. Atak ve remisyon dönemi ortalamalar birbirine yakındı. Ancak gruplar arasında fark yoktu ($p=0,228$). Elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda vitamin B12 gruplar arasında anlamlı düzeyde bulundu ($p=0,028$). Hastaların atak ve remisyon dönemleri arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p=0,047$). Kontrol grubunda 1077 düzeyinde saptanmış olup hastaların remisyon dönemi ile kontrol grubu arasında da anlamlı fark tespit edildi ($p=0,034$) Bazı çalışmada özellikle kolşisin kullanan hastalarda Vitamin B12 eksikliği görüldüğü ortaya konulmuştur. Faloon ve arkadaşları kolşisinin ileal mukoza fonksiyonunu bozarak geri dönüşümlü vitamin B12 emilimini engellediği 1968 yılında öne sürülmüştür. 1979 yılında ileal mukoza hasarı sonrası kolşisinin vitamin B12'nin emilimini engellediğini domuzlarında Stopa ve arkadaşları (Stopa ve ark 1979) ortaya koymuştur. Yılmaz ve arkadaşlarının (Yılmaz ve ark 2001) 2001 yılında yapmış oldukları çalışmada uzun süreli kolşisin kullanan AAA hastalarında B12 vitamininin düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Gemici ve arkadaşlarının (Gemici ve ark 2013) 95 AAA hastası ile 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada anlamlı bir fark tespit edilememiş. Bu konuda çocuklarda yapılmış geniş hasta serili bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde AAA hastalarının atak ve remisyon dönemlerinde vitamin B12 düzeyini kıyaslayan çalışmaya rastlanmamıştır.

Erten ve arkadaşlarının (Erten ve ark 2012) yapmış oldukları çalışmada AAA hastalarında D vitamini düzeyini normal popülasyona göre düşük bulmuşlardır. Kısacık ve arkadaşları (Kısacık ve ark 2013) da 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada AAA hastalarında D vitamini normal popülasyona göre düşük bulmuşlardır. Autier ve Gandini (Autier ve Gandini 2007) D vitamini eksik olduğu hastalarda sitokinlerin etkisi ile Tip I Diabetes Mellitus, Romatoid Artrit gibi otoimmün kaynağı olan kronik hastalıkların oluşumunu kolaylaştırabildiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise D vitamini düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklıydı ($p=0,032$). Tüm hastaların ortaması $12,56 \pm 13,33$ olarak bulundu. İkili karşılaştırmalar sonucu AAA hastalarının atak dönemlerinde 13 ng/ml

ve remisyon dönemlerinde ise 9 ng/ml ortalamalar saptandı. Hastaların atak ve remisyon dönemleri arasında anlamlı düzeyde fark görüldü ($p=0,018$) Sağlıklı bireylerde D vitamini düzeyi 120 ng/ml'nin üzerine çıkmasına rağmen hasta gruplarında maksimum değer 30 idi. Elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızda Vitamin E ve folik asit değerleri açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Ancak atak dönemi değerleri remisyon dönemi değerlerinden daha yüksekti. Literatürde AAA hastalarının atak ve remisyon dönemlerinde vitamin E ve folik asit düzeyini kıyaslayan çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda tüm parametreler arasındaki ilişkiler incelendiğinde atak grubunda yaş ile A vitamini arasında anlamlı fakat zayıf düzeyde korelasyon tespit edildi(%38). HSP90 α ile vitamin A ile %75 ($p<0,001$), B12 vitamini ile %86 ($p<0,001$), E vitaminiyle %99 ($p<0,001$) ve folik asit ile %93 ($p<0,001$) oranında pozitif yönlü ve anlamlı korelasyonlar tespit edildi (~%95, $p<0,001$). Vitamin A, B12, E vitaminleri ve folik asit ölçümlerinin her birinin kendi arasında pozitif yönlü ve önemli düzeyde korelasyonlar saptandı. Ayrıca fibrinojen ile sedimantasyon ve CRP arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde (%57, $p=0,001$) korelasyonlar hesaplandı.

