

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (FMF) TANILI HASTALARDA
MİTOKONDRIYAL STRES İLE İLİŞKİLİ MİTOKONDRIYAL
DERİVE PEPTİDLERİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Safanur ÜSTÜNDAĞ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL**

DENİZLİ – 2022

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (FMF) TANILI HASTALARDA
MİTOKONDRIYAL STRES İLE İLİŞKİLİ MİTOKONDRIYAL
DERİVE PEPTİDLERİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Safanur ÜSTÜNDAĞ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin
03.08.2021 tarih ve 2021TIPF014 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca hekimliğini hayranlıkla izlediğim ve bilimselliğini bizzat örnek aldığım, tez sürecimde benden hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, her motivasyonum düştüğünde beni sabırla dinleyerek en büyük desteği veren ve beni hiç yalnız bırakmayan çok sevdiğim hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL'e,

Benimle engin bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan, uzmanlık eğitimimin daha verimli olması için bana vakit ayırmaktan hiçbir zaman çekinmeyen ve bu dönemde en büyük destekçilerimden olan sayın hocam Prof. Dr. Özmert Muhammet Ali ÖZDEMİR'e,

Beni pediatristliğe adım adım hazırlayan ve 4 yıllık bu zorlu süreçte üzerimde çok sayıda emekleri bulunan diğer tüm hocalarıma,

Sayılsız anı biriktirip güzel dostluklar kurduğum tüm asistan arkadaşlarıma, nöbet ve mesai zamanlarımın güzel geçmesine vesile olan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

28 yıllık hayatımın her yılında olduğu gibi, bu zorlu asistanlık yıllarımda da sırtımı tereddütsüz yasladığım, her tökezlediğimde koşulsuz yanımda olan, sevgili annem Saime ÜSTÜNDAĞ ve sevgili babam Recep ÜSTÜNDAĞ'a

Tüm içtenliğim ile teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Safanur ÜSTÜNDAĞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	x
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Tanım ve Tarihçe	5
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	6
2.4. Genetik	8
2.5. Klinik.....	10
2.6. Ateş.....	11
2.7. Karın Ağrısı.....	11
2.8. Göğüs Ağrısı	11
2.9. Artrit/Artralji	12
2.10. Erizipel Benzeri Deri Döküntüsü	12
2.11. Vaskülit	13
2.12. Amiloidoz.....	13
2.13. Diğer Sistem Tutulumları.....	14
2.14. Komorbiditeler	15
2.15. Labaratuvar.....	16
2.16. Hastalık Ağırlık Skorlaması (PRAS)	17
2.17. Tanı.....	18
2.18. Ayırıcı Tanı	21
2.19. Tedavi.....	21
2.20. İnflamazomlar ve Sitokinler.....	24
2.21. Mitokondriyal Derive Peptidler.....	28

3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Grubu.....	31
3.2. Venöz Kan Örnekleme	32
3.2.1. Serum MOTS-C Düzeyinin Belirlenmesi	32
3.2.2. Serum Humanin Düzeyinin Belirlenmesi	32
3.2.3. Serum IL-1 β Düzeyinin Belirlenmesi	33
3.2.4. Serum IL-10 Düzeyinin Belirlenmesi	33
3.2.5. Serum IL-18 Düzeyinin Belirlenmesi	33
3.3. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	64
KAYNAKLAR.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
NLRP3	: Nod Benzeri Reseptör Protein 3
ASC	: Apoptozla ilişkili Benek benzeri Protein
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktörü-alfa
SAA	: Serum Amiloid A
CRP	: C Reaktif Proteini
IL-1 β	: İnterlökin 1 β
IL-18	: İnterlökin 18
IL-10	: İnterlökin 10
IL-6	: İnterlökin 6
mROS	: Mitokondriyal kaynaklı ROS
mtDNA	: Mitokondriyal DNA
MDP	: Mitokondriyal Derive Peptit
MRSA	: Metisilin Dirençli Stafilokok Aureus
NET	: Nötrofil Hücre dışı Tuzakların
MEFV	: Mediterranean Fever
JIA	: Jüvenil İdiyopatik Artrit
HSP	: Hönoch-Schönlein Purpurası
PAN	: Poliarteritis Nodosa
TLR	: Toll-benzeri reseptörler
TRAPS	: TNF Reseptörüyle İlişkili Periyodik Sendrom
HIDS	: Hiperimmunoglobulin D Sendromu
FCAS	: Ailevi Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom
MWS	: Muckle-Wells Sendromu
CINCA	: Kronik infantil Nörolojik Kutanöz Artiküler Sendrom
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
PAMP	: Patojenle İlişkili Moleküler Modeller
DAMP	: Hasarla İlişkili Moleküler Modellerin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. MEFV geninin yapısı ve kodladığı pirin proteini üzerindeki mutasyonlar	9
Şekil 2. Çalışma grubunun memleket bölge dağılımı	39



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ailevi Akdeniz Ateşi Ağırlık Skorlaması	17
Tablo 2. Tel Hashomer Tanı Kriterleri.....	18
Tablo 3. Livneh Tanı Kriterleri	19
Tablo 4. Türk AAA kriterleri	20
Tablo 5. Eurofever/PRINTO kriterleri	20
Tablo 6. Çalışma grubunun antropometrik ve klinik özelliklerinin dağılımı.....	37
Tablo 7. Çalışma grubunun demografik, klinik özelliklerinin ve görüntüleme bulgularının dağılımı.....	40
Tablo 8. Çalışma grubunun laboratuvar bulgularının dağılımı.	44
Tablo 9. Çalışma grubunun mitokondriyal peptid ve sitokin düzeylerinin bulgularının dağılımı.....	46
Tablo 10. Çalışma grubunun serum Humanin, MOTS-c, IL 1B, IL-18, IL-10, SAA, Sedimentasyon, Fibrinojen ve CRP düzeyleri arasındaki ilişki	47
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun CRP, Fibrinojen, SAA, Humanin, MOTS-c, IL-1 β , IL-18 ve IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması	49

ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Mitokondriyal Stres İle İlişkili Mitokondriyal Derive Peptidlerin Rolü

Dr. Safanur Üstündağ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) hastalığından sorumlu MEFV geni Pirin proteinini kodlar. Pirin, NLRP3 (Nod benzeri reseptör proteini 3) ve ASC (Apoptoz ilişkili benek benzer protein) gibi proteinlerle beraber, inflamatuvar yanıtları yoğunlaştıran multiprotein kompleksler olan inflamazomların düzenlenmesinde rol oynar. İnflamazomlar, IL-1 β ve IL-18 olgunlaşmasına ve salımına neden olan kaspaz-1'in aktivasyonu sağlar.

Mitokondrinin NLRP3 inflamazomuna ve sitokinlerin oluşumuna katkı sağladığı halen tartışma konusudur. Mitokondriyal DNA'da kodlanan ve mitokondriyal stresle ilişkili bir takım mitokondriyal derive peptidlerin (MDP) keşfi bu ilişkiler arasında daha karmaşık bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. MDP'lerden Humanin'in sitoprotektif etkileri olduğu ve NLRP3 inflammasomu, IL-1 β ve IL-18 üzerinde ise inhibe edici etkisi gösterilmiştir. Diğer bir MDP olan MOTS-C'nin ise antiinflamatuvar özellikte olduğu, TNF- α ve IL-6 seviyelerini azaltıp, IL10 seviyesini arttırdığı gösterilmiştir.

AAA hastalarının farklı klinik durumlarında (atak, atak dışı, subklinik inflamasyon) Humanin ve MOTS-C'nin nasıl bir değişim gösterdiğini belirlemeyi amaçlayan bu çalışma, literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmaya çocuk romatoloji ve çocuk acil polikliniğine başvuran AAA tanılı çocuklar dâhil edildi. Çalışmadaki hasta grubu dört alt grup olarak şekillendirilirken (remisyon AAA, yeni tanı AAA, Atak AAA, Subklinik inflamasyonlu AAA) karşılaştırma için kontrol grubu da oluşturuldu. Güç analizi ile incelenecek gruplar arası farkın etki büyüklüğünün orta düzeyde ($f=0.3$) olabileceği varsayılarak, çalışmaya en az 148 kişi (her hasta alt grubu için en az 37 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplandı. Başvuruda alınan venöz kandan hemogram ve akut faz göstergeleri çalışıldı. Aynı zamanda, çalışma sonuna kadar -80 derecede saklanan ek 10 cc venöz kandan serum MOTS-C, humanin, IL-1 β , IL-18 ve

IL-10 düzeyleri analiz edildi. Karşılaştırmalar hasta ve sağlıklı grup dışında hasta grubu içindeki alt gruplar arasında da yapıldı.

Çalışmamızda MOTS-c düzeylerinin hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik ($p=0,0001$). Humanin düzeylerinin ise sağlıklı grupta hasta gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,024$) (Tablo 1). Atak AAA grubunda humanin, yeni tanı AAA, subklinik inflamasyonu olan AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,0001$) (Tablo 2). Çalışmamızda hemen tüm gruplarda humanin, IL-1 β , IL-10 ve IL-18 arasında istatistiksel anlamlı, pozitif yönde orta-kuvvetli düzeyde korelasyon gösterdiği saptandı ($p=0,001$).

Bu çalışma AAA hastalarında MDP'lerden Humanin'in sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde düşük olduğu, MOTS-C'nin ise hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar AAA hastalarında mitokondriyal stresin daha ileri araştırmalar ile değerlendirilmesi gerektiğinin açık bir örneğidir. AAA'nın mitokondriyal stres ve mitokondriyal derive peptidler ile ilişkisinin daha ileri çalışmalarla ortaya konması otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, Mitokondriyal derive peptidler, İnflamazomlar, MOTS-c, Humanin, Mitokondriyal stres

SUMMARY

The Role of Mitochondrial Derived Peptides Associated with Mitochondrial Stress in Patients with Familial Mediterranean Fever

Dr.Safanur Üstündağ

The MEFV gene responsible for familial Mediterranean fever (FMF) disease encodes the Pirin protein. Pyrin, along with proteins such as NLRP3 (NOD like receptor protein 3) and ASC (Apoptosis-associated speck-like protein) is involved in the regulation of inflammasomes, multiprotein complexes that intensify inflammatory responses. Inflammasomes provide activation of caspase-1, which causes IL-1 β and IL-18 maturation and release.

It is still controversial that mitochondria contribute to the NLRP3 inflammasome and the formation of cytokines. The discovery of a number of mitochondrial derived peptides (MDP) encoded in mitochondrial DNA and associated with mitochondrial stress suggests a more complex interaction between these relationships. Humanin, one of the MDPs, has been shown to have cytoprotective effects and an inhibitory effect on NLRP3 inflammasome, IL-1 β and IL-18. Another MDP, MOTS-C, has been shown to have anti-inflammatory properties, decrease TNF- α and IL-6 levels and increase IL10 levels.

This study, which aims to determine how Humanin and MOTS-C change in different clinical conditions (attack, non-attack, subclinical inflammation) of FMF patients, is the first study in the literature.

Children with a diagnosis of FMF who applied to the pediatric rheumatology and pediatric emergency clinic were included in the study. While the patient group in the study was formed into four subgroups (remission FMF, newly diagnosed FMF, Attack FMF, FMF with subclinical inflammation), a control group was also formed for comparison. Assuming that the effect size of the difference between the groups to be examined by power analysis would be at a medium level ($f = 0.3$), it was calculated that 80% power could be obtained at a 95% confidence level, when at least 148 people (at least 37 people for each patient subgroup) were included in the study. Hemogram and acute phase indicators were studied from venous blood taken at admission. At the

same time, serum MOTS-C, humanin, IL-1 β , IL-18 and IL-10 levels were analyzed from an additional 10 cc of venous blood stored at -80 degrees until the end of the study. Comparisons were made between subgroups within the patient group as well as the patient and healthy groups.

In our study, we found that MOTS-c levels were significantly higher in the patient group than in the healthy group ($p=0.0001$). Humanin levels were found to be statistically significantly higher in the healthy group than in the patient group ($p=0.024$) (Table 1). Humanin was significantly lower in the attack FMF group compared to newly diagnosed FMF, FMF with subclinical inflammation, and healthy controls ($p=0.0001$) (Table 2). In our study, it was found that there was a statistically significant and positive moderate-strong correlation between humanin, IL-1 β , IL-10 and IL-18 in almost all groups ($p=0.001$).

This study showed that Humanin from MDPs was significantly lower in FMF patients than healthy controls, and MOTS-C was significantly higher in patients compared to healthy controls. These results are a clear example of the need for further investigation of mitochondrial stress in FMF patients. Further studies revealing the relationship of FMF with mitochondrial stress and mitochondrial derived peptides may contribute to a better understanding of the pathogenesis of autoinflammatory diseases.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, Mitochondrial derived peptides, Inflammasomes, MOTS-c, Humanin, Mitochondrial stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve peritonit atakları, plörit, artrit veya erizipel benzeri cilt bulguları ile karakterize, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (1). Periyodik ateş sendromları arasında en sık görülenidir (2). Günümüzde hastalık ile ilgili ortaya konan başlıca patofizyolojik hipotez; mutant MEFV gen ürünü olan pirinin (marenostrin) değişmiş fonksiyonudur (3,4). Pirin, MEFV geni tarafından, esas olarak granülositler, sitokinle aktive olan monositler, dendritik hücreler ve serozal/sinovyal fibroblastlar olmak üzere AAA'da yer alan tipik organ bölgelerini açıklayan hücrelerde eksprese edilen, 781 aminoasitli sitosolik bir proteindir (5). Pirin, NLRP3 (NLR ailesi, 3 içeren PYD) ve ASC (apoptozla ilişkili benek benzeri protein) gibi inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynayan proteinlerin yer aldığı PYrin Domain (PYD) içeren protein ailesine aittir (6,7). Pirinin, bu proteinler aracılığıyla kaspaz-1 aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Kaspaz-1 ise, IL-1 β ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına ve apoptozisi uyarak inflamasyonun oluşmasına yol açar (8).

Hastalıktan sorumlu gen olarak pirin proteinini kodlayan MEFV geninin erken tanımlanmasına rağmen, pirinin doğuştan gelen bağışıklık süreçlerindeki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (6). Pirinin anti-inflamatuvar ya da proinflamatuvar bir protein mi olduğu, mutasyonların pirin proteininde fonksiyon kaybı mı yoksa kazanımına mı yol açtığı ile ilgili bilgiler henüz netlik kazanmamıştır. Çeşitli deneysel çalışmalar pirin proteininin NLRP-3 inflamasyonu ve sitokinler ile etkileşiminin hem pozitif hem negatif yönde olabileceğini göstermiştir (9,10).

Ailesel Akdeniz Ateşinin etiyopatogenezinde altta yatan moleküler mekanizmalar, günümüzde devam etmekte olan bir araştırma konusudur. Pirinin disfonksiyonu otoinflamatuvar hastalığa neden olarak interleükin (IL) -1 β ve IL-18'in anormal üretimine neden olur. Bu sitokinler, artan miktarlarda tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) ve IL-6'ya yol açan nükleer faktör k β sinyal yollarını aktive eder (10). Bu gözlemler doğrultusunda, serum amiloid A ve C reaktif proteini gibi yüksek akut faz proteinlerinin ve IL-6 ve IL-18 dahil inflamatuvar sitokinlerin klinik uygulamada AAA'nın hastalık aktivitesinde rol oynadığı yaygın olarak bilinmektedir. Bununla

birlikte, AAA için spesifik bir biyobelirteç henüz mevcut değildir ve patogeneziyle ilişkili ataklardaki AAA hastalarından alınan serumdaki sitokin profili oluşturulmamıştır (11).

İnflamatuvar hastalıkların gelişimine yol açan ana inflamatuvar yollardan biri de, hem patojen hem de endojen aktivatörlere karşı inflamatuvar yanıtları yoğunlaştıran çok proteinli kompleksler olan enflamasomların aktivasyonunu içerir (12,13). İnflamazomlar, IL-1 β ve IL-18 olgunlaşmasına ve salımına neden olan kaspaz-1'in aktivasyonu yoluyla patojenik mikroplara maruz kaldıktan sonra oluşan ve aktive olan multiprotein kompleksleridir (14). İnflamazomlar, pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i inaktiften olgun ve biyolojik olarak aktif formlara işleyen kaspaz-1'i aktive edebilir ve bu sitokinler, T-yardımcı (Th) hücre farklılaşması ile yakından ilişkilidir (15). NLRP3 inflammasomu, NLRP3, ASC ve IL-1 β ve IL-18'in olgunlaşmasına yol açan inaktif zimogen procaspase-1,9'dan oluşur (16). Bu, iltihaplanma sürecinin sağlam bir şekilde başlamasına yol açar (17). NLRP3 inflammasomunda meydana gelen mutasyonların da otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer alabileceği bildirilmiştir (18).

Son zamanlarda NLRP3 aktivasyonu, endoplazmik retikulum stresi ve inflamatuvar sitokinlerin oluşumu arasındaki ilişki ve mitokondrinin özellikle mitokondriyal kaynaklı ROS (mROS) aracılığı ile bağışıklık sistemine verdiği yanıtlar, metabolik stres ile enflamasyon arasındaki moleküler bağlantı mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olacak niteliktedir (18). Daha yakın zamanlarda, doğuştan gelen immün aracılı inflamasyonu, protein yanlış katlanması, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerle bağlayan ek mekanizmaların, bazı monogenik otoinflamatuvar durumların patogenezinde rol oynadığı kabul edilmiştir (18).

