

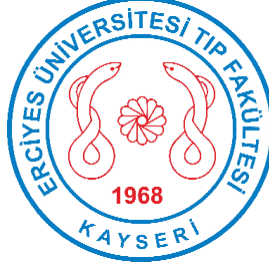
**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI ALAN HASTALARDA
HLA-B POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI VE
KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Rahime Merve AKTAMIŞ

KAYSERİ – 2020



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI ALAN HASTALARDA
HLA-B POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI VE
KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Rahime Merve AKTAMIŞ

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet KIRNAP**

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2019-9273 No'lu Proje ile Destelenmiştir.**

KAYSERİ – 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, tez çalışmasının her aşamasında bana destek veren, ilgili, anlayışlı ve en önemlisi babacan tavırları ile minnettar olduğum çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet KIRNAP'a,

Uzmanlık eğitimimiz boyunca karşılaştığımız zorlukları dinleyip çözmeye çalışan, anlayışlı ve güler yüzlü hocam sayın Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ'a,

Hoşgörüsü ve iyi niyetiyle yanımda olan hekimlik ve hayat tecrübelerinden yararlandığım hocam sayın Prof Dr. Hüseyin DEMİR'e,

Laboratuvar çalışmalarındaki katkıları yanında, tezimin başlangıcından itibaren yardımını esirgemeyen, bilgi birikiminden yararlandığım hocam sayın Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU'na,

Bu tez çalışmasında tecrübeleriyle beni yönlendiren ve her konuda bana yardımcı olan, çalışkanlığı ve iş ahlakıyla örnek aldığım Öğr. Gör. Dr. İsa CÜCE'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşire, fizyoterapist, sekreter ve diğer klinik çalışanlarına,

Benden yardımlarını esirgemeyip zaman ayıran doku tiplendirme laboratuvarı çalışanlarından Öznur Korkmaz ve Dilek Kuruşçu'ya,

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olan, emek ve sevgilerini benden esirgemeyen, koşulsuz destekleriyle bana güç katan başta anne ve babam olmak üzere kıymetli aileme

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Rahime Merve Aktamış

Ocak 2020 – Kayseri

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Genetik	5
2.1.4. Patogenezi.....	7
2.1.5. Klinik Bulgular	10
2.1.6. Tanı	16
2.1.7. Genetik Tanı	18
2.1.8. Hastalık Şiddet Skorlaması.....	19
2.1.9. Ayırıcı Tanı	20
2.1.10. Laboratuvar Bulguları	21
2.1.11. Tedavi	22
2.1.12. EULAR AAA Tedavi Önerileri.....	25
2.2. İNSAN LÖKOSİT ANTİJENLERİ	27
2.2.1. Sınıflandırma	27
2.2.1.1. MHC Sınıf I Molekülleri	28

2.2.1.2. MHC Sınıf II Molekülleri	29
2.2.1.3. MHC Sınıf III Molekülleri.....	29
2.2.2. HLA Sisteminin Adlandırılması.....	30
2.2.3. HLA Genlerin Kalıtımı.....	31
2.2.4. HLA'nın Hastalıklarla İlişkisi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	34
3.2. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	35
3.3. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI	36
3.4. LABORATUVAR DEĞERLENDİRME.....	36
3.5. HLA-B ALLELLERİNİN BELİRLENMESİ.....	37
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	58
7. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

AA	: Amiloid A
AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ANA	: Anti-nükleer antikor
ANTI-CCP	: Anti-cyclic citrullinated peptid
ASC	: Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD
AS	: Ankilozan spondilit
CAPS	: Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendromlar
CARD	: Caspase recruitment domain
CC	: Coiled coil
CK	: Kreatinin kinaz
CRP	: C-reaktif protein
DAMP	: Tehlike kaynaklı moleküler patern
DMARD	: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EMG	: Elektromiyografi
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HLA	: Human Leukocyte Antigen/İnsan Lökosit Antijenleri
HSP	: Henoch-Schönlein purpura
HSP-70	: Isı şok proteini-70
Ig A	: İmmunglobulin A
IL	: İnterlökin
LMP	: Low Molecular Weight Protein
MEFV	: MEitterreanean FeVer
MHC	: Major histocompatibility complex
MICA	: Major histocompatibility class I chain-related gene A

NSAİİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PAMP	: Patojen kaynaklı moleküler paternler
PAN	: Poliarteritis nodoza
PAPA	: Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenosum, Akne İlişkili Sendrom
PFAPA	: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit
PRR	: Patern tanıma reseptörü
PYD	: Pyrin domaini
SAA	: Serum amiloid A
SHARE	: Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe
TAP	: Transporter Associated with Antigen Processing
Tcd A	: Clostridium difficile toksin A
Tcd B	: Clostridium difficile toksin B
TNF-α	: Tümör nekrosis faktör alfa
TNF-β	: Tümör nekrosis faktör beta
TRAPS	: TNF-Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Tel Hashomer Tanı Kriterleri(57)	16
Tablo 2.	Modifiye Tel Hashomer Tanı Kriterleri(58)	17
Tablo 3.	AAA genetik tanı önerileri.....	18
Tablo 4.	Pras ve ark. tarafından geliştirilen AAA hastalık şiddet skoru(60)	19
Tablo 5.	Mor ve ark. tarafından geliştirilen AAA hastalık şiddet skoru(61)	20
Tablo 6.	Periyodik Ateş Sendromları	21
Tablo 7.	EULAR 2015 AAA TedaviÖnerileri(81)	26
Tablo 8.	Gruplara göre yaş karşılaştırması.....	39
Tablo 9.	Gruplara göre cinsiyet karşılaştırması	40
Tablo 10.	AAA'lı hastalarda MEFV mutasyon dağılımı.....	40
Tablo 11.	AAA'lı hastaların MEFV mutasyon şekline göre incelemesi	41
Tablo 12.	AAA'lı hastalarda semptom başlangıç yaşı ve hastalık süresi	41
Tablo 13.	AAA'lı hastalarda kolşisin dozu, ek ilaç kullanımı, aile öyküsü, ataksıklığı dağılımları	42
Tablo 14.	MEFV mutasyonu şekline göre hasta grubunda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 15.	M694V mutasyonu pozitifliğine göre hasta grubunda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 16.	AAA'lı hastalar ve sağlıklı kontrollerin HLA-B allellerinin karşılaştırılması	45
Tablo 17.	AAA'lı hastalarda kolşisin yanıtının HLA-B allerine göre karşılaştırması .	46
Tablo 18.	AAA'lı hastalarda amilodoza göre HLA-B allelelerinin incelenmesi.....	47
Tablo 19.	AAA'lı hastalarda sakroiliite göre HLA-B allelelerinin incelenmesi	48
Tablo 20.	AAA'lı hastalarda hastalık şiddetinin HLA-B allellerine göre incelenmesi	49
Tablo 21.	AAA'lı hastalarda artrite göre HLA-B allelelerinin incelenmesi.....	50
Tablo 22.	Cinsiyete göre amilodidoz ve sakroiliitin karşılaştırılması.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Pyrin proteinin yapısı (A) ve pyrin aktivasyon mekanizması (B)(31)	9
Şekil 2. MHC (HLA)Gen Bölgesi(86)	27
Şekil 3. Sınıf I MHC Proteini (A) ve Sınıf II MHC Proteini (B)(91).....	29
Şekil 4. HLA Alellerini Tanımlarken Kullanılan Terminoloji	30



AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI ALAN HASTALARDA HLA-B POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI VE KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, peritonit, plörit ve artrit atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık gelişiminden inflamasyon ve immün yanıtın önemli bir düzenleyicisi olan pyrin proteininin üretiminden sorumlu *MEFV* genindeki mutasyonlar sorumludur. Ancak son yıllarda, hastalardaki mevcut *MEFV* mutasyonunun hastalığın şiddetini ve klinik prezentasyonunu tahmin etmede sınırlı fayda sağladığının gösterilmesi, hastalığın patogenezi etkileyen ek genetik ve/veya çevresel faktörlerin olduğunu düşündürmektedir. Major Histocompatibility Complex (MHC) bölgesinden eksprese edilen insan lökosit antijenleri [Human Leukocyte Antigen (HLA)] sınıf I ve özellikle alt grubu HLA-B'nin FMF ile benzer fenotipik özellikler gösteren bazı otoimmün romatizmal hastalıklar ile ilişkili olduğu ve etnik kökene göre değişkenlik gösterebildiği iyi bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, AAA hastalarında HLA-B polimorfizmini ve hastalığın genetik (*MEFV*) ve klinik bulguları ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Metot ve Yöntem: Çalışmaya Tel Hashomer tanı kriterlerini karşılayan 117 AAA'lı Türk hasta ve 118 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve *MEFV* genotiplerini de içeren hastalıkları ile ilişkili klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Hastalık şiddeti Pras ve ark. tarafından geliştirilen skorlama sistemi ile değerlendirildi. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun venöz kan örneğinden PCR tabanlı sekans spesifik oligonükleotid prob (PCR-SSO) yöntemine dayanan Luminex teknolojisi kullanılarak HLA-B genotipleme yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu arasında HLA-B allelleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. HLA-B*37, B*52 ve B*80 allelleri kolşisin direnci olan hastalarda, olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.007$ ve $p<0.001$). HLA-B*07, B*41 ve B*58 allelleri amiloidozu olan hastalarda, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.042$, $p=0.039$ ve $p=0.039$). HLA-B*27 ve B*49 allelleri sakroiliiti olan hastalarda, olmayan hastalara göre anlamlı daha yüksekti (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.013$). Ek olarak, orta ve

yüksek hastalık şiddeti olan hastalarda HLA-B*13 alleli, düşük hastalık şiddeti olan hastalara göre anlamlı yüksekti ($p= 0.015$).

Sonuç: Çalışmamız, AAA hastalarında HLA-B allellerinin kontrol grubundan farklı olmadığını göstermiştir. Ancak HLA-B*37, B*52 ve B*80 allellerinin kolşisine yanıtızsızlık ile; HLA-B*07, B*41 ve B*58 allellerinin amiloidoz ile; HLA-B*27 ve B*49 allellerinin sakroiliit ile; HLA-B*13 allelinin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız, AAA'lı Türk hastalarda HLA-B allelerin kapsamlı bir şekilde araştırıldığı ilk çalışmadır. Daha önce yapılan az sayıdaki çalışma ile bizim sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde, AAA'da HLA-B allellerinin etnik kökene göre farklılık gösterebilecek şekilde hastalığın fenotipini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, major doku-uyumluluk kompleksi (MHC), insan lökosit antijeni (HLA), MEFV

INVESTIGATION OF HLA-B POLYMORPHISM AND ITS RELATIONSHIP WITH CLINICAL FINDINGS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

ABSTRACT

Background and Aim: Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive autoinflammatory disease characterized by recurrent fever, peritonitis, pleuritis, and arthritis attacks. The disease is caused by mutations in the MEFV gene coding for pyrin, which is an important regulator of inflammation and immune response. However, in recent years, the demonstration that the current MEFV mutation in patients provides limited benefit in predicting the severity and clinical presentation of the disease suggests that there are additional genetic and / or environmental factors affecting the pathogenesis of the disease. It is well known that Human Leukocyte Antigens (HLA) class I, and particularly its subgroup HLA-B, which are expressed from the Major Histocompatibility Complex (MHC) region, are associated with some autoimmune rheumatic diseases with similar phenotypic properties to FMF and that it may vary depending on ethnicity. Therefore, we aimed to investigate the HLA-B polymorphism in FMF patients and its relationship with genetic (MEFV) and clinical findings.

Materials and Methods: In total, 117 Turkish FMF patients meeting the Tel Hashomer criteria and 118 healthy controls were included in study. Demographic and disease-related clinical data and laboratory findings, as well as MEFV gene mutations were recorded. Disease severity was evaluated with a scoring system suggested by Pras et al. HLA-B genotyping was performed using Luminex technology based on PCR-based sequence specific oligonucleotide probe (PCR-SSO) method from the venous blood sample of the patient and healthy control group.

Results: In the analysis of HLA-B alleles, there was no significant difference between the patient and the healthy control groups. HLA-B*37, B*52 and B*80 were significantly higher in patients with colchicine resistance than in patients without colchicine resistance ($p < 0.001$, $p = 0.007$ and $p < 0.001$, respectively). HLA-B*07, B*41, and B*58 alleles in patients with amyloidosis were significantly higher than in patients without amyloidosis ($p = 0.042$, $p = 0.039$ and $p = 0.039$, respectively). HLA-B*27 and

B*49 alleles were significantly higher in patients with sacroiliitis than in patients without sacroiliitis ($p = 0.001$ and $p = 0.013$, respectively). In addition, the HLA-B*13 allele was significantly higher in patients with moderate to severe disease course than in patients with mild disease course ($p = 0.015$).

Conclusion: Our study showed that HLA-B alleles were not different from the control group in FMF patients. However, it was concluded that HLA-B*37, B*52 and B*80 alleles may be related to colchicine resistance; HLA-B*07, B*41 and B*58 alleles may be related to amyloidosis; HLA-B*27 and B*49 alleles may be related to sacroiliitis; HLA-B*13 allele may be related to severity of the disease. To our knowledge, this is the first comprehensive study to investigate HLA-B alleles in Turkish patients with FMF. Our data, together with those previously obtained in very few studies, suggest that HLA-B alleles in FMF may affect the phenotype of the disease, which may differ according to ethnicity.

Keywords: familial Mediterranean fever, major tissue-compatibility complex (MHC), human leukocyte antigens (HLA), MEFV

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, peritonit, plörit ve artrit atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli otoinflamatuar bir hastalıktır. Aynı zamanda monogenik “periyodik ateş sendromları”nın en yaygın görülen tipidir (1). Hastalık ile ilişkili olduğu gösterilen MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda bulunur. MEFV geni 10 ekzondan oluşur ve 781 aminoasitten oluşan "pyrin" veya "marenostrin" adı verilen proteini kodlar (2, 3). Pyrin, patojen veya konakçı kaynaklı tehlike sinyallerini tespit eden ve bu şekilde doğal immün sistem cevabını düzenleyen bir proteindir. Pyrindeki mutasyonlar interlökin (IL) -1 β ve IL - 18 gibi sitokinlerin proteolitik olgunlaşmasını indükleyerek aşırı salgılanmasına yol açar ve bu durum aşırı inflamatuar cevaba neden olur (3). Günümüzde şu ana kadar INFEVERS veritabanına göre, toplam 366 MEFV sekans varyantı bildirilmiştir. (<http://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=1>)

Ailevi Akdeniz ateşi otozomal resesif bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte, hastaların yaklaşık %25'inde MEFV geninde sadece bir mutasyon tanımlanmıştır. Bununla birlikte, AAA için tanı kriterlerini karşılayan bazı hastalarda ise MEFV mutasyonu saptanamamıştır (2, 4). AAA'nın genotip-fenotip korelasyonu üzerindeki bu belirsizlik hastalığın klasik olmayan otozomal resesif kalıtımla kalıtıldığını veya patogenezi etkileyen ek genetik ve çevresel faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir (4, 5).

Major Doku Uygunluk Kompleksi [Major Histocompatibility Complex, (MHC)], bütün omurgalılarda bulunan, bağışıklıkla ilgili birtakım fonksiyonları olan bir gen grubudur. İnsanda MHC, ilk kez lökosit membranında saptandığı için, insan lökosit antijenleri (Human Leukocyte Antigens-HLA) olarak adlandırılır. 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alır. Bağışıklık sisteminde lenfositlere antijen sunumunda ve doku uygunluğunda rol oynamaktadır (6, 7).

Belli bir HLA doku grubuna sahip insanların bazı hastalıklara daha yatkın olduğu saptanmıştır. Uzun süre önce HLA ile ilişkisi kanıtlanan hastalıkların başında spondiloartropatiler gelmektedir. Bu hastalıklarda HLA sınıf I ailesinden HLA-B27 pozitifliğinin bir duyarlılık faktörü olduğu bilinmektedir. HLA-B27, özellikle spondiloartropati grubundaki hastalıklardan ankilozan spondilit (AS) ile en güçlü ilişkiye sahiptir ve hastalarda etnik kökenine bağlı olarak % 88 ila 96 arasında değişen oranlarda pozitif saptanmaktadır. Asya kökenli AS hastaları HLA-B27'yi daha az taşırlar. Afrikalı Amerikalılarda HLA-B27, AS hastalarının% 50'sinde mevcuttur. Diğer spondiloartropatilerden reaktif artritte hastaların %30-80'inde, inflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili spondiloartrit hastaların %50-60'ında, akut anterior üveitte hastaların yaklaşık %50'sinde, psöriatik artritte ise hastalarının %25-30'unda HLA-B27 pozitifliği mevcuttur. Bu oran genel popülasyonda ise %6-8 arasında değişmektedir (7, 8).

Benzer şekilde Behçet hastalığında da HLA-B51'in özellikle Türk ve Asya kökenli hastalarda normal popülasyona göre yüksek olduğu bulunmuştur. Bu ilişki Kafkas ırkında ise zayıftır. Yüksek riskli popülasyonlarda HLA-B51 prevalansı, sağlıklı kişilerde % 10-15 oranında bulunurken hastalarda %50 ile %72 arasında değişen oranlarda pozitif saptanmıştır. HLA-B51'in CD8 pozitif T hücrelerinin, $\gamma\delta$ T hücrelerinin, NK hücrelerinin ve nötrofillerin aktivasyonunda rol oynadığı saptanmıştır (7).

Son yıllarda Behçet hastalığı, AS ve diğer spondiloartropatiler, akut anterior üveit ve psöriazis, ortak immünopatogenetik mekanizmaları paylaşmaları sebebiyle "MHC-I-opatiler" şeklinde adlandırılmaktadır (9, 10). Bununla birlikte AAA'nın, MHC-I-opatiler şeklinde tanımlanan bu hastalıklarla yakından ilişkili olduğu, AAA hastalarında bu hastalıkların gelişme riskinin sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 3,2 kat daha yüksek

olduğu ve normal popölasyona göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (9).AAA ile MHC-I-opatiler arasındaki bu ilişki MEFV mutasyonlarının başlattığı doğal immün yanıtın kazanılmış immün yanıtı tetiklediğı ve MHC-I ilişkili hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olduğı şeklinde açıklanmıştır (9-11).

İmmün yanıtta antijen özgülüğünün belirlenmesinde olası rolleri ve AAA ile benzer klinik özellikleri paylaşan inflamatuvar hastalıklarla güçlü bağlantıları nedeniyle HLA genlerinin, AAA'da immün yanıtı modüle edebileceğı ve hastalığın fenotipini etkileyebileceğini gösteren az sayıda araştırma mevcuttur (11-13). Bu nedenle bu çalışmada, AAA hastası Türk popölasyonunda, hastaların MEFV genotiplerine göre alt gruplar oluşturarak, HLA sınıf I moleküllerinden HLA-B'nin hastalık patogenezi ve klinik bulgular ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, peritonit, plörit ve artrit atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan ateş ve aşırı sistemik inflamasyonla seyreden periyodik ateş sendromlarının bir çeşididir. Çoğunlukla Türkler, Araplar, Ermeniler ve Yahudiler gibi Doğu Akdeniz kökenli kişilerde görülür. Bu hastalığa inflamasyon ve immün yanıtın önemli bir düzenleyicisi olan Pyrin proteininin üretiminden sorumlu MEFV (Mediterranean Fever) gen mutasyonunun sebep olduğu düşünülmektedir. Dünya genelinde 100.000'den fazla kişiyi etkilediği bilinen en yaygın periyodik ateş sendromudur (1, 14-16).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi öncelikle Akdeniz kökenli Yahudiler, Türkler, Ermeniler, Araplar, Kuzey Afrikalılar arasında görülmektedir. Taşıyıcılık oranı Türklerde 1/5, Araplarda 1/16, Ermenilerde 1/7, Askenazi kökenli olmayan Yahudilerde 1/5, Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/6–1/7, Irak Yahudilerinde 1/13, Askenazi Yahudilerinde 1/135 olarak bulunmuştur. Türkiye'de AAA prevalansı yaklaşık 1/400 ile 1/1000 arasında değiştiğinden muhtemelen dünyadaki en yüksek AAA hastasına sahip ülkedir. Yaklaşık

82 milyon nüfusuyla, Türkiye'de 100.000'den fazla AAA hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ermenistan muhtemelen AAA'nın en yaygın olduğu bir sonraki ülkedir. AAA prevalansı yaklaşık 1: 500'dür. 3 milyon nüfusuyla toplam hasta sayısının yaklaşık 6.000 olduğu tahmin edilmektedir. İsrail'de AAA prevalansı 1: 1.000'in biraz üzerindedir (etnik gruba bağlı olarak, Askenazi ve Sefardik Yahudiler ile Araplar'ın karışık bir nüfusu vardır). Nüfus yaklaşık 7 milyon olduğundan, yaklaşık 10.000 hasta olduğu tahmin edilmektedir (17-19).