Remisyon grubunda HSP90 α değerleri ile Vitamin A(%91), B12 (%88), E (%99) ve folik asit (%94) değerleri arasında çok yüksek düzeyde anlamlı korelasyon vardı. D vitamini her iki grupta da diğer ölçümler ile korele değildi.Yapılan birçok çalışmada akut faz reaktanlarının birbiri ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda atak ve remisyon dönemlerinde kendi içlerinde bazı parametrelerde korelasyonlar tespit edildi.

HSP90 α , Vitamin A, E vitamini, B12 ve folik asitin atak ve remisyon dönemlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede fark görülmesi de kontrol grubunda yüksek saptanmış olması atak ve remisyon döneminde bu molekülerin tüketime mi uğradığı sorusunu akla getirmektedir. Çalışmış olduğumuz tüm parametrelerin atak döneminde remisyon dönemine göre yüksek olduğu da saptandı. Bunun sonucunda inflamasyon döneminde bu molekülerin pozitif yönde attığı görülmektedir. Ayrıca atak ve remisyon döneminde yakın düzeyde çıkan bu moleküler nedeniyle, özellikle remisyon döneminde akut faz reaktanları negatif olmasına rağmen hücresel düzeyde çok düşük de olsa sessiz bir

inflamasyonun devam ettiği şüphesi oluşmaktadır. Klinik tablosu net ve yeterli tedavi alan vakalar dışındaki AAA tanılı hastaların tanı, tedavi ve takiplerinde yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Celkan ve arkadaşlarının (Celkan ve ark 2005) yapmış oldukları çalışmada IL6'nın remisyonda da yüksek bulunmuş ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda da çoğu klinik parametrede atak ve remisyon arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Çalışmamızda sadece D vitamini ve B12 düzeyi atak ve remisyon düzeyinde anlamlı düzeyde farklıydı. Hastaları atak dönemlerinde yakalamanın zorluğu, bazı hastaların remisyon döneminde kan vermek istememesi sonucu hasta sayısının sınırlanması ve sınırlı parametre nedeniyle, konuyla ilgili daha geniş serilerde çalışmalar yapılmasının uygun olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak AAA hastalığı halen klinik olarak tanısı konan bir hastalıktır. Etnik köken, aile AAA hikayesi, MEFV gen mutasyonunun varlığı ve diğer laboratuvar bulguları tanıda destekleyici kriter olarak yer almaktadırlar. Özellikle ülkemiz gibi taşıyıcı sıklığının ve hastalık prevalansın yüksek olduğu toplumlarda AAA'nın daha çok akılda tutulması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan AAA hastalarının 18'i (% 62) erkek, 11'i (%38) kızdı (E/K:1,6/1) (Şekil.4.1). Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin ise 14'ü (% 48) erkek, 15'i (% 52) kızdı. Cinsiyetler gruplar içerisinde birbirlerine yakın oranda dağılmaktaydı ve bu nedenle gruplara arasında cinsiyete göre farklılık oluşmadı (p=0,320).

2. Çalışmaya alınan AAA tanılı hastaların atak döneminde hastanemize başvuru şikayetlerine bakıldığında en yüksek oran karın ağrısı olan 17 (% 58,6) AAA hastasında rastlandı. Bunu 12 (% 41,4) hastada sadece karın ağrısı, 5 (%17,2) hastada karın ağrısı ve yüksek ateş birlikteliği, yalnızca yüksek ateş olan 5 (%17,2) hasta, sırt ağrısı olan 2 (%6,9) hasta izledi.