Bazı romatizmal hastalıkların patogenezinde mitokondriyal disfonksiyonun da yer aldığı önceki çalışmalardan bilinmektedir (19). Yapılan bir başka çalışmada ise AAA hastalığının mtDNA kopya sayısı ile ters orantılı olduğunu gösterilmiştir (20). FMF hastalarında, hastalığın moleküler mekanizmasını açıklığa kavuşturmak ve mitokondriyal disfonksiyonun AAA üzerindeki etkisini tam olarak anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Mitokondrinin, kalıtsal hastalıklarda diğer hücresel bölmelerle nasıl iletişim kurduğu ve bu hastalıklarda nasıl bir rol oynadığı büyük

ölçüde muammada kalan bir konudur. Mitokondriyal ve nükleer genomlar birlikte evrimleşmiş olup, etnik-spesifik mutasyon ve varyasyonların bu birliktelikte imzası bulunduğunu varsaymak yanlış olmayacaktır.

mtDNA'da kodlanmış ve düzenleyici rollere sahip küçük peptitlerin veya mikroproteinlerin son keşfi (21), daha karmaşık bir mitokondriyal yapıya işaret eder. Humanin, tespit edilen ilk mitokondriyal derive peptittir (MDP). 2001 yılında bir Alzheimer hastasının sağlam oksipital lobunda, mitokondriyal 16S rRNA geninde 75 bp ORF sekansı olarak 24 amino asitli bir peptit olarak keşfedilmiştir (22,23). Farelere serbest yağ asitleri verilerek oksidatif stres ve hasar sonucu endotelial hasar ile kardiyovasküler hastalığı taklit ettikleri deneysel bir çalışmada, oksidatif stres tarafından indüklenen IL-1 β ve IL-18'in NLRP3'e bağımlı olgunlaşmasının, humaninin tarafından azaltıldığı ortaya konmuştur (24). Yani kısaca humanin endotel fonksiyonunu korur, inflamasyonu önler ve oksidatif strese karşı koruyucudur. Mitokondri türevi diğer bir peptid olan MOTS-c, mitokondriyal açık okuma çerçevesi(ORF), ilk olarak 2015 yılında rapor edilmiştir. MOTS-c, çeşitli dokularda eksprese edilir ve kemirgenlerde ve insanlarda kana salgılanabilir, bu da hem otonomik hem de hormonal rol oynadığını düşündürür (25). Yapılan bir fare çalışmasında MOTS-c'nin, TNF- α ve IL-6 gibi serumdaki inflamatuvar sitokinlerin seviyesini etkili bir şekilde azalttığı, tersine, anti-enflamatuvar sitokin IL10 seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada MOTS-c'nin, muhtemelen pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki dengeyi yeniden sağlayarak, fareleri MRSA (Metisilin Dirençli Stafilokok Aureus) ile indüklenen sepsisten koruduğu sonucuna varılmıştır (26).

İnsan mitokondriyal genetik varyasyon büyük ölçüde etnik kökene göre değişiklik gösterdiğinden, etnik-spesifik mitokondriyal DNA mutasyonlarının hastalık riskini değiştirdiği akla yatkındır (27). Buradan yola çıkılarak MDP'lerin kalıtsal otoinflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynadıkları çıkarımında bulunulabilir. Bu bilgilerin ışığında çalışmamızın amacı, kalıtsal otoinflamatuvar hastalıklar için prototip bir bozukluk olan ailesel akdeniz ateşi tanımlı hastalarda mitokondriyal stres ile ilişkili mitokondriyal derive peptitlerin rolünü araştırmaktır. Bu amaçla ailesel akdeniz ateşinin çeşitli klinik spektrumlarını gösteren hastalardan venöz kan

örnekleri toplanarak, humanin, MOTS-c, IL-1 β , IL-10 ve IL-18 bakılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve peritonit atakları, plörit, artrit veya erizipel benzeri cilt bulguları ile karakterize, özellikle Akdeniz havzasını çevreleyen popülasyonları etkileyen, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (1). Periyodik ateş sendromları arasında en sık görülenidir (2).

Periyodik ateş sendromları, ayrıntılı olarak yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra tanımlanmış olsa da, antik çağlardan beri periyodik ateş ve hastalık tanımları olmuştur (2). Örneğin Galen, MS 2. yüzyılda farklı ay evrelerine atfettiği döngüsel ateş ataklarını tanımlamıştır (28). Heberden 1802 yılında “Hastalıkların Tarihçesi ve Tedavisi Üzerine Tefsirler” isimli kitabında, “Sürekli hissedilen veya belirli zamanlarda alevlenen ağrıların yanı sıra, düzenli aralıklarla tekrar eden ve periyodik olarak bir sıtma gibi geri dönen başka ağrılar da vardır; bağırsaklarda, midede, göğüslerde, belde, kollarda ve kalçalarda” ifadesini kullanmıştır (29). 1895'te Osler, periyodik olarak farklı iç organ bulguları ve çeşitli döküntülerle ortaya çıkan 11 olgu, yine 1908 yılında, Janeway ve Mosenthal, aralıklı ateş ve karın ağrısı olan, “çözülmemiş bir teşhis sorunu” olarak rapor edilen 16 yaşında Yahudi bir kız olgu bildirmişlerdir (30,31). Ailesel Akdeniz ateşinin ilk doğru tanımı 1945'te Amerikalı araştırmacı Siegal tarafından "benign paroksizmal peritonit" adıyla yapılmıştır. Siegal 10 vakalık yayınında hastalığı "şu anda çok az anlaşılmış ve sıklıkla teşhis edilmemiş" olarak tanımlamıştır (32). 1946 yılında ise Marmaralı tarafından “Garip bir Karın Ağrısı Sendromu” adı ile ülkemizden ilk AAA hastası bildirilmiştir (33). Daha sonraları yayınlanan vakalar ile birlikte; hastalığa “Ailesel tekrarlayan poliserozit, Ermeni hastalığı, Siegal, Cattan, Mamou sendromu, Reimann hastalığı” gibi birçok isim verilmiştir (34,35). Asıl modern isim olan “Ailesel Akdeniz ateşi”, hastalığın genetik yapısını vurgulayan İsrail asıllı Heller ve ark(36) tarafından 1958'de gündeme getirilmiştir. Heller tarafından bu hastalık; kural olarak bebeklik veya ergenlik döneminde kendini gösteren ve tek başına veya çeşitli kombinasyonlarda karın, göğüs veya eklemlerde ağrının eşlik ettiği kısa süreli tekrarlayan ateş nöbetleri ile karakterize, Akdeniz kökenli kişilerde patogenezi belirlenmemiş kalıtsal bir sendrom

olarak tanımlanmıştır. Ayrıca hastalığın seyrinde erizipel benzeri eritemlerin ortaya çıkabildiği, belirli sayıda vakanın, böbrek tutulumu nedeni ile ölümcül şekilde sonlanabileceği de belirtilmiştir (36).

Ailesel Akdeniz ateşi, tarih, coğrafya, göç yolları, nüfus çalışmaları ve hatta belki de felsefe ile olan ilişkilerini sorgulamak ve araştırmak için nesillere ilham veren bir hastalıktır (37).

2.2. Epidemiyoloji

Akdeniz ateşi (AAA), dünya çapında 100.000'den fazla insanı etkilemektedir (38). Hastalık Doğu Akdeniz bölgesinden, yani Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermenilerden gelen popülasyonlarda yaygındır. Ancak Avrupa, Kuzey Amerika ve Japonya gibi bölgelerden de yüzlerce hasta bildirilmektedir (39,40). Endemik ülkelerde AAA prevalansı 1:500 ile 1:1,000 arasında değişmektedir ve rapor edilen en yüksek prevalans ülkemizden, 1/395 ile Orta Anadolu bölgesindedir (41). Hastalık prevalansı ve popülasyon büyüklüğü dikkate alındığında Türkiye, dünyada en fazla FMF hastasının bulunduğu ülkedir, bunu İsrail ve Ermenistan izlemektedir (40,42). Taşıyıcı sıklığı; Türk, Yahudi ve Araplarda 1/5, Ermenilerde ise 1/7 olarak bildirilmektedir. Hastalığın Türklerde görülme sıklığı 1/1075 olarak bildirilirken, Akdeniz Bölgesi yerine daha çok İç Anadolu (Sivas, Ankara, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadeniz iç kesimleri (Gümüşhane, Giresun, Bayburt), Doğu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu'da (Malatya) görülmektedir (33,43).

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

Ailesel Akdeniz Ateşinin etiopatogenezinde altta yatan moleküler mekanizmalar, günümüzde devam etmekte olan bir araştırma konusudur. AAA ilk olarak 1945 senesinde, Siegal tarafından etnik kökenden bağımsız alerjik bir durum olarak düşünülmüştür (32). Ancak sonraki yıllarda hastalığa eozinofilinin eşlik etmemesi, antihistaminik ilaçların atakları önleyememesi nedeni ile bu fikirden uzaklaşmıştır. Hastalığın başlıca özelliği plevra, periton ve sinovyum gibi serozal dokuları etkileyen inflamatuvar bir reaksiyon olmasıdır. Ataklar sırasında

polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivitesi büyük ölçüde artar ve etkilenen dokulara yoğun bir granülosit akışı olur (1,44). Ataklar sırasında inflamasyonun bulunduğu bölgelerde nötrofil artışının gözlenmesi nedeniyle nötrofil fonksiyonları ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmiştir. Nötrofillerin hastalıktaki anahtar rolü, serozal sıvıda bulunmaları ve kolşisinin nötrofil kemotaksisini bloke ederek atakları önlemesi ile desteklenir (45).

Günümüzde hastalık ile ilgili ortaya konan başlıca patofizyolojik hipotez; mutant MEFV gen ürünü olan pirinin (marenostrin) değişmiş fonksiyonudur (3,4). Pirin, MEFV geni tarafından, esas olarak granülositler, sitokinle aktive olan monositler, dendritik hücreler ve serozal/sinovyal fibroblastlar olmak üzere AAA'da yer alan tipik organ bölgelerini açıklayan hücrelerde eksprese edilen, 781 aminoasitli sitosolik bir proteindir (5). Pirin proteini, karmaşık bir yapıya sahiptir. Bir N-terminal pirin alanı (PYD), iki adet B-kutu çinko-parmak ve kıvrımlı-sarmal alan ve bir C-terminal B30.2 alanına sahip pirin, esas olarak sitoplazmada eksprese edilir, kaspaz-1 aracılı bölünme ile oluşturulan kısa formlar ise çekirdeğe göç eder. (18). Çekirdekte yerleşen bu izoformların işlevi büyük ölçüde bilinmemektedir (46). Pirin, NLRP3 (NLR ailesi, 3 içeren PYD) ve ASC (apoptozla ilişkili benek benzeri protein) gibi inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynayan proteinlerin yer aldığı PYrin Domain (PYD) içeren protein ailesine aittir (6,7). Pirinin, bu proteinler aracılığıyla kaspaz-1 aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Kaspaz-1 ise, IL-1 β ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına ve apoptozisi uyarak inflamasyonun oluşmasına yol açar (8).

Hastalıktan sorumlu gen olarak pirin proteinini kodlayan MEFV geninin erken tanımlanmasına rağmen, pirinin doğuştan gelen bağışıklık süreçlerindeki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (6). Pirinin anti-inflamatuvar ya da proinflamatuvar bir protein mi olduğu, mutasyonların pirin proteininde fonksiyon kaybı mı yoksa kazanımına mı yol açtığı ile ilgili bilgiler henüz netlik kazanmamıştır. Çeşitli deneysel çalışmalar pirin proteininin NLRP-3 inflamasyonu ve sitokinler ile etkileşiminin hem pozitif hem negatif yönde olabileceğini göstermiştir (9,10). Son deneysel çalışmalar ise, pirinin kendi inflamasyonunu da (pirin inflamasyonu) oluşturabileceğini düşündürmektedir (6).

AAA'nın epizodik doğası ve atakları hangi faktörlerin başlatıp bitirdiği hala tam olarak anlaşılamamıştır. Fiziksel ve duygusal stres, adet görme ve yüksek yağlı diyet gibi atakları tetikleyebilen bir takım faktörler bildirilmiştir (1). Nötrofilik proteinlerle oluşturulmuş kromatin filament demetleri olan nötrofil hücre dışı tuzakların (NET) negatif geri bildirim mekanizması ile IL-1 β 'nin daha fazla üretilmesini kısıtladığı, böylelikle atakların sonlandığı düşünülmektedir (47).

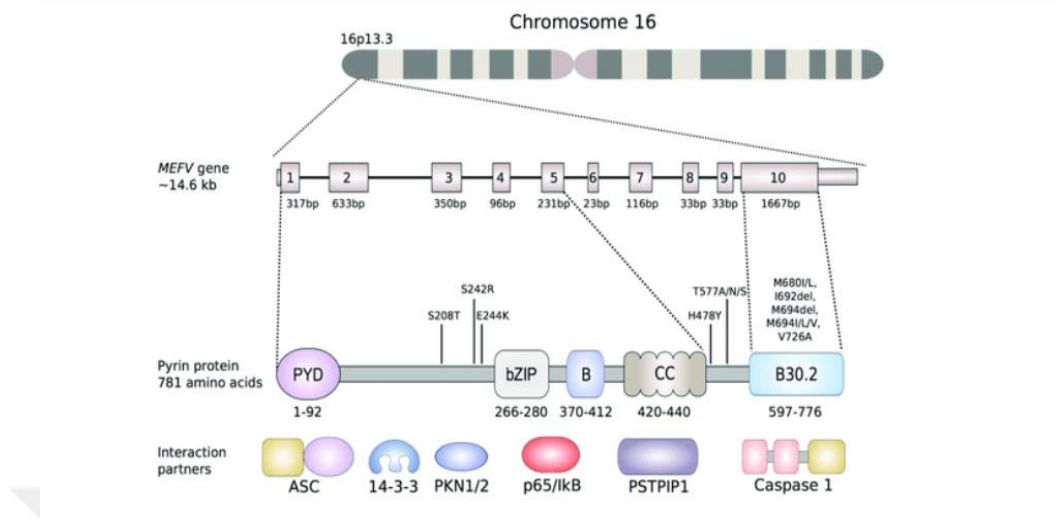
2.4. Genetik

AAA, MEFV geninin tanımlanmasından çok önce, ilk tanımlarından beri otozomal resesif bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Heller ve arkadaşları AAA'nın otozomal resesif olarak kalıtıldığını, ancak etkilenen yavru oranlarının beklenenden daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (48). Hastalığın genetik heterojenliğinden de bazı erken raporlarda bahsedilmiştir (32,49). Yine bazı eski raporlarda, art arda beş nesildir bu hastalığa sahip olan ve olası baskın kalıtıma işaret eden bir Ermeni ailesi bildirilmiştir (50).

Ailevi Akdeniz Ateşinden sorumlu Mediterranean Fever (MEFV) geni, Uluslararası AAA Konsorsiyumu ve Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından eş zamanlı olarak 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda klonlanmış ve AAA geni taşıyan kromozomlarda 4 nokta mutasyonu belirlenmiştir (4,51). MEFV geni 10 kb uzunluğunda olup, 10 ekzondan oluşmuştur. Pirin yada marenostrin olarak adlandırılan 781 aminoasitli proteini kodlar. Pirin proteini; PyD, BBox, CC (coiled-coil) ve B30.2'den oluşan dört fonksiyonel bölge içermektedir ve inflamasyon ile ilgili rolü olduğu düşünülmektedir (52). AAA ile ilgili mutasyonların çoğu B30.2 bölümünü etkilemektedir (53). (Şekil 1).

AAA otozomal resesif bir hastalıktır, ancak riskli popülasyonlarda bile hastaların yaklaşık % 30'unun tek patojenik varyant (monoallelik hastalık) barındırdığı, %10'unda ise mutasyon tespit edilmediği bildirilmiştir (54,55). Bu çalışmalar sonrasında MEFV gen mutasyonlarının kısmi penetrasyon ve değişken ekspresyonunun, klinik değişkenliği açıklayabileceği, AAA'nın Marek-Yagel'in önerdiği gibi düşük penetranslı dominant bir durum olabileceği düşünülmüştür (56). Hastalığın çok faktörlü poligenik bir hastalık olduğu, çoklu genler ve çevresel

faktörlerin klinik heterojeniteden sorumlu olduğu da çeşitli teoriler arasındadır (57).



Şekil 1. MEFV geninin yapısı ve kodladığı pirin proteini üzerindeki mutasyonlar (58).