Ancak AAA bu etnik gruplarla sınırlı değildir. Bunun yanında Orta Doğu'daki Ürdün, Suriye ve Lübnan gibi diğer ülkelerde çok sayıda AAA hastası vardır, ancak kesin sayıları bilinmemektedir. Yunanistan, Fransa, İtalya, Almanya, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya ve hatta Japonya'da da hastalık bildirilmiş olmasına rağmen, dünyanın geri kalanında oldukça nadir görülen bir hastalıktır(18, 20). Öte yandan, AAA'nın bulunmadığı veya raporlanmadığı ülkeler de vardır. Bunlar arasında Sahra altı Afrika ülkeleri, Yemen ve İskandinavya ülkelerinin yanı sıra Hindistan ve Tayland gibi Güney Asya ve Uzak Doğu ülkeleri de yer almaktadır (18).

2.1.3.Genetik

Ailevi Akdeniz Ateşi otozomal resesif bir hastalık olarak kabul edilir. Hastalığa sebep olduğu düşünülen MEFV geni 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda tanımlanmıştır. MEFV geni 10 ekzondan oluşur ve 781 aminoasitten oluşan "pyrin" veya "marenostin" adı verilen proteini kodlar (2).

Genetik ilişki ilk tanımlandığı zaman sadece birkaç mutasyon tanımlanmıştır. Günümüzde ise INFEVERS veritabanına göre, toplam 366 MEFV sekans varyantı bildirilmiştir. Bununla birlikte, tüm varyantlar bir hastalık fenotipi ile ilişkili değildir ve bazıları "belirsiz öneme sahip varyantlar" olarak adlandırılmaktadır. Yeni mutasyonların açıklamasıyla birlikte, sadece yaygın mutasyonları taramanın yeterliliği konusunda endişeler doğmuştur. Ancak yapılan çalışmalarda AAA hastalarında bütün MEFV genini sekanslamak yerine en yaygın mutasyonların taranmasının, AAA'yı klinik semptomlar varlığında teşhis etmek için yeterli görüldüğü gösterilmiştir (2).

2012 yılında, klinik ve moleküler uzman olan bir grup, hastalığa sebep olabilecek 14 MEFV varyantının taranması için fikir birliğine vardı. Bunlar arasında dokuz açıkça patojenik varyant (M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D ve T267I) ve belirsiz öneme sahip beş varyant (E148Q, K695R, P369S, F479L ve I591T) bulunmaktaydı (21).

Ailevi Akdeniz Ateşinde en yaygın görülen mutasyonlar 10. ekzon üzerinde bulunan M694V, M680I, V726A, M694I ve 2. ekzon üzerinde bulunan E148Q'dur. Bu beş mutasyon Ermeniler, Araplar, Yahudiler ve Türklerdeki tipik AAA hastalarının yaklaşık yüzde 75'inde bulunur. M694V, Türk, Ermeni, Yahudi ve Arappopülasyonlarında görülen en yaygın mutasyondur ve prevalansı yüzde 20 ila 65 arasında değişmektedir (2). En yaygın ikinci mutasyon Türklerde M680I'dır (22). Ermenilerde (23), Araplarda (24)ve Yahudilerde (25) V726A'dır. M680I, Ermenilerde üçüncü en yaygın mutasyondur (23).M694I daha çok Arap popülasyonunda görülür (24).

Ailevi Akdeniz Ateşi otozomal resesif bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte, hastaların önemli bir bölümünde MEFV geninde sadece bir mutasyon tanımlanmıştır.Yapılançalışmalarda klinik olarak AAA tanısı alan heterozigot hastalarında ikinci bir MEFV mutasyonu bulabilmek için MEFV geninin tamamını yeniden sekanslandı ancak hastaların hiçbirinde ikinci bir mutasyon bulunamadı (2).

Heterozigot hastalarda hastalığın fenotipik özelliklerinin nasıl ortaya çıktığı ile yapılan çalışmalarda pyrin kodlanmasında ciddi defektlere sebep olabilecek kopma veya yanlış kodlama mutasyonlarının etkili olabileceği düşünüldü ancak bu mutasyonların etkisi net olarak gösterilemedi. Tek bir MEFV mutasyonu taşıyıcılarının(heterozigotlar) yüzde 95'inden fazlası asemptomatik olduğundan, hastalığın fenotipik ekspresyonunu etkileyen ek genetik ve çevresel değişkenlerin olduğu varsayılmaktadır (26)

Heterozigotisitenin hastalık prevalansına katkısını belirlemek için yapılan çalışmalarda, heterozigotluğun AAA'da klasik Mendelian geçişten sorumlu olmadığı, ancak MEFV mutasyonunun taşımayanlarla karşılaştırıldığında 6 ila 8 kat daha yüksek bir risk ile AAA geliştirmek için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (26).

Bununla birlikte, AAA için tanı kriterlerini karşılayan kişilerin yaklaşık yüzde 10 ila 25' inde MEFV mutasyonu saptanamamıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan hastalarda tüm MEFV geni boyunca mutasyonlar bulunsa da, en ağır hastalık formlarına sahip mutasyonlar M694V ve M680I gibi ekson 10'da kümelenen mutasyonlardır. Ekson 2'de (örneğin, E148Q) ve 3'te (P369S) bulunan genetik varyantlar ise genellikle AAA'nın daha hafif klinik prezentasyonları ile ilişkilidir (27). Bununla birlikte heterozigot MEFV mutasyonu olan veya hiç mutasyonu olmayan kişiler homozigot mutasyona sahip kişilerle karşılaştırıldığında daha hafif hastalık aktivitesine sahiptir (2).

M694V homozigot hastaların şiddetli bir fenotipi vardır ve diğer MEFV mutasyonlarına sahip bireylere göre artrit, renal amiloidoz, erizipel benzeri cilt lezyonları, yüksek ateş, splenomegali daha sık görülür ve bu hastalar daha sık atak geçirir (27, 28)

E148Q mutasyonunun bir polimorfizm veya hastalığa neden olan bir sekans değişimi olup olmadığı açık değildir. E148Q homozigot hastalar asemptomatiktir veya hafif bir hastalığı olabilir ancak, E148Q mutasyonu ile birlikte farklı bir mutasyona sahip hastalar hemen hemen her zaman semptomatiktir (29).

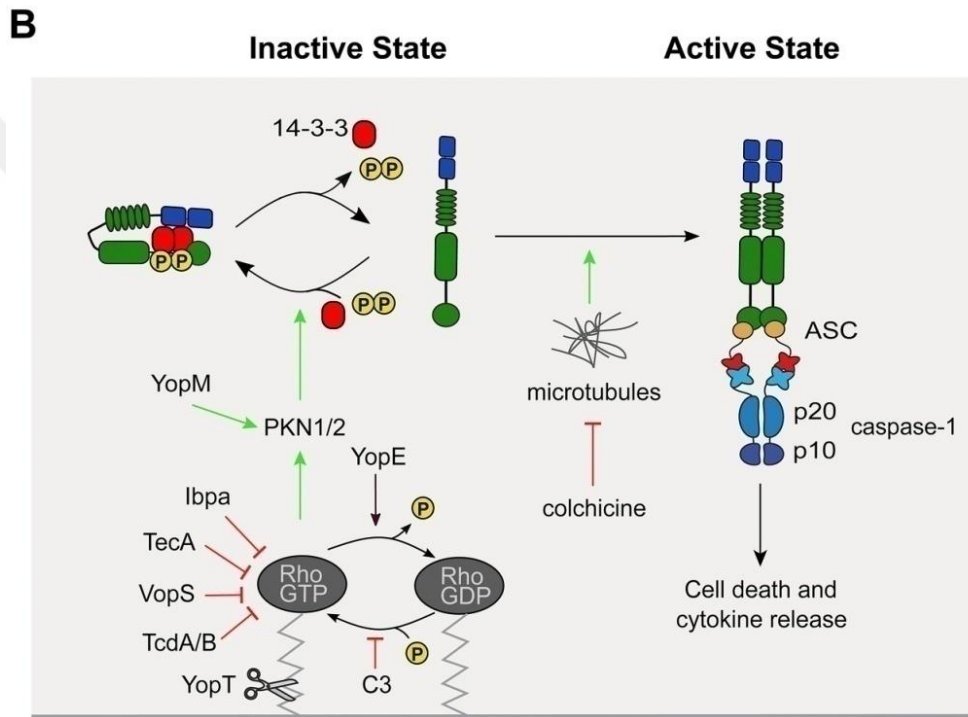
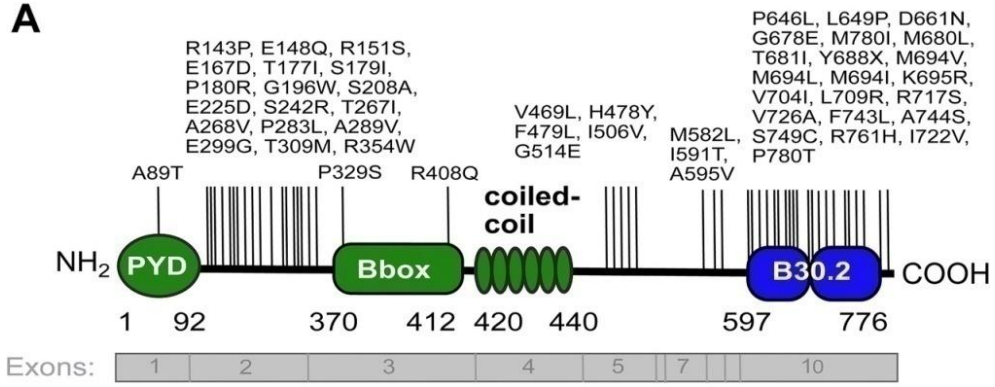
Ailevi Akdeniz Ateşinin inkomplet penetransı ve değişken klinik görünümü, hastalığın klinik şiddetini etkileyebilecek diğer genetik faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Bu doğrultuda çalışmalarda major histocompatibility class I chain-related gene A (MICA)'nın hastalık başlangıç yaşı, atak sıklığı ve amiloidoz gibi klinik özelliklerle bağlantılı olduğu bulunmuştur (12, 30).

2.1.4. Patogenez

Ailevi Akdeniz Ateşinin patogenezinde 781 aminoasitten oluşan pyrin/marenostrin adı verilen proteini kodlayan MEFV gen mutasyonlarının rol oynadığı bilinmektedir. Pyrin, patojen / tehlike kaynaklı moleküler paternler (PAMP'ler / DAMP'ler) olarak adlandırılan patojen veya konakçı kaynaklı tehlike sinyallerinin tespit eden ve bu şekilde doğal immün sistem cevabını düzenleyen sitosolik patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) grubuna ait bir proteindir. Aktivasyon üzerine, pyrin dahil olmak üzere bu

reseptörlerin bir kısmı, inflamazom adı verilen çok proteinli sinyal komplekslerini birleştirir ve proinflamatuvar bir proteaz olan kaspaz 1'i aktive eder. Aktif kaspaz -1, interleokin (IL) -1 β ve IL - 18 gibi sitokinlerin proteolitik olgunlaşmasını ve salgılanmasını teşvik ederek hücre ölümünü başlatır ve iltihaplanmaya neden olur. Pýrin ekspresyonu esas olarak granülositler, eozinofiller, monositler ve dendritik hücreler gibi doğal immün sistemin hücrelerinden olur. Başlıca 4 fonksiyonel birimden oluşur: N terminal uçta pýrin domaini (PYD), 'zinc finger' domaini (bBox), 'coiled coil' domaini (CC) ve C terminal uçta B30.2/SPRY domaini (31, 32).

İnflamazom, inflamatuvar cevabın aktivasyonundan sorumlu olan sitozolik multiprotein kompleksidir ve doğal immün sistemde rol oynar. Aktive olan pýrin proteinleri oligomerize olarak adaptor protein olan ASC (apoptosis associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain CARD) ve pro-kaspaz 1 ile birleşir ve pýrin inflamazomunu oluşturur. Adaptör protein olan ASC amino ucunda pýrin domaini (PYD), karboksi ucunda caspase recruitment domain (CARD) içerir. ASC'nin PYD bölgesi pýrinin PYD bölgesiyle, CARD bölgesi ise pro-kaspaz 1'in CARD bölgesiyle etkileşime girer. Bu etkileşim pro-kaspaz1 üzerinde otoproteolitik bir etkiyle kaspaz-1 oluşumuna, IL-1 β 'nın kontrolsüz oluşumuna ve sonuçta inflamasyona yol açar (Şekil-1) (31, 32). Bu mekanizma AAA hastalarının tedavisinde IL-1 antagonistlerinin kullanımını açıklamaktadır.



Şekil 1.Pyrin proteinin yapısı (A) ve pyrin aktivasyon mekanizması (B) (31)

Yakın zamana kadar, MEFV genindeki hastalığa neden olan mutasyonların, fonksiyon kaybı mutasyonları mı yoksa fonksiyon kazancı mutasyonları mı olduğu tartışıldı. Son çalışmalarla MEFV mutasyonlarının fonksiyon kazancı mutasyonları olduğunu doğruladı ve AAA'nin bir pyrin inflamazomopatisi olduğu gösterildi (3, 33).

Bu mekanizmayla alakalı yapılan çalışmalarda pyrin proteinini iki serin rezidüsü üzerinden fosforile eden PKN1/2 isimli kinazlar gösterilmiştir. Bu fosforilasyon pyrini ayıran, onun matür inflamazom oluşturmasını engelleyen 14-3-3 proteini ile etkileşimine sebep olur. Bu inhibisyonun kalkmasıyla pyrin inflamazomu aktive olur.

PKN1/2'nin aktivasyonu ise Rho GTPaz ile düzenlenmektedir. Rho GTPaz inaktivasyonu PKN1/2 inaktivasyonuna bu inaktivasyonun pyrinin defosforilasyonu ile birlikte 14-3-3 proteininden ayrılmasına ve aktif pyrin iflamazomu oluşumuna sebep olur (Şekil-1) (31).

Clostridium difficile toksin A ve B (TcdA, TcdB) gibi bazı bakteriyel toksinlerin Rho GTPaz inaktivasyonu ile kaspaz-1 aktivasyonunu ve IL-1-üretimini tetikleyebileceği gösterilmiştir. Bunun yanında Clostridium botulinumun C3 toksini, Bordetella pertussisin pertussis toksini, Vibrio parahaemolyticus'un Vops, Burkholderia cenocepacia'nın TecA, Yersinia pestisin Yops ve Histophilus somni'nin IbpA gibi bakteri proteinlerinin de çeşitli mekanizmalarla Rho GTPazinaktivasyonuna ve sonuçta kaspaz 1 aktivasyonuna sebep olduğu bulunmuştur (31-33).

2.1.5. Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz ateşi, genellikle çocuklukta ortaya çıkar. Ortalama başlangıç yaşı 3-9 yaş arasındır. İlk atak, vakaların yüzde 65'inde 10 yaşından önce ve yüzde 90'ında 20 yaşından önce gerçekleşir. Yaşamın ilk bir yılında görülmesi istisna olamamakla birlikte diğer otoinflamatuvar hastalıklardaki kadar yaygın görülmez. Nadiren ilk atağın 50 yaşın bile üstünde görüldüğü vakalar bildirilmiştir (34, 35).

Ailevi Akdeniz Ateşi, tüm periyodik ateş sendromlarının en yaygın olanı olarak tanımlanır, ancak ataklar periyodik değildir ama tekrarlayıcı karakterdedir. Yalnızca kadın hastaların yaklaşık dörtte birinde gözlenen menstrüel siklus ile atakların üst üste gelmesi periyodik bir seyir gösterir. Bazı hastalarda ataklardan önce 1-2 gün süren huzursuzluk, kaygı, sinirlilik, iştah artışı ve tat değişiklikleri gibi çeşitli nöropsikiyatrik ve fiziksel belirtileri içerebilen prodromal dönem görülebilir. Ataklar 1-3 gün arası sürer ve sonra kendiliğinden düzelir. Hastalar ataklar arasında asemptomatiktir. Atak sıklığı, aynı hastada bile oldukça değişkendir. Ataklar arasındaki süreler, bir haftadan birkaç aya veya yıllara kadar değişebilecek ölçüde düzensizdir. Genellikle, AAA hastaları belirli bir tetikleyici olay tanımlayamazlar. Bununla birlikte, şiddetli egzersiz, duygusal stres, eş zamanlı enfeksiyonlar, soğuğa maruz kalma, cerrahi ve menstrüasyon bazı hastalarda ataklar ile ilişkilendirilmiştir. Atakların şiddeti de değişkendir. Bazı ataklar hastane bakımı gerektirecek kadar şiddetli olabilirken bazıları daha hafif seyreder.

Klasik bir atak, karın ağrısı ve/veya göğüs ağrısı ve/veya eklem ağrısı ve şişmesi şeklinde kendini gösteren ateş ve serozit ile karakterizedir. Erizipel benzeri döküntü de hastalığın sık görülen bir özelliğidir. Bunların yanı sıra uzamış febril miyalji, skrotal tutulum, sakroiliit, amilodoz, nörolojik tutulum ve amiloide bağlı olmayan glomerüler hastalık da görülebilir.

Gebelik sırasında, AAA seyri hastaların yaklaşık üçte birinde kötüleşebilir, üçte birinde iyileşebilir ve geri kalanında değişmeden kalabilir (34, 36, 37).

Tekrarlayıcı Ateş

Ateş, AAA ataklarının en temel özelliklerinden biridir ve ataklar sırasında hemen hemen tüm vakalarda mevcuttur (18, 35). Hastalarının çoğunda, ateş 38°C'den 40°C'ye yükselir, ancak hafif ataklara subfebril ateş (37,5- 38° C) görülebilir. Tipik olarak, ateşin süresi kısadır ve 12 saat ila üç gün arasında sürer. Ateş, özellikle çocuklarda, AAA'nın ilk ve tek belirtisi olabilir (38). Kolşisin ile tedavi edilen AAA hastalarında ateş olmadan akut atak meydana gelebilir.

Karın Ağrısı

Karın ağrısı, hastalık seyri sırasında hastaların neredeyse % 90'ında görülür. Klasik olarak, hassasiyet, rebound, rijidite ve azalmış peristaltizim ile akut karına benzer. Aslında, geçici bir subileustur. Batın grafilerinde hava-sıvı seviyeleri tespit edilebilir. Hastalarda genellikle, bir peritonit atağı sırasında konstipasyon görülürken, ardından atak sonrası gizli kan için pozitif olabilecek şekilde kısa süreli ishal görülür. Karın ağrısıyla acile başvuran AAA'lı hastaların yaklaşık üçte birine apendektomi veya kolesistektomi gibi cerrahi girişimler yapılır (34, 35)

Elektif apendektomi yanlış tanı ve gereksiz acil cerrahi girişimleri önleyebilse de birçok klinisyen tarafından apendektominin kendisinin de peritoneal adezyonlar ve fibrotik bantlara sebep olması nedeniyle önerilmez (39, 40).