3. Çalışmaya alınan hastalarda FMF ile ilgili gen ekspresyonları incelendiğinde en yüksek M694V tespit edilmiş olup, 13 (%44,8) hastada tespit edildi. Bunun 7'i (%24,1) M694V homozigot, 6 (%20,7) hastada heterozigot mutasyonu mevcuttu. Beş (%17,2) hastada mutasyon yoktu. V726A heterozigot geni iki (%6,9) hastada, M680I homozigot 3 (%10,3) hastada, M680I heterozigot ise bir hastada, dört (%13,8) hastada ise iki farklı mutasyon vardı (2 hastada M680I VE M694V bileşik heterozigot,1 hastada E148Q VE M680I bileşik heterozigot, 1 hastada M680I VE 726A bileşik heterozigot mutasyonu)

4. AAA hastalarının yaş ortalaması $10,8 \pm 4,8$ olarak bulundu. Kontrol grubunda yaş ortalaması ise $8,8 \pm 4,5$ yıl olarak tespit edildi. Gruplara arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,074).

5. HSP90 α 'nın ortalamasının $87,41 \pm 90,00$ olduğu görüldü. HSP90 α 'ın değeri kontrol grubunda 94 ng/ml olup en yüksek ortalamaya sahipken atak grubunda 89,8 ng/ml ile daha düşük; remisyona grubunda ise 78,4 ng/ml ile en düşük ortalamaya sahipti. Ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,830).

6. A vitamini düzeyi kontrol grubunda ortalama 1182 ng/ml olarak en yüksek, AAA hastalarının atak döneminde 784 ng/ml ve remisyona döneminde 798 ng/ml ile kontrol

grubuna göre düşük bulundu. Atak ve remisyon dönemi ortalamalar birbirine yakındı ($p=0,228$). Değerler 46 ile 3007 ng/ml arasında çok geniş bir aralıkta yer almıştı.

7. Çalışmada vitamin B12 gruplar arasında anlamlı düzeyde farklıydı ($p=0,028$). Atak döneminde 855 pmol/L, remisyon döneminde ise 667,5 pmol/L ortalaması vardı. Hastaların atak ve remisyon dönemleri arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p=0,047$). Kontrol grubunda 1077 pmol/L düzeyinde saptanmış olup hastaların remisyon dönemi ile kontrol grubu arasında da anlamlı fark tespit edildi ($p=0,034$)

8. Çalışmada D vitamini düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklıydı ($p=0,032$). Tüm hastaların ortaması $12,56 \pm 13,33$ ng/ml olarak bulundu. İkili karşılaştırmalar sonucu AAA hastalarının atak dönemlerinde 13,0 ng/ml ve remisyonunda 9,5 ng/ml ortalama saptandı. Hastaların atak ve remisyon dönemleri arasında anlamlı düzeyde fark görüldü ($p=0,18$). Sağlıklı bireylerde D vitamini düzeyi 120 ng/ml'nin üzerine çıkmasına rağmen hasta gruplarında maksimum değer 30 idi.

9. Vitamin E ve folik asit değerleri de gruplar arasında farklı değildi. E vitamini atakta 187 nmol/ml, remisyonunda 164 nmol/ml, kontrol grubunda ise 215 nmol/ml ortalama sahipti ($p=0,827$). Folik asit ise atakta 23 nmol/L, remisyonunda 21 nmol/L, kontrol grubunda ise 30 nmol/L bulundu ($p=0,665$).

10. Sedimantasyon, CRP ve fibrinojen ölçümleri atak ve remisyon grupları arasında anlamlı farka sahipti. Her üç ölçüm de atak grubunda oldukça yüksek değerler sahipti. Sedimantasyon ortalaması atak grubunda 22,5 mm/h iken remisyon grubunda yaklaşık 15,3 mm/h değerine kadar düştüğü görüldü ($p=0,001$). CRP değeri atakta 66 mg/L, remisyon hastalarında yaklaşık 10 mg/L olduğu görüldü ($p<0,001$). Fibrinojen değerleri atakta 442 mg/dL, remisyon döneminde 345 mg/dL bulundu ($p=0,004$).