Güncel olarak, INFEVERS veritabanına göre, 390 adet MEFV gen dizi varyantı bildirilmiştir (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/>). Ancak bu varyantların çoğunun önemi net değildir. FMF ile ilişkili missense mutasyonlarının çoğunluğu ekson 2, 3, 5 ve 10'da bulunur. En sık olanlar ekson 10'da M694V, M680I, V726A, M694I ve ekson 2'de E148Q'dur. Bunlar, riskli popülasyonlardan bildirilen vakaların üçte ikisinden fazlasını oluşturmaktadır (37). Bu kromozomların, İncil öncesi döneme kadar uzanan ortak atalardan kaynaklandığı haplotip analizi ile gösterilmiştir (55). M694V, AAA mutasyonlarının en yaygın ve patojenik varyantı olarak bilinmektedir. M694V homozigot olan hastalarda hastalığın daha erken yaşlarda başladığı, bu hastaların artrit ve amiloidoz geliştirmeye daha yatkın oldukları ve hastalık aktivitesini kontrol etmek için daha yüksek dozlarda kolşisin gerektiği bildirilmiştir. M680I mutasyonlarının daha çok Türk ve Ermeni hastalarda, V726A'nın Askenazi Yahudilerinde ve M694I'nın da Araplarda daha yaygın olduğu saptanmıştır. Öte yandan, E148Q mutasyonlarının ise, Japonya'da olduğu gibi AAA'nın nadir olduğu ülkelerde yaygın olduğu bildirilmiştir (55,59). M694V homozigot mutasyonu dışında, MEFV genindeki diğer mutasyonların homozigotluk/heterozigotluk veya compound heterozigotluğun prognoz üzerindeki etkisi henüz net olarak belirlenmemiştir (20). AAA ile ilgili,

hastalığın epizodik yapısı, önemi bilinmeyen varyantlar, epigenetik ve biyolojik ilaçların akılcı kullanımı gibi yanıt bekleyen birçok soru vardır (60). Kalıtsal tekrarlayan ateş sendromları gen varyantlarının klinik yorumu için son konsensüs, AAA hastalığına yönelik 9'u patojenik ve 5'i bilinmeyen öneme sahip 14 varyantı taramak yönündedir (61).

2.5. Klinik

AAA ataklarla seyreden bir hastalık olup, atakların hastaların yaklaşık %90'ında 20 yaşından önce başladığı bildirilmektedir. Ortalama başlangıç yaşı 3-9 yaş arasındadır (49). Otozomal resesif kalıtılması nedeni ile cinsiyet tercihi olmamakla beraber yayınlanan Türk vaka serisinde erkek/kadın oranı 1.2:1 olarak bildirilmiştir (43). Olguların %30–50'sinde AAA aile öyküsü vardır. Ailesel Akdeniz ateşi birbirini izleyen jenerasyonlardan çok aynı jenerasyonun birkaç bireyinde ortaya çıkar (62). AAA, 1-3 gün içinde kendiliğinden düzelen tekrarlayan kısa süreli inflamatuvar ataklarla karakterizedir. Ataklar arasında hastalar asemptomatiktir (63). Hastalığın en iyi bilinen belirtileri ateş, serozit, artrit ve eritem benzeri erizipellerdir (49). AAA belirtilerinin tipinin sıklığı, yaş grubuna, coğrafi bölgeye ve etnik popülasyona göre çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, ateş ve peritonit, tüm yaş ve etnik gruplardaki hastaların %90'ından fazlasında bildirilen en yaygın belirtilerdir (40). Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6, erizipel benzeri döküntü %20,9 sıklığında saptanmıştır (43). Ek olarak, hastalarda nörolojik, trombotik ve oküler bulguların dahil olduğu çok çeşitli klinik tablolar rapor edilmiş ve bunlar 'yaygın olmayan belirtiler' olarak adlandırılmıştır (64).

Ailesel Akdeniz Ateşinin iki farklı fenotipi vardır. Sıklıkla çocukluk veya adolesan çağda başlayan tipik klinik bulgular ile seyreden, genetik olarak konfirme edilmiş hastalar fenotip I; daha önce tipik atak olmadan AA amiloidoz ile başvuran hastalar ise fenotip II olarak bilinir (65).

AAA hastaları genellikle semptomların başlangıcından önce duygusal stres, soğuğa maruz kalma, menstrüasyon veya seyahat gibi tetikleyicileri tanır (66). Ataklar

farklı zamanlarda farklı klinik tablolarla ortaya çıkabildiği gibi, hep aynı semptomlara atak geçiren hastalar da vardır. Birçok hasta, atakları akut apandisit veya kolesistit gibi diğer akut acil patolojilerden ayırt etmeye yardımcı olabilecek tipik bireysel bir atak paterni tanımlamaktadır (60).

2.6. Ateş

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin en sık görülen klinik bulgusudur (63). Hastaların hemen hemen hepsinin ataklarının bir döneminde ateş mevcuttur. Kolşisin alan hastaların atakları ateşsiz olabilmektedir. Ateş subfebrilden 40°C'ye kadar değişkenlik gösterebilir. Ateş süresi birkaç saat ile dört gün arasında değişkenlik gösterebilmekte olup, atak boyunca yüksek kalır, çoğunlukla 24 saatte düşer (49). Çocukluk çağı döneminde tek bulgunun ateş olması mümkündür (67). Hatta ateşli dönemlerde konvülziyon dahi görülebilir. Aynı hastanın bazı nöbetlerinde yüksek, bazılarında ise normal değerler ölçülebilir. Eklem ataklarında sistemik ateş olmayabilir (63).

2.7. Karın Ağrısı

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin, ateşten sonra en sık görülen klinik bulgusudur (63). Hastaların yaklaşık %90'ında hastalık seyri sırasında ortaya çıkan en yaygın atak tipidir (43). Klasik olarak rebound hassasiyeti, yaygın rijidite ve azalmış peristalsis ile ilişkili olarak akut karını taklit eder. Karın ağrısı çoğunlukla orta karın bölgesine yerleşir (63). Aslında, geçici bir peritonit (aseptik serözit) ve subileus'tur. Karın röntgenlerinde hava-sıvı seviyeleri saptanabilir (37). Hastaların yaklaşık üçte biri apendektomi veya kolesistektomi gibi cerrahi müdahalelere maruz kalmaktadır. Bazı raporlarda bu kafa karışıklığını önlemek adına AAA hastalarına elektif apendektomi önerilmiştir (68). Kolşisin tedavisi döneminden önce, tekrarlayan peritonit atakları nedeni ile, geç bir komplikasyon olarak bağırsak adezyonları ve ileus bildirilmiştir (45).

2.8. Göğüs Ağrısı

Hastaların yaklaşık %30-50'si plevral tutulum nedeniyle göğüs ağrısından yakınır. Genellikle tek taraflıdır ve derin nefes almayı engeller. Düz röntgenler, etkilenen bölgede küçük miktarlarda geçici plevral efüzyon gösterir (37). Plörit,

peritonit ile eş zamanlı ve nadiren perikardit ile ortaya çıkabilir. Tekrarlayan plörite sekonder plevral yapışıklıklar nadirdir (1). Eksuda tipindeki plevral sıvı atağın sona ermesiyle birlikte 48 saat içinde sekel bırakmadan geriler, bu da tanıyı destekleyici bir bulgudur (62).

2.9. Artrit/Artralji

İkinci sıklıkta görülen atak tipi olup, Türk olgularının %50'sinde görülür ve çocuklarda daha sıktır. Ailesel Akdeniz ateşinde eklem tutulumu çoğunlukla akut veya subakut formda kısa süreli olarak kendini gösterir. Tutulan eklem oldukça ağrılı ve kısıtlıdır. Bu tip ataklar genellikle 3–5 gün içinde geriler, ancak bazen de 1–4 hafta kadar sürebilir. Artritli olguların %6–10'unda ise aylarca sürebilen uzamış artrit tablosu vardır. Mono-, oligo- veya nadiren poliartrit ile seyreden bu ikinci tip eklem tutulumunda da eritem ve lokal ısı artışı azdır. Böyle uzamış ataklar sırasında, bazen AAA'nın diğer klinik bulgularıyla giden ataklar da tabloya eklenebilir (62). Eklem atakları genellikle bir haftadan kısa sürer ve sekelsiz iyileşir. Uzamış artritli hastaların sadece %2-5'inde geri dönüşü olmayan değişiklikler meydana gelebilir ve bazı eklem replasmanlarında endike olabilir. Üst ekstremitte eklemlerinin ve küçük eklemlerin tutulumu da nadirdir (37). Özellikle dizlerde büyük efüzyonlar saptanabilir. Sinovyal sıvı sterilidir, ancak nötrofillerden zengindir (49). Bazıları başlangıçta JIA (juvenil idiyopatik artrit) veya spondiloartrit olarak teşhis edilir. Hastalarda sakroileit saptanabilir. HLA B27, spondiloartritin özelliklerini gösteren hastaların %40'ından azında pozitifdir (69).

2.10. Erizipel Benzeri Deri Döküntüsü

Hastaların yaklaşık % 20-25'inde cilt bulgularına rastlanır (63). En sık görülen cilt belirtisi erizipel benzeri eritemdir. Genellikle krural alanlar, ayak bileği eklemi ve ayağın dorsumu üzerinde yerleşmiş, bazen ateşle ilişkili olan hassas, kırmızı, sıcak, sertleşmiş lezyonlardır. Livneh ve arkadaşları, bu döküntünün artritten dikkatlice ayırt edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (70). Türklerde erizipel benzeri eritem %20,9 olarak saptanmıştır (43). Lezyonlara yönelik yapılan histolojik incelemelerde, vaskülit olmaksızın hafif perivasküler nötrofilik infiltrasyon ortaya konmuştur. Bu lezyonlar genellikle 2-3 gün içerisinde kendiliğinden geriler (1). Çocuklarda AAA'nın başlangıç

bulgusu olabilen bu durum hastaların selülit gibi yanlış tanıları alıp gereksiz antibiyotik kullanımına sebep olabilmektedir (71). Erizipel benzeri eritem dışında purpurik döküntüler, anjiyonörotik ödem, yüz ya da gövdede yaygın eritem, avuç içi ve ayak tabanlarında soyulma ile iyileşen eritem, Raynaud fenomeni, subkutan nodüller, tekrarlayan oral aftlar, psöriazis ve eritema nodozum da AAA'da görülebilen mukokutanöz lezyonlardır (1).

2.11. Vaskülit

AAA hastalarında vaskülit görülme oranı genel popülasyona kıyasla daha yüksektir. Hastaların %7'sinde Hönöch-Schönlein Purpurası (HSP) ve %1'inde Poliarteritis Nodosa (PAN) görülmektedir (72). Patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immün kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır (62). Vaskülit gelişen bu hastaların %50'sinde dolaşan immün kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immün globülin düzeyleri saptanmıştır (73). Yine bu hastaların cilt ve böbrek biyopsi örneklerinde immünglobülinler ve C3'ün gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir. Bazı hastalarda ise AAA tanısı vaskülit geliştikten sonra konulur (74). PAN'lı hastalar değerlendirilirken altta yatan bir AAA hastalığı olabileceği akla getirilmelidir (62). AAA'lı hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ve çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkar (75). Ailesel Akdeniz Ateşi'nde saptanan bir diğer vaskülitik tablo ise uzamış febril miyaljidir (76).

2.12. Amiloidoz

Amiloidoz, plazmada dolaşan proteinlerin düşük ağırlıklı subünitelerinin oluşturduğu fibrillerin hücre dışı dokuda sistemik birikimiyle karakterize bir hastalıktır. AAA'nın en ciddi ve prognozu belirleyen komplikasyonudur (77). Profilaktik kolşisin tedavisinin başlamasının ardından, özellikle çocuklarda amiloidoz prevalansı önemli ölçüde azalmıştır (63). AAA ile ilişkili amiloidoz, amiloid A (AA) tipindedir. Serum Amiloid A'nın (SAA) başta böbrekler olmak üzere, adrenal bezler, bağırsaklar, dalak, akciğer, karaciğer ve testislerde birikmesine bağlı olarak amiloidoz gelişir (62). Renal amiloidoz progresif nefropatiye yol açarak hastalarda asemptomatik proteinüri ile başlayıp nefrotik düzeyde proteinüri ve son dönem böbrek yetmezliği gibi ağır tablolara neden olabilmektedir (49). Amiloidoz için ana risk faktörleri erkek

cinsiyet, artrit, M694V homozigotluğu ve ailede amiloidoz öyküsü olmasıdır (78). Ülkemizde yapılan çok merkezli iki çalışmada amiloidoz sıklığı %12,9 ve %8,6 olarak bildirilmiştir (43) (78). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise amiloidoz oranı %2,9'a kadar inmiştir (79). AAA ile ilişkili amiloidozda klinik tablonun iki farklı şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tip 1; klasik ataklardan sonra amiloidozun görüldüğü tiptir. Tip 2 ise, ailesinde AAA olan bireylerde tipik ataklar olmaksızın hastalığın amiloidoz ile başladığı tablodur. Amiloidozda tanı yöntemi biyopsidir. Tanıda doğruluk oranı böbrek biyopsisinde en yüksektir. Rektal veya submukozal biyopsi ise %70-80'lik doğruluk oranı ile şüpheli vakalarda en sık başvuru olan tanı yöntemidir. Bunlar dışında diş eti ve kemik iliği biyopsileri de AAA tanısında kullanılmaktadır (80).

2.13. Diğer Sistem Tutulumları

Hastaların %30-50'sinde splenomegali tarif edilmiştir (1). Amiloidoz gelişmiş ise splenomegali hemen daima vardır. Hepatomegali sıklığı %20, lenfadenopati (LAP) sıklığı ise %6'dır. LAP biyopsisi nonspesifik reaktif hiperplaziyi gösterir (62). Orşit, çocuk ve prepubertal erkeklerde görülebilmekte hatta AAA'nın ilk bulgusu olabilmektedir. Tunika vajinalisin inflamasyonu sonucu gelişen skrotal ödem ve şişlik 12-24 saatte sekel bırakmaksızın kendiliğinden iyileşmekte, bazen komplikasyon olarak testis torsiyonu gelişebilmektedir (81). Perikart tutulumu nadir olmasına karşın literatürde ekokardiyografik olarak hastaların %27'sinde perikardiyal efüzyon bildirilmiştir (62). AAA hastalarında kardiyak parametrelerin değişimine yönelik yapılan bir çalışmada, hastaların stres testi parametrelerinde bozulma saptanmış, bu bozulmanın otonomik ve endotelial disfonksiyonu gösterdiği ve artmış kardiyovasküler riskin bir bulgusu olabileceği belirtilmiştir (82). Nörolojik tutulumda ise en sık görülen bulgu baş ağrısıdır. Nadiren de hastalığın gidişi sırasında aseptik menenjit atakları görülebilir (83). AAA seyrinde infertilite ve gebelikte fetal kayıplar olabilir. AAA tanısı olup tedavi almayan hastaların %30'unda infertilite bildirilmiştir. Kolşisin tedavisi altında bile gebelik sırasında ölü doğum riski %25 civarındadır (84). Akut hepatit ve tekrarlayan hiperbilirubinemi kolşisin ile tedavi edilen FMF hastalarında bildirilmiştir (81). Böbrek tutulumu genelde amiloidozise sekonder olsa da literatürde, çoklu analjezik kullanım öyküsü ve renal biyopsi bulguları ile akut

böbrek yetmezliği ve proteinüri nedeni olarak akut tubulointerstisyel nefrit tanısı almış AAA vakası bildirilmiştir (85).

2.14. Komorbiditeler

AAA hastalığının doğası gereği belirli hastalıklarla ilişkisi ve bu ilişkilerin etkisi, klinisyenler tarafından çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Sağlık hizmetleri, özellikle AAA'nın yaygın olduğu ülkelerde, eşlik eden hastalıkları olan hastaların yönetimini ele almalıdır. Bugüne kadar bu konuda birçok çalışma yapılmış ve AAA hastalarının ek hangi hastalıklar açısından risk altında olduğu tespit edilmeye çalışılmıştır.

Artmış inflamasyona bağlı FMF ile ilişkili komorbiditeler incelendiğinde, Anklozan spondilit sıklığı %7,75, JİA %1,55, IgA vaskülit %1,25, İnflamatuar bağırsak hastalığı %0,85, ARA %0,8 ve RA %0,5 şeklinde bildirilmiştir. Aynı çalışmada aterosklerotik kalp hastalığı, PAN, Üveit, Behçet hastalığı, lenfadenopati, vaskülitik aort, psoriatik artrit, lökositoklastik vaskülit ve multiple skleroz sıklıkları %0,5 in altında bulunmuştur (86). Eşlik eden hastalıkların patogeneze yalnız doğal immün sistem değil, adaptif immün sistem aktivasyonu da katkıda bulunmaktadır. Eşlik eden hastalıklarda patogenetik yollardaki bu çeşitlilik, AAA için halen pek çok bilinmeyen olduğunu göstermektedir. Eşlik eden vaskülitlerden IgA vaskülitinin oranı %1-7, Poliarteritis Nodoza (PAN) ve Behçet Hastalığı %1, inflamatuvar romatolojik hastalıklar (spondiloartropati vb.) ise %13'e varan oranlarda bildirilmiştir (87,88). AAA'nın özellikle JİA gibi kronik romatolojik hastalıklarla birlikteliği dikkat çekicidir. Yakın zamanda Ege bölgesinden yapılan bir çalışmada JİA hastalarının %13,7'sine AAA tanısı konulmuş, en sık M694V homozigot gen mutasyonu bulunduğu belirtilmiştir (89). Gastrointestinal semptomlar açısından çölyak hastalığı ile benzerlik göstermesi nedeni ile AAA çölyak birlikteliği araştırılan bir çalışmada, böyle bir ilişkiyi destekleyecek kanıt bulunamamıştır (90).