İnfertilite için jinekolojik işlemlerde olduğu gibi tanısal işlemlerin veya batın cerrahisinin sonucunda gelişen periton tahrişi ciddi AAA ataklarına neden olabilir.

Tekrarlayan peritonit atakları da ileus veya infertiliteye neden olabilecek bağırsak adezyonlarının gelişmesine yol açabilir (35).

Göğüs Ağrısı

Hastanın yaklaşık yüzde 30 ila 50'sinde plevral efüzyon nedenli göğüs ağrısı görülür. Ermeni AAA hastalarının diğer etnik gruplara göre daha yüksek bir plöritik tutulum oranına sahip oldukları bildirilmektedir. Plevral inflamasyon tipik olarak nefes almak veya öksürmek ile artan tek taraflı göğüs ağrısı şeklinde kendini gösterir. Hastalar genellikle küçük, geçici bir plevral efüzyona sahiptir. Göğüs ağrısı genellikle üç gün içinde geçer, ancak bir hafta kadar sürebilir. Plörezi olan hastalarda eşlik eden perikardit de görülebilir (35, 40).

Eklem Tutulumu

Eklem tutulumu AAA'nın yaygın bir özelliğidir. Sefardik yahudilerin %75'inde görülür ve %16'sında hastalığın ilk bulgusudur (39). Genellikle alt ekstremitelerde büyük eklemlerin (ayak bileği, diz veya kalça) monoartriti şeklinde görülür (35, 37, 39). Türklerde Araplarda ve Ermenilerde artrit görülme sıklığı Yahudilerde bildirilenlerden anlamlı ölçüde düşüktür. Eklem, septik artrit benzeri sıcak, hassas ve sıklıkla kırmızıdır. Bu nedenle 'kırmızı artrit' olarak adlandırılır. Genellikle ani başlangıçlıdır ve 39-40°C ateş eşlik edebilir. Artrit çoğunlukla kendiliğinden ortaya çıkar ancak bazen travma veya uzun süren efor sonrasında görülebilir. Genellikle bir hafta içinde geriler. Hastaların %5'inde uzamış artrit bildirilmiştir. Çoğu durumda, artrit tamamen iyileşir, ancak uzun süren bazı vakalarda (>1 ay) özellikle kalçada eklem replasmanına yol açabilecek kadar destrüktif artritle karşılaşılabilir. Klasik klinik tablo kronik monoartrittir. Kronik oligoartrit nadiren görülebilir. Üst ekstremit eklemlerinin ve küçük eklemlerin tutulumu da nadirdir (35, 39). Eklem tutulumu M694V mutasyonu, şiddetli hastalık ve amiloidoz ile ilişkilidir (35). Özellikle dizde görülen artritlerde efüzyon saptanabilir, sinovyal sıvı incelemesinde sinovyal sıvı sterildir, ancak nötrofiller bakımından zengin pürülan bir sıvı elde edilir (35, 40).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında ayrıca sakroiliit tespit edilebilir. Spondiloartrit özelliklerini gösterenlerin % 40'ından daha azında HLA-B27 pozitif saptanır (35, 39).

Cilt Tutulumu

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının yüzde 12 ila 40'ında erizipel benzeri bir cilt lezyonu bildirilmiştir (41). Bu, AAA'nın en tipik cilt belirtisidir. Genellikle ayak bileği eklemi ve ayak sırtının üzerinde hassas, kırmızı, sıcak ve sert lezyonlardır. Lezyona genellikle ateş ve bazen artrit eşlik edebilir (35, 39, 40). Lezyonlar 24-48 saat içinde kaybolur.

Histolojik incelemesinde yüzeysel dermiste ödem ve C3 birikimlerinin olduğu perivasküler nötrofilik infiltrasyon saptanır, vaskülit görülmez.

Erizipel benzeri cilt lezyonları, çocuklarda AAA'nın başlangıç özelliği olabilir ve infektif erizipel veya selülit olarak yanlış tanı alabilir (42, 43). Atak esnasında miyalji ve erizipel benzeri cilt lezyonları olan çocukların, ataksız dönemlerde de akut faz reaktanlarında yükseklik saptanmıştır. Bu durum bu çocuklarda subklinik inflamasyon riskinin arttığını göstermektedir (44).

Kas Tutulumu

Ailevi Akdeniz Ateşi hastaları sıklıkla miyaljiden şikayet eder. Çoğunlukla, alt ekstremitelerde görülen kas ağrısı uzun süre ayakta durmak veya yürümek gibi eforla ilişkilidir. Ateşle ilişkili değildir. Tanıda minör kriterlerden biridir.

Uzamış febril miyalji ise 8 haftaya kadar uzayabilen ağrı, ateş, çok yüksek akut faz yanıtı, M694V genotip ve ağır hastalık seyri ile ilişkilidir. Kas enzimlerinde artış yoktur ve elektromiyografi (EMG) spesifik değildir. Manyetik rezonans görüntülemeye, inflamasyonun olduğu kaslarda yamalı veya diffüz hiperintensite görülmektedir. Muhtemelen, gerçek miyozitten ziyade serozitin başka bir örneğidir. Uzamış febril miyaljiyi kontrol etmek için kolşisin yeterli değildir ve genellikle non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar veya yüksek doz kortikosteroidlerle düzelir. Son zamanlarda anti-IL-1 β ajanlarıyla da tedavi edilmektedir (35, 40).

Skrotal Tutulum

Skrotal tutulum AAA'nın nadir bir prezentasyonudur. Genellikle çocuklarda tek taraflı skrotal şişlik, ağrı ve kızarıklıkla ile karakterizedir. Tunika vaginalis inflamasyonundan

kaynaklanır. Akut skrotal ataklar testis torsiyonundan ayrılmalıdır. Tedavisi için cerrahi müdahale gerekmez. 24-48 saat içinde spontan düzelir (37, 39, 41, 45).

Nörolojik Tutulum

Baş ağrısı, akut AAA ataklarına eşlik edebilir ve genellikle hafiftir. Tekrarlayan aseptik menenjit şeklinde daha şiddetli bir baş ağrısı tipi de bildirilmiştir, ancak bu klinik özelliğin AAA'nın bir parçası olup olmadığı hala belirsizdir(46).

Hepatomegali ve Splenomegali

Hepatomegali ve splenomegali AAA hastalarının yaklaşık %30'unda görülür ve genellikle amiloidoz ile ilişkili değildir. Bazen amiloidoza sekonder de görülebilir. AAA hastalarında hepatomegalinin non alkolik steatohepatit ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (35, 39).

Vaskülit

Immunglobulin A (Ig A) vaskülit-Henoch Schlöein purpurası (HSP), poliarteritis nodoza (PAN) ve Behçet hastalığı gibi bazı vaskülit türleri AAA'da daha sık görülme eğilimindedir (37, 47-49).

Henoch Schlöein purpurası, AAA'lı çocuklarda en sık görülen vaskülitir. Gastrointestinal sistem kanaması, glomerulonefrit ve palpabl purpuralı AAA hastalarında HSP düşünülmelidir. Tanı cilt biyopsilerinde IgA birikimleriyle seyreden lökositoklastik vaskülitin görülmesiyle konulur (47).

Aralıksız devam eden hastalık, merkezi veya periferik sinir sistemi belirtileri ve perirenal hematoma AAA'lı bir hastada PAN'ı düşündürmesi gereken bulgulardır. PAN tanısı, deri, sinir veya kastan alınan bir biyopsi ile nekrotizan vaskülitin gösterilmesiyle doğrulanır. Çoğunlukla böbrek, karaciğer veya gastrointestinal sisteme giden arterleri etkileyen anevrizmaları gösteren anjiyografi de tanıda yardımcıdır. AAA ile ilişkili PAN immünsüpresif tedaviye rağmen ciddi bir seyir izleyebilir (50).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında Behçet hastalığının daha sık görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (49). Ancak, Türkiye AAA Çalışma Grubu tarafından yapılan son

araştırmada, AAA hastaları arasında Behçet hastalığının prevalansı (5/1.000), genel prevalansından farklı olmadığı bulunmuştur (22).

Renal Tutulum

Amiloidoz dışı böbrek hastalıkları nedeniyle AAA hastalarında aralıklı hematüri ve proteinüri görülebilir. 24 saatte idrar proteinüri 0,5 gramdan fazla olan hastalarda vaskülit ve diğer glomerulonefrit nedenlerini dışlamak için renal biyopsi önerilir (51).

Amiloidoz, AAA'nın artmış mortalite ile ilişkili temel komplikasyonudur. Kolşisin öncesi dönemde, 40 yaş ve üzeri AAA hastalarında, hastaların % 60 ila 75'inde amiloidoz insidansı bildirilmiştir (52). Profilaktik kolşisin tedavisinin başlamasının ardından, amiloidoz prevalansı önemli ölçüde azalmıştır (53, 54). Bununla birlikte, amiloidoz komplikasyonları, özellikle hastalığın sık görüldüğü topluluklarda hala bir problemdir. Türkiye'de yapılan iki büyük popülasyona dayalı çalışmada, amiloidoz sıklığı % 12,9 ve % 8,6 olarak bildirilmiştir (22, 54).

AAA ile ilişkili amiloidoz, amiloid A (AA) tipidir. Esas olarak böbrekleri ve gastrointestinal sistemi etkiler. Karaciğer, dalak, kalp, tiroid ve testis de tutulabilir. Renal amiloidoz asemptomatik proteinüri ile ortaya çıkar ve 2-13 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir (34, 40, 55).

Amiloidoz Kuzey Afrika Yahudileri, Türkler ve Ermenilerde daha çok görülürken; Araplar, Askenazi Yahudileri ve Iraklı Yahudilerde daha az görülmektedir.

Amiloidoz için temel risk faktörleri: Erkek cinsiyet, artrit, M694V ve serum amiloid A homozigotluğu ve ailede amiloidoz öyküsüdür (55).

Ailevi Akdeniz Ateşi atak öyküsü olmayıp amiloidoz ile başvuran aile öyküsü pozitif hastalar "fenotip II" olarak tanımlanmıştır. Türkiye AAA Çalışma Grubu iki MEFV mutasyonu olan ve/veya amiloidoz tanısı konduktan sonra klasik AAA atakları gelişen, predispozan bir hastalığı olmayan AA tipi amiloidoz hastalarının da fenotip II olarak sınıflandırılabilceğini belirtmişleridir. Bununla birlikte Fenotip II prevalansı oldukça düşüktür (22, 56).

2.1.6. Tanı

Ailesel Akdeniz ateşi tanısı klinik olarak konulur. Uygun bir etnik kökene sahip, ateş ile birlikte 1-4 gün süren serozitin tekrar edici şekilde görülmesi AAA tanısı koydurur. Çoğunlukta tanı, kapsamlı bir aile öyküsü de dahil olmak üzere ayrıntılı bir anamnez almaya dayanmaktadır .

Şimdiye kadar çeşitli tanı kriterleri önerilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılan ikisi Tel Hashomer tanı kriterleri (Tablo 1) ve Livneh ve arkadaşları tarafından revize edilen Modifiye Tel Hashomer tanı kriterleridir (Tablo 2) (57, 58). Livneh ve arkadaşları tarafından revize edilen tanı kriterlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü %99 olarak bildirilmiştir (59).

Bazı durumlarda hastalar klinik tanı kriterlerini karşılamamaktadır. AAA'yı düşündüren belirtileri olan ancak kesin bir tanı konulamayan hastalarda sık görülen MEFV mutasyonları taranarak iki mutasyon varlığının tespiti AAA lehine yorumlanmaktadır. Bununla birlikte, tek mutasyonu olan veya mutasyon saptanamayan kişilerde 6-12 ay boyunca 1,5 mg/gün kolşisin tedavisi önerilir. Daha sonra kolşisin kesilir. Kolşisine iyi yanıt veya kolşisin kesildikten sonra atakların ortaya çıkması, AAA lehine yorumlanır (59).

Tablo 1.Tel Hashomer Tanı Kriterleri (57)

Major Kriterler: 1.Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği tekrarlayıcı ateş atakları 2.Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması 3. Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör Kriterler: 1.Yineleyen ateşli ataklar 2.Erizipel benzeri eritem 3.Birinci derece akrabalarda AAA varlığı
Kesin Tanı: 2 major veya 1 major+2 minör kriter varlığı Muhtemel Tanı: 1 major + 1 minör kriter varlığı

Tablo 2. Modifiye Tel Hashomer Tanı Kriterleri(58)

Major Kriterler: Tipik Ataklar* 1.Peritonit (yaygın) 2.Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 3.Plörit (tek taraflı) veya perikardit 4.Yalnızca ateş
Minör Kriterler Atipik ataklar** (1-3) 1.Abdomen 2.Göğüs 3.Eklem 4.Egzersiz sonrası bacak ağrısı 5.Kolşisin tedavisine iyi yanıt
Destekleyici Kriterler 1. Uygun etnik köken 2.Aile hikayesi 3.Başlangıç yaşı (<20 yaş) Atak özellikleri (4-7) 4.Ciddi yatak istirahati gerektirmesi 5.Kendiliğinden remisyona girmesi 6.Ataklar arası normal dönemlerin olması 7.Beyaz küre sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen değerlerinin herhangi birinde veya birkaçında yükselme 8.Epizodik proteinüri/hematüri 9.Karın ağrısı nedeniyle yapılan ancak sonuçsuz laparotomi veya apendektomi öyküsü 10.Anne baba arasında akrabalık olması
Kesin Tanı: 1 major kriter veya en az 2 minör kriter veya 1 minör ve 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve destekleyici ilk 5 kriterden 4 tanesinin olması
*Tipik Atak: En az üç kere olmak üzere tekrarlayıcı, ateşli (38°C ve üstü), kısa süreli(12 saat - 3 gün) olan atak **İnkomplet Atak: Tipik ataktan farklı olarak 1.Ateş 38°C altında veya normal olabilir 2.Tipik ataktan daha kısa veya uzun olabilir ancak 6 saat-1 hafta arasında olmalıdır. 3.Atak esnasında peritonit bulgularının olmayabilir. 4.Lokalize abdominal ataklar olabilir. 5.Kalça, diz, ayak bileği dışında başka bir eklem tutulabilir.

2.1.7. Genetik Tanı

16. kromozom üzerinde bulunan pyrin proteinini kodlayan MEFV gen mutasyonlarının bulunmasıyla hastalığın altında yatan sebebin bulunduğu ve genetik testlerin AAA tanısı koymada karşılaşılan klinik zorlukları tamamen çözeceği düşünüldü. Ancak zamanla, AAA ile ilişkili olarak kabul edilen mutasyonların sayısı artmıştır. Ayrıca, bazı AAA hastalarının bilinen MEFV mutasyonlarının hiçbirini veya yalnızca birini taşıdığı farkedilmiştir. Bunun aksine MEFV varyantları taşıyan her kişinin de klinik bulguları göstermediği anlaşılmıştır. Tanıda genetik değerlendirme ile ilgili bu kafa karışıklığını gidermek için 2012 yılında SHARE (Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe) bir çalışma başlatmış ve 2015 yılında da genetik tanı önerilerini yayınlamıştır (Tablo 3) (26).

Tablo 3. AAA genetik tanı önerileri

Öneri	Kanıt Düzeyi
1. AAA klinik bir tanıdır, genetik tanı ile desteklenebilir ancak dışlanamaz.	B
2. M694V için homozigot olan hastaların çok yüksek olasılıkla ciddi fenotipik özellikler gösterme riski olduğu düşünülmelidir.	B
3. İki mutasyon alleli taşıyan (homozigot veya bileşik heterozigot) AAA hastalarının, özellikle M694V mutasyonu veya ekzon 10 üzerindeki 680'den 694 pozisyonuna kadar olan mutasyonlarda, daha ağır bir hastalık riski olduğu düşünülmelidir.	B
4. E148Q varyantı yaygındır, patojenik önemi bilinmemektedir ve tanıyı desteklemeyen tek MEFV varyantıdır.	B
5. M694V mutasyonu için homozigot olan hastalar erken başlangıçlı hastalık riski altındadır.	C
6. Semptom bildirmeyen M694V homozigot kişiler değerlendirilmeli ve tedaviye başlama açısından yakın takip edilmelidir.	A
7. Semptom bildirmeyen iki patojenik mutasyon taşıyan kişilerde AA tipi amiloidoz için risk faktörü (ülke, aile hikayesi, serum amiloid A başta olmak üzere sürekli yüksek seyreden inflamatuvar belirteçler) varsa yakın takip başlatılmalı ve tedavi düşünülmelidir.	B
8. Genetik test uygulamak, değerlendirmek ve tanı koymak için otoinflamatuvar hastalıklar uzmanına danışılmalıdır.	C

2.1.8. Hastalık Şiddet Skorlaması

Hastalığın ciddiyetinin belirlenmesi amacıyla Pras ve arkadaşları (60) (Tablo 4) ve Mor ve arkadaşlarının (61) (Tablo 5) geliştirdiği iki farklı skorlama sistemi tanımlanmıştır. AAA hastalığının ciddiyetinin belirlenmesi için Pras ve ark tarafından düzenlenen şiddet skorlama sisteminde; hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, kolşisin dozu, eklem tutulumu, erizipel benzeri eritem ve amiloidoz gibi her bir değişkenin derecesi hesaplanmaktadır.

Tablo 4. Pras ve ark. tarafından geliştirilen AAA hastalık şiddet skoru(60)

Parametre	Özellik	Skor
Başlangıç Yaşı	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Aylık Atak Sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
Erizipel Benzeri Eritem		2
Amiloidoz		3
Kolşisin Dozu (mg/gün)	1	1
	1.5	2
	2	3
	>2*	4
Belirli bir hastada bir hastalığın şiddeti, her bir parametre için puanların toplamıdır. 2-5 arasındaki skor hafif, 6-9 orta, 9 üzeri skor da şiddetli hastalığı yansıtır. * 2 mg'a yanıtız		

Pras ve arkadaşlarının yaptığı skorlama sisteminde ağrı, organ disfonksiyonu ve fiziksel ve sosyoekonomik kısıtlanma ile daha şiddetli hastalıkla ilişkili olan parametreler bir sebep-sonuç ilişkisi içinde değerlendirilmemiştir. Daha şiddetli ağrıyla açıkça ilişkili olan parametreler eksiktir. Ve bu skorlama sisteminin geçerliliği istatistiksel olarak test

edilmemiştir. Bu gibi eksiklikler sebebiyle Mor ve ark tarafından yeni bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 5) (61).

Tablo 5. Mor ve ark. tarafından geliştirilen AAA hastalık şiddet skoru (61)

Kriterler
Tek atakta >1 bölge
Tüm hastalık boyunca >2 bölge
Remisyonu sağlamak için 2 mg/gün kolşisin tedavisi
Tüm hastalık boyunca ≥ 2 plöretik atak
Tüm hastalık boyunca $\geq$ erizipel benzeri eritem atakları
Başlangıç yaşı ≤ 10 yaş
≤ 1 kriter hafif hastalığı, 2 kriter orta düzey hastalığı, ≥ 3 kriter şiddetli hastalığı gösterir.