11. Hastalarımızın M680I ve E148Q heterozigot mutasyonuna sahip olanlarda A vitamini 1819 ng/ml, Vitamin B12 1825 pmol/L, E vitamini 366mmol/L, folik asit 43 nmol /L degerleri ile en yüksek seviyede bulundu. D vitamini düzeyi ise M680I heterozigot mutasyonu olan çocuklarda 15ng/ml ile en yüksek iken V726A heterozigot ve M680I homozigot mutasyonlarına sahip hastalarda 8 ng/ ml ile en düşüktü. Genel olarak gen mutasyonlarının FMF hastalarının vitamin düzeyleri üzerine etkili olmadığı görüldü.

12. HSP90 α ile vitamin A ile %75 ($p<0,001$), B12 vitamini ile %86 ($p<0,001$), E vitaminiyle %99 ($p<0,001$) ve folik asit ile %93 ($p<0,001$) oranında pozitif yönlü ve anlamlı korelasyonlar tespit edildi ($\sim\%95$, $p<0,001$). Vitamin A, Vitamin B12, E vitamini ve folik asit ölçümlerinin her birinin kendi arasında pozitif yönlü ve önemli düzeyde korelasyonlar vardı. CRP ile fibrinojen arasında %58 oranında pozitif yönlü ve orta düzeyde ($p=0,001$) korelasyonlar hesaplandı.

13. Remisyon grubunda HSP90 α değerleri ile Vitamin A arasında %91($p<0,001$), B12 vitaminiyle %88($p<0,001$), Vitamin E ile %99($p<0,001$) ve folik asitle %94 ($p<0,001$) değerleri arasında çok yüksek düzeyde anlamlı korelasyon vardı($\sim\%96$, $p<0,001$). D vitamini ise her iki grupta da diğer ölçümler ile korele değildi.

14. AAA tanılı hastaların atak dönemlerinde ateş ve diğer şikayetler olarak iki gruba ayırıp HSP90 α , Vitamin A, Vitamin E, Vitamin D, B 12, Folik asit değerlerinin değişimine bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ateş şikayeti ile gelen hastalarda HSP 90 α ateş şikayeti ile gelende 78 ng/ml ortalamaya sahip iken diğer şikayetlerde 88 ng/ml ortalama ($p=0,553$), Vitamin A, ateş şikayet ile gelende 669 ng/ml , diğer şikayetlerle gelende 954 ng/ml ($p= 0,352$), Vitamin B12 ateşli hastalarda 643 pmol/L, diğerlerinde 895 pmol/L ($p=0,476$), Vitamin E ateşli hastada 170 nmol/ml, diğerlerinde 191 nmol/ml ($p=0,863$), Folik asit ise ateşli hastada 21 nmol/L diğerlerinde 24 nmol/L ($p=0,709$) olarak bulundu. Vitamin D ise ateşi olan hastalarda 14 ng/ml ,diğer şikayetlerle başvuran hastalarda ise 12 ng/ml bulunmuş olup diğerlerinin aksine ateşi olan hastalarda yüksek bulunmuştur ($p=0,065$)

7. KAYNAKLAR

- Abraham Gedalia. FMF. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme, Schor NF, Berhman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 2775-2777.
- Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, editors. Disorders of bone and mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 157-174
- Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in familial mediterranean fever. Am J Med Sci. 2013;346(2):137-41.
- Aşkar T, Ergün N, Turunç V. Isı şok proteinler ve fizyolojik özellikler. Kafkas Üniversitesi Dergisi. Eser yayıncılık. Kars: 2007;13(1):109-114
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of internal medicine. 2007;167(16):1730-1737.
- Balcı B, Tınaztepe K, Yılmaz E, Güçer S, Özen S, Topaloğlu R, Beşbaş N, Özgüç M, Bakkaloğlu A. MEFV gene mutations in familial mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: aretrospective clinicopathological and molecular study. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(11):1921-3.
- Banerji U. Heat shock protein 90 as a drug target: some like it hot. Clin Cancer Res. 2009; 15(1):9-14.
- Baykal Y, Gök F, Kocabalkan F. Heat shock proteins and their role in diseases. T Klin J Med Sci. 2000;20:187-195.
- Baytan B, Özdemir Ö, Erdemir G, Güneş M. A. Çocukluk çağında vitamin b12 eksikliği klinik bulgular ve tedavi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Bursa: 2007;61-64.
- Beere HM. 'The stress of dying': the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis. J Cell Sci. 2004;117:2641-2651.
- Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? Hum Mutat. 2000;15(4):385-391.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. Lancet. 1998;35:659-664.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(1):26-34.