2.15. Laboratuvar

Yaygın olarak kullanılan inflamasyon belirteçleri olan lökosit sayısı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A proteini (SAA) ve fibrinojen, AAA atakları sırasında yükselir ve ataklar arasında normal değerlerine döner. CRP, SAA ve fibrinojen, IL-1 β , IL-6, TNF-a ve IFN-y gibi proinflamatuvar sitokinler ile uyarıldıktan sonra karaciğerden üretilirler (60). SAA, plazmada eser miktarlarda bulunur (normal aralık <3 mg/L) ve konsantrasyonu, inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak 24 saat içinde hızla 1000 kata kadar artabilir (91). SAA, AA amiloid fibrillerinin öncüsüdür ve SAA konsantrasyonunun uzun süreli olarak yükselmesi, AA amiloidoz gelişimi için bilinen tek ön koşuldur. Benzer şekilde, bir inflamatuvar uyarıdan sonra CRP değerleri çarpıcı biçimde yüz kata kadar yükselebilir. Prospektif çalışmalarında Lachmann ve arkadaşları hem SAA hem de CRP'nin, FMF atakları sırasında büyük ölçüde yükseldiğini göstermişlerdir (92). Akut faz proteinleri klinik atakları ve inflamatuvar aktiviteyi doğrulamada yardımcı olmalarına rağmen, tanısal kullanım için özgün değildir (60). Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar gibi enfeksiyöz süreçlerde yükselen akut faz reaktanlarının AAA ataklarına özgün olmadığı aşıkardır. Yakın zamanda Yüksel ve arkadaşları, güçlü bir bakteriyel enfeksiyon belirteci olan prokalsitoninin, AAA ataklarında normal değerlerin üzerine çıkmadığını göstererek, bu sonuçların bakteriyel enfeksiyon ve AAA atağı ayırıcı tanısında işe yarayabileceğini öne sürmüşlerdir (93). Tartışmasız, AAA tanısında en değerli araç, semptomların ayrıntılarını, aile öyküsünü, tıbbi geçmişi ve etnik kökeni içermesi gereken uygun bir hasta öyküsüdür. Halihazırda MEFV moleküler genetik testleri mevcuttur, ancak test sonuçları kesin değildir ve klinik bağlamda dikkatli bir şekilde değerlendirilmeleri gerekir. Hem klinik değerlendirme hem de genetik testler sonuçsuz kalırsa ve durum alternatif bir tanı ile daha iyi açıklanamazsa, tedaviye yanıtı belirlemek amacıyla 3-6 ay süreyle kolşisin tedavisi verilerek, tedavi cevabına bakılır. Ancak bu yöntemin de yüksek yanlış pozitiflik oranına sahip olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle hastalar, kolşisin tedavisine devam ederken, hekimi alternatif tanılara yönlendirebilecek olan yeni semptomların başlangıcı açısından da izlenmelidir (60). IL-6, diğerlerinden farklı olarak ataklar arasındaki dönemde de kontrol grubundan yüksek saptanmıştır ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (94). Ataklarda trombositoz görülmemekte ve ferritin

düzeyleri artmamaktadır (95). Atak sırasında geçici albüminüri ve hematürilere rastlanabilmektedir (96). Radyolojik bulgular nonspesifiktir. Akut atak sırasında akciğer grafisinde plevral efüzyon, karın ağrısı eşlik eden ataklar sırasında da ayakta direk karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir (62). Yapılmış bazı çalışmalarda ataksız dönem AAA hastalarında ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında CRP değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(97) (95) (98). AAA atak sırasında artmış olan akut faz reaktanlarının buz dağıнын görünen kısmı olduğu, atak olmayan dönemde bile subklinik inflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir (92). Bu nedenle ataklar arası yakınmalarda subklinik inflamasyonun rol aldığı düşünülmüştür (99). Kolşisinin düzenli kullanılmasının ataklar arasındaki yakınmalar ve ilişkili subklinik inflamasyonu engelleyeceği öngörülmüştür (99).

2.16. Hastalık Ağırılık Skorlaması (PRAS)

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla Pras ve arkadaşlarının yaptığı skorlama sistemi aktif olarak kullanılmaktadır. Ağırılık skorlamasına göre 3-5 puan hafif şiddette hastalığı, 6-9 puan orta şiddette hastalığı ve >9 puan ağır şiddette hastalığı göstermektedir (100) (Tablo 1).

Tablo 1. Ailevi Akdeniz Ateşi Ağırılık Skorlaması (100).

HASTALIK AĞIRLIK SKORLAMASI	
1.Başlangıç yaşı	6 yaş altı:4 puan
	6-10 yaş arası:3 puan
	11-20 yaş arası:2 puan
	21-31 yaş arası:1 puan
2.Atak sıklığı	Ayda 2'den fazla atak:3 puan
	Ayda 1-2 atak :2 puan
	Ayda 1'den az atak:1 puan
3.Atakları kontrol altına alan kolşisin dozu	>2mg/gün(yanıtızsız):4 puan
	2mg/gün:3 puan

	1,5mg/gün:2 puan
	1mg/gün:1 puan
4.Eklem tutulumu	Uzamış artrit:3 puan
	Akut artrit:2 puan
5.Erizipel benzeri döküntü	Varsa:2 puan
6.Amiloidoz	Varsa:3 puan

2.17. Tanı

AAA tanısı, temelde hasta öyküsü, inflamatuvar belirteçler ve yardımcı olarak da genetik testlerle konur. Genetik analiz, AAA tanısı için ne gerekli ne de tek başına yeterli olmamakla birlikte, özellikle atipik prezentasyonu olan hastalarda güvenilir bir tanı testidir (101). AAA tanısı için çeşitli klinik tanı kriterleri önerilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılmakta olan Tel Hashomer kriterleri, Livneh kriterleri ve Türk pediatrik AAA kriterlerinin tümü klinik semptomlara, aile öyküsüne ve kolşisin yanıtına dayanmaktadır (60). En eski ve belki de en yaygın kullanılan kriterler, ateş, peritonit, plörit, artrit, erizipel benzeri döküntü, amiloidoz ve aile öyküsünü içeren Tel-Hashomer'dir (49) (Tablo 2).

Tablo 2. Tel Hashomer Tanı Kriterleri (49).

TEL HASHOMER KRİTERLERİ
Majör Tanı Kriterleri: • Poliserözit ile giden tekrarlayan ateş atakları • Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz • Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör Tanı Kriterleri: • Yineleyen ateşli ataklar • Erizipel benzeri döküntü • Birinci derecede akrabada AAA varlığı
<i>*Kesin tanı için iki majör veya bir majör ve iki minör kriter, muhtemel tanı için bir majör ve bir minör kriter kullanılmaktadır.</i>

1997 yılında Livneh ve arkadaşları Tel-Hashomer kriterlerinden türetilen ancak eklem ağrısı ve laboratuvar bulgularını (inflamatuvar belirteçler ve idrar) içeren ve amiloidozu dışlayan yeni bir tanımlama oluşturdu. Livneh kriterlerinin hem genişletilmiş hem de basitleştirilmiş versiyonları, >%95 olarak bildirilen bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (70) (Tablo 3).

Tablo 3. Livneh Tanı Kriterleri (70).

LİVNEH TANI KRİTERLERİ
Majör Tanı Kriterleri: • Peritonit • Plevrit veya Perikardit • Monoartrit (diz, kalça, ayak bileği) • Ateş yüksekliği • Karın ağrısı (İnkomplet abdominal atak)
Minör Tanı Kriterleri: • Göğüs ağrısı (tipik olmayan) • Eklem ağrısı (diğer eklemlerde) • Egzersizle oluşan bacak ağrısı • Kolşisine iyi yanıt
Destekleyici Kriterler: • Ailede FMF öyküsü • Uygun etnik köken • Hastalığın 20 yaşından önce başlaması • Ağır ve yatak istirahatını gerektiren ataklar • Atakların kendiliğinden geçmesi • Ataklar arasındaki bulgusuz dönem • Bazı laboratuvar değerlerinin geçici yüksekliği: lökosit sayısı, C-reaktif protein(CRP), SAA(serum amiloid A proteini), Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), Fibrinojen • Aralıklı proteinüri ve hematüri • Apendektomi ya da tanısal amaçlı yapılmış laparotomi öyküsü • Ailede akraba evliliği olması
<i>*Tanı için en az bir majör kriter veya en az iki minör kriter gereklidir.</i> <i>**38 dereceyi geçen ateşin eşlik ettiği, 12 saat-3gün süren, 3 kez atak geçirilmesi sonucu FMF tanısı konur. Bu tanım tipik atak olarak belirlenmiştir.</i>

2009 yılında, aile öyküsü, ateş, artrit, karın ve göğüs ağrısı gibi basit kriterler ile AAA için Türk pediatrik kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterlerden iki veya daha fazlasına sahip çocuklara sırasıyla %86,5 ve %93,6 duyarlılık ve özgüllük ile AAA teşhisi konulabilir (102) (Tablo 4).

Tablo 4. Türk AAA kriterleri (102).

TÜRK AAA KRİTERLERİ
• Ateş yüksekliği (Aksiller Ateş >38 C, 6-72 saat, en az 3 atak) • Abdominal ağrı (6-72 saat, en az 3 atak) • Göğüs ağrısı (6-72 saat, en az 3 atak) • Artrit (6-72 saat, en az 3 atak) • Aile öyküsü
* Tanı için en az 2 kriter gereklidir.

Bununla birlikte, hekimin AAA semptomları ile ilgili deneyimi sınırlıysa ve hastanın atipik semptomları varsa, klinik kriterlerin kullanılmasıyla AAA tanısı zorlaşıp gecikebilir. MEFV geninin moleküler olarak klonlanmasından sonra, özellikle atipik vakalarda genetik testler tanısal bir yardımcı olarak kullanılabilir hale gelmiştir (60).

En son olarak, Eurofever/PRINTO grubu, otoinflamatuvar tekrarlayan ateş sendromları için, genetik test sonuçlarını ve klinik özellikleri birleştiren bir sınıflandırma yayınladılar (103) (Tablo 5).

Tablo 5. Eurofever/PRINTO kriterleri (103).

EUROFEVER/PRINTO KRİTERLERİ
<i>Doğrulayıcı MEFV genotipi ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması</i> • Atakların 1-3 gün arası sürmesi • Abdominal ağrı • Göğüs ağrısı • Artrit
<i>Doğrulayıcı olmayan MEFV genotipi ile birlikte aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması</i> • Atakların 1-3 gün arası sürmesi • Abdominal ağrı • Göğüs ağrısı • Artrit

Tüm kriterleri genetik tanı almış AAA hastalarında karşılaştıran bir çalışmada üç sınıflandırma kriteri de, hem heterozigot hem homozigot bireylerde hemen hemen aynı özgüllük ve duyarlılığa sahipken, Eurofever/PRINTO kriterlerinin heterozigot bireylerde daha düşük duyarlılık oranına sahip olduğu saptandı (104). Sonuç olarak heterozigot hastaları değerlendirirken tipik klinik bulgular, ailede FMF öyküsü ve kolşisine iyi yanıt gibi özelliklerin, hastalığı öngörmede genetik analizlerden daha önemli olduğu sonucuna varılabilir.

2.18. Ayırıcı Tanı

AAA esas olarak periyodik ateş sendromlarından bir tanesi olduğu için, bu gruptaki monogenik otoinflatuar diğer sendromlar ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmesi gereken hastalıklardır. Bu grup, Tümör Nekroz Faktörü Reseptörüyle ilişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), Hiperimmunoglobulin D Sendromu (HIDS), Ailevi Soğuk Otoinflatuar Sendrom (FCAS), Muckle-Wells Sendromu (MWS), Kronik infantil Nörolojik Kutanöz Artiküler Sendrom (CINCA) ve Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati (PFAPA) sendromunu içerir (105)(80).

Periyodik ateş sendromları haricinde tekrarlayan ateşe sebep olan diğer durumlardan; siklik nötropeni, Hodgkin veya non-Hodgkin lenfoma, malaria da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. AAA atakları sırasında abdominal anjina için ayırıcı tanıda akut apandisit, perfore ülser, intestinal obstrüksiyon, akut pankreatit, kolesistit, divertikülit, inflamatuvar barsak hastalıkları, piyelonefrit, idrar yolu enfeksiyonu, pelvik inflamatuvar hastalık, abdominal epilepsi, porfiria ve orak hücreli anemi ayırıcı tanıda yer alır (80).

Hastalığın eklem tutulumu açısından akut romatizmal ateş, juvenil romatoid artrit, septik artrit, maligniteler, Behçet hastalığı, spondiloartropati, travma; plevra perikard tutulumu açısından enfeksiyöz plevrit veya perikardit, otoimmün plevroperikardit, rekürren benign perikardit, pnömoni, rekürren pulmoner emboli; atipik semptomları açısından testis torsiyonu, epididimoorşit, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), PAN ve HSP ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır (80).

2.19. Tedavi

AAA tedavisinin hedefleri, yaşam kalitesini iyileştirmek, atakların sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak ve kronik/subklinik inflamasyonu en aza indirerek başta amiloidoz olmak üzere uzun vadeli hasarı önlemektir (60). Atakların türü ve şiddeti açısından hastalar arasında büyük bir heterojenite olduğu için tedavi, ataklar ve inflamatuvar belirteçlerin izlemine dayalı olarak bireyselleştirilmelidir (106).

Kolşisin, sonbahar çiğdemi olarak da bilinen ‘Colchicum Autumnale’ bitkisinin soğanlarından elde edilir. Eklem ağrısı için bitkisel bir çare olarak geçmiş, MÖ 1500 Mısır el yazmalarına kadar uzanır (107). Aktif bileşen olan kolşisin 1800'lerin başında izole edilmiştir ve günümüzde saflaştırılmış doğal bir ürün olarak halen kullanımda olan en eski ilaçlardan biridir (108). 1972 yılında Emir Özkan ve Goldfinger ilk kez kolşisinin AAA tedavisinde etkinliğini bildirmiştir (109,110). Kolşisin, uzun süredir tıp alanında var olmasına rağmen ABD Federal İlaç İdaresi tarafından 2009 yılında kullanım onayı almıştır (111). AAA'lı hastalarda kolşisin kullanılmaya başlamadan önceki raporlarda, amiloidozun hastaların büyük kısmında ölüme yol açtığı bildirilmiştir (49,112). Kolşisin kullanımının başlamasından sonra yapılan çeşitli randomize remisyon çalışmaları (113)(114)(115)(116) ve onlarca yıllık deneyim, kolşisinin AAA tedavisindeki güvenliğini ve etkinliğini kanıtlamıştır. Kolşisin tedavisini düzenli kullanan hastalarda amiloidoz riski, atak sıklığından bağımsız uzun vadede %1'den azdır. Bu nedenle, şiddetli bir yan etki ortaya çıkmadıkça semptomlardan bağımsız olarak tüm FMF hastalarında ömür boyu kolşisin profilaksisi önerilir (112). Kolşisin, mikrotübül sistemini inhibe ederek beyaz kan hücrelerinin göçünü bloke eder. İnflamatuvar yanıtlarda lökosit motilitesini ve fagositozu azaltan anti-mitotik bir ajandır (110). Bununla birlikte kolşisinin polimorfonükleer hücreler tarafından üretilen inflamatuvar sitokinlerin serum düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Pirinin daha çok granülositlerde üretildiği ve mikrotübüllerle ilişkili olduğu bilinmektedir (117). Ayrıca kolşisinin, gut tedavisinde NALP3 inflamasyonunun aktivasyonunu engellediği de 2007 yılında yayınlanmıştır (118).

AAA tedavisinde kolşisinin başlangıç dozu, 5 yaşın altındaki çocuklar için $\leq 0,5$ mg/gün; 5-10 yaş arası çocuklar için 0,5-1 mg/gün; ve >10 yaş ve yetişkinlerde 1-1,5 mg/gün'dür (119). Hem atak sıklığında artış hem de subklinik inflamasyon varlığı, kolşisin dozunu artırmak için göstergelerdir. Maksimum doz çocuklarda 2 mg/ündür (120). 1972'de Boston Massachusetts Hastanesinde Goldfinger ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, FMF'li beş hastada günlük 0.6-1.8 mg kolşisinin tutarlı yararlı etkisini bildirilmiştir (110). Yine başka uzun süreli bir çalışmada, kolşisin 15 yıl boyunca 1.0-3.0 mg/gün olarak verilmiş ve atakların şiddeti, süresi ve sıklığında iyi/kısmi bir yanıt indüklemiştir (tedavi edilen FMF hastalarının %87'si) (121). Ancak son zamanlarda yapılan geniş hasta popülasyonu dahil edilen

Çalışmalarda bile AA amiloidozu, hastaların yaklaşık %10'unu etkileyen önemli bir sorun olarak kaydedilmiştir (78).

Kolşisinin yan etkileri arasında diyare, transaminazlarda yükselme, lökopeni ve nöromüsküler toksisite yer alır ve bu sebepten kullanan hastalarda düzenli izlem gerektirir (122). Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilgili son kılavuzda, kolşisinin ≥6 ay boyunca maksimum

tolere edilen dozda verilmesine rağmen ayda ≥1 atak geçirmeye devam eden hastaların kolşisine yanıt vermediği veya kolşisin direnci olduğu düşünülmektedir (119). Dünya çapında pazarda farklı farmasötik kolşisin formları bulunmaktadır. Kolşisin formlarını karşılaştıran bir çalışmada, kolşisin dispersitten opa kolşisin preparatına geçişin gastrointestinal şikayetleri ve hastalık aktivitesini azaltmada yararlı olduğu belirtilmiş, biyolojik ajanlar öncesinde kolşisin formlarının denenmesi önerilmiştir (123).