Mor ve ark. tarafından geliştirilen şiddet skorlaması şiddetli olan ve şiddetli olmayan hastalığı ayırmak için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (≥ 92). Ayrıca bu skorlama sisteminin, kolşisin kullanımından önce yaşadığı atak sıklığını ve şiddetini hatırlamayan hastalarda kullanımının daha uygun olduğu belirtilmektedir (61).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ailevi Akdeniz ateşi; karın ağrısı nedeniyle akut apandisit, renal kolik, intermittan porfiri, kolelitiazis, rekürren piyelonefrit, rekürren kolesistit, ince barsak obstrüksiyonu, pelvik inflamatuvar hastalık, rekürren pankreatit, peptik ülser, ovulasyon veya menstruasyon ağrısı, rekürren hemolitik ataklar, orak hücreli anemi, abdominal epilepsi, Behçet hastalığı, herediter anjioödem, crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile karışabilir.

Artrit atakları nedeniyle akut romatizmal ateş, reiter sendromu, spondiloartropatiler, sarkoidoz, palindromik romatizma, juvenil idiyopatik artrit, gut ve septik artrit ile karışabilir.

Aynı zamanda göğüs ağrısı nedeniyle plöroperikardit, pnömoni, tekrarlayan pulmoner emboli, rekürren benign perikardit ile karışabilir.

Ailevi Akdeniz Ateşi ayrıcı tanısında inflamatuvar ataklarla ve tekrarlayıcı ateşle seyreden diğer periyodik ateş sendromları da dışlanmalıdır (Tablo 6).

Tablo 6. Periyodik Ateş Sendromları

1. Hiperimmünglobülinemi D Sendromu
2. Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)
3. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit (PFAPA) Sendromu
4. Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenosum, Akne İlişkili Sendrom (PAPA)
5. Kryopyrin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) a - Ailesel soğuk otoimmün sendrom b – Muckle Wells sendromu c- Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom

2.1.10. Laboratuvar Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığına özgü hiçbir laboratuvar testi mevcut değildir. Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), CRP, fibrinojen ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz belirteçleri ataklar sırasında sıklıkla artmaktadır (51,52). Bu testler arasında, CRP'nin hemen hemen her atakta arttığı, bu artışlara %90 hastada ESR'de, %60 hastada fibrinojende ve %50 hastada lökosit sayısındaki artışın eşlik ettiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, negatif bir akut faz proteini olan albüminin, ataklar boyunca değişmediği ve bunun atakların kısa süresiyle alakalı olduğu bildirilmiştir (62).

Öte yandan, akut faz proteinleri ataklar arası dönemde de yüksek seyredebilir ve bu dönem subklinik periyod olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalarda, bu dönemdeki hastaların yaklaşık yarısında CRP düzeylerinin yaklaşık %30'unda da amiloidozla ilişkili olduğu düşünülen SAA seviyelerinin normalin üzerinde seyrettiği gösterilmiştir (62-64).

İlginç şekilde, MEFV gen mutasyonu olan sağlıklı kişilerde de akut faz proteinlerinin, mutasyonu olmayan sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu, sitokin yolağını aktive eden ve akut faz cevabını tetikleyen yanlış pyrin proteini ile açıklanmaktadır (63).

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan hastalarda hem ataklarda hem de ataklar arası dönemde çeşitli sitokin düzeyleri çalışılmıştır. Ataklarda, akut faz proteinlerinin hepatositlerden üretilmesini uyaran IL-6 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Ancak, subklinik dönem verilerinin tartışmalı olduğu, bazı çalışmalarda yüksek, bazılarında ise normal olduğu bildirilmiştir (65). Ataksız periyotlarda IL-8'in de AAA hastalarında sağlıklı kontrollerden daha yüksek seyrettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (66).

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan hastalarda romatoid faktör, anti-nükleer antikor (ANA), anti-CCP ve ANA profili düzeyleri üzerine yapılan çalışmalarda, hastalar ve sağlıklı kontrol grupları arasında fark olmadığı gösterilmiştir (67).

Tam idrar tetkiki incelenen AAA'lı hastalarda ataklar sırasında geçici hematüri ve proteinüri olabileceği gösterilmiştir (62). Aynı zamanda ataklar sırasında hastaların neredeyse yarısında dışkıda gizli kan varlığı da tespit edilmiştir. Bu bulguların ataklar sırasında vasküler geçirgenlikteki bir artışla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (68).

2.1.11. Tedavi

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında tedavinin amacı; atakların tedavisi, atak sıklığının ve şiddetinin azaltılması, ataklar arası periyotta inflamasyonun baskılanması ve AAA'ya sekonder gelişebilecek amiloidozun önlenmesidir. AAA'nın temel ilacı kolşisinidir. Bunun yanında IL-1 blokörleri, IL-6 blokörleri ve TNF- α blokörleri de tedavide kullanılmaktadır.

Kolşisin

Kolşisin, 1972 yılında Özkan ve Goldfinger tarafından etkinliğinin gösterilmesinden beri AAA tedavisinin temel ilacıdır (69, 70). "Colchicum autumnale" bitkisinden elde edilen bir alkaloiddir. Bununla birlikte, etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Temel olarak kolşisin tubulin monomerlerine bağlanarak polimer oluşumunu inhibe eder ve mikrotübül uzamasını önler. Kolşisinin, RhoA'nın bir aktivatörü olduğu ve bu nedenle pyrin inflamazomunun aktivasyonunu baskıladığı, kaspaz-1 aktivasyonunu önlediği ve IL-1 oluşumunu inhibe ettiği düşünülmektedir. Son yıllarda kolşisin gibi mikrotübül depolimerize edici ilaçların pyrin inflamazomunu seçici olarak inhibe ettiği de bildirilmiştir (71).

Profilaktik kolşisin tedavisinin etkinliği, çeşitli kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Kolşisin, inflamatuvar atakların tekrarını önler ve aynı zamanda AAA'nın en yıkıcı komplikasyonu olan AA amiloidoz gelişimini de önler (72-74).

5 yaş altındaki çocuklarda kolşisinin önerilen günlük dozu 0.5 mg'ın altındadır , 5-10 yaş arasında günde 0.5 ile 1 mg arasındadır. 10 yaştan büyük çocuklar ve erişkinler için 1-1,5 için mg/gün önerilmektedir. Atak sıklığında ve / veya ataklar arası akut faz reaktanlarının seviyesinde artış olması durumunda günlük doz yetişkinlerde 3 mg, çocuklarda 2 mg'a kadar arttırılabilir(75). Devam eden peritonit atağı esnasında kolşisin dozu artırılmamalıdır, ilaç ancak profilaktik olarak verildiğinde etkilidir. Ayrıca, ilacın yaygın yan etkisi olan ishal nedeniyle hastanın karın ağrısı şikayeti artabilir.

Kolşisin genellikle güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkileri karın ağrısı, ishal ve bulantıdır (76). İlacı tolere edemeyen hastalarda düşük dozla başlanıp daha sonra küçük doz artışlarıyla etkili doza ulaşılabilir.

Kolşisin kısmen karaciğer tarafından metabolize edilir, safra yolları ve böbrekler yoluyla vücuttanatılır .Kolşisinin sık görülen diğer bir yan etkisi karaciğer enzim seviyelerinin üst sınırın iki katını geçecek kadar yükselmesidir. Bu durumda doz ayarlaması gerekebilir ve kreatinin klirensi izlenmelidir. GFR'de 25 mL/dk altındaki değerler vücutta kolşisin birikmesi riski ile ilişkilidir (77). Bir diğer önemli yan etki de ilerleyici kas güçsüzlüğü, yaygın miyalji ve kas enzimlerinde artış ile karakterize miyopatidir. Bu, kolşisinin normal dozlarında nadirdir, ancak CYP3A4 inhibitörlerinin zamanlı kullanımıyla ve eşlik eden böbrek fonksiyon bozukluğuyla artar(76). Periferik sinir sistemi tutulumu genellikle kolşisinin yan etkisinin bir işaretidir, çoğu zaman geri dönüşümlüdür. Kreatinin kinaz (CK) düzenli olarak AST ve ALT ile birlikte düzenli olarak kontrol edilmelidir. Kolşisin, terapötik aralıkta nadiren lökopeni , trombositopeni ve çok nadiren de aplastik anemiye sebep olabilir (76).

Yalnızca önerilen tedavi dozlarını çok aşan çok yüksek konsantrasyonlarda, kolşisin, hücre bölünmesi sırasında mitozu inhibe edebilir. Bu nedenle, ne erkeklerde konsepsiyon öncesi ne de kadınlarda hamilelik ve emzirme boyunca tedaviyi durdurmaya gerek yoktur (78).

Genel olarak, hastaların yaklaşık % 60'ı günlük kolşisin tedavisine cevap verirken, %20-30'u parsiyel cevap verir ve % 5-10'u cevap vermez. Tedaviye uyum, tedavi başarısızlıklarında önemli bir konudur. Etkili kolşisin dozu alan hastaların sadece % 5'i devam eden aktif hastalık gösterir. Kolşisinin günlük tek doz alınması uyumu arttırabilir (40, 57).

Çalışmalarda düzenli ve uygun dozlarda kolşisin kullanımının amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir. Ayrıca, amiloidoz gelişen ancak son evre böbrek yetmezliğine ilerlemeyen hastalarda, 1.5 mg veya daha yüksek dozda kolşisin kullanımıyla hastalık progresyonunda gerileme ve proteinüride düşüş bildirilmiştir. Amiloidoz vakalarında ve AAA ile ilişkili amiloidoz nedeniyle son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyip böbrek nakli yapılan hastalarda, hasta tarafından tolere edilirse klinik semptomlar dikkate alınmadan 2 mg/gün kolşisin kullanımı önerilmektedir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR <10 mL/dk), olası kolşisin toksisitesi nedeniyle kolşisin dozu% 50 azaltılmalıdır (57, 79).

Bir uzman grubu, kolşisin direncinin tanımını maksimum tolere edilen profilaktik kolşisin dozuna rağmen, yılda 6'dan fazla tipik AAA atağı veya 4-6 ay içerisinde 3 tipik AAA atağı görülmesi şeklinde yapmışlardır (80). Bununla birlikte, EULAR ayda bir veya daha fazla atak geçirilmesini kolşisin direnci olarak tanımlamıştır (81).

Ataksız dönemlerde CRP ve SAA seviyelerindeki yüksekliğin devam etmesi subklinik inflamasyonun bir işaretidir. Bu durum kolşisine yetersiz yanıt ve devam eden amiloidoz riski ile ilişkilidir (62). Ek olarak, kolşisin, eforla artan bacak ağrısı, uzun süreli miyozit veya artrit , vaskülit veya daha önceden gelişen amiloidoz gibi AAA'nın bazı belirtilerini kontrol etmede etkili değildir .

IL-1 inhibitörleri

Anakinra

Anakinra , rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir . Hem IL1 α hem de IL1 β reseptörlerine bağlanır. Yarı ömrü 4-6 saattir, bu nedenle günlük olarak (100 mg / gün) subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır . Kolşisine dirençli AAA hastalarında kullanımının etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda aylık atak sayısını

azalttığı, nefrotik sendromda remisyon sağladığı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir. Anakinranın kesilmesini gerektiren ciddi yan etkiler yara yeri enfeksiyonu ve interstisyel pnömoni şeklinde bildirilmiştir (35, 37, 82).

Rilanocept

Rilanocept IL 1 reseptör yolağını inhibe eden, ekstraselüler IL 1 α ve IL-1 β 'ya bağlanan insan dimerik füzyon proteinidir. Yarı ömrü 6-8 gündür ve bu nedenle haftada bir enjekte edilir. AAA hastalarında atak sıklığını azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir. Kesilmesini gerektirecek ciddi bir yan etki henüz tanımlanmamıştır (35, 37, 82).

Canakinumab

Canakinumab, insan selektif anti IL-1 β monoklonal antikorudur. Canakinumabın yarı ömrü 21–28 gün arasındır, bu nedenle her 4-8 haftada bir subkutan olarak uygulanabilir (150–300 mg). AAA'da atak sıklığını azalttığı ve egzersizle artan bacak ağrısının tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. AA amiloidozu olan hastalarda idrar proteinini azalttığı da bildirilmiştir. Canakinumab kolşisin dirençli AAA hastalarında FDA onaylı tek ilaçtır (37, 39, 82).

IL-6 inhibitörü (Tocilizumab)

IL-6, SAA genlerinin indüklenmesinde kritik bir rol oynayan pro-inflamatuar sitokinlerden biridir, bu nedenle IL-6'nın inhibisyonu, SAA'nın belirgin bir şekilde baskılanması ve ile sonuçlanır. SAA düzeylerindeki yüksekliğin AA tip amiloidoz gelişiminde çok etkili olduğu düşünüldüğünde IL-6 İnhibitörlerinin de kolşisin dirençli hastalarda amiloidoz gelişimini önleyebileceği düşünülmüştür. IL-6 reseptör antikorunu olan tocilizumabın akut faz reaktanlarının seviyesini düşürdüğü ve atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir ancak AA amiloidozda etkinliğini göstermek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (83, 84).

2.1.12.EULAR AAA Tedavi Önerileri

EULAR 2015 yılında farklı ülkelerden tecrübeli uzmanların katılımıyla romatologlara ve diğer sağlık çalışanlarına AAA'lı hastaların tedavisinde ve takibinde kullanılmak üzere 18 maddelik kanıta dayalı öneriler hazırlamıştır (Tablo 7) (81).

Tablo 7. EULAR 2015 AAA TedaviÖnerileri(81)

Öneri	Öneri Gücü
1. İdeal olan; AAA tanısı ve tedavi başlangıcının AAA ilgili tecrübeli bir hekim tarafından yapılmasıdır.	D
2. AAA tedavisinin ana hedefi atakların tamamen kontrol altına alınması ve ataklar arasındaki subklinik inflamasyonun en az düzeye indirilmesidir.	C
3. Kolşisin tedavisi, klinik tanı konulduğunda en kısa zamanda başlanmalıdır.	A
4. Tolerans ve uyuma bağlı olarak kolşisin dozu, tek doz veya bölünmüş dozlar şeklinde uygulanabilir.	D
5. Sebat eden ataklar veya subklinik inflamasyon varlığında kolşisin dozunu arttırma endikasyonu vardır.	C
6. Maksimum tolere edilen kolşisin dozuna yanıt vermeyen uyumlu hastalar, yanıtsız veya dirençli olarak kabul edilebilir; bu hastalarda alternatif biyolojik tedaviler endikedir.	B
7. AA amiloidoz varlığı, tolere edilebilen maksimum kolşisin dozuna çıkılarak ve gerektiğinde biyolojik ajanlar eklenerek tedavinin yoğunlaştırılmasını gerektirir.	C
8.Fiziksel veya duygusal stres dönemleri AAA ataklarını tetikleyebilir ve geçici olarak kolşisin dozunu arttırmak uygun olabilir.	D
9. Tedaviye yanıt, toksisite ve uyum her 6 ayda bir izlenmelidir.	D
10. Kolşisin ile tedavi edilen AAA'lı hastalarda karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir; karaciğer enzimleri normal üst sınırın iki katından daha yüksekse, kolşisin dozu azaltılmalı ve neden araştırılmalıdır.	D
11. Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda toksisite riski çok yüksektir ve bu nedenle CK ile birlikte kolşisin toksisitesi belirtileri dikkatle izlenmeli ve buna göre kolşisin dozu azaltılmalıdır.	C
12. Kolşisin toksisitesi ciddi bir komplikasyondur ve yeterince şüphelenilmeli ve önlenmelidir.	C
13. Bir ataktan şüphelenirken, her zaman diğer olası nedenleri göz önünde bulundurun. Ataklar sırasında, normal kolşisin dozuna devam edin ve NSAİİ kullanın.	C
14. Kolşisin konsepsiyon, gebelik veya emzirme döneminde kesilmemelidir; mevcut kanıtlar amniyosentez yapılmasını doğrulamamaktadır.	C
15. Genel olarak, erkeklerin konsepsiyondan önce kolşisini kesmesi gerekmez; nadir vakalarda azoospermi veya oligosperminin kolşisin ile ilişkili olduğu kanıtlanmış ise geçici doz azaltımı veya kesilmesi gerekebilir.	C
16. AAA'lı bir hastada kronik artrit tedavisinde, DMARD, intra-artiküler steroid enjeksiyonları veya biyolojik ilaçlar gibi ek ilaçlara ihtiyaç duyabilir.	C
17. Uzun süren febril miyaljide, glukokortikoidler semptomların düzelmesine yol açar; NSAİİ ve IL-1 blokörleri de bir tedavi seçeneği olabilir. Egzersizle artan bacak ağrısının tedavisinde NSAİİ önerilmektedir	C
18. Beş yıldan uzun süreli atağı olmayan ve akut faz reaktanları yükselmeyen stabil bir hastada uzman konsültasyonunun alınması ve sürekli takip şartıyla doz azaltımı düşünülebilir.	D

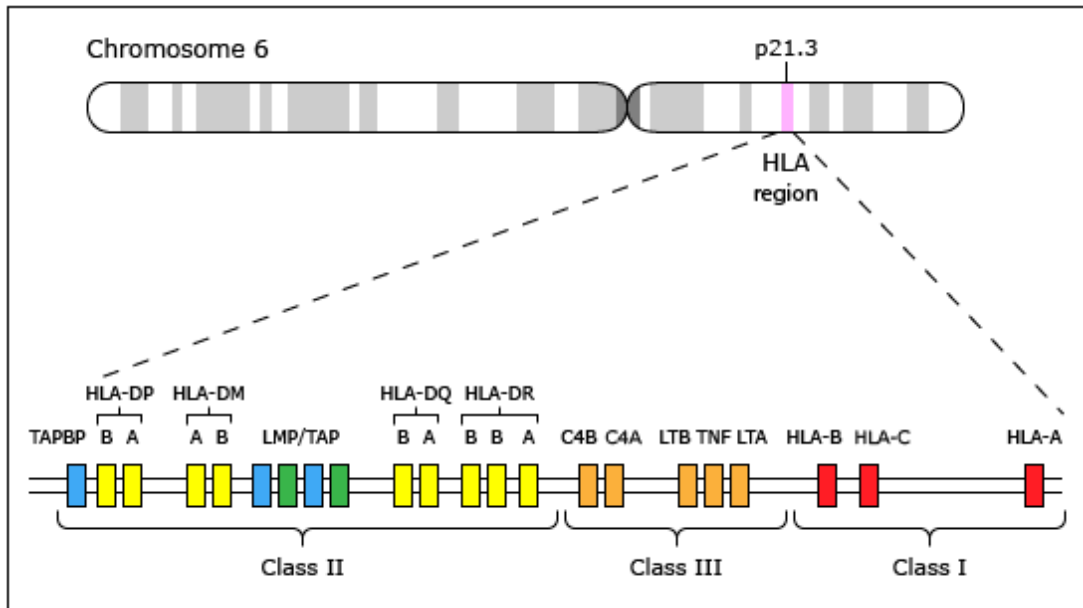
2.2. İNSAN LÖKOSİT ANTİJENLERİ

Major Doku Uygunluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex-MHC), bütün omurgalılarda bulunan, bağışıklıkla ilgili birtakım fonksiyonları olan bir gen grubudur. Altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde yer alır. Bağışıklık sisteminde lenfositlere antijen sunumunda ve doku uygunluğunda rol oynamaktadır. İnsanda MHC, ilk kez lökosit membranında saptandığı için, insan lökosit antijenleri (Human Leukocyte Antigens-HLA) olarak adlandırılır.

İnsan lökosit antijenleri (HLA), insanda MHC gen bölgesinden ekprese edilen glikoprotein yapısında moleküllerdir. Bütün vücut hücrelerinde bulunurlar. Doku nakillerinde kabul ya da reddi belirleyen ana genetik lokus olarak keşfedilmişlerdir. Bu sisteme MHC antijenleri, sentezini sağlayan gen bölgesine de MHC kompleksi denmiştir. Belli bir doku tipine sahip insanların bazı hastalıklara daha yatkın olduğu saptanmıştır (85).