- Blomhoff HK. Vitamin A regulates proliferation and apoptosis of human T-and B-cells. *Biochem Soc Trans.* 2004;32:982-984
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *The Endocrine Society.* 2008;29(6):726-776.
- Boyajyan AS, Mkrtychyan GM, Hovhannisyan LP, Hovsepyan TJ. Increased levels of circulating Annexin 5 in familial mediterranean fever. *Journal of Inflammation.* 2010;7:55-56.
- Bozbaş G, Şendur Ö. Ailevi akdeniz ateşi etiyopatogenezi ve genetiği. *Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics.* 2015;8(2)10-16.
- Celkan T, Celik M, Kasapçopur O, Ozkan A, Apak H, Ocak S, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Pediatric Hematology and Oncology.* 2005;22:657-665.
- Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood.* 2000;95:3223-3231.
- Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *British Journal of Haematology.* 2009; 146(5):467-478.
- Cobankara V, Kiraz S. Ailesel akdeniz ateşi. *Hacettepe Tıp Dergisi. Hacettepe Üniversitesi yayınları.* Ankara: 2000;31:310-319.
- Cobankara V, Balkarlı S. Ailesel akdeniz ateşi. *Pamukkale Tıp Dergisi. Pamukkale Üniversitesi yayınları.* Denizli: 2011;4(2):86-98.
- Coşkun T. B12 vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi. Hacettepe Üniversitesi yayınları.* Ankara: 2003;25:419-433.
- Coşkun T. Folik asit. *Katkı Dergisi. Hacettepe Üniversitesi yayınları.* Ankara: 2003:489-498.
- Daniel LK. Intermittent and periodic arthritic syndromes. In Koopman JK, Moreland LW, editors. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.p. 1279-1306.
- Dilşen N. Ailevi akdeniz ateşi. In: Büyükoztürk K, editors. *İç hastalıkları.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2007;2767-2773
- 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.

- Erdogan Ö, Öner A. Ailevi akdeniz ateşi. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi. Ankara: 2002;11:160-170.
- Erken E, Gunesacar R, Ozbek S, Konca K. Serum soluble interleukin 2 receptor levels in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:852-855.
- Erten S, Erten F, Altunoglu A. Successful treatment with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF)-alpha of proteinuria in a patient with familial mediterranean fever (FMF) resistant to colchicine: anti-TNF drugs and FMF. *Rheumatol Int*. 2012;32:1095–1097.
- Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, Socio G, et al. Familial mediterranean fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):227-233.
- Gemici AI, Sevindik ÖG, Akar S, Tunca M. Vitamin B12 levels in familial mediterranean fever patients treated with colchicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:57-59.
- Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):635-41.
- Hoffman H, Patel D. Genomic-based therapy: targeting interleukin-for autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2004;50:345-349.
- Hoffman HM. Therapy of autoinflammatory syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1129-38.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81
- Islam A, Rehana B, Zhang M, Liu ZJ, Tang S, Hartung J, Bao ED. Expression of heat shock protein 90 alpha (Hsp90 α) in primary neonatal rat myocardial cells exposed to various periods of heat stress in vitro. *Genet Mol Res*. 2014;13(2):2806-16.
- Jarjour RA. Familial mediterranean fever in syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep*. 2010;37(1):1-5.
- Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. 2014;65:225-44.
- 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;119:474-483.
- Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel akdeniz ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Türk Pediatri Ars*. 2006;41:9-17.
- Kayaalp O. Vitaminler. *Tıbbi Farmakoloji Cilt 2*, 9. Baskı. Hacettepe Taş Kitabevi. Ankara: 2000. s. 1541-1575.

- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji: Antianemik ilaçlar II: Megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar. 8.basım. Ankara: Hacettepe; 1998;1580-1588.
- Korkmaz C, Ozdoğan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:79-81.
- Koşan C. Ailevi Akdeniz ateşine tanısız yaklaşım. *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi.* Ezurum: 2003;35:1-6.
- Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: an evidence-based review. *Journal of the American Board of Family Medicine.* 2009;22(6):698-706.
- La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, et al. Familial mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet.* 2003;11(1):50-56.
- Lehner T, Wang Y, Whittall T, McGowan E, Kelly CG, Singh M. Functional domains of HSP70 stimulate generation of cytokines and chemokines, maturation of dendritic cells and adjuvanticity. *Biochem Soc Trans.* 2004;32: 629–632.
- Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics.* 2012;130:421-428.
- Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:670–684.
- McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, Doherty DR. Canadian Critical Care Trials Group: The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics.* 2012;130:429-436.
- Milani V, Noessner E, Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Scharner A, et al. Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia.* 2002; 18: 563–575.
- Millson SH, Truman AW, Rácz A, Hu B, Panaretou B, Nuttall J, et al. Expressed as the sole Hsp90 of yeast, the alpha and beta isoforms of human Hsp90 differ with regard to their capacities for activation of certain client proteins, whereas only Hsp90beta generates sensitivity to the Hsp90 inhibitor radicicol. *FEBS Journal.* 2007;274(17):4453-63.
- Mor A, Pillinger MH, Kishimoto Abeles M, Livneh A. Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:38-40.
- Neckers L, Ivy SP. Heat shock protein 90. *Curr Opin Oncol.* 2003;15:419-424.
- Norma BL. Megaloblastic anemias. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme, Schor NF, Berhman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. pp. 5919-5921.

- Nylandsted J, Brand K, Jäättelä M. Heat shock protein 70 is required for the survival of cancer cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;926:122-5
- Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006;26:489–496.
- Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:246-248.
- Ozsoylu S. Kolekalsiferol vitamin (D) mi? Prohormon mu? Nemonklatür değişmeli mi? *J Pediatr Sci.* 2012;8(2):1-3
- Örün E, Yalçınkaya F. Familial mediterranean fever and amiloidosis in turkish medicine. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology.* 2003;12:1-7.
- Özkan S. Çocukluk çağı ailevi akdeniz ateşi hastalarında klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik özelliklerin belirlenmesi, bu özellikler ve tedaviye yanıtın genetik mutasyonlarla ilişkisinin araştırılması (Uzmanlık tezi). Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi; 2015.
- Öztürk E, Kahveci N, Özlük K, Yılmazlar T. Heat shock proteins. *Turkish Journal of Surgery.* 2009; 25(4): 131-136
- Paracha PI, Jamil A, Northrop-Clewes CA, Thurnham DI. Interpretation of vitamin A status in apparently healthy Pakistani children by using markers of subclinical infection. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:1164–1169.
- Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2006;37:223-229.
- Pirkkala L, Nykanen P, Sistonen L. Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond. *Faseb J.* 2001; 15: 1118–1131.
- Pirkkala L, Sistonen L. Heat shock proteins (HSPs): Structure, function and genetics. *Encyclopedia of life sciences.* 2006;1-7
- Pratt WB, Galigniana MD, Harrell JM, DeFranco DB. Role of hsp90 and the hsp90-binding immunophilins in signalling protein movement. *Cell Signal.* 2004;16: 857–872.
- Pratt WB, Toft DO. Regulation of signalling protein function and trafficking by the HSP90/HSP70-based chaperone machinery. *Exp Biol Med.* 2003;228:111-133.
- Pryor WA, Stahl W, Rock CL. Beta carotene: from biochemistry to clinical trials. *Nutr Rev.* 2000;58(2 pt1):39-53