Son yıllarda, kolşisin tedavisine yanıtızsız AAA hastalarının tedavisinde biyolojik maddelerin kullanılması gündeme gelmiştir (108). AAA'da mutasyona uğramış protein olan pirin, interlökin-1 (IL-1) aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar; anti-IL-1 tedavisinin, kolşisine dirençli AAA hastalarında inflamasyonu bastırmada yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra, IL-1α ve IL-1β'nın IL-1 reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder. Kanakinumab, IL-1β'ya karşı yönlendirilmiş bir insan IgG1 monoklonal antikoru ve rilonacept IL-1α ve IL-1β'nın hücre dışı alanlarını bağlayan insan dimerik füzyon proteini olarak AAA hastalarında kullanılmaktadır (124) (125) (126)(127) (128). IL-1β inhibitörleri (anakinra, rilonacept, kanakinumab) gibi diğer terapötik ajanlar, kolşisine dirençli veya kolşisine toleranssız hastalarda önerilmiştir. Raporların az olması ve remisyon çalışmalarının olmaması nedeniyle şimdiye kadar bu terapötik bağlamda kanıta dayalı tıp kriterleri mevcut değildir (3).

2006 yılında FMF amiloidozunda kullanılan ilk biyolojik ajan TNF inhibitörlerinden infliximab ile, ilk renal amiloidoz vakasında klinik iyileşme gösterildi (129). Yine aynı yıl FMF amiloidozunda Azatioprin ile bir miktar iyileşme gösterilen 3 vaka yayınlandı (130). Monoklonal IL-6 inhibitörü olan Tocilizumab ile AAA hastalarında proteinüri oranları ve AFR'lerde düşüş gösterildi (131). Etanercept,

infiximab veya adalimumab ile TNF blokajı özellikle AAA hastalarında incelenmiştir. Anti-TNF tedavisi, AAA hastalarında kronik artrit ve/veya sakroileit bulunan kişilerde AAA ataklarını kontrol etmek için yararlı etkilere sahip olabilir (132). 2012 de yayınlanan 4 çocuk hastalık vaka serisinde, uzun süreli infiximab tedavisinin GİS bulgularını ve uzamış artrit kontrol etmede çok etkili olduğu ve yaşam kalitesini önemli derecede iyileştirdiği ifade edilmiştir (133). Son olarak kolşisin ve diğer biyolojik ajanlara yanıtı 4 adet FMF vakasında pan-JAK inhibitörü tofacitinib tedavisi yararlı olduğu yayınlandı (134).

2.20. İnflamazomlar ve Sitokinler

Otoinflamatuvar hastalık terimi ilk olarak 1999 yılında, otoantikorlar veya antijene spesifik T hücreleri olmaksızın tekrarlayan inflamasyon epizodları ile karakterize bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılmıştır (135). Yıllar içinde yapılan çeşitli çalışmalarla beraber otoinflamatuvar hastalıkların, doğal bağışıklık yanıtında yer alan bir çok farklı proteinin mutasyonundan kaynaklandığı gözlemlenmiştir (18). Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, mikroplarla karşılaştıklarında hızla aktive olan geniş anti-mikrobiyal işlevler sergiler (136). Doğuştan gelen bağışıklık, patojen enfeksiyonlara karşı ilk savunma duvarıdır. İstilacı patojenleri tanıdıktan sonra, makrofajlar ve nötrofiller, güçlü bir enflamatuar yanıtı tetiklemek ve rahatsız edici mikroorganizmaları ortadan kaldırmak için hemen çok sayıda sitokin ve reaktif oksijen türü salgılar (103). Bununla birlikte, enfeksiyonun ilk aşamasında, aşırı sitokin üretimi ve aşırı reaktif bağışıklık tepkileri, çoklu organ işlev bozukluğu ve doku hasarına neden olabilir (104). Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin kritik bir özelliği, lipopolisakkaritler, peptidoglikan, flagellin ve mikrobiyal nükleik asitler gibi patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) olarak isimlendirilen mikrobiyal yapıların tanınması yoluyla bu yapıları "kendinden" ayırt etme yeteneğidir (137). PAMPS'lerin algılanmasına, Toll-benzeri reseptörler (TLR'ler) ve Nod-benzeri reseptörler (NLR'ler) dahil olmak üzere, doğuştan gelen bağışıklık reseptörleri aracılık eder (138). İnflamatuar hastalıkların gelişimine yol açan ana inflamatuvar yollardan biri, hem patojen hem de endojen aktivatörlere karşı inflamatuvar yanıtları yoğunlaştıran çok proteinli kompleksler olan enflamasomların aktivasyonunu içerir (12,13). Mikrobiyal tanıma üzerine, hem TLR'ler hem de NLR'ler, doğuştan gelen ve

adaptif bağışıklık tepkilerine yol açan konak sinyal yollarının aktivasyonunu indükler (136).

İnflamazomlar, IL-1 β ve IL-18 olgunlaşmasına ve salımına neden olan kaspaz-1'in aktivasyonu yoluyla patojenik mikroplara maruz kaldıktan sonra oluşan ve aktive olan multiprotein kompleksleridir (14). İnflamazomlar, pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i inaktiften olgun ve biyolojik olarak aktif formlara işleyen kaspaz-1'i aktive edebilir ve bu sitokinler, T-yardımcı (Th) hücre farklılaşması ile yakından ilişkilidir (15). Kaspaz-1 aktivasyonu, kemoterapiye ve mikrobiyal metabolitlere yanıtta önemli bir fizyolojik role sahip olan ve piroptoz olarak bilinen inflamatuvar bir hücre ölümü formunu da indükleyebilir. İnflamazom komplekslerinin oluşumunu başlatmak için, birkaç sitozolik düzen tanıma reseptörü (PRR'ler), patojenle ilişkili moleküler modellerin (PAMP'ler) ve hasarla ilişkili moleküler modellerin (DAMP'ler) sensörleri olarak işlev görür (139). NLRP3 inflammasomu, en çok bilinenleri olup, hem patojene (PAMP'ler) hem de endojen aktivatörlere (DAMP'ler) yanıt olarak inflamasyonu ve piroptotik hücre ölümünü indükleyen sitozolik çoklu protein kompleksidir (140). NLRP3 inflammasomu, NLRP3, ASC ve IL-1 β ve IL-18'in olgunlaşmasına yol açan inaktif zimogen procaspase-1,9'dan oluşur (16). Bu, iltihaplanma sürecinin sağlam bir şekilde başlamasına yol açar (17). NLRP3 inflammasomunda meydana gelen mutasyonların da otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer alabileceği bildirilmiştir (18).

Son zamanlarda NLRP3 aktivasyonu, ER stresi ve inflamatuvar sitokinlerin oluşumu arasındaki ilişki ve mitokondrinin özellikle mitokondriyal kaynaklı ROS (mROS) aracılığı ile bağışıklık sistemine verdiği yanıtlar, metabolik stres ile enflamasyon arasındaki moleküler bağlantı mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olacak niteliktedir (18). NLRP3 enflamasyonu için çok sayıda aktivatör tarif edilmiş olmasına rağmen, gerçek ligand (lar) bilinmemektedir. Otoinflamatuvar hastalıklar için yeni tedavilerin daha fazla geliştirilmesi gereklidir; potansiyel gelişim alanları, özel sinyal yollarını aktive edebilen veya engelleyebilen küçük molekülleri ve yardımcı tedaviler olarak anti-oksidanları içerir (18).

Daha yakın zamanlarda, doğuştan gelen immün aracılı inflamasyonu, protein yanlış katlanması, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon dahil olmak üzere

çeşitli hücrel süreçlerle bağlayan ek mekanizmaların, bazı monogenik otoinflamatuvar durumların patogeneğinde rol oynadığı kabul edilmiştir. Kaspaz 1 aktivasyonu ve IL-1 β / IL-1 aile üyelerinin saliverilmesi, bu bozuklukların tedavisinde anti-IL-1 biyolojiklerin etkinliği ile kanıtlandığı üzere, birçok otoinflamatuvar sendrom patogeneğinin merkezidir (18). Birçok çalışma, mitokondrinin çeşitli mekanizmalar yoluyla NLRP3 inflamatuvar aktivasyonuna aracı olduğunu ileri sürmektedir. ROS, oksitlenmiş mitokondriyal DNA'nın bir göstergesi olup NLRP3 inflamazomunu aktive eder (141). Pirinin disfonksiyonu otoinflamatuvar hastalığa neden olarak interlökin (IL) -1 β ve IL-18'in anormal üretimine neden olur. Bu sitokinler, artan miktarlarda tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) ve IL-6'ya yol açan nükleer faktör kB sinyal yollarını aktive eder (10). Bu gözlemler doğrultusunda, serum amiloid A ve C reaktif proteini gibi yüksek akut faz proteinlerinin ve IL-6 ve IL-18 dahil inflamatuvar sitokinlerin klinik uygulamada FMF'nin hastalık aktivitesinde rol oynadığı yaygın olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, FMF için spesifik bir biyobelirteç henüz mevcut değildir ve patogeneziyle ilişkili ataklardaki FMF hastalarından alınan serumdaki sitokin profili oluşturulmamıştır (11). Doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin anormal düzenlenmesi ve IL-1 sinyali yoluyla Th17 hücre polarizasyonu, FMF dahil otoinflamatuvar hastalıkların gelişiminde patojenik roller oynar (142). Çeşitli çalışmalarda, hem atakta hem de remisyonda olan FMF hastalarının serum IL-17 ve IL-18 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (11) (143). Şiddetli FMF hastalarında IL-1 inhibitörlerinin ve bir TNF inhibitörünün etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen (144), FMF'li hastalar arasında son yapılan çalışmalarda bu sitokinlerde önemli bir fark bulunamamıştır. Bu tutarsızlığın olası nedenleri IL-1 β ve TNF-a'nın esas olarak iltihaplı lokal dokularda üretilmeleri ve serumdaki bu sitokinlerin konsantrasyonunun kullanılan teknikler için yeterince büyük bir fark oluşturmamasıdır (11). Önerilen hipotezlerin tutarsızlığına rağmen, tüm modeller, pirinin mutant formunun, IL-1 β aktivasyonu yoluyla iltihabı güçlendirdiği konusunda hemfikirdir (145). Enflamasyonun düzenleyicisi olarak kabul edilen IL-10 FMF atağında proinflamatuvar sitokinlerle birlikte yükseldiği rapor edilmiştir (145). Buna göre, IL-10'daki bu artış, inflamatuvar sitokinlerin anormal üretimine karşı düzenleme işlevi gören bir karşı tepki ile açıklanabilir (11). Çeşitli deneyler, pirinin, NLRP3 aktivasyonunu sınırlayabileceğini (146), ya da B30.2 alanı

aracılığıyla kaspaz-1'i bağlayabileceğini göstermiştir (9). B30.2 alanı pirinin kaspaz-1 ile direkt etkileşime giren bölgesidir. Bu alanın pirini inaktif tuttuğuna dair birkaç farklı teori ortaya atılmıştır (147)

Otofaji, hücre içi yapılar ve organeller dahil olmak üzere işlevsiz sitoplazmik materyalleri ortadan kaldıran ve geri dönüştüren, bunun karşılığında hücresel enerji ve amino asit homeostazının korunmasını düzenleyen bir lizozomal degradasyon yoludur (148). Otofajinin ayrıca inflamatuvar aktivasyonun düzenlenmesinde, inflamatuvar aktive edici endojen sinyallerin giderilmesinde ve inflamatuvar bileşenlerin sekestre edilmesi ve parçalanmasında çeşitli roller oynadığı gösterilmiştir (149). Çeşitli çalışmalar, makrofajlar veya dendritik hücreler gibi çeşitli hücre modellerinde otofajinin kaybının veya bozulmasının, IL-1 β ve IL-18 salınımını ve NLRP3 inflamazom aktivasyonunu artırabileceğini göstermiştir (150).

MEFV genindeki mutasyonlar, FMF patofizyolojisinin başlıca nedeni olmasına rağmen, doğal tip ve mutasyona uğramış pirinin, IL-1 β üretimini düzenlemek için NLRP3 inflamazomu ile nasıl etkileşime girebileceği açık değildir. FMF hastalarından ve sağlıklı bireylerden alınan lökositlerde NLRP3 inflamazomunun protein ekspresyonunu ve fonksiyonunu inceleyen bir çalışmada, FMF hastalarından alınan lökositlerde, NLRP3'ün azalmış protein ekspresyonu ve azalmış NLRP3 aracılı IL-1 β üretimi gösterilmiştir. FMF'de düşük NLRP3 ve IL-1 β ekspresyonu arasındaki ilişkiyi kurmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (151). FMF patolojisi genetik ve biyokimyasal faktörlerle bağlantılı olmasına rağmen, hastalık mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (20).

Bazı romatizmal hastalıkların patogenezinde mitokondriyal disfonksiyonun da yer aldığı önceki çalışmalardan bilinmektedir (19). Yapılan bir başka çalışmada ise FMF hastalığının mtDNA kopya sayısı ile ters orantılı olduğunu gösterilmiştir. FMF hastalarında, hastalığın moleküler mekanizmasını açıklığa kavuşturmak ve mitokondriyal disfonksiyonun FMF üzerindeki etkisini tam olarak anlamak için mtDNA kopya sayısı değişikliği ile ilgili olarak farklı hasta gruplarıyla yapılan genişletilmiş çalışmalar da önemlidir (20).

2.21. Mitokondriyal Derive Peptidler

Mitokondri, 13 polipeptidi, 2 rRNA'yı ve 22 tRNA'yı kodlayan bağımsız bir dairesel genoma sahiptir. Mitokondri, çevresel değişiklikleri algılayan ve bütünleştiren hücrel bir merkez ve diğer hücrel bölmelerle sürekli iletişim yoluyla uyarlanabilir yanıtların bir koordinatörü olarak hareket eder (152). Dairesel bir genom ve farklı bir genetik kodun kullanımı dahil olmak üzere mitokondride çoklu prokaryotik imzalar hala mevcuttur. Mitokondriyal ve nükleer (mitonükleer) genomlar, birleşik bir çift genomik hücrel sistem oluşturmak için sürekli olarak birbirlerine uyum sağlayarak birlikte evrimleşmiştir (153). mtDNA'da kodlanmış ve düzenleyici rollere sahip küçük peptitlerin veya mikroproteinlerin son keşfi (21), daha karmaşık bir mitokondriyal yapıya işaret eder. İlginç bir şekilde, mtDNA ayrıca, sistemik düzenleyici bir rol oynayan mitokondriden türetilmiş peptidler (MDP'ler) veya mitokinler gibi işlevsel kısa açık okuma çerçevelerini de barındırır. Biri, güçlü sitoprotektif etkilere sahip 16S rRNA bölgesinde kodlanan 24 amino asitli bir peptit olan humanin, diğeri ise 16 amino asitten oluşan, 12S rRNA-c'nin yakın zamanda keşfedilen mitokondriyal açık okuma çerçevesi MOTS-c dir (154). Mitokondriyal DNA'nın 16S rRNA bölgesi, SHLP1, SHLP2, SHLP3, SHLP4, SHLP5 ve SHLP6'i içeren Small Humanin-Like Peptitleri adı verilen başka bir MDP kategorisini de kodlar. SHLP'ler 24-38 amino asit uzunluğundadır ve her bir SHLP, mitokondriyal ve hücrel sağlık ve fonksiyonlarını farklı şekilde düzenleyebilir (155).

Humanin, tespit edilen ilk mitokondriyal derive peptittir. 2001 yılında bir Alzheimer hastasının sağlam oksipital lobunda, mitokondriyal 16S rRNA geninde 75 bp ORF sekansı olarak 24 amino asitli bir peptit olarak keşfedilmiştir (22,23). Plazma, seminal sıvı, ve beyin omurilik sıvısında tespit edilebilir. Çeşitli çalışmalar humanin peptidinin ateroskleroz ve felce karşı koruyucu olduğunu (156) (157), obez olmayan diyabetik farelerde glukoz toleransını iyileştirdiğini göstermiştir (158). Farelere serbest yağ asitleri verilerek oksidatif stres ve hasar sonucu endotelial hasar ile kardiyovasküler hastalığı taklit ettikleri deneysel bir çalışmada, oksidatif stres tarafından indüklenen IL-1 β ve IL-18'in NLRP3'e bağımlı olgunlaşmasının, humaninin tarafından azaltıldığı ortaya konmuştur (24). Yani kısaca humanin endotel fonksiyonunu korur, inflamasyonu önler ve oksidatif strese karşı koruyucudur.