2.2.1. Sınıflandırma

Günümüzde MHC bölgesi, kodlanan antijenlerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre sınıf I, II, III olarak alt bölgelere ayrılır (Şekil 2) (86).



Şekil 2.MHC (HLA)Gen Bölgesi (86)

Sınıf I bölgesi; HLA-A,- B,-C ve HLA-E,-F,-G antijenlerini kodlayan gen lokuslarını, HLA-H,-J,-K,-L,-X gibi psödogenleri ve gen segmentlerini içermektedir.

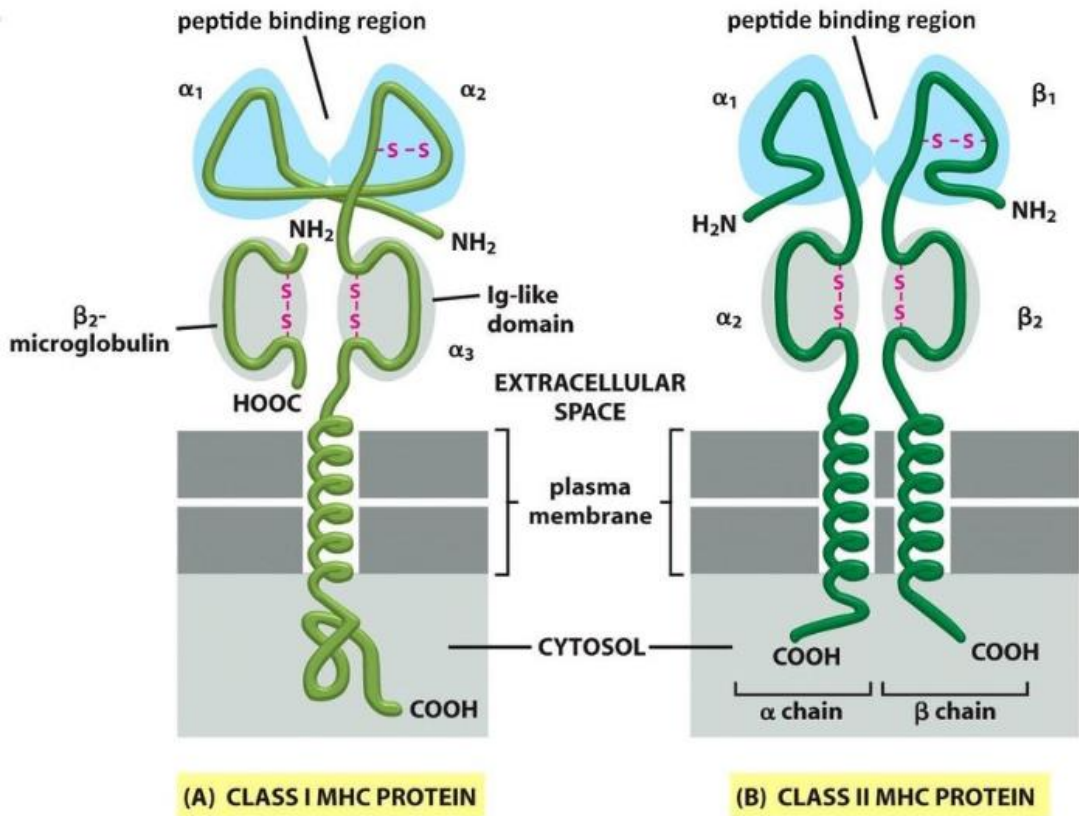
Sınıf II bölgesi; HLA-DRA, -DRB,-DQA, -DQB, -DPA, -DPB, -DNA, -DMA, -DOB lokuslarının yanı sıra düşük molekül ağırlıklı protein 1 ve 2 (LMP1 ve LMP2; "Low Molecular Weight Protein") ve antijen işlenmesi ile ilişkili taşıyıcı 1 ve 2 (TAP1 ve TAP2; "Transporter Associated with Antigen Processing") gibi antijen işlenmesinde rol alan genleri içermektedir.

Sınıf I ve sınıf II bölgesi arasında sınıf III genleri bulunur ve C4B, C4A, Bleferidin, C2, Isı Şok Proteini-70 (HSP-70), Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α), Tümör Nekroz Faktör-beta (TNF- β) bu bölgede kodlanan bazı genlerin ürünüdür. MHC sınıf III bölgesi immünolojik öneme sahiptir.

MHC bölgesi tarihsel olarak, üç bölgeye (Sınıf I, II ve III) ayrılmıştır, ancak sınıf III bölgesinde işlevsel olarak ilişkili genlerin bir bölümü sınıf IV bölgesi olarak sınıflandıran yayınlar da mevcuttur. MHC sınıf III' de yer alan 7 geni (C4A, C4B, HSP, LT, MICA, MICB ve TNF) içerdiği için, MHC sınıf IV bölgesi aynı zamanda 'inflamasyon bölgesi' olarak da adlandırılmaktadır (85, 87-89).

2.2.1.1.MHC Sınıf I Molekülleri

MHC Sınıf-I bölgesi antijenleri vücutta tüm çekirdekli hücrelerin zarında bulunurlar. Temel görevi sitotoksik T hücrelerine peptid antijenlerini sunmaktadır. İki polipeptit zincirden oluşmuştur. Bunlardan ağır olan alfa zinciri MHC bölgesinde kodlanır, $\alpha 1$, $\alpha 2$ ve $\alpha 3$ "domain"lerinden oluşur. $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ birimlerinin aminoasit sıralamalarındaki farklılıklar molekülün polimorfizmini oluşturur. Burası peptid bağlama bölgesidir ve fonksiyonel öneme sahiptir. Zincirin $\alpha 3$ birimi ise polimorfik değildir , antijen sunumunda T hücresinin CD8 molekülünün bağlandığı bölgedir. Bütün MHC Sınıf-I tiplerinde aynıdır. Molekülde bulunan hafif zincir ise Beta 2 mikroglobulindir. 15. kromozomda kodlanır ve polimorfik değildir. Konjenital yokluğunda veya α zincirinden ayrılması durumunda MHC Sınıf-I molekülü işlevsiz hale gelir (Şekil 3) (6, 85, 90, 91).



Şekil 3. Sınıf I MHC Proteinini (A) ve Sınıf II MHC Proteinini (B) (91)

2.2.1.2. MHC Sınıf II Molekülleri

MHC Sınıf II bölgesi antijenleri, B lenfositler ile makrofajlar, Langerhans hücreleri ve dendritik hücre gibi antijen sunan bazı hücrelerde bulunur. MHC Sınıf II molekülleri kovalan olmayan bağlarla bağlı α (alfa) ve β (beta) zincirinden oluşur. Her iki zincirin $\alpha 1$ ve $\beta 1$ kısımlarındaki aminoasit farklılıkları polimorfizme sebep olur. $\alpha 1$ ve $\beta 1$ zincirleri eksojen antijen peptitlerinin yerleşebileceği oyuğa benzer bir yapı oluştururlar. Molekülün $\alpha 2$ ve $\beta 2$ bölgesi polimorfizm göstermez (Şekil 3) (6, 85, 90).

2.2.1.3. MHC Sınıf III Molekülleri

MHC Sınıf III bölgesi antijenleri arasında klasik kompleman yolunun C2, C4a ve C4b'si ile 21-hidroksilaz gibi enzimler ve TNF gibi sitokinler sayılabilir. Bu antijenlerin immün sistemde önemli fonksiyonları mevcuttur ancak transplantasyon için önemi gösterilememiştir (87, 90).

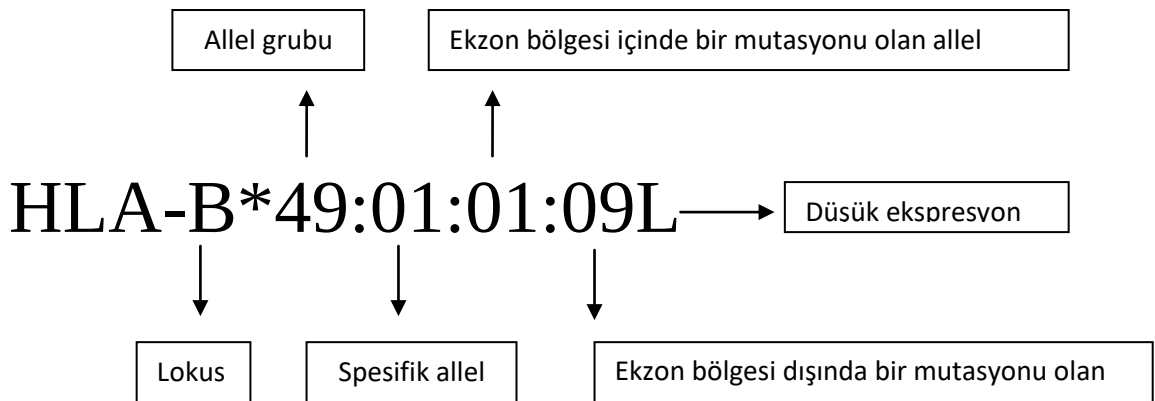
2.2.2. HLA Sisteminin Adlandırılması

HLA bölgesi altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde yer almakta ve kromozom haritasında p21 pozisyonunda (6p21.3) gösterilmektedir.

HLA sisteminin adlandırılması Dünya Sağlık Örgütü'nün denetiminde HLA nomenklatür komitesi tarafından düzenlenmektedir.

HLA gen bölgesinin her lokusunda her biri farklı HLA antijenlerinden sorumlu allel genler yer alır. Her lokustaki bu alleller HLA harflerinden sonra lokus ve numara yazılarak gösterilir (HLA-B7 gibi) (90).

Her HLA alleli adlandırılırken, dört basamağa karşılık gelen bir sayı ve sonrasında gereklilik halinde bir harf kullanılmaktadır. Tüm alleller, basamakların ilk ikisiyle ilişkili özgün bir ada sahiptirler. İfade edilmemiş “Null”(boş) allelleri göstermek için en sona “N” eki getirilir. Aynı zamanda adlandırmada “L”, “S”, “C”, “A”, “Q” harfleri de kullanılmaktadır. “L” son eki, düşük (Low) hücre yüzey ekspresyonu, “S” son eki, çözünebilir (Soluble)molekül olarak ifade edilen bir proteini, “C” son eki, sitoplazmada bulunan bir alleli, “A” son eki, bir proteinin ifade edilip edilmediği konusunda şüpheler olduğunda “atipik” ekspresyonu belirtmek için kullanılır. “Q” son eki ise, önceden normal ekspresyon seviyelerinde görülen bir allelde, mutasyonun görüldüğü “kuşku” ekspresyonunun belirtilmesinde kullanılır.



Şekil 4. HLA Alelleri Tanımlarken Kullanılan Terminoloji

2.2.3. HLA Genlerin Kalıtımı

İnsanda HLA genleri Mendel kuralına göre nesilden nesile aktarılır. Kişiler anne ve babasında bulunan her bir alleli blok halinde alır. Birbirine yakın lokuslarda bulunan ve tek bir kromozomda bulunan allel kompleksleri haplotip olarak adlandırılır. Bir kişide bulunan iki haplotip o kişinin HLA genotipini oluşturur. Tüm HLA genleri kodominanttır, böylece herhangi bir HLA lokusundaki her iki allel de eşit şekilde eksprese edilir.

İnsanda genlerin kalıtımı rastlantısal olduğundan bir HLA lokusu üzerindeki belli bir allelin diğer bir allele birlikte bulunma sıklığı, her allelin toplumda bulunma sıklığının ayrı ayrı çarpımına eşit olması beklenir. Ancak bazı allel kombinasyonları bu beklenen sıklıktan daha fazla veya daha az görülmektedir. Bu durum, bazı alellerin birlikteliğinin rastgele olmadığını desteklemektedir. Buna bağlantı dengesizliği (linkeage disequilibrium) denir ve bu durum bazı haplotiplerin korunma çabası şeklinde açıklanmaktadır (92, 93).

2.2.4. HLA'nın Hastalıklarla İlişkisi

HLA allelleri hakkındaki bilgiler arttıkça, HLA allelleri ve hastalıklar arasındaki ilişkiler bulunmuştur. Bu hastalıklar; otoimmün, viral, alerjik, nörolojik, endokrin hastalıklar olabilir. HLA allelleri hastalığa yatkınlığı gösterir ama hastalığın ortaya çıkmasında genellikle çok sayıda faktör etkilidir. Bazen de bir hastalık geni 6. kromozom üzerinde olmasa dahi, hastalık geninin fenotipik ekspresyonu için belli bir HLA antijeninin varlığı gerekebilir. Bu şekilde hastalık ile HLA ilişkisi kurulabilmektedir.

HLA ve hastalık ilişkileri konusunda birden fazla teori ileri sürülmüş, bunlardan 3 tanesi kabul görmüştür.

İmmün yanıt genleri: Hastalık etmenlerine karşı immün yanıt genlerinin de HLA antijenleri gibi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu ileri sürülmüştür.

Antijenik benzerlik teorisi: HLA antijenleri ile bazı hastalık etmeni antijenlerin arasında benzerlik bulunabilir. Bu antijenik benzerlik teorisi iki şekilde hastalığa sebep olabilir. Ya hastalık antijeni vücudun kendi molekülü gibi algılanır ve immün yanıt oluşmadan kronik hastalık gelişir ya da hastalık antijeni yabancı olarak algılanır ve şiddetli bir immün cevap oluşturur ve otoimmün hastalık gelişir.

Membran reseptörleri teorisi: Hücreler bulundukları ortam ile ilişkilerini yüzeylerindeki reseptörler aracılığıyla sağlarlar. HLA antijenleri de hücre yüzeyinde bulunan reseptörler olduğu düşünülürse, hücrelerin aynı etken karşısında farklı yanıt vermeleri mümkündür (87).

HLA ile ilişkisi bilinen hastalıkların başında spondiloartropatiler gelmektedir. HLA-B27 pozitifliğinin pelvis ve omurga da dahil olmak üzere, aksiyel artrit için bir duyarlılık faktörü olduğu bilinmektedir. HLA-B27 pozitifliği ankilozan spondilitte yüksek oranda (%90-95) pozitif saptanmakla birlikte; psöriatik artrit, reaktif artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili spondilartropatilerde de %50 ile %75 arasında değişen oranlarda pozitif saptanmıştır (7, 94).

İlişkili diğer bir hastalık olan Behçet hastalığında, özellikle Türk veya Asya kökenli olan hastalar sıklıkla HLA sınıf I molekülü olan HLA-B51'i taşır. Yapılan çalışmalarda, Behçet hastalığında HLA-B51'in prevalansı, yüksek riskli popülasyonlarda sağlıklı kontrollerde % 10-15 oranında bulunurken hastalarda % 50 ile % 72 arasında değişmiştir (95). Yapılan çalışmalarda HLA-B51'in CD8 pozitif T hücrelerinin, $\gamma\delta$ T hücrelerinin, NK hücrelerinin ve nötrofillerin aktivasyonunda rol oynadığını saptanmıştır (7).

Çölyak hastalığında da hastalık ile HLA-DQ2 ve DQ8 ile güçlü bir ilişki vardır. HLA-DQ2/DQ8 taşıyıcılarının tahmini riski %36 ile %53 arasında değişmektedir. HLA-DQ2/DQ8 yokluğu hastalığı dışlamada %99 oranında negatif prediktif değere sahiptir. Hastalığın patogenezinde DQ2'nin gliadin peptidlerine afinitesi, gliadin peptidlerinin glutamin kalıntılarını düzelteren doku transglutaminaz enzimi ile daha da artar. Elde edilen glutamik asit kalıntıları DQ2 moleküllerine daha fazla afinite gösterir. Hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile doku transglutaminazına karşı TNF

alfa ve interferon gama salgılanması artar. Sonuçta doku hasarına ve hastalık gelişimine yol açan hümmoral bir tepki ortaya çıkar (7).

Yaygın görülen kronik otoimmün bir hastalık olan romatoid artritte de HLA genlerinin hastalığa yatkınlığa sebep olduğu bildirilmiştir. HLA-DRB1 alleleri genel popölasyonda %20-30 oranında görülürken seropozitif romatoid artrit hastalarında %70-90 oranında görölmektedir. Romatoid artrit gelişme riski en yüksek oranda HLA-DRB10401 ve HLA-DRB10404 ile ilişkilendirilmiştir. HLA-DRB10401/0404 genotipi yüksek hastalık riski, erken başlangıç, seropozitiflik, hızlandırılmış eklem hasarı ve romatoid nodüllerin varlığı ile ilişkilidir (7).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya, 20 Ekim 2018 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran, Tel- Hashomer tanı kriterlerini karşılayan 18-65 yaş arası 117 AAA hastası dâhil edildi. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş, kemik iliği transferi için donör olan 118 sağlıklı gönüllü araştırmaya kontrol grubu olarak alındı.

Değerlendirme öncesinde katılımcılara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek bilgilendirilmiş olur formları dolduruldu. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne göre yürütüldü ve 17/10/2018 tarihli 2018/515 nolu yerel etik kurul onayı alındı, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi (TTU-2019-9273).

ARAŞTIRMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ

Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastaların araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığında olmak
2. Tel-Hashomerkriterlerine göre Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almak

Sağlıklı gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1.18-65 yaş arası sağlıklı gönüllüler

Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastaların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. AAA haricinde herhangi bir inflamatuvar hastalık varlığı

Sağlıklı gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1.18 yaş altı ve 65 yaş üstü olan sağlıklı gönüllüler

3.2. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Her hasta için standart bir hasta değerlendirme formu dolduruldu. Hastalar yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, MEFVgen analizi sonucu, AAA semptomlarının başlama tarihi, tanı tarihi, atak sıklığı ve süresi, kolşisin dozu, kolşisin kullanım süresi, AAA ilişkili kullandığı diğer ilaçlar, anne ve baba arasında akraba evliliği, ailede AAA öyküsü, ailede diyaliz öyküsü, ailede böbrek yetmezliğine bağlı ölüm öyküsü, appendektomi öyküsü, atak dönemlerindeki semptomları, atakta miyalji, atakta baş ağrısı, erizipel benzeri eritem öyküsü, erkeklerde testislerde ağrı varlığı, ek hastalık ve kullandığı diğer ilaçlar açısından sorgulandı. Hastalar ayrıca eşlik eden diğer romatizmal hastalıklar açısından sorgulandı, ek romatizmal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalık şiddet skoru Pras ve ark. tarafından geliştirilen skarlama sistemi ile her hasta için değerlendirildi. Bu skarlama sistemi altı parametreyi içeriyordu: hastalık başlangıç yaşı, kolşisin dozu, atak sıklığı, artrit, amiloidoz ve erizipel benzeri eritem. Hastalık şiddet skoru toplam 2 ile 19 arasında değişmekteydi. 9 üzeri puan şiddetli hastalık, 6-9 puan orta şiddetli hastalık, 5 ve altındaki puanlar ise hafif şiddetli hastalık olarak değerlendirildi (60).

İdrar mikroprotein/kreatinin oranı 3.5 ile 4.5 arasında değişen ve bu seyirde devam eden ve proteinüriyi açıklayan başka bir sebep bulunmayan hastalarımızda AAA'ya sekonder amiloidoz olduğu düşünüldü. Bir hastanın amiloidoz tanısı doku biyopsisine dayanıyordu.