- Rabinovich E. Rheumatic diseases of childhood. In: Behrman R, Kliegman R, Stanton B, Geme III J, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. pp. 2647-2655.
- Repasky E, Issels R. Physiological consequences of hyperthermia: heat, heat shock proteins and the immune response. *Int J Hyperthermia*. 2002;18: 486-489.
- Reynolds E. Vitamin B 12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006;5:949-60.
- Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, Gumucio DL. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 2001;276:3320-3329.
- Russell KS, Haynes MP, Glaser T. Estrogen stimulates Hsp 90 binding to eNOS in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2000;275(7):5026-30.
- Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Thermally induced injury and heat-shock protein expression in cells and tissues. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1066:222-242.
- Sanchez FA, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011;12:3117-3132.
- Schlesinger MJ. Heat shock proteins. *J Biol Chem*. 1990;265:12111-12114.
- Sommer A. Vitamin A, infectious disease, and childhood mortality: a 2 cent solution? *J Infect Dis*. 1993;167:1003-7.
- Stehlik C, Lee SH, Dorfleutner A, Stassinopoulos A, Sagara J, Reed JC. Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain is a regulator of procaspase-1 activation. *J Immunol*. 2003; 171: 6154-6163.
- Stephensen CB, Alvarez JO, Kohatsu J, Hardmeier R, Kennedy JI Jr, Gammon RB Jr. Vitamin A is excreted in the urine during acute infection. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(3):388-92.
- Stephensen CB. Vitamin A, infection, and immune function. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:167-92.
- Stoffman N, Magal N, Shohat T, Lotan R, Koman S, Oron A, et al. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet*. 2000;307-1
- Stopa EG, O'Brien R, Katz M. Effect of colchicine on guinea pig intrinsic factor vitamin B12 receptor. *Gastroenterology*. 1979;76(2):309-14

- Tamir N, Langevitz P, Zemer D, Pras E, Shinar Y, Padeh S, et al. Late-onset familial mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet.* 1999;87(1):30-5.
- Tang D, Khaleque AM, Jones LE, Theriault RJ, Li C, Wong WH, et al. Expression of heat shock proteins and HSP messenger ribonucleic acid in human prostate carcinoma in vitro and in tumors in vivo. *Cell Stress Chaperones.* 2005; 10:46–59.
- Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Besbas N, Bakkaloglu A. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial mediterranean fever. *Ann Rheum Diseases.* 2005;64(5):750-752.
- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nation wide multicenter study. *Medicine.* 2005;84:1–11.
- Tunca M, Cherit B. Familial mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:49-52.
- Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial mediterranean fever. *Lancet.* 1999;353:1415.
- Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, Güneş F, Akyürek Ö, Özbek M, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial mediterranean fever patients: results of a single center in central anatolia. *Rheumatol Int.* 2010;30:911–915.
- Uzel N. Vitaminler. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatric kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;* 2010. p. 2027-2042.
- Üstebay S, Üstebay ÜD, Yılmaz Y. Ailevi akdeniz ateşi. *Journal of Academic research in medicine.* 2015;5:89-93.
- Van Poppel M, N Brown W J. It's my hormones, doctor – does physical activity help with menopausal symptoms. *Menopause.* 2008;15:78-85.
- Wang W, Basia Shoseyov VO, Altman A. Role of plant heat shock proteins and molecular chaperones in the abiotic stress response. *TRENDS in Plant Science.* 2004;9(5):244-252.
- Wegele H, Müller L, Buchner J. Hsp70 and Hsp90 – a relay team for protein folding. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2004;151:1–44.
- Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Akar N, Tumer N. Familial mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med.* 2000;93(10):681-684.

- Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Phenotype-genotype correlation in large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatol*. 2000; 39:67-72.
- Yeşilada E, Savacı S, Yüksel Ş, Gülbay G, Otlı G, Kaygusuzoğlu E. Ailesel Akdeniz ateşii düşünölen olgularda MEFV gen mutasyonu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. Malatya: 2005; 12: 235-8.
- Yılmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial mediterranean fever and evidence of a high a carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:553-555.