Mitokondri türevi diğer bir peptid olan MOTS-c, mitokondriyal açık okuma çerçevesi(ORF), ilk olarak 2015 yılında rapor edilmiştir. MOTS-c, çeşitli dokularda eksprese edilir ve kemirgenlerde ve insanlarda kana salgılanabilir, bu da hem otonomik hem de hormonal rol oynadığını düşündürür (25). Yapılan bir fare çalışmasında MOTS-c'nin, TNF- α ve IL-6 gibi serumdaki inflammatuar sitokinlerin seviyesini etkili bir şekilde azalttığı, tersine, anti-enflamatuar sitokin IL10 seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada MOTS-c'nin, muhtemelen pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki dengeyi yeniden sağlayarak, fareleri MRSA ile indüklenen sepsisten koruduğu sonucuna varılmıştır (26). Yapılan bir hayvan çalışmasında MOTS-c ile ön tedavi edilen farelerin akciğer dokularında pro-enflamatuar sitokinlerin önemli ölçüde azaldığı, eşzamanlı olarak anti-enflamatuar sitokinlerin indüklendiği kaydedilmiş olup MOTS-c'nin temel olarak anti-enflamatuar sitokinleri ve antioksidanları arttırdığı çıkarımında bulunulmuştur (159). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada MOTS - c'nin metabolik stres altında interferonla ilişkili genleri önemli ölçüde downregüle ettiği bildirilmiştir. MOTS-c'nin rolünün, immünometabolik olabileceği üzerinde durulmuştur (160). Yine MOTS-c'nin antinosiseptif ve antiinflammatuar etkileri saptanmış olup, olası terapötik bir ajan olarak kaydedilmiştir (161). MOTS - c, metabolik stres uyarısı sonucunda uyarlanabilir bir stres tepkisi oluşturmak için çekirdeğe yer değiştiren ilk mitokondriyal kodlu mesaj olarak kaydedilmiştir (153). MOTS-c egzersiz toleransını, mitokondriyal sinyal yoluyla fizyolojik adaptasyonu uyararak artırır, kemik mineralizasyonuna katkıda bulunur, osteogenezisin ilerlemesini sağlar, koronerlerde endotel fonksiyonunu iyileştirir, glukoz toleransını iyileştirir (25) (162) (163).

Mitokondrinin, kalıtsal hastalıklarda diğer hücresel bölmelerle nasıl iletişim kurduğu ve bu hastalıklarda nasıl bir rol oynadığı büyük ölçüde muammada kalan bir konudur. Hayatta kalma ve büyüme amacı ile evrimsel avantaj sağlamak için mitonükleer genom tarafından örülen genetik ağın kronik inflammatuar hastalıklarda nasıl değiştirildiği konusunda şu anda büyük bir bilgi boşluğu vardır. MDP'ler hakkındaki bilgi tabanımızı ilerletecek bazı temel sorular, bu peptidlerin üretiminin düzenleyici mekanizmalarını, hücre içi ve hücre dışı taşınma biçimlerini ve bunların otoinflammatuar genetik hastalıklar gibi kronik hastalıklarda nükleer gen düzenlemesi üzerindeki etkilerini içerir. Mitokondriyal ve nükleer genomlar birlikte evrimleşmiş

olup, etnik-spesifik mutasyon ve varyasyonların bu birliktelikte imzası bulunduğunu varsaymak yanlış olmayacaktır. İnsan mitokondriyal genetik varyasyon büyük ölçüde etnik kökene göre değişiklik gösterdiğinden, etnik-spesifik mitokondriyal DNA mutasyonlarının MDP'leri etkilediği ve bunun sonucunda hastalık riskini değiştirdiği akla yatkındır (27). Buradan yola çıkılarak MDP'lerin kalıtsal otoinflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynadıkları çıkarımında bulunulabilir. AAA, kalıtsal otoinflamatuvar hastalıklar için prototip bir bozukluktur. Tedavinin bireyselleştirilmesine yönelik gelecekteki araştırmalar genetik ve moleküler çalışmalara dayalı bir yaklaşım gerektirmektedir (164).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya 03/08/2021 tarih ve 14 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Eylül 2021 –Şubat 2022 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (PAÜTFH) bünyesindeki çocuk hastalıkları, çocuk romatoloji ve çocuk acil polikliniğine başvuran AAA tanılı çocuklar alındı. Literatürden edinilen bilgiler doğrultusunda yapılan güç analizinde; çalışmaya en az 148 kişi (her hasta alt grubu için en az 37 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplandı. Toplamda 178 hasta çalışmaya dahil edildi ve kesitsel karşılaştırmalı bir çalışma gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 141'i AAA grubu, 37'si kontrol grubu olarak ayrıldı. AAA grubundaki hastaların tümüne Türk AAA kriterlerine (Yalçinkaya) göre tanı konuldu (102). Tüm hasta grubunda AAA mutasyon analizi pozitif. AAA grubu kendi içinde hastalığın klinik spektrumuna göre gruplara ayrıldı. Remisyon AAA grubu ilaç tedavisi altında en az 8 haftadır şikayeti olmayan ve laboratuvar değerleri normal olan 37 hastadan (165), yeni tanı AAA grubu AAA hastalığına benzer bir öykü ile tarafımıza başvurmuş, başvuru anında şikayeti olmayan, akut faz reaktanlarında yükseklik saptanmayan, klinik şüphe ile genetik test gönderilen ve sonrasında genetik olarak konfirme edilen, henüz ilaç tedavisi başlanmamış olan 37 hastadan, atak AAA grubu, Yalçinkaya kriterlerine uygun klinik semptomlarla (102), atak anında çocuk acil polikliniğimize başvurmuş ve laboratuvar değerleri de atak ile uyumlu saptanmış olan 37 hastadan, subklinik AAA grubu ise, ilaç tedavisi altında klinik bulgusu olmayıp poliklinik başvurusunda akut faz reaktanlarından herhangi birinde yükseklik saptanıp subklinik enflamasyon kabul edilen 30 hastadan oluşuyordu (166). Kontrol grubuna ise çocuk hastalıkları polikliniğine rutin muayene amacı ile başvurup, aktif enfeksiyon bulgusu olmayan, özgeçmiş ve soygeçmişinde romatolojik hastalık öyküsü bulunmayan 37 çocuk alındı. Tüm katılımcılara antropometrik ölçümler (ağırlık, boy) ve vital değerler dahil olmak üzere tam bir fizik muayene yapıldı. Tüm çocuklar için Neyzi boy ve kilo persentil eğrisi kullanıldı (167). Tüm kan tetkikleri, sabah poliklinik başvurusu ya da atak anında acil başvurusu sırasında açlık/tokluk farkı gözetilmeksizin alındı.

3.2. Venöz Kan Örneklemesi

Alınan venöz kan örneklerinden hemogram, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, C-reaktif protein (CRP), Fibrinojen, SAA (serum amiloid A proteini) ve Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) çalışıldı. Aynı zamanda alınan ek 10 cc venöz kan biyokimya tüpüne alınmış, örnekler yaklaşık 15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 10 dakika boyunca 3500 devirde santrifüj edilmiş ve elde edilen serum örnekleri ileri analiz yapılana kadar -80 derecede saklandı. Sonrasında "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemiyle serum MOTS-C, humanin, IL-1 β , IL-18 ve IL-10 düzeyleri antijen antikor reaksiyonuna dayalı sandviç immün ölçüm yöntemi ile Tıbbi Biyokimya araştırma Laboratuvarında analiz edildi. Analiz öncesi toplanan tüm örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirildi. Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra mikropalakada bulunan kuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlendi. Ardından her kitin içinden çıkan prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin testlerin konsantrasyonuna göre renklendirilmesi sağlandı. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450 nanometrede (nm) Biotek Elx800 Mikropalaka okuyucu (BioTek Instruments Inc., USA) kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okundu. Gen5 data analiz programı ile serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı.

3.2.1. Serum MOTS-C Düzeyinin Belirlenmesi

MOTS-C serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory Human Mitochondrial-derived Peptide Mots-C ELISA (Katalog no: E6880Hu) test kiti kullanılarak ölçüldü. MOTS-C serum düzey birimi ng/L idi.

3.2.2. Serum Humanin Düzeyinin Belirlenmesi

Humanin serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory Human Putative Humanin Peptide ELISA (Katalog no: E4823Hu) test kiti kullanılarak ölçüldü. Humanin serum düzey birimi ng/L idi.

3.2.3. Serum IL-1 β Düzeyinin Belirlenmesi

IL-1 β serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory Human Interleukin 1 β , IL-1 β ELISA (Katalog no: E0143Hu) test kiti kullanılarak ölçüldü. IL-1 β serum düzey birimi pg/mL idi.

3.2.4. Serum IL-10 Düzeyinin Belirlenmesi

IL-10 serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory Human Interleukin 10, IL-10 ELISA (Katalog no: E0102Hu) test kiti kullanılarak ölçüldü. IL-10 serum düzey birimi pg/mL idi.

3.2.5. Serum IL-18 Düzeyinin Belirlenmesi

IL-18 serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Bioassay Technology Laboratory Human Interleukin 18, IL-18 ELISA (Katalog no: E0147Hu) test kiti kullanılarak ölçüldü. IL-18 serum düzey birimi ng/L idi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Referans olarak, yapacağımız çalışmaya benzer bir çalışma olmadığından, beklentiler ve literatürden edinilen bilgiler doğrultusunda yapılan güç analizinde; incelenecek gruplar arasındaki farkın etki büyüklüğünün orta düzeyde ($f=0.3$) olabileceği varsayılarak, çalışmaya en az 111 kişi (her hasta alt grubu için en az 37 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplandı.

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların

karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi.



4. BULGULAR

Çalışma grubumuz Eylül 2021 –Şubat 2022 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (PAÜTFH) bünyesindeki çocuk hastalıkları, çocuk romatoloji ve çocuk acil polikliniklerine başvuran hastalardan oluşturuldu. Toplamda 178 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 141'i AAA grubu, 37'si kontrol grubu olarak ayrıldı. AAA grubundaki hastaların tümüne Türk AAA kriterlerine (Yalçınkaya) göre tanı konuldu (102). Tüm hasta grubunda AAA mutasyon analizi pozitif. AAA grubu kendi içinde hastalığın klinik spektrumuna göre 4 gruba ayrıldı. Remisyon AAA grubu ilaç tedavisi altında en az 8 haftadır şikayeti olmayan ve laboratuvar değerleri normal olan 37 hastadan (165), yeni tanı AAA grubu AAA hastalığına benzer bir öykü ile tarafımıza başvurmuş, başvuru anında şikayeti olmayan, akut faz reaktanlarında yükseklik saptanmayan, klinik şüphe ile genetik test gönderilen ve sonrasında genetik olarak konfirme edilen, henüz ilaç tedavisi başlanmamış olan 37 hastadan, atak AAA grubu, Yalçınkaya kriterlerine uygun klinik semptomlarla (102), atak anında çocuk acil polikliniğimize başvurmuş ve laboratuvar değerleri de atak ile uyumlu saptanmış olan 37 hastadan, subklinik AAA grubu ise, ilaç tedavisi altında klinik bulgusu olmayıp poliklinik başvurusunda akut faz reaktanlarından herhangi birinde yükseklik saptanıp subklinik enflamasyon kabul edilen 30 hastadan oluşuyordu (166). Kontrol grubuna ise çocuk hastalıkları polikliniğine rutin muayene amacı ile başvurup, aktif enfeksiyon bulgusu olmayan, özgeçmiş ve soygeçmişinde romatolojik hastalık öyküsü bulunmayan 37 çocuk alındı. Toplamda 5 grup olmak üzere yukarıda bahsedilen 4 grup AAA grubunun alt gruplarını oluşturdu. Hasta grubunda amiloidoz vakası yoktu.

Çalışmaya alınan tüm çocukların 87'si (%48,9) kız, 91'i (%51,1) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Yaş ortalaması remisyon AAA grubunda $134,49 \pm 48,88$ ay, yeni tanı AAA grubunda $103,05 \pm 59,72$ ay, atak AAA grubunda $135,38 \pm 60,58$ ay, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $146,27 \pm 47,42$ ay, sağlıklı kontrol grubunda $113,08 \pm 44,85$ ay saptandı. Yaş ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Kilo ortalaması remisyon AAA grubunda $46,71 \pm 27,14$ kg, yeni tanı AAA grubunda $34,58 \pm 24$ kg, atak AAA grubunda $39,8 \pm 17,07$ kg, subklinik enflamasyonlu AAA grubunda $51,86 \pm$

29,24 kg, sağlıklı kontrol grubunda $35,86 \pm 15,77$ kg saptandı. Boy ortalaması remisyon AAA grubunda $145,62 \pm 23,96$ cm, yeni tanı AAA grubunda $128,68 \pm 29,64$ cm, atak AAA grubunda $142 \pm 27,2$ cm, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $149,5 \pm 24,23$ cm, sağlıklı kontrol grubunda $136,32 \pm 24,09$ cm saptandı. Gruplar arasında boy ve kilo persantilleri arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Şikayet başlama yaş ortalaması remisyon AAA grubunda $6,27 \pm 4,22$ yaş, yeni tanı AAA grubunda $7,91 \pm 4,84$ yaş, atak AAA grubunda $6,51 \pm 4,47$ yaş, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $6,37 \pm 3,79$ yaş saptandı, gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Şikayet başlama yaşı ile tanı konması arasında geçen süre remisyon AAA grubunda $10,54 \pm 10,96$ ay, yeni tanı AAA grubunda $5,65 \pm 9,61$ ay, atak AAA grubunda $5,86 \pm 3,99$ ay, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $7,5 \pm 3,89$ ay saptandı. Remisyon ve subklinik inflamasyonlu AAA gruplarında tanı konması için geçen süre yeni tanı AAA grubuna göre anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,0001$). Atak süresine bakıldığında remisyon AAA grubunda $52,49 \pm 48,13$ saat, yeni tanı AAA grubunda $50 \pm 23,97$ saat, atak AAA grubunda $63,57 \pm 31,61$ saat, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $59,87 \pm 29,46$ saat saptandı. Atak süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Atak AAA grubunda atak başvuru saati ortalaması $33,46 \pm 22,86$ olarak saptandı. Kolşisin başlama yaş ortalamaları remisyon AAA grubunda $6,96 \pm 4,22$ yaş, atak AAA grubunda $7 \pm 4,35$ yaş, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $7,4 \pm 3,82$ yaş saptandı. Kolşisin kullanım süresi ortalamaları remisyon AAA grubunda $51,38 \pm 39,1$ ay, atak AAA grubunda $51,03 \pm 47,69$ ay, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $54,63 \pm 37,92$ ay saptandı. Kolşisin kullanım dozu mg/gün cinsinden kaydedildi, ortalamaları remisyon AAA grubunda $1,14 \pm 0,37$ mg/gün, atak AAA grubunda $1,2 \pm 0,56$ mg/gün, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $1,33 \pm 0,46$ mg/gün saptandı. Kolşisin başlama yaş ortalaması, kullanım süresi ve miktarı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma grubunun antropometrik ve klinik özelliklerinin dağılımı.

	Remisyon AAA (n=37)		Atak AAA (n=37)		Yeni tanı AAA (n=37)		Subklinik inflamasyon AAA (n=30)		Sağlıklı Kontrol (n=37)		p
	Orti-SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	Orti-SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	Orti-SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	Orti-SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	Orti-SS (Min-Maks)	Ortanca (%25-%75)	
Yaş (ay)	134,49±48,88 (34-208)	125 (99-184,5)	135,38±60,58 (34-212)	147 (74-192)	103,05±59,72 (16-210)	78 (53,5-145)	146,27±47,42 (29-218)	145 (124,25-183,5)	113,08±44,85 (19-207)	116 (78,5-143)	0.364
Kilo (kg)	46,71±27,14 (11,3-140)	43 (24,25-61,25)	39,8±17,07 (14-71)	40 (22,75-55,5)	34,58±24,76 (8-111)	22 (16,45-47,8)	51,86±29,24 (12-126)	40 (32-71,5)	35,86±15,77 (10-74)	35 (23-49)	0.331
Boy (cm)	145,62±23,96 (87-190)	151 (128-160,5)	142±27,2 (95-184)	153 (115,5-163,5)	128,68±29,64 (74-184)	120 (105,5-151)	149,5±24,23 (90-185)	150 (134,5-166)	136,32±24,09 (82-179)	140 (120-151)	0.331
Şikayet başlama yaşı (ay)	6,27±4,22 (1-16)	6 (2,5-9)	6,51±4,47 (1-15)	5 (3-10,5)	7,91±4,84 (1-17)	6 (4-11)	6,37±3,79 (1-15)	6 (3-9)			0.412
Şikayet tanı arası geçen süre (ay)	10,54±10,96 (1-48)	8 (4-12)	5,86±3,99 (2-20)	4 (3-7,5)	5,65±9,61 (1-60)	3 (2-6)	7,5±3,89 (3-18)	6 (5,75-8,5)			0.0001*
Atak süresi (saat)	52,49±48,13 (2-240)	48 (24-72)	63,57±31,61 (24-168)	72 (48-72)	50±23,97 (2-96)	48 (24-72)	59,87±29,46 (8-168)	72 (48-72)			0.065
Kolşisin başlama yaşı (ay)	6,96±4,22 (1,5-17)	7 (3-9)	7±4,35 (1,5-15)	5 (3-11)			7,4±3,82 (2-16)	7 (4,75-9,25)			0.794
Kolşisin kullanım süresi (ay)	51,38±39,1 (6-156)	48 (13,5-82)	51,03±47,69 (3-160)	30 (12-82,5)			54,63±37,92 (5-150)	53 (25,5-77,25)			0.758
Kolşisin doz (mg/gün)	1,14±0,37 (0,5-2)	1 (1-1,5)	1,2±0,56 (0,5-3)	1 (1-1,5)			1,33±0,46 (0,5-2)	1,25 (1-1,63)			0.136