Hastalarımızda sakroiliit varlığını değerlendirirken hayatlarının herhangi bir döneminde bel ağrısı / inflamatuvar bel ağrısı yaşayıp yaşamadıkları sorgulandı. Hayatının herhangi

bir döneminde bel ağrısı tarifleyen her hastamızdan sakroiliak ekleme yönelik direkt grafi istendi. Grafide bilateral evre 2-4 veya unilateral grade 3-4 sakroiliit saptanan 4 hastamızdan ek tetkik istenmedi. Sakroiliit yönünden şüphede kalınan 9 hastamızdan sakroiliak MRG istendi ve sakroiliit tanısı doğrulandı.

Hastalarımızın kolşisine cevabı tam yanıt, kısmi yanıt ve yanıtsızlık olarak üç gruba ayrıldı. Hastalarımızın atak sayılarının bir yıl içinde yarıdan fazla azalmaması kolşisine yanıtsızlık, atak sayılarının yarıdan fazla azalması ancak tam bitmemesi kısmi yanıt, kolşisinden sonra hiç atak olmaması ise tam yanıt olarak değerlendirildi (96).

3.3. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Hem hasta hem de kontrol grubundaki her bir katılımcıdan 2 ml venöz kan örneği alındı. Kanlardan aynı gün içinde hazır DNA ekstraksiyon kitleri kullanarak DNA izolasyonu yapıp çalışma gününe kadar -20°C'de muhafaza edildi. Daha sonra sırasıyla amplifikasyon ve hibridizasyon işlemleri yapıldı. Luminex teknolojisi kullanılarak HLA-B allelleri saptandı.

3.4. LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Hasta grubundaki katılımcıların polikliniğe başvuru sırasındaki tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), rutin biyokimya, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve tam idrar tetkiki, idrar mikroprotein ve idrar kreatinin sonuçlarının yanısıra MEFV mutasyon analizi sonuçları not edildi. Belirtilen laboratuvar sonuçları olmayan ya da Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Laboratuvarları dışında sonuçları olan hastalar standartizasyon açısından araştırma dışı bırakıldı.

Tam kan sayımı XN-9000 cihazı (Sysmex, Kobe, Japan) ile çalışıldı. ESR, VISION C cihazı (YhloBiotech, Shenzhen, China) ile ölçüldü. Rutin biyokimya, CRP, idrar mikroprotein ve kreatinin ölçümleri Rochecobas C 702 otoanalizöründe (RocheDiagnostics, Mannheim, Germany) orijinal kitler kullanılarak gerçekleştirildi. 39 Fibrinojen CA 7000 cihazı (Sysmex, Kobe, Japan) ile çalışıldı. TIT H-800 cihazı (DIRUI, Changchun, China) ile değerlendirildi.

3.5.HLA-B ALLELLERİNİN BELİRLENMESİ

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin HLA-B allelerinin belirlenmesi PCR-rSSO (Luminex) tekniği kullanılarak yapılmıştır. İlk olarak test edilecek hasta ve sağlıklı gönüllülerden EDTA içeren tüplere 2 ml kan örneği alınarak hazır DNA ekstraksiyon kitleri kullanarak DNA izolasyonu yapıldı. DNA izole edildikten sonra aynı gün inceleme yapılacaksa +4 °C de daha sonra işlem yapılacaksa -20 °C de saklandı. Tiplendirilmesi yapılacak DNA örnekleri HLA-B kitleri ile amplifikasyon için hazırlandı. Her bir HLA tiplendirmesi için mastermix, distile su ve Taqpolimeraz enzimi ve DNA hazırlanarak PCR tüplerinin içerisine konuldu. Bu işlemden sonra amplifikasyon işlemi (CorbettSensoquest marka Thermalcycler cihazında) yapıldı. (95°C'de 3 dakika 1 döngü ardından 95°C'de 15 saniye, 60°C'de 30 saniye, 72°C'de 30 saniye 12 döngü ardından 95°C'de 10 saniye, 63°C'de 30 saniye, 72°C'de 30 saniye 28 döngü ardından 72°C'de 2 dakika 1 döngü ve son olarak 4 °C'de 5 dakika 1 döngü) Amplifikasyon işleminden sonra CostarPlatelere 5µl PCR ürünü konuldu. PCR ürününün üzerine daha önce 56°C'de 7 dakika süreyle ısıtılmış, 15 saniye sonikatörde bekletilmiş ve 30 saniye vortexlenmiş HLA boncuklarından 15 µl ilave edilir ve termal döngüleyiciye yerleştirildi ve hibridizasyon işlemi yapıldı. (97°C'de 5 dakika, 47°C'de 30 dakika, 56°C'de 10 dakika, 56°C'de 10 dakika) Sürenin bitimine yakın kitler içerisinden çıkan dilution solüsyonları (her bir costar plate kuyucuğu için hesaplandı) ve streptavidin hazırlanarak süre bitiminde kuyucuklara 170 µL dilution solution + 0,85 µL streptavidin karışımı konuldu ve plate Luminex 200 cihazına konuldu, Match IT yazılım programı kullanılarak analiz edildi.

3.6.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamız için yeterli hasta sayısını belirlemek için çalışmamıza güç analizi uygulandı, örneklem büyüklüğü 117 kişi olarak hesaplandı (30). Veri analizi için IBM SPSS 23.0 yazılım paketi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) Kolmogorov-Smirnov normallik analiz testi kullanılarak incelendi. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama,

standart sapma, minimum ve maksimum, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi. Nicel verilerin gruplara göre karşılaştırılması normal dağılıma uyan verilerde bağımsız örneklemeler içint-testi ile, normal dağılıma uymayan verilerde ise Mann Whitney U testi ile gerçekleştirildi. İstatiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya Tel Hashomer tanı kriterlerini karşılayan AAA tanılı, Erciyes Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde takipli 117 hasta ve 118 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri aşağıda gösterilmektedir (Tablo 8 ve 9). AAA'lı hastaların yaş ortalaması 38.3 ± 12.2 yıl iken sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması 38.5 ± 11.9 yıldır. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.92$).

Çalışmaya alınan hastaların 86'sı (%73,5) kadın, 31'i (%26,5) erkekti. Kontrol grubundaki 118 sağlıklı gönüllünün ise 83'ü (%70,3) kadın, 35'i (%29,7) erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,562$).

Tablo 8. Gruplara göre yaş karşılaştırması

	Hasta (n=117) Ort±SS	Kontrol (n=118) Ort±SS	p
Yaş (yıl)	38.3±12.2	38.5±11.9	0.920

Tablo 9. Gruplara göre cinsiyet karşılaştırması

Cinsiyet	Hasta (n=117)	Kontrol (n=118)	Toplam (n=235)	p
Kadın	86 (73,5)	83 (70,3)	169 (72,0)	0,562
Erkek	31 (26,5)	35 (29,7)	66 (28,0)	

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hastaların MEFV mutasyon dağılımı aşağıda gösterilmektedir (Tablo 10). 117 hastanın 59'unda (%50.4) olmak üzere en sık saptanan MEFV mutasyonu M694V mutasyonuydu. 5 hastada (%4.3) MEFV mutasyonu saptanamamıştır.

Tablo 10. AAA'lı hastalarda MEFV mutasyon dağılımı

MEFV			
Mutasyonu	Toplam	Homozigot	Heterozigot
M694V	59 (%50.4)	20	39
R202Q	25 (%21.3)	5	20
M680I	24 (%20.5)	3	21
E148Q	21 (%17.9)	1	20
V726A	18 (%15,3)	1	17
P369S	11 (%9.4)	-	11
F479L	6 (%5.1)	-	6
E167D	2 (%1.7)	-	2
M694I	1 (%0.8)	1	-
K695R	1 (%0.8)	-	1
R653H	1 (%0.8)	-	1
R761H	1 (%0.8)	-	1
S339F	1 (%0.8)	-	1
A744S	1 (%0.8)	-	1
Mutasyon Yok	5 (%4.3)	-	-

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hastaların MEFV mutasyon şekli incelendiğinde toplam 117 hastanın 112'sinde (%95.7) mutasyon varken 5 hastada (%4.3) mutasyon saptanmamıştır. 19 hasta (%16.2) homozigot mutasyona, 43 hasta (%36.8) heterozigot mutasyona, 33 hasta (%28.2) birleşik heterozigot mutasyona ve 17 hasta (%14.5) kompleks allel mutasyonuna sahipti. Hastaların mutasyon şekline göre incelemesi aşağıda tablo şeklinde gösterilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. AAA'lı hastaların MEFV mutasyon şekline göre incelemesi

Mutasyon	n	%
Yok	5	4.3
Var	112	95.7
Homozigot	19	16.2
Heterozigot	43	36.8
Birleşik Heterozigot	33	28.2
Kompleks Allel Mutasyonları	17	14.5

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hasta grubunda hastalık ile ilgili semptomların başlangıç yaşı 18.5 ± 12.3 , hastalık süresi 19.8 ± 13.3 idi (Tablo 12).

Tablo 12. AAA'lı hastalarda semptom başlangıç yaşı ve hastalık süresi

	n	AO	SS	Median	Min.	Mak.
Hastalık başlangıç yaşı	117	18,5	12,3	15,0	1,0	52,0
Hastalık süresi	117	19,8	13,3	17,0	1,0	54,0

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hasta grubunda 117 hastanın 73'ünde (%62.3) birinci derece yakınlarında aile öyküsü vardı. Hastaların kolşisin kullanımı incelendiğinde 4 (%3.4) hasta kolşisini kullanmamakta, 7 (%6.0) hasta 0,5 mg/gün dozunda, 68 (%58.1) hasta 1 mg/gün dozunda, 21 (%17.9) hasta 1,5 mg/gün dozunda, 17 (%14.5) hasta 2 mg/gün dozunda kullanmaktaydı. Hasta grubunda 96 (%82.1) hasta sadece kolşisin kullanmaktaydı. Kolşisine ek olarak 9 (%7.7) hasta NSAİİ, 5 (%4.3) hasta TNF- α

blokörü, 7 (%6) hasta IL-1 inhibitörü kullanmaktaydı. Hastaların atak sıklığı sorgulandığında 55 (%47) hasta 6 aydan uzun sürede bir kez, 12 (%10.3) hasta 3-6 ayda bir kez, 26 (%22.2) hasta 1-3 ayda bir kez, 18 (15.4) hasta ayda 1 veya 2 kez, 6 (%5.1) hasta ayda 3 ve üzeri atak geçirdiğini ifade etti (Tablo 13).

Tablo 13. AAA'lı hastalarda kolşisin dozu, ek ilaç kullanımı, aile öyküsü, atak sıklığı dağılımları

	n	%
Aile öyküsü		
Yok	44	37,6
Var	73	62,3
Kolşisin dozu		
Kullanmıyor	4	3,4
0,5 mg/gün	7	6,0
1 mg/gün	68	58,1
1,5 mg/gün	21	17,9
2 mg/gün	17	14,5
Ek ilaç kullanımı		
Kullanmıyor	96	82,1
NSAII	9	7,7
Anti TNF	5	4,3
IL 1 inhibitörü	7	6,0
Atak sıklığı		
>6ayda bir	55	47,0
3-6ayda bir	12	10,3
1-3ayda bir	26	22,2
Ayda bir veya iki	18	15,4
Ayda ikinin üzeri	6	5,1

Hastalar; MEFV mutasyonu şekline göre mutasyonu olmayanlar/heterozigot mutasyona sahip olanlar ile birleşik heterozigot/homozigot/kompleks allel mutasyonu şeklinde iki gruba ayrıldığında CRP ve nötrofil/lenfosit oranı değerlerinde iki grup arasında

istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (Sırasıyla p değerleri 0.007 ve 0.03'tür). CRP ve nötrofil/lenfosit oranı mutasyonu olmayan/heterozigot mutasyonu olan gruba göre birleşik heterozigot/homozigot/kompleks allel mutasyonu olan hasta grubunda daha yüksekti. ESR, fibrinojen ve idrar mikroprotein/kreatinin oranı değerlerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Hastaların MEFV mutasyon şekline göre laboratuvar parametreleri aşağıda tablo şeklinde gösterilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. MEFV mutasyonu şekline göre hasta grubunda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

		Birleşik			p
		Mutasyon Yok / Heterozigot (n=48)	Heterozigot / Homozigot / Kompleks allel mutasyonları (n=69)	Toplam (n=117)	
CRP (mg/l)	Ort. ± SS	6,4 ± 12,8	12 ± 17,8	9,7 ± 16,1	0,007
	Median. (Min-Maks)	2,7 (0 - 84)*	5 (0 - 90)*	4 (0 - 90)	
ESR (mm/sa)	Ort. ± SS	11,3 ± 7,9	13,5 ± 11,3	12,6 ± 10,1	0,607
	Median (Min-Maks)	7,5 (2 - 33)	9 (2 - 58)	8 (2 - 58)	
Nötrofil/ Lenfosit oranı	Ort. ± SS	1,9 ± 0,7	2,3 ± 1,3	2,2 ± 1,1	0,03
	Ort. (Min. - Maks.)	1,8 (0,7 - 4,5)*	2,2 (0,1 - 9)*	1,9 (0,1 - 9)	
Fibrinojen (mg/dl)	Ort. ± SS	316,4 ± 87,6	334,8 ± 81,7	327 ± 84,2	0,126
	Ort. (Min. - Maks.)	284 (211 - 512)	333 (122 - 512)	320,5 (122 - 512)	
Mikroprotein/ kreatinin oranı	Ort. ± SS	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,4	0,221
	Ort. (Min. - Maks.)	0,1 (0 - 2,2)	0,1 (0 - 4,1)	0,1 (0 - 4,1)	

Ort. ± SS: Ortalama ± Standart sapma, Median(Min. - Maks.): Median (Minimum - Maksimum)

Hastalar; en sık saptanan MEFV mutasyonu olan M694V pozitifliğine göre M694V pozitif olanlar ve M694V negatif olanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında CRP değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p=0.009). CRP değeri M694V pozitif olan grupta negatif olana göre daha yüksekti. Sedimentasyon, nötrofil/lökosit oranı, fibrinojen ve idrar mikroprotein/kreatinin oranı değerlerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Hastaların M694V pozitifliğine göre laboratuvar parametreleri aşağıda tablo şeklinde gösterilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. M694V mutasyonu pozitifliğine göre hasta grubunda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

		M694V+ (n=59)	M694V- (n=58)	Toplam (n=117)	P
CRP (mg/l)	Ort. ± S.S	5 ± 5,6*	14,3 ± 21*	9,7 ± 16,1	0,009
	Ort. (Min-Maks)	3 (0 - 21)	5 (0 - 90)	4 (0 - 90)	
ESR (mm/sa)	Ort. ± S.S	11 ± 7,6	14,2 ± 11,8	12,6 ± 10,1	0,240
	Ort. (Min-Maks)	8 (2 - 33)	9 (2 - 58)	8 (2 - 58)	
Nötrofil/ Lenfosit oranı	Ort. ± S.S	2 ± 0,9	2,3 ± 1,3	2,2 ± 1,1	0,216
	Ort. (Min - Maks)	1,8 (0,7 - 4,5)	2,1 (0,1 - 9)	1,9 (0,1 - 9)	
Fibrinojen (mg/dl)	Ort. ± S.S	313,5 ± 86,8	341,9 ± 79,8	327 ± 84,2	0,128
	Ort. (Min-Maks)	295 (122 - 512)	333 (193 - 512)	320,5 (122 - 512)	
Mikroprotein/ kreatinin oranı	Ort. ± S.S	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,4	0,614
	Ort. (Min-Maks)	0,1 (0 - 2,2)	0,1 (0 - 4,1)	0,1 (0 - 4,1)	

Ort. ± SS: Ortalama ± Standart sapma, Median (Min. - Maks.):Median (Minimum - Maksimum)

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hastalarla sağlıklı kontrol grubu HLA-B alleleleri açısından incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo 16).

Tablo 16. AAA'lı hastalar ve sağlıklı kontrollerin HLA-B allellerinin karşılaştırılması

Tip	Hasta (n=117)	Kontrol (n=118)	p
HLA-B*35	52 (22,2)	43 (18,2)	0,280
HLA-B*51	32 (13,7)	42 (17,8)	0,220
HLA-B*44	14 (6)	17 (7,2)	0,594
HLA-B*15	12 (5,1)	8 (3,4)	0,481
HLA-B*13	11 (4,7)	13 (5,5)	0,851
HLA-B*07	13 (5,6)	6 (2,5)	0,154
HLA-B*27	13 (5,6)	6 (2,5)	0,154
HLA-B*18	12 (5,1)	10 (4,2)	0,811
HLA-B*38	13 (5,6)	11 (4,7)	0,817
HLA-B*08	8 (6,8)	16 (13,6)	0,137
HLA-B*50	9 (7,7)	10 (8,5)	1,000
HLA-B*52	6 (5,1)	6 (5,1)	1,000
HLA-B*55	6 (5,1)	4 (3,4)	0,539
HLA-B*14	4 (3,4)	4 (3,4)	1,000
HLA-B*40	5 (4,3)	11 (9,3)	0,202
HLA-B*57	4 (3,4)	4 (3,4)	1,000
HLA-B*58	4 (3,4)	7 (5,9)	0,546
HLA-B*41	4 (3,4)	5 (4,2)	1,000
HLA-B*49	4 (3,4)	5 (4,2)	1,000
HLA-B*39	2 (1,7)	3 (2,5)	1,000
HLA-B*56	2 (1,7)	0 (0)	0,247
HLA-B*42	1 (0,9)	1 (0,8)	1,000
HLA-B*48	1 (0,9)	0 (0)	0,498
HLA-B*80	1 (0,9)	0 (0)	0,498
HLA-B*37	1 (0,9)	1 (0,8)	1,000
HLA-B*46	0 (0)	1 (0,8)	1,000
HLA-B*53	0 (0)	2 (1,7)	0,498

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hastaların kolşisin cevabına göre HLA-B allelleri incelendiğinde HLA-B*80 ve HLA-B*37 ile kolşisine yanıtızsızlık arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Yine benzer şekilde HLA-B*52 ile kolşisine yanıtızsızlık arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.007$). Ancak bu allellere sahip hasta sayısı çok az olduğundan sonuçlar klinik olarak güvenilir değildi. Kolşisin yanıtına göre diğer HLA-B allellerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 17) . Kolşisin başlandıktan sonra bir yıl içinde hiç atak olmaması

tam yanıt, atakların yarıdan fazla azalması kısmi yanıt, atakların yarıdan az azalması veya atak sıklığında hiçbir değişiklik olmaması ilaca yanıtız şeklinde kabul edildi.

Ailevi Akdeniz ateşı tanısı alan hastalar amiloidoz gelişip gelişmemesine göre HLA-B alleleleri ile karşılaştırıldığında HLA-B*07 alleli taşıyan hastaların %4.9'unda amiloidoz yokken %20'sinde amiloidoz gelişmişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.042$). Aynı şekilde HLA-B*41 ve HLA-B*58 alleli taşıyan hastaların %1.3'ünde amiloidoz yokken %10'unda amiloidoz gelişmişti. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.039$) (Tablo 18). Diğer HLA-B allellerinin dağılımı ile amiloidoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,050$).

Tablo 17. AAA'lı hastalarda kolşisin yanıtının HLA-B allerine göre karşılaştırması

Tip	Yanıtız	Kısmi yanıt	Tam yanıt	p
HLA-B*35	3 (25)	27 (21,8)	19 (21,1)	0,953
HLA-B*51	1 (8,3)	17 (13,7)	13 (14,4)	0,846
HLA-B*44	0 (0)	8 (6,5)	6 (6,7)	0,657
HLA-B*15	0 (0)	5 (4)	7 (7,8)	0,339
HLA-B*13	1 (8,3)	5 (4)	5 (5,6)	0,744
HLA-B*07	0 (0)	10 (8,1)	2 (2,2)	0,119
HLA-B*08	1 (8,3)	1 (0,8)	5 (5,6)	0,079
HLA-B*27	0 (0)	7 (5,6)	6 (6,7)	0,646
HLA-B*18	1 (8,3)	6 (4,8)	5 (5,6)	0,868
HLA-B*38	0 (0)	8 (6,5)	4 (4,4)	0,569
HLA-B*50	1 (8,3)	3 (2,4)	5 (5,6)	0,374
HLA-B*52	2 (16,7)	3 (2,4)	1 (1,1)	0,007
HLA-B*55	0 (0)	4 (3,2)	2 (2,2)	0,760
HLA-B*14	0 (0)	3 (2,4)	1 (1,1)	0,690
HLA-B*40	0 (0)	2 (1,6)	2 (2,2)	0,844
HLA-B*57	0 (0)	1 (0,8)	3 (3,3)	0,342
HLA-B*58	0 (0)	2 (1,6)	2 (2,2)	0,844
HLA-B*41	0 (0)	3 (2,4)	1 (1,1)	0,690
HLA-B*49	0 (0)	3 (2,4)	1 (1,1)	0,690
HLA-B*39	0 (0)	2 (1,6)	0 (0)	0,436
HLA-B*56	0 (0)	2 (1,6)	0 (0)	0,436
HLA-B*42	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0,662
HLA-B*48	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0,662
HLA-B*80	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	<0,001
HLA-B*37	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	<0,001

Tablo 18.AAA'lı hastalarda amilodoza göre HLA-B allelelerinin incelenmesi

Tip	Yok	Var	p
HLA-B*35	51 (22,8)	1 (10)	0,342
HLA-B*51	31 (13,8)	1 (10)	0,730
HLA-B*44	14 (6,3)	0 (0)	0,415
HLA-B*15	11 (4,9)	1 (10)	0,475
HLA-B*13	11 (4,9)	0 (0)	0,473
HLA-B*07	11 (4,9)	2 (20)	0,042
HLA-B*08	8 (3,6)	0 (0)	0,543
HLA-B*27	13 (5,8)	0 (0)	0,433
HLA-B*18	12 (5,4)	0 (0)	0,452
HLA-B*38	13 (5,8)	0 (0)	0,433
HLA-B*50	8 (3,6)	1 (10)	0,301
HLA-B*52	6 (2,7)	0 (0)	0,600
HLA-B*55	5 (2,2)	1 (10)	0,128
HLA-B*14	4 (1,8)	0 (0)	0,670
HLA-B*40	4 (1,8)	1 (10)	0,079
HLA-B*57	4 (1,8)	0 (0)	0,670
HLA-B*58	3 (1,3)	1 (10)	0,039
HLA-B*41	3 (1,3)	1 (10)	0,039
HLA-B*49	4 (1,8)	0 (0)	0,670
HLA-B*39	2 (0,9)	0 (0)	0,764
HLA-B*56	2 (0,9)	0 (0)	0,764
HLA-B*42	1 (0,4)	0 (0)	0,832
HLA-B*48	1 (0,4)	0 (0)	0,832
HLA-B*80	1 (0,4)	0 (0)	0,832
HLA-B*37	1 (0,4)	0 (0)	0,832

Çalışma grubumuzda toplam 13 hastada AAA'ya eşlik eden sakroiliit saptandı (%11). Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hastalar sakroiliit gelişip gelişmemesine göre HLA-B alleleleri ile karşılaştırıldığında HLA-B*27 alleli taşıyan hastaların %3.8'inde sakroiliit yokken %19.2'sinde sakroiliit saptanmıştı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Aynı şekilde HLA-B*49 alleli taşıyan hastaların %1'inde sakroiliit yokken %7.7'unda sakroiliit saptanmıştı. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.013)

(Tablo 19). Diğer HLA-B allellerinin dağılımı ile sakroiliit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,050$).

Tablo 19.AAA'lı hastalarda sakroiliite göre HLA-B allelelerinin incelenmesi

Tip	Yok	Var	p
HLA-B*35	49 (23,6)	3 (11,5)	0,165
HLA-B*51	28 (13,5)	4 (15,4)	0,788
HLA-B*44	14 (6,7)	0 (0)	0,172
HLA-B*15	10 (4,8)	2 (7,7)	0,530
HLA-B*13	10 (4,8)	1 (3,8)	0,827
HLA-B*07	11 (5,3)	2 (7,7)	0,614
HLA-B*08	8 (3,8)	0 (0)	0,309
HLA-B*27	8 (3,8)	5 (19,2)	0,001
HLA-B*18	11 (5,3)	1 (3,8)	0,753
HLA-B*38	13 (6,3)	0 (0)	0,190
HLA-B*50	8 (3,8)	1 (3,8)	1,000
HLA-B*52	6 (2,9)	0 (0)	0,380
HLA-B*55	5 (2,4)	1 (3,8)	0,661
HLA-B*14	4 (1,9)	0 (0)	0,476
HLA-B*40	4 (1,9)	1 (3,8)	0,523
HLA-B*57	3 (1,4)	1 (3,8)	0,373
HLA-B*58	4 (1,9)	0 (0)	0,476
HLA-B*41	3 (1,4)	1 (3,8)	0,373
HLA-B*49	2 (1)	2 (7,7)	0,013
HLA-B*39	2 (1)	0 (0)	0,616
HLA-B*56	1 (0,5)	1 (3,8)	0,079
HLA-B*42	1 (0,5)	0 (0)	0,723
HLA-B*48	1 (0,5)	0 (0)	0,723
HLA-B*80	1 (0,5)	0 (0)	0,723
HLA-B*37	1 (0,5)	0 (0)	0,723

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hastalar hastalık şiddetine göre HLA-B allelleriyle karşılaştırıldığında HLA-B*13 ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.015$). Hastalık şiddeti hafif olanların %1,7'sinde, orta olanların %5'inde ve şiddetli olanların %13,2'sinde HLA-B*13 alleli mevcuttur (Tablo 20).

Hastalık şiddeti Pras ve ark.(60) tarafından geliştirilen hastalık şiddet skoru kullanılarak gruplara ayrılmıştır. Diğer HLA-B allellerinin dağılımı ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,050$).

Tablo 20.AAA'lı hastalarda hastalık şiddetinin HLA-B allellerine göre incelenmesi

Tip	Hafif	Orta	Şiddetli	p
HLA-B*35	29 (25)	19 (23,8)	4 (10,5)	0,163
HLA-B*51	15 (12,9)	14 (17,5)	3 (7,9)	0,346
HLA-B*44	5 (4,3)	5 (6,3)	4 (10,5)	0,371
HLA-B*15	8 (6,9)	3 (3,8)	1 (2,6)	0,462
HLA-B*13	2 (1,7)	4 (5)	5 (13,2)	0,015
HLA-B*07	7 (6)	4 (5)	2 (5,3)	0,949
HLA-B*08	4 (3,4)	2 (2,5)	2 (5,3)	0,742
HLA-B*27	6 (5,2)	6 (7,5)	1 (2,6)	0,541
HLA-B*18	7 (6)	3 (3,8)	2 (5,3)	0,775
HLA-B*38	7 (6)	3 (3,8)	3 (7,9)	0,624
HLA-B*50	5 (4,3)	2 (2,5)	2 (5,3)	0,717
HLA-B*52	1 (0,9)	2 (2,5)	3 (7,9)	0,059
HLA-B*55	4 (3,4)	0 (0)	2 (5,3)	0,167
HLA-B*14	1 (0,9)	3 (3,8)	0 (0)	0,208
HLA-B*40	2 (1,7)	1 (1,3)	2 (5,3)	0,338
HLA-B*57	3 (2,6)	0 (0)	1 (2,6)	0,347
HLA-B*58	1 (0,9)	2 (2,5)	1 (2,6)	0,611
HLA-B*41	2 (1,7)	2 (2,5)	0 (0)	0,619
HLA-B*49	2 (1,7)	2 (2,5)	0 (0)	0,619
HLA-B*39	1 (0,9)	1 (1,3)	0 (0)	0,789
HLA-B*56	1 (0,9)	1 (1,3)	0 (0)	0,789
HLA-B*42	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	0,380
HLA-B*48	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0,600
HLA-B*80	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0,600
HLA-B*37	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0,600

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hastalar artrit gelişip gelişmemesine göre HLA-B alleleleri ile karşılaştırıldığında, HLA-B allellerinin dağılımı ile artrit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,050$) (Tablo 21).

Tablo 21.AAA'lı hastalarda artrite göre HLA-B allelelerinin incelenmesi

Tip	Yok	Var	p
HLA-B*35	10 (19,2)	42 (23,1)	0,556
HLA-B*51	8 (15,4)	24 (13,2)	0,684
HLA-B*44	3 (5,8)	11 (6)	0,941
HLA-B*15	5 (9,6)	7 (3,8)	0,096
HLA-B*13	2 (3,8)	9 (4,9)	0,741
HLA-B*07	2 (3,8)	11 (6)	0,542
HLA-B*08	3 (5,8)	5 (2,7)	0,290
HLA-B*27	2 (3,8)	11 (6)	0,542
HLA-B*18	1 (1,9)	11 (6)	0,235
HLA-B*38	2 (3,8)	11 (6)	0,542
HLA-B*50	4 (7,7)	5 (2,7)	0,102
HLA-B*52	2 (3,8)	4 (2,2)	0,507
HLA-B*55	0 (0)	6 (3,3)	0,185
HLA-B*14	0 (0)	4 (2,2)	0,281
HLA-B*40	2 (3,8)	3 (1,6)	0,334
HLA-B*57	2 (3,8)	2 (1,1)	0,178
HLA-B*58	0 (0)	4 (2,2)	0,281
HLA-B*41	1 (1,9)	3 (1,6)	0,893
HLA-B*49	2 (3,8)	2 (1,1)	0,178
HLA-B*39	0 (0)	2 (1,1)	0,448
HLA-B*56	0 (0)	2 (1,1)	0,448
HLA-B*42	0 (0)	1 (0,5)	0,592
HLA-B*48	1 (1,9)	0 (0)	0,061
HLA-B*80	0 (0)	1 (0,5)	0,592
HLA-B*37	0 (0)	1 (0,5)	0,592

Hasta grubunda amiloidoz ve sakroiliit gelişiminde cinsiyet farkına baktığımızda amiloidoz ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.006$). Kadınların %1,2'sinde ve erkeklerin %12,9'unda amiloidoz vardı. Cinsiyet göre sakroiliit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,050$) (Tablo 22).

Tablo 22. Cinsiyete göre amilodidoz ve sakroiliitin karşılaştırılması

		Kadın	Erkek	p
Amiloidoz	Yok	85 (98,8)	27 (87,1)	0,006
	Var	1 (1,2)	4 (12,9)	
Sakroiliit	Yok	76 (88,4)	28 (90,3)	0,767
	Var	10 (11,6)	3 (9,7)	

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada Ailevi Akdeniz ateşinin modifiye edici bir genini belirlemek amacıyla HLA-B lokusunun polimorfizmi araştırıldı. Çalışmamızda HLA-B polimorfizmi AAA'lı hastalarda sağlıklı kontrollerden farklı olmamasına rağmen hastalık şiddeti, kolşisin direnci, hastalığa eşlik eden sakroiliit sıklığı ve hastalığa sekonder gelişen amilodoz ile HLA-B allelleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu gösterdik.

Ailevi Akdeniz ateşi uzun süredir otozomal resesif bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen sadece bir MEFV mutasyonu taşıyan (heterozigot) hatta belirgin bir MEFV mutasyonu olmayan hastalar bulunmaktadır (2, 97-99). Hastalığa neden olan genetik defekt iyi bilinmesine rağmen MEFV ile ilişkili fenotiplerin geniş yelpazesi, AAA'da doğal immünitenin yanıtını modüle eden ek genler veya bağışıklık faktörlerinin olabileceğini düşündürmektedir (3).

HLA genleri, immün yanıtta antijen özgülüğünün belirlenmesinde rolleri olan genlerdir. HLA-B*51 ile ilişkisinden dolayı Behçet hastalığı, HLA-B*27 ile ilişkisinden dolayı ankilozan spondilit ve diğer spondiloartropatiler, HLA-C*06:02 ile ilişkisinden ötürü psöriazis "MHC-I-opatiler" şeklinde adlandırılmaktadır (9, 100). Watad ve ark. yakıntarihli bir çalışmasında ailevi Akdeniz ateşi hastalarının aynı zamanda %0.6'sının ankilozan spondilit, %1.2'sinin psöriazis, %0.6'sının Behçet hastalığı,% 0.6'sının ülseratif kolit ve %1.2'sinin Crohn hastalığını taşıdığını göstermişlerdir (9). Ayrıca AAA hastalarının, MHC-I-opatiler şeklinde tanımlanan bu hastalıklara yakalanma

riskinin sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 3.2 kat daha yüksek olduğunu hesaplamışlardır. Aynı çalışmada ailevi Akdeniz ateşinin MHC sınıf II bağlantılı hastalıklarla ilişkisi de araştırılmış ancak AAA ile bu hastalıkların arasında kuvvetli bir ilişki saptanmamıştır.

Ailevi Akdeniz ateşi ile benzer klinik özellikleri paylaşan inflamatuvar hastalıkların bağlantıları nedeniyle HLA genlerinin, AAA'da immün yanıtı modüle edebileceği düşünülmektedir.

Yasunami ve ark. Japon popülasyonunda 258 AAA hastası ve 299 sağlıklı kontrolde Luminex sistemiyle HLA genotiplerini belirlemişlerdir. Bu çalışmada hasta grubu komplet/inkomplet atak tarifleyen; M694I gen mutasyonu(+)/(-) olan; mutasyonu olmayan, heterozigot mutasyonu olan/birleşik heterozigot, homozigot mutasyonu olan şeklinde toplam 3 farklı subgruba ayrılmıştır. HLA-B*39:01'in özellikle inkomplet ve yükek penetranslı MEFV alleli taşımayan yani M694I negatif AAA hastalarında hastalığı teşvik edici bir etkisi bulunmuştur. Aynı zamanda HLA- DRB1*15:02'nin tüm hasta grubunda AAA hastalığından koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (11).

Touitou ve ark. (30) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise AAA'lı hastalarda, major histocompatibility class I chain-related gene A (MICA)'nın hastalık başlangıç yaşı ve atak sıklığı gibi klinik özelliklerle bağlantılı olduğu bulunmuştur. Türkçapar ve ark.yaptığı bir başka çalışmada da major histocompatibility class I chain-related gene A (MICA)'nın hastalık seyri ve amilodoz gelişimine katkısı incelenmiş ve bazı MICA allellerinin amiloidoz gelişimine karşı koruyucu etkisinin olabileceği gösterilmiştir (12).

Biz de MHC-I-opatiler ile AAA'nın yakın ilişkisinden yola çıkarak MHC sınıf I'e dahil olan HLA-B'nin AAA fenotipinin ortaya çıkmasında etkisi olup olmadığını araştırdık. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, Türk popülasyonunda AAA ile HLA-B ilişkisini kapsamlı şekilde araştıran ilk çalışmadır. Araştırmamızda Türk popülasyonunda HLA-B allelleri açısından AAA hastalarıyla sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulamadık. Bu durum Türk popülasyonunda AAA fenotipinin ortaya çıkmasında HLA-B allellerinin etkili olmamasından veya hasta sayımızın Yasunami ve ark. yaptığı çalışmaya göre düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir (11).

Çalışmamızda HLA-B*37, B*52 ve B*80 allelleri kolşisine yanıtı olmayan hastalarda, olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksekti. Bu durum HLA-B*37, B*52 ve B*80 allellerinin kolşisine yanıtı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak karşılaştırılan gruplardaki hasta sayısı çok az olduğu için bu farkın klinik olarak anlamlı kabul edilebilmesi için hasta sayısının artırılarak yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha önce yapılan çalışmalarda AAA'da kolşisin direncinin, MEFV genindeki M694V homozigot mutasyonu(101)ilacı hücre dışına çıkaran ABCB1 (MDR1) gen polimorfizmi(102) ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada O kan grubunun kolşisin direnci ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir(103).

Yasunami ve ark. (11) tarafından Japon popülasyonunda yapılan çalışmada HLA-B*35:01'in kolşisi direnci ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada kolşisin direncinin, ek anti-inflamatuar ilaç kullanımı şeklinde tanımlandığının göz ardı edilmemesi gerekir. Maalasef ki literatürde kolşisin direncinin tanımı ile ilgili net bir görüş birliğine varılamamıştır. Bizim çalışmamızda kolşisin direnci tolere edilebilen maksimum kolşisin dozuna rağmen atak sıklığının %50'den fazla azalmaması olarak kabul edildi(96). Bununla birlikte; Japon popülasyonunda kolşisin direnci ile ilişkilendirilen HLA-B*35 alleli, Türk popülasyonunda en sık rastlanan HLA-B allelidir ve şu ana kadar herhangi bir hastalıkla ilişkilendirilmemiştir(104, 105).

Ailevi Akdeniz ateşinde artmış mortalite ile ilgili temel komplikasyon hastalığa sekonder gelişen AA amiloidozdur. Türkiye'de yapılan iki büyük popülasyona dayalı çalışmada, AAA hastalarında amiloidoz sıklığı % 12,9 ve % 8,6 olarak bildirilmiştir (22, 54). Yakın zamanda Bodur ve ark.(106) tarafından yapılan bir kohort çalışmasında da bu oran %3.6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da amiloidoz oranı Bodur ve ark tarafından yapılan çalışmaya benzer olarak %4 olarak bulunmuştur. Çalışmalar arasındaki amiloidoz oranındaki farklılık, zamanla hastaların daha erken dönemde yakalanmasından ve amiloidoz oranlarının azalmasından kaynaklanıyor olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda Türk popülasyonunda M694V mutasyonun, erkek cinsiyetin, artrit öyküsünün, ailede amiloidoz ve ailede son dönem böbrek yetmezliği öyküsünün amiloidoz için risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (54). Yapılan bu çalışmada da amiloidozun erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmesi erkek

cinsiyetinin amiloidozun bir risk faktörü olabileceğini doğrulamaktadır ($p=0.006$). Aynı zamanda çalışmamızdaki amiloidoz hastalarının %60'ında M694V mutasyon pozitifliği saptanmıştır. Bulgularımız daha önceki çalışmalarda belirlenen risk faktörlerini doğrulamaktadır.

Çalışmamızda HLA-B*07, HLA-B*41 ve HLA-B*58 allelleri amiloidozu olan hastalarda, olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksekti. Bu durum HLA-B*07, B*41 ve B*58 allellerinin amiloidoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Karahan ve ark. (107) son dönem böbrek hastaları ile yaptığı bir çalışmada amiloidozu olan hasta grubunda HLA-B*58 allelinin sıklığı gösterilmiş ve amiloidoz ile HLA-B*58 arasında güçlü pozitif korelasyon kurulmuştur. Bu çalışmada amiloidozu olan hastaların, AAA hastaları olduğu ve sonuçlarının bizim bulduğumuz sonuçlarla uyumlu olduğu anlaşılmaktadır. Yine aynı çalışmada HLA-B*07 allelinin son dönem böbrek hastalarında daha nadir olduğu gösterilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç bizim çalışmamızla uyumsuz görünse de çalışmaya amiloidoz haricinde hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kronik glomerulonefrit gibi diğer son dönem böbrek hastalığı yapabilecek diğer hastalıkların alındığına dikkat edilmesi gerekir. HLA-B*07 alleli değerlendirilirken de sadece amiloidoz hastaları değil tüm hastalar değerlendirilmiştir. Hasta popülasyonundaki bu heterojenite HLA-B*07 alleli bakımından bizim çalışmamızla tutarlı olmayan farklı bir sonuca sebep olmuş olabilir.