Çalışmaya alınan tüm çocuklar memleket açısından sorgulandığında, hastaların 168'i (%94,4) Ege bölgesinden, 3'ü (%1,7) Akdeniz bölgesinden, 2'si (%1,1) İç Anadolu Bölgesinden, 2'si (%1,1) Doğu Anadolu bölgesinden, 1'i (%0,6) Marmara ve 1'i de (%0,6) Güney Doğu Anadolu bölgesindendi (Şekil 1). Gruplar arasında memleket açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Grubun tamamı ele alındığında 32'sinin (%18) ebeveynlerinde akraba evliliği varken, 146'sının (%82) akraba evliliği öyküsü yoktu. AAA grubunda akraba evliliği oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksekti ($p=0,0001$). AAA grubu kendi içinde karşılaştırıldığında; subklinik inflamasyonlu AAA grubunda diğer AAA gruplarına göre akraba evliliği oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). Çalışma grubunun 52'sinde (%29,2) 1.derece akrabasında AAA hastalığı bulunuyordu, 126'sında (%70,8) ise akrabada AAA öyküsü yoktu. AAA grubu kendi içinde karşılaştırıldığında; Subklinik inflamasyonlu AAA grubunda diğer AAA gruplarına göre ailede AAA oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). Hasta grubun 27'sinin (%19,1) kardeşinde AAA hastalığı bulunuyordu, 114'ünün (%80,9) ise kardeşinde AAA hastalığı yoktu. Kardeşte AAA öyküsü sorgulandığında gruplar arasında anlamlı derecede fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

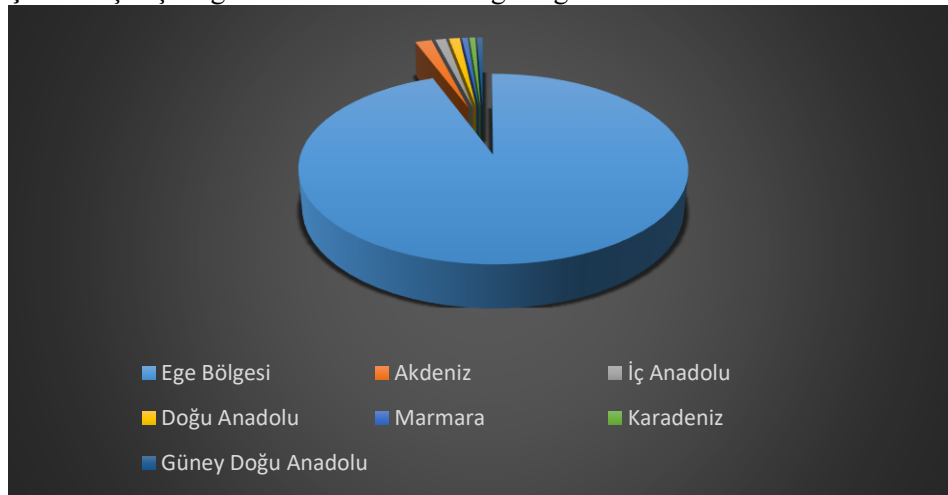
Hasta grubunun tanı anındaki şikayetleri değerlendirildiğinde; ateş remisyon AAA grubunun 27'sinde (%73), yeni tanı AAA grubunun 27'sinde (%74), atak AAA grubunun 33'ünde (%89,2), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 27'sinde (%90); karın ağrısı remisyon AAA grubunun 27'sinde (%73), yeni tanı AAA grubunun 24'ünde (%64,9), atak AAA grubunun 26'sında (%70,3), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 27'sinde (%90); göğüs ağrısı remisyon AAA grubunun 2'sinde (%5,4), yeni tanı AAA grubunun 4'ünde (%10,8), atak AAA grubunun 9'unda (%24,3), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 3'ünde (%10); artrit remisyon AAA grubunun 12'sinde (%32,4), yeni tanı AAA grubunun 5'inde (%13,5), atak AAA grubunun 6'sında (%16,2), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 3'ünde (%10); erizipel benzeri döküntü remisyon AAA grubunun 3'ünde (%8,1) bulunuyordu. Ayrıca tüm hastaların 17'sinde (%9,6) artralji ve myalji gibi ek şikayetler de mevcuttu. Tanı şikayetlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Hasta grubunun atak anındaki şikayetleri değerlendirildiğinde; ateş remisyon AAA grubunun 25'inde (%67,6), yeni tanı AAA grubunun 26'sında (%70,3), atak AAA grubunun 31'inde (%83,8), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 27'sinde (%90) saptandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Karın ağrısı remisyon AAA grubunun 28'inde (%75,7), yeni tanı AAA grubunun 24'ünde (%64,9), atak AAA grubunun 26'sında (%70,3), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 29'unda (%96,7) vardı. Bu oran subklinik inflamasyonlu AAA grubunda diğer AAA gruplarına göre, remisyon AAA grubunda yeni tanı ve atak AAA gruplarına göre, atak AAA grubunda yeni tanı AAA grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,017$). Göğüs ağrısı remisyon AAA grubunun 2'sinde (%5,4), yeni tanı AAA grubunun 4'ünde (%10,8), atak AAA grubunun 11'inde (%29,7), subklinik inflamasyonlu AAA grubunun 3'ünde (%10) saptandı. Bu oran atak AAA grubunda diğer AAA gruplarına göre, yeni tanı AAA grubunda subklinik inflamasyonlu ve remisyon AAA gruplarına göre, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda remisyon AAA grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,021$). Artrit remisyon AAA grubunun 10'unda (%27), yeni tanı AAA grubunun 5'inde (%13,5), atak AAA grubunun 7'sinde (%18,9), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 2'sinde (%6,7) saptandı. Erizipel benzeri döküntü remisyon AAA grubunun 3'ünde (%8,1), atak AAA grubunun 2'sinde (%5,4) bulunuyordu. Artrit ve erizipel benzeri döküntü şikayetlerin

oranlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca atak anında tüm hastaların 17'sinde (%9,6) artralji ve myalji gibi ek şikayetler de mevcuttu.

Hastaların PRAS skor ortalamaları alındığında remisyon AAA grubunda $6,43 \pm 1,46$, yeni tanı AAA grubunda $4,84 \pm 0,73$, atak AAA grubunda $6,32 \pm 1,68$, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $6,43 \pm 1,48$ saptandı. Yeni tanı AAA grubunda PRAS skor ortalaması diğer 3 gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,0001$). Hasta grubu; PRAS skorlarına göre 3-5 puan arası hafif, 6-8 puan arası orta, 9 puan ve üzeri ağır olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA gruplarında ağır PRAS skoru bulunan hastalar diğer gruplara göre anlamlı ölçüde daha çoktu ($p=0,0001$). AAA hasta grubundan 108'inin batin ultrasonografi ile değerlendirmesi yapıldı. 3'ünde (%2,8) hepatosteatoz, 2'sinde (%1,9) batında serbest sıvı, 2'sinde (%1,9) hepatomegali, 1'inde (%0,9) böbreklerde ekojenite artışı, 1'inde (%0,9) üreterde taş saptandı, 99'u (%91,7) normal saptandı. Yine hasta grubunun 71'inin ekokardiyografi ile değerlendirmesi yapıldı. 2'sinde (%2,8) plevral efüzyon, 12'sinde (%16,9) diğer patolojiler (ASD, duvarda ekojenite artışı, aberran band vs.) saptandı, 57'si (%80,3) normal saptandı. Görüntülemeler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 7). AAA hasta grubunda atak sıklığı, ayda 1 den az ve ayda 1-2 şeklinde ayrıldı. Remisyon, yeni tanı ve subklinik inflamasyonlu AAA gruplarındaki hastaların tümünün (%100) ayda 1 den az atak geçirdiği kaydedildi. Atak AAA grubunun ise 7'si (%18,9) ayda 1-2 atak, geri kalan 30'u (81,1) ayda 1 den az atak geçiriyordu. Bu oran diğer gruplara göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0,0001$).

Şekil 2. Çalışma grubunun memleket bölge dağılımı.



Tablo 7. Çalışma grubunun demografik, klinik özelliklerinin ve görüntüleme bulgularının dağılımı.

			n	%
Cinsiyet	Kız		87	48,9
	Erkek		91	51,1
Ailede AAA Öyküsü	Var		52	29,2
	Yok		126	70,8
Kardeşte AAA Öyküsü	Var		27	19,1
	Yok		114	80,9
Klinik Özellikler	Ateş	Var	114	80,9
		Yok	27	19,1
	Karın ağrısı	Var	104	73,8
		Yok	37	26,2
	Göğüs ağrısı	Var	18	12,8
		Yok	123	87,2
	Artrit	Var	26	18,4
		Yok	115	81,6
	Erizipel benzeri deri döküntüsü	Var	3	2,1
		Yok	138	97,9
	Artralji	Var	17	9,6
		Yok	161	90,4
Akraba evliliği	Var		32	18
	Yok		156	82
PRAS skoru	Hafif		74	52,5
	Orta		56	39,7
	Ağır		11	7,8
Tam idrar tetkiki	Proteinüri (0,2-2)		8	4,5
	Hematüri		7	3,9
	Normal		170	95,5
EKO bulguları	Efüzyon		2	2,8
	Diğer patoloji		12	16,9
	Normal		57	80,3
Batin USG bulguları	Hepatosplenomegali		2	1,9
	Diğer patoloji		7	6,4
	Normal		99	91,7

Mutasyon dağılımları M694V homozigot, diğer homozigot, bileşik heterozigot, basit heterozigot ve önemi bilinmeyen şeklinde ayrıldı. 36 (%25,5) hasta M694V homozigot, 7 hasta (%5) diğer homozigot, 21 hasta (%14,9) bileşik heterozigot, 71 hasta (%50,4) basit heterozigot, 6 hasta (%4,3) önemi bilinmeyen varyanttı. Bu gruplar içinde şikayet başlama yaşı, şikayet-tanı arası geçen süre, kolşisin kullanımı, PRAS skoru, tanı-atak semptomları ve tüm labaratuvar değerleri karşılaştırıldı. Kolşisin kullanım dozu M694V homozigot grubunda, basit heterozigot gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,0001$). Orta ağır PRAS skorunun M694V homozigot grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu kaydedildi ($p=0,001$). Diğer parametreler açısından mutasyon grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Mutasyonlara bakıldığında; M694V homozigot 36 hasta (%25,5), heterozigot 54 hasta (%38,3) mevcuttu, subklinik inflamasyonlu AAA hastalarında M694V homozigot oranı diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,024$). Hastaların 4'ü (%2,8) M680I homozigot, 22'si (%15,6) M680I heterozigot, 18'i (%12,8) V726A heterozigot, 3'ü (%2,1) E148Q homozigot, 19'u (%13,5) E148Q heterozigot olarak kaydedildi. 30 hastada önemi bilinmeyen mutasyon vardı. M694V dışındaki mutasyonların dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu($p>0,05$).

Hasta grubu; PRAS skorlarına göre 3-5 puan arası hafif, 6-8 puan arası orta, 9 puan ve üzeri ağır olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kolşisin başlama yaşı hafif grupta, orta gruba göre anlamlı derecede daha büyüktü ($p=0,042$). Yine kolşisin kullanım süresi ve dozu hafif grupta orta ve ağır gruba göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,006$, $p=0,0001$). Fibrinojen değeri ağır grupta, diğer iki gruba göre anlamlı ölçüde daha yüksekti ($p=0,005$). SAA değeri de ağır grupta, diğer iki gruba göre anlamlı ölçüde daha yüksekti ($p=0,036$). Diğer kan değerleri ve klinik özellikler bakımından 3 grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Hastaların 14'ünde (%9,9) ek hastalık mevcuttu, 3 tane HSP, 1 ASD, 1 ARA, 1 VUR, 1 Çölyak, 1 JİA, 1 Nutcracker, 1 nefrolitiazis hastası kaydedildi. Remisyon AAA grubunda ek hastalık oranı diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,012$). Hastaların 128'i (%96,2) kolşisin, 5'i (%3,8) diğer tedavileri kullanıyordu. Subklinik inflamasyonlu AAA hastalarında diğer tedavileri kullanma oranı diğer

gruplara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,020$). İlaç kullanımının düzenli olup olmadığı sorgulandığında 97 hastanın (%93,3) tedavilerini düzenli kullandığı kaydedildi. Bu açıdan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların labaratuvar değerlerine bakıldığında lökosit sayısı remisyon AAA grubunda $7382,97 \pm 2115,11$ K/uL, yeni tanı AAA grubunda $8864,32 \pm 11140,31$ K/uL, atak AAA grubunda $11143,24 \pm 5993,54$ K/uL, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $12129 \pm 16784,07$ K/uL, sağlıklı kontrol grubunda $6919,73 \pm 1626,94$ K/uL saptandı. Atak grubunda lökosit değerleri (ANS ve ALS ile birlikte) yeni tanı, remisyon AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Hemoglobin remisyon AAA grubunda $13,47 \pm 1,41$ g/dL, yeni tanı AAA grubunda $13,23 \pm 1,24$ g/dL, atak AAA grubunda $12,85 \pm 1,59$ g/dL, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $12,93 \pm 1,6$ g/dL, sağlıklı kontrol grubunda $13,18 \pm 1,14$ g/dL saptandı. Gruplar arasında hemoglobin değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Platelet sayısı remisyon AAA grubunda $296891,89 \pm 63129,4$ K/uL, yeni tanı AAA grubunda $309351,35 \pm 70249,64$ K/uL, atak AAA grubunda $306567,57 \pm 97172,11$ K/uL, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $302266,67 \pm 92195,42$ K/uL, sağlıklı kontrol grubunda $311405,41 \pm 89306,11$ K/uL saptandı. Gruplar arasında platelet değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Üre değerleri remisyon AAA grubunda $20,59 \pm 5,39$ mg/dL, yeni tanı AAA grubunda $21,86 \pm 4,97$ mg/dL, atak AAA grubunda $18,3 \pm 5,89$ mg/dL, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $22,17 \pm 6,33$ mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda $23,7 \pm 4,5$ mg/dL saptandı. Üre değeri, atak AAA grubunda yeni tanı AAA ve kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük saptandı ($p=0,0001$). Kreatinin remisyon AAA grubunda $1,69 \pm 6,98$ mg/dL, yeni tanı AAA grubunda $0,47 \pm 0,17$ mg/dL, atak AAA grubunda $0,52 \pm 0,14$ mg/dL, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $0,55 \pm 0,15$ mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda $0,48 \pm 0,11$ mg/dL saptandı. Gruplar arasında kreatinin değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ürik asit remisyon AAA grubunda $4,26 \pm 1,45$ mg/dL, yeni tanı AAA grubunda $4,1 \pm 0,99$ mg/dL, atak AAA grubunda $3,54 \pm 1,28$ mg/dL, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $4,16 \pm 1,47$ mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda $3,92 \pm 0,87$ mg/dL saptandı. Gruplar arasında ürik asit değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). AST remisyon AAA grubunda $22,86 \pm 8,57$ IU/L, yeni tanı AAA grubunda $23,27 \pm 7,09$ IU/L, atak AAA grubunda $19,92 \pm 6,58$ IU/L,

subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $20,1 \pm 6,06$ IU/L, sağlıklı kontrol grubunda $22,16 \pm 6,74$ IU/L saptandı. Gruplar arasında AST değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). ALT remisyon AAA grubunda $20,57 \pm 13,02$ IU/L, yeni tanı AAA grubunda $16,08 \pm 5,09$ IU/L, atak AAA grubunda $14,11 \pm 7,2$ IU/L, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $14,3 \pm 8,51$ IU/L, sağlıklı kontrol grubunda $12,57 \pm 4,86$ IU/L saptandı. ALT değeri kontrol grubunda tüm AAA gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,0001$). Albumin remisyon AAA grubunda $46,75 \pm 3,44$ g/L, yeni tanı AAA grubunda $46,38 \pm 3,01$ g/L, atak AAA grubunda $44,44 \pm 4,2$ g/L, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $45,67 \pm 2,67$ g/L, sağlıklı kontrol grubunda $45,03 \pm 4,58$ g/L saptandı. Gruplar arasında Albumin değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Sedimentasyon remisyon AAA grubunda $6,51 \pm 4,27$ mm/sa, yeni tanı AAA grubunda $8,35 \pm 6,9$ mm/sa, atak AAA grubunda $31,97 \pm 16,61$ mm/sa, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $26,03 \pm 9$ mm/sa, sağlıklı kontrol grubunda $8,22 \pm 6,28$ mm/sa saptandı. Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA grubunda sedimentasyon değerleri yeni tanı, remisyon AA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). CRP remisyon AAA grubunda $1,07 \pm 1,28$ mg/L, yeni tanı AAA grubunda $2,5 \pm 4,92$ mg/L, atak AAA grubunda $66,04 \pm 52,73$ mg/L, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $36,84 \pm 30,38$ mg/L, sağlıklı kontrol grubunda $1,17 \pm 1,84$ mg/L saptandı. Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA grubunda CRP değerleri yeni tanı, remisyon AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Fibrinojen remisyon AAA $280,38 \pm 54,75$ mg/dL, yeni tanı AAA grubunda $261,73 \pm 53,65$ mg/dL, atak AAA grubunda $472,32 \pm 83,01$ mg/dL, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $427,37 \pm 76,95$ mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda $189,59 \pm 12,13$ mg/dL saptandı. Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA grubunda Fibrinojen değerleri yeni tanı, remisyon AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Ayrıca sağlıklı kontrollerde bu değer, tüm AAA gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,0001$). Serum amiloid A remisyon AAA grubunda $6,22 \pm 4,5$ mg/L, yeni tanı AAA grubunda $7 \pm 6,27$ mg/L, atak AAA grubunda $110,6 \pm 115,71$ mg/L, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $101,91 \pm 110,95$ mg/L, sağlıklı kontrol grubunda $1 \pm 0,81$ mg/L saptandı. Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA grubunda SAA değerleri yeni tanı, remisyon AA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Ayrıca sağlıklı

kontrollerde bu değer, tüm AAA gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü (p=0,0001). (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma grubunun laboratuvar bulgularının dağılımı.