Literatürde HLA-B*41 ve amiloidoz gelişimi açısından yapılan bir çalışmaya rastlayamadık. Bulduğumuz üç farklı HLA-B allelinin diğer risk faktörlerine ek olarak AAA hastalarında amiloidoz gelişiminde birer risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak amiloidozu olan hasta sayımızın az olması sebebiyle daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının seyri boyunca artrit, artralji, entezit ve sakroiliit görülebilmektedir. Yaygın olarak kabul edilen görüşe göre AAA hastalarında görülen sakroiliite genellikle omurga tutulumu eşlik etmez ve çoğu vakada HLA-B*27 negatiftir. Omurga tutulumu olan, HLA-B*27 pozitif sakroiliitli hastaların genellikle AAA ve AS birlikteliği veya AAA'ya eşlik eden spondiloartropatinin daha şiddetli bir formu olduğu düşünülmektedir (108).

Çalışma grubumuzda AAA'lı hastalarda sakroiliit sıklığı yüzde 11 olarak bulunmuştur. Bu oran Kaşifoğlu ve ark tarafından (109) Türk popülasyonunda AAA'da sakroiliit varlığını araştıran bir çalışmada sakroiliit sıklığı %7 olarak bulunmuştur. Yine Cefle ve ark (110) tarafından Türk popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada AAA'lı hastalardaki sakroiliit sıklığı %10.5 olarak bulunmuştur. Langevitz ve ark. (108) ise İsrail'de 3000 AAA hastasıyla yaptığı bir çalışmada sakroiliit sıklığını %0.4 olarak bulmuştur. Langevitz ve ark tarafından yapılan çalışmanın farklı sonucu hasta popülasyonundaki ve sakroiliiti saptayan radyolojik yöntemlerdeki farklılıklar ile açıklanabilir. Langevitz ve ark. sadece kronik artritli AAA hastalarında sakroiliit sıklığını araştırmışlar ve sakroiliiti değerlendirmede MRG kullanmamışlardır oysa bizim hastalarımızın çoğuna sakroiliit tanısı MRG ile konulmuştur.

Hastalarımızın HLA-B allellerine göre sakroiliit gelişimi değerlendirildiğinde HLA-B*27 ve HLA-B*49 alleleline sahip olanlarda sakroiliit sıklığı daha yüksekti. HLA-B*27 ile sakroiliit arasında daha kuvvetli bir ilişki bulunmuştur($p<0.001$).

Çalışmamızda AAA'lı hastalarda HLA-B*27 sıklığı %10 idi ve bu sıklık genel popülasyona yakındı. Sakroiliiti olan AAA'lı hastalarda HLA-B*27 sıklığı ise %38'di. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da sakroiliiti olan AAA hastalarının HLA-B*27 pozitifliği %47 olarak bulunmuştur (109). Çalışmamız yaygın kabul gören görüşten farklı olarak AAA'lı hastalarda görülen sakroiliit varlığında HLA-B*27 pozitifliğinin sık olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızdakine benzer olarak Kaşifoğlu ve arkadaşları da bu düşüncayı desteklemektedir.

Vargas-Alarcon ve ark. yaptıkları bir çalışmada Meksika popülasyonunda seronegatif spondiloartropatili hastalarda HLA-B*27'ye ek olarak HLA-B*49'un da sıklığının arttığını göstermişler ve bu iki HLA-B allellinin hastalık gelişiminde yatkınlık oluşturduğunu öne sürmüşlerdir (111). HLA-B*27 ve B*49 allellerinin seronegatif spondiloartropati için yatkınlık genleri olduğu düşünüldüğünde, bu allellerin AAA'lı hastalarda saptanması sakroiliit gelişimini öngörmekte faydalı olabilir.

M694V mutasyonunun Türkiye'de daha yaygın ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir (106, 112). Hastalarımızı sakroiliitli ve sakroiliitsiz olarak iki gruba

ayırdığımızda sakroiliitli hastalarda M694V mutasyonun hafifçe daha sık olduğu görülmüştür. Tek başına veya HLA-B*27 pozitifliği ile beraber M694V mutasyonu da sakroiliit sıklığını arttıran bir faktör olabilir.

Çalışmamızda hastalarımızın hastalık şiddetini Pras ve arkadaşlarının yaptığı şiddet skorlamasına (60) göre hafif,orta, şiddetli şeklinde üç gruba ayırdık ve hastalık şiddeti üzerinde HLA-B allellerinin etkisini araştırdık. HLA-B*13 allellinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu gördük. Daha önce yapılan birçok çalışmada HLA-B*13 allelline psöriazisli hastalarda normal popülasyona göre daha sık rastlandığı gösterilmiştir (113-115). Elkayam ve arkadaşlarının İsrail popülasyonunda yaptığı bir çalışmada ise psöriatik artritli hastalarda HLA-B*13 alleline sağlıklı kişilere kıyasla daha sık rastlandığı gösterilmiştir (116). Eder ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise HLA-B*13'e sahip psöriazisli hastalar aterosklerotik hastalık yönünden daha riskli olduğu bulunmuş ve bu durum HLA-B*13'ün inflamasyonu arttırmasıyla açıklanmıştır(117). HLA-B*13'ün inflamasyondaki rolü açık değildir. Ancak AAA ile benzer özellikleri olan psöriaziste olduğu gibi AAA hastalarında da HLA-B*13'ün inflamasyonun şiddetini arttırması muhtemeldir.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttu. Hasta sayımız bizim çalışmamıza benzer daha önce yapılan bir başka çalışma baz alınarak güç analizi ile belirlenmişti ancak hasta ve kontrol grubumuzda toplam 28 farklı HLA-B allellinin saptanması bazı HLA-B allellere sahip hasta sayısının çok az kalmasına sebep olmuştur. Kolşisin direnci gibi bazı parametrelerde istatistiksel anlamlı fark saptandı ancak subgruplardaki hasta sayısının çok az olması bu sonuçların doğruluğu için daha geniş çaplı araştırmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Diğer yandan özellikle HLA genlerinde gözlenen bağlantı dengesizliği göz önüne alındığında, HLA-B ile sıkı bağlantı dengesizliğinde başka bir genin AAA ile ilişkili gerçek gen olabileceği olasılığını göz ardı etmemek gerekir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, HLA-B polimorfizminin AAA'lı Türk hastalarda sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını gösterdik. Ancak HLA-B*13 allelinin hastalık şiddeti ile; HLA-B*37, B*52 ve B*80 allellerinin kolşisine yanıtızlık ile; HLA-B*27 ve B*49 allellerinin sakroiliit ile; HLA-B*07, B*41 ve B*58 allellerinin amiloidoz ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Hastalarımızın MEFV mutasyonuna göre en az iki allelinde mutasyon olanlarda CRP ve nötrofil/lökosit oranları daha yüksekti. Hastalarımızı M694V pozitif ve negatif olan şeklinde iki gruba ayırdığımızda M694V pozitif olan grupta CRP daha yüksekti. Bu durum AAA'da MEFV mutasyonunun en az iki allelinde mutasyonu olanlarda ve özellikle de M694V pozitif hastalarda inflamasyonun daha şiddetli olduğunu göstermektedir.

Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız, AAA'lı Türk hastalarda HLA-B allelerin kapsamlı bir şekilde araştırıldığı ilk çalışmadır. Daha önce yapılan az sayıdaki çalışma ile bizim sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde, AAA'da HLA-B allelerinin etnik kökene göre farklılık gösterebilecek şekilde hastalığın fenotipini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *ASH Education Program Book*. 2005;2005(1):74-81.
2. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1851-1861.
3. Manukyan G, Aminov R. Update on pyrin functions and mechanisms of familial Mediterranean fever. *Front Microbiol*. 2016;7:456.
4. Gangemi S, Manti S, Procopio V, et al. Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review. *Clin Genet*. 2018;94(1):81-94.
5. Kallinich T, Orak B, Wittkowski H. Role of genetics in familial Mediterranean fever. *Z Rheumatol*. 2017;76(4):303-312.
6. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007;48(1):11-23.
7. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):5-20.
8. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl 1):i44-i50.

9. Watah A, Bragazzi NL, McGonagle D, et al. FMF is associated with a wide spectrum of MHC class-I and allied SpA-disorders but not with classical MHC class-II associated autoimmune disease: Insights from a large cohort study. *Front Immunol.* 2019;10:2733.
10. McGonagle D, Aydin SZ, Gul A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'—unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(12):731.
11. Yasunami M, Nakamura H, Agematsu K, et al. Identification of disease-promoting HLA class I and protective class II modifiers in Japanese patients with familial Mediterranean fever. *PloS One.* 2015;10(5):e0125938.
12. Turkcapar N, Tuncalı T, Kutlay S, et al. The contribution of genotypes at the MICA gene triplet repeat polymorphisms and MEFV mutations to amyloidosis and course of the disease in the patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2007;27(6):545-551.
13. Nersisian VM, Astvatsatrian VA, Zakharian AG, Musaelian NO, Martirosian IG. Immunogenetic blood markers as a risk factor of development of periodic disease in Armenian population. *Ter Arkh.* 2006;78(4):76-78.
14. Wekell P, Karlsson A, Fasth A, Berg S. Familial Mediterranean fever—an important disease in a globalised world. *Lakartidningen.* 2016;113.
15. Alsarah A, Alsara O, Laird-Fick HS. Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever. *Avicenna J Med.* 2017;7(4):158.
16. Helweg-Larsen J, Hansen AE, Mortensen SB, Johansen IS. Periodic fever syndromes. *Ugeskr laeger.* 2018;180(22).
17. Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018.
18. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care Res.* 2009;61(10):1447-1453.

19. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News*. 2008;156:105-111.
20. Ozen S, Hoffman HM, Frenkel J, Kastner D. Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: a new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda, USA, 6–10 November 2005. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):961-964.
21. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1599-1605.
22. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;84(1):1-11.
23. Sarkisian T, Ajrapetyan H, Shahsuvarian G. Molecular study of FMF patients in Armenia. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(1):113-116.
24. El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet*. 2006;367(9515):1016-1024.
25. Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003;30(1):185-190.
26. J  ru I, Hentgen V, Cochet E, et al. The risk of familial Mediterranean fever in MEFV heterozygotes: a statistical approach. *PLoS One*. 2013;8(7):e68431.
27. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):635-641.
28. Kone Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype–genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatol*. 2000;39(11):1275-1279.

29. 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):385-386.
30. Touitou I, Picot MC, Domingo C, et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2001;44(1):163-169.
31. Heilig R, Broz P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *Eur J Immunol.* 2018;48(2):230-238.
32. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front immunol.* 2019;10:1745.
33. Ozen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Front immunol.* 2017;8:253.
34. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967;43(2):227-253.
35. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019;48(1):e61-e76.
36. Eviatar T, Zaks N, Kukuy OL, Livneh A, Lidar M, editors. The effect of pregnancy on disease course in FMF. *Pediatr Rheumatol*; 2013: BioMed Central.
37. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36(8):1707-1713.
38. Padeh S, Livneh A, Pras E, et al. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *J Rheumatol.* 2010;37(4):865-869.
39. Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006;26(6):489-496.
40. Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(5):523-9.
41. Drenth JPH, Van Der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001;345(24):1748-1757.

42. Lidar M, Doron A, Barzilai A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(7):912-915.
43. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *QJMed*. 1990;75(3):607-616.
44. Bayram MT, Çankaya T, Bora E, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35(8):1393-1398.
45. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *BrJ Surg*. 1994;81(6):894-896.
46. Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3 Suppl 77):127-32.
47. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schönlein-henoch syndrome in patients with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1982;25(1):42-47.
48. Glikson M, Galun E, Schlesinger M, et al. Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: a report of 2 cases and review of the literature. *J Rheum*. 1989;16(4):536-539.
49. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A, editors. Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin arthritis rheum*. 2000: Elsevier.
50. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, et al., editors. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum*. 2001: Elsevier.
51. Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients. *J Rheum*. 2013;40(12):2083-2087.

52. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci.* 1968;4(5):995.
53. Barut K, Sahin S, Adrovic A, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int.* 2018;38(1):67-74.
54. Kasifoglu T, Yasar Bilge S, Sari I, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatol.* 2013;53(4):741-745.
55. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet.* 2000;67(5):1136-1143.
56. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid.* 1999;6(1):1-6.
57. Pras M. Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pyrin Gene: EDITORIAL REVIEW. *Scand J Rheumatol.* 1998;27(2):92-97.
58. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-1885.
59. Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. *Eur J Rheumatol.* 2014;1(1):21.
60. Pras E, Livneh A, Balow JE, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 1998;75(2):216-219.
61. Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al., editors. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semi Arthritis Rheum*; 2005: Elsevier.
62. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(1):79-81.

63. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatol*. 2006;45(6):746-750.
64. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4):509-514.
65. Oktem S, Yavuzsen TU, Sengul B, Akhunlar H, Akar S, Tunca M. Levels of interleukin-6 (IL-6) and its soluble receptor (sIL-6R) in familial Mediterranean fever (FMF) patients and their first degree relatives. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4 Suppl 34):S34-36.
66. Colak B, Gurlek B, Yegin ZA, et al. The relationship between the MEFV genotype, clinical features, and cytokine-inflammatory activities in patients with familial mediterranean fever. *Ren Fail*. 2008;30(2):187-191.
67. Guler E, Kaptanoglu E, Sahin O, Candan F, Hayta E, Elden H. Autoantibodies are not associated with familial mediterranean fever. *Acta Reumatol Port*. 2012;37(2):144-148.
68. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheum*. 1997;24(2):323-327.
69. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972;5(1).
70. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med*. 1972;287(25):1302-1302.
71. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat immunol*. 2016;17(8):914.
72. Dinarello CA, Wolfe SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever: a double-blind trial. *N Eng J Med*. 1974;291(18):934-937.

73. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever: a controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1974;81(6):792-794.
74. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics.* 2007;119(2):e474-e483.
75. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1991;34(8):973-977.
76. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatol.* 2017;57(suppl_1):i4-i11.
77. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, Regina ML, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005;4(1):117-124.
78. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(10):916-919.
79. Oksuz MF, Gullulu M. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi. *Turkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics.* 2015;8(2):33-37.
80. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al., editors. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2013: Elsevier.
81. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):644-651.
82. Ozen S, Kone-Paut I, Gul A, editors. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum.* 2017: Elsevier.

83. Ugurlu S, Hacıoglu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdogan H. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):105.
84. Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, et al. Successful treatment with humanized anti–interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):610-613.
85. Abbas AK, AH L. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. Philadelphia. PA: WB Saunders Co, Updated edition; 2006.
86. Murphy K, Travers P, Walport M. Antigen presentation to T lymphocytes. Garland science, Taylor & Francis Group, LLC, New York, US. 2008:181-217.
87. Ozbolat G, Dunder Yenilmez E, Tuli A. İnsan Lökosit Antijenleri, Yapı ve İşlevleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.*23(3):387-397.
88. Davla K. Her Yerde Karsımda; Nedir Bu HLA Tiplendirimi. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu Antalya. 2004.
89. Deakin JE, Papenfuss AT, Belov K, et al. Evolution and comparative analysis of the MHC Class III inflammatory region. *Bmc Genomics.* 2006;7(1):281.
90. Akcam FZ. HLA sistemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 2005;25(6):829-834.
91. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular biology of the cell. new york: Garland science; 2002. Classic textbook now in its 5th Edition. 2002.
92. Ozturk Goruroglu O. Büyük Doku Uyuşum Kompleksi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2011;20(3):159-167.
93. Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):S324-S335.
94. Dashti N, Mahmoudi M, Aslani S, Jamshidi A. HLA-B* 27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Gene.* 2018;670:15-21.
95. Maldini C, LaValley MP, M C, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic

- review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatol.* 2012;51(5):887-900.
96. Ben-Chetrit E, Ozdogan H. Non-response to colchicine in FMF--definition, causes and suggested solutions. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(4 Suppl 50):S49.
 97. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1862-6.
 98. Soriano A. Familial Mediterranean fever: genetic update. 2014.
 99. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):34.
 100. Giza M, Koftori D, Chen L, Bowness P. Is Behçet's disease a 'class 1-opathy'? The role of HLA-B* 51 in the pathogenesis of Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 2018;191(1):11-18.
 101. Lidar M, Yonath H, Shechter N, et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):72-76.
 102. Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheum.* 2007;34(7):1540-1544.
 103. Erden A, Batu ED, Armagan B, et al. Blood group 'A' may have a possible modifier effect on familial Mediterranean fever and blood group 'O' may be associated with colchicine resistance. *Biomark Med* 2018;12(6):565-572.
 104. Uyar FA, Dorak MT, Saruhan Direskeneli G. Human leukocyte antigen-A, -B and -C alleles and human leukocyte antigen haplotypes in Turkey: relationship to other populations. *Tissue Antigens.* 2004;64(2):180-7.
 105. FS P, Tabakcioglu K, Algunes Ç, Oemuerlue IK. Evaluation of Frequencies of HLA-A, B and DR in Thracian Population and Examination of its Relationship With Balkan Populations. *Balkan Med J.* 2008;2008(3).

106. Bodur H, Yurdakul FG, Cay HF, et al. Familial mediterranean fever: assessment of clinical manifestations, pregnancy, genetic mutational analyses, and disease severity in a national cohort. *Rheumatol Int.* 2020;40(1):29-40.
107. Karahan GE, Seyhun Y, Savran Oguz F, et al. Impact of HLA on the underlying primary diseases in Turkish patients with end-stage renal disease. *Ren Fail.* 2009;31(1):44-49.
108. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M, editors. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1997: Elsevier.
109. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DÜ, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(1):41-46.
110. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int.* 2005;25(6):442-446.
111. Vargas-Alarcon G, Garcia A, Bahena S, et al. HLA-B alleles and complotypes in Mexican patients with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(11):755-758.
112. Yigit S, Bagci H, Ozkaya O, Ozdamar K, Cengiz K, Akpolat T. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever in the Black Sea region of Turkey: Samsun experience [corrected]. *J Rheum.* 2008;35(1):106-113.
113. Szczerkowska-Dobosz A. Human leukocyte antigens as psoriasis inheritance and susceptibility markers. *Arch Immunol Ther Exp.* 2005;53(5):428-433.
114. Kastelan M, Gruber F, Cecuk E, Kerhin-Brkljacić V, Brkljacić-Surkalović L, Kastelan A. Analysis of HLA antigens in Croatian patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2000;80.
115. Kim TG, Han H, HJ L, JI Y, Kim TY. The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. *J Investig Dermatol.* 2000;114(2):309-313.

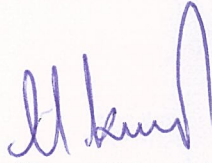
116. Elkayam O, Segal R, Caspi D. Human leukocyte antigen distribution in Israeli patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int.* 2004;24(2):93-97.
117. Eder L, Abji F, Rosen CF, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. The association of HLA-class I genes and the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic disease. *J Rheumatol.* 2016;43(10):1844-1851.



TUTANAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Araştırma görevlilerimizden Dr.Rahime Merve AKTAMIŞ'ın 06/ 02/ 2020 tarihinde yapılan "**Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı Alan Hastalarda HLA-B Polimorfizminin Araştırılması ve Klinik Bulgularla İlişkisi**" konulu Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında başarılı bulunmuştur.

İş bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.



Prof.Dr. Mehmet KIRNAP
Fiziksel Tıp ve Reh. Anabilim Dalı
Öğr.Üyesi



Prof.Dr. Hüseyin DEMİR
Fiziksel Tıp ve Reh. Anabilim Dalı
Öğr.Üyesi.

Doç.Dr. Havva TALAY ÇALIŞ
Kayseri EAH Fizik Tedavi Kliniği
Öğr.Üyesi.