	Remisyon AAA (n=37)		Atak AAA (n=37)		Yeni tanı AAA (n=37)		Subklinik inflamasyon AAA (n=30)		Sağlıklı Kontrol (n=37)		p
	Ort±SS (Min- Maks)	Ortanca (%25- %75)	Ort±SS (Min- Maks)	Ortanca (%25- %75)	Ort±SS (Min- Maks)	Ortanca (%25- %75)	Ort±SS (Min- Maks)	Ortanca (%25- %75)	Ort±SS (Min- Maks)	Ortanca (%25- %75)	
WBC	7382,97 ± 2115,11 (4630 - 15310)	7190 (5760 - 7985)	11143,24 ± 5993,54 (5170 - 34260)	9460 (7440 - 12470)	8864,32 ± 11140,31 (4470 - 74000)	7020 (5825 - 8205)	12129 ± 16784,07 (5010 - 98000)	7720 (6507,5 - 10850)	6919,73 ± 1626,94 (4320 - 9930)	6650 (6030 - 7920)	0.0001*
ANS	3896,22 ± 1976,04 (1690 - 11420)	3470 (2580 - 4525)	7976,22 ± 5661,85 (1850 - 26220)	6650 (4370 - 8615)	3227,3 ± 1230,88 (1490 - 6930)	3120 (2250 - 3875)	5892,33 ± 4387,27 (1760 - 20780)	4355 (3207,5 - 6697,5)	3491,62 ± 1272,23 (1530 - 6680)	3200 (2710 - 4010)	0.0001*
ALS	2856,49 ± 746,81 (1520 - 4410)	2720 (2400 - 3330)	2259,73 ± 967,21 (960 - 5520)	2160 (1515 - 2775)	3205,95 ± 1182,04 (1500 - 6040)	3310 (2105 - 4085)	2526,67 ± 823,99 (920 - 4220)	2615 (1857,5 - 3095)	2720,81 ± 899,76 (1450 - 5590)	2500 (2115 - 3330)	0.0001*
HGB	13,47 ± 1,41 (11 - 16,8)	13,2 (12,45 - 14,5)	12,85 ± 1,59 (10,7 - 16,8)	12,8 (11,6 - 13,7)	13,23 ± 1,24 (11,6 - 16,5)	13 (12,25 - 13,65)	12,93 ± 1,6 (9,9 - 17,6)	12,9 (11,9 - 13,7)	13,18 ± 1,14 (10,6 - 15,4)	13,4 (12,35 - 14)	0.267
PLT	296891,89 ± 63129,4 (208000- 471000)	289000 (244500 - 336500)	306567,57 ± 97172,11 (28000- 528000)	307000 (238500 - 365500)	309351,35 ± 70249,64 (180000- 495000)	296000 (261000- 350500)	302266,67 ± 92195,42 (187000- 76000)	279000 (232000 - 341250)	311405,41 ± 89306,11 (200000- 689000)	285000 (259000- 357000)	0.884
SEDİM	6,51 ± 4,27 (2 - 17)	6 (2 - 10,5)	31,97 ± 16,61 (7 - 80)	27 (24 - 35,5)	8,35 ± 6,9 (2 - 29)	6 (3 - 13,5)	26,03 ± 9 (10 - 47)	24 (21,75 - 33,25)	8,22 ± 6,28 (3 - 38)	7 (4 - 10)	0.0001*
ÜRE	20,59 ± 5,39 (9 - 33)	20 (17 - 24)	18,3 ± 5,89 (10 - 35)	17 (13,5 - 21,5)	21,86 ± 4,97 (12 - 32)	21 (18 - 26)	22,17 ± 6,33 (13 - 39)	22 (17 - 27,25)	23,7 ± 4,5 (16 - 36)	23 (20,5 - 26)	0.0001*
KREATİN İN	1,69 ± 6,98 (0,32 - 43)	0,54 (0,43 - 0,61)	0,52 ± 0,14 (0,27 - 0,9)	0,51 (0,4 - 0,6)	0,47 ± 0,17 (0,23 - 0,85)	0,43 (0,35 - 0,59)	0,55 ± 0,15 (0,3 - 0,93)	0,54 (0,44 - 0,66)	0,48 ± 0,11 (0,26 - 0,7)	0,5 (0,41 - 0,56)	0.059
ÜRİKASİ T	4,26 ± 1,45 (2,6 - 9)	3,9 (3,1 - 4,8)	3,54 ± 1,28 (1,6 - 8)	3,4 (2,6 - 4,4)	4,1 ± 0,99 (2,5 - 7)	4 (3,4 - 4,7)	4,16 ± 1,47 (2,8 - 8)	3,7 (3,2 - 4,33)	3,92 ± 0,87 (2,7 - 6,2)	48 (3,4 - 4,25)	0.088
AST	22,86 ± 8,57 (9 - 48)	22 (16 - 27,5)	19,92 ± 6,58 (11 - 34)	17 (15,5 - 25)	23,27 ± 7,09 (10 - 47)	23 (18 - 28,5)	20,1 ± 6,06 (13 - 34)	19 (15 - 25)	22,16 ± 6,74 (12 - 45)	21 (17,5 - 25,5)	0.126
ALT	20,57 ± 13,02 (5 - 65)	16 (13 - 23)	14,11 ± 7,2 (7 - 43)	13 (10 - 16)	16,08 ± 5,09 (5 - 27)	17 (12 - 19)	14,3 ± 8,51 (5 - 46)	13 (8,75 - 16,75)	12,57 ± 4,86 (6 - 28)	12 (9 - 15)	0.0001*
ALBUMİ N	46,75 ± 3,44 (38,7 - 53,7)	46,6 (45 - 49,65)	44,44 ± 4,2 (33 - 58)	45 (42,9 - 46,3)	46,38 ± 3,01 (40 - 51)	47 (44,75 - 48,65)	45,67 ± 2,67 (40 - 51)	46 (43,4 - 47,7)	45,03 ± 4,58 (32 - 52)	45 (43,2 - 48,22)	0.024*
CRP	1,07 ± 1,28 (0,05 - 4,8)	0,48 (0,23 - 1,55)	66,04 ± 52,73 (10,9 - 201)	51 (28,15 - 79)	2,5 ± 4,92 (0 - 29)	0,81 (0,34 - 3,5)	36,84 ± 30,38 (6,5 - 113)	26 (9,75 - 61,9)	1,17 ± 1,84 (0,1 - 9)	0,5 (0,22 - 1,26)	0.024*
FİBRİNOJ EN	280,38 ± 54,75 (186 - 392)	272 (239 - 323)	472,32 ± 83,01 (274 - 645)	474 (412 - 537)	261,73 ± 53,65 (170 - 358)	249 (220 - 310)	427,37 ± 76,95 (262 - 630)	412 (389,5 - 476,5)	189,59 ± 12,13 (163 - 206)	193 (183 - 200)	0.0001*
SAA	6,22 ± 4,5 (0,12 - 22)	5,2 (3,8 - 8,35)	110,6 ± 115,71 (2,3 - 354,8)	54 (6,65 - 206,25)	7 ± 6,27 (0,09 - 39)	6 (4 - 8,05)	101,91 ± 110,95 (6 - 445)	57,5 (23,25 - 140,25)	1 ± 0,81 (0,04 - 2,7)	0,8 (0,41 - 1,5)	0.0001*

Humanin remisyon AAA grubunda 370,96 ± 245,97 ng/L, yeni tanı AAA grubunda 602,2 ± 337,27 ng/L, atak AAA grubunda 408,38 ± 409,01 ng/L, subklinik enflemasyonlu AAA grubunda 583,54 ± 234,46 ng/L, sağlıklı kontrol grubunda 555,26 ± 253,45 ng/L saptandı. Atak AAA grubunda Humanin değerleri yeni tanı, subklinik AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,0001). Ayrıca remisyon AAA larda bu değer, diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede düşüktü (p=0,0001). MOTS-c remisyon AAA grubunda 38,22 ± 18,67 ng/L, yeni tanı AAA

grubunda $26,8 \pm 12,3$ ng/L, atak AAA grubunda $33,22 \pm 15,22$ ng/L, subklinik enflasyonlu AAA grubunda $21,48 \pm 2,13$ ng/L, sağlıklı kontrol grubunda $20,15 \pm 2,4$ ng/L saptandı. Atak ve remisyon AAA grubunda MOTS-c değerleri subklinik AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Ayrıca yeni tanı AAA larda bu değer, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). IL-1 β remisyon AAA grubunda $2279,13 \pm 1277,59$ pg/mL, yeni tanı AAA grubunda $3007,38 \pm 1751,44$ pg/mL, atak AAA grubunda $2144,45 \pm 1608,61$ pg/mL, subklinik enflasyonlu AAA grubunda $2528,56 \pm 1191,32$ pg/mL, sağlıklı kontrol grubunda $2206,99 \pm 1417,92$ pg/mL saptandı. Yeni tanı AAA grubunda IL-1 β değerleri atak AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,002$). IL-18 remisyon AAA grubunda $22,21 \pm 15,56$ ng/L, yeni tanı AAA grubunda $39,67 \pm 29,31$ ng/L, atak AAA grubunda $22,72 \pm 24,89$ ng/L, subklinik enflasyonlu AAA grubunda $27,08 \pm 19,17$ ng/L, sağlıklı kontrol grubunda $28,97 \pm 22,11$ ng/L saptandı. Yeni tanı AAA grubunda IL-18 değerleri atak ve remisyon AAA gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Ayrıca sağlıklı kontrollerde bu değer, atak AAA grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). IL-10 remisyon AAA grubunda $338,35 \pm 282,99$ pg/mL, yeni tanı AAA grubunda $673,63 \pm 445,08$ pg/mL, atak AAA grubunda $837,39 \pm 2711,28$ pg/mL, subklinik enflasyonlu AAA grubunda $469,33 \pm 244,93$ pg/mL, sağlıklı kontrol grubunda $456,24 \pm 306,01$ pg/mL saptandı. Remisyon AAA grubunda IL-10 değerleri yeni tanı ve subklinik AAA gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,0001$). Ayrıca atak AAA larda bu değer, yeni tanı AAA lara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Ayrıca yeni tanı AAA larda bu değer, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma grubunun mitokondriyal peptid ve sitokin düzeylerinin bulgularının dağılımı.

	Remisyon AAA (n=37)		Atak AAA (n=37)		Yeni tanı AAA (n=37)		Subklinik inflamasyon AAA (n=30)		Sağlıklı Kontrol (n=37)		p
	Ort±SS (Min- Maks)	Ortanca (%25- %75)	Ort±SS (Min- Maks)	Ortanca (%25- %75)	Ort±SS (Min- Maks)	Ortanca (%25- %75)	Ort±SS (Min- Maks)	Ortanca (%25- %75)	Ort±SS (Min- Maks)	Ortanca (%25- %75)	
Humani n	370,96 ± 245,97 (68,06- 1291,75)	327,16 (207,6 - 482,01)	408,38 ± 409,01 (106,24 - 2015)	307,43 (249,2 - 386,46)	602,2 ± 337,27 (161,21 - 2014)	493,25 (379,63 - 800,76)	583,54 ± 234,46 (361,2 - 1299,74)	509,18 (411,68 - 668)	555,26 ± 253,45 (269,35- 1251,26)	462,89 (395,1 - 601,57)	0.0001*
MOTS-c	38,22 ± 18,67 (11,43 - 85,21)	35,47 (23,35 - 46,68)	33,22 ± 15,22 (10,69 - 75,88)	29,74 (21,41 - 45,3)	26,8 ± 12,3 (11,35 - 71,58)	23,16 (20,29 - 25,37)	21,48 ± 2,13 (15,91 - 25,27)	21,69 (19,78 - 23,07)	20,15 ± 2,4 (15,86 - 24,93)	19,99 (18 - 22,11)	0.0001*
IL-1β	2279,13 ± 1277,59 (855,27- 5686,52)	1870,3 (1393,58 - 2848,37)	2144,45 ± 1608,61 (451,23 - 8387,5)	1764,36 (1396,04 - 2243,54)	3007,38 ± 1751,44 (1239,3 - 8387,5)	2412,3 (1764,73 - 4090,37)	2528,56 ± 1191,32 (1301,38 - 6314,02)	2131,65 (1854,52 - 2651,53)	2206,99 ± 1417,92 (1090,76 - 6231,99)	1660,53 (1443,27 - 1956,5)	0.002*
IL-18	22,21 ± 15,56 (7,09 - 77,87)	17,39 (14,1 - 24,16)	22,72 ± 24,89 (6,09 - 135)	15,8 (11,51 - 22,94)	39,67 ± 29,31 (13,47 - 134,9)	26,09 (20,24 - 57,34)	27,08 ± 19,17 (11,41 - 100,99)	21,65 (16,54 - 27,82)	28,97 ± 22,11 (10,16 - 108,39)	19,71 (18,12 - 32,26)	0.0001*
IL-10	338,35 ± 282,99 (60,84 - 1219,17)	260,77 (140,58 - 382,9)	837,39 ± 2711,28 (45,28 - 16779)	346,34 (231,59 - 414,41)	673,63 ± 445,08 (200,87 - 1849,42)	490,49 (361,39 - 825,88)	469,33 ± 244,93 (190,78 - 1203,66)	407,74 (333,11 - 459,8)	456,24 ± 306,01 (189,58 - 1388,42)	337,63 (277,14 - 438,13)	0.0001*

Kanda bakılan parametreler kendi aralarında değerlendirildiklerinde hemen tüm gruplar için humanin, IL-1β, IL-10 ve IL-18 arasında istatistiksel anlamlı, pozitif yönde orta-kuvvetli düzeyde korelasyon olduğu saptandı (p=0,001). MOTS-c düzeyinin diğer parametreler ile anlamlı bir ilişkisi yoktu (p>0,05). Yine hemen tüm gruplar için fibrinojen, sedimentasyon ve CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı, pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı (p=0,001). (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma grubunun serum Humanin, MOTS-c, IL 1B, IL-18, IL-10, SAA, Sedimentasyon, Fibrinojen ve CRP düzeyleri arasındaki ilişki

Grup			HUMANIN	MOTSC	IL1B	IL18	IL10	SAA	SEDİM	FİBRİNOJEN	CRP
Remisyon AAA	HUMANIN	r	1,000	-,124	,437**	,310	,559**	-,134	-,144	-,147	-,166
		p		,465	,007	,062	,000	,431	,396	,384	,326
	MOTSC	r		1,000	-,140	-,166	-,057	-,167	,201	,112	,134
		p			,408	,325	,740	,323	,232	,510	,429
	IL1B	r			1,000	,624**	,780**	-,004	-,048	,165	-,242
		p				,000	,000	,982	,777	,328	,149
	IL18	r				1,000	,522**	,152	-,139	,039	-,127
		p					,001	,368	,413	,820	,454
	IL10	r					1,000	-,226	,010	-,032	-,272
		p						,179	,954	,850	,103
	SAA	r						1,000	,095	,243	,270
		p							,578	,148	,106
	SEDİM	r							1,000	,619**	,527**
		p								,000	,001
	FİBRİNOJEN	r								1,000	,499**
		p									,002
	CRP	r									1,000
		p									
Atak AAA	HUMANIN	r	1,000	,121	,490**	,687**	,586**	-,093	-,140	-,269	-,295
		p		,475	,002	,000	,000	,584	,409	,107	,076
	MOTSC	r		1,000	,005	,175	,177	,052	-,157	-,136	,008
		p			,978	,301	,295	,758	,354	,423	,961
	IL1B	r			1,000	,763**	,763**	-,237	-,332*	-,073	-,246
		p				,000	,000	,158	,044	,669	,142
	IL18	r				1,000	,739**	-,041	-,216	-,123	-,231
		p					,000	,807	,200	,469	,169
	IL10	r					1,000	-,412*	-,138	0,000	,080
		p						,011	,414	1,000	,637
	SAA	r						1,000	,228	-,059	-,213
		p							,175	,729	,206
	SEDİM	r							1,000	,206	,094
		p								,221	,579
	FİBRİNOJEN	r								1,000	,442**
		p									,006
	CRP	r									1,000
		p									
Yeni tanı AAA	HUMANIN	r	1,000	,034	,670**	,763**	,724**	-,174	,084	-,144	-,034
		p		,843	,000	,000	,000	,304	,620	,395	,843

	MOTSC	r		1,000	,288	,000	,260	-,035	-,232	-,136	-,072
		p			,089	,999	,125	,840	,173	,430	,677
	IL1B	r			1,000	,765**	,866**	-,112	,084	-,226	-,097
		p				,000	,000	,511	,622	,179	,567
	IL18	r				1,000	,738**	-,060	,176	-,169	,001
		p					,000	,725	,296	,318	,997
	IL10	r					1,000	-,104	,081	-,177	-,150
		p						,541	,634	,296	,377
	SAA	r						1,000	,030	,356*	,122
		p							,859	,030	,472
	SEDİM	r							1,000	,308	,476**
		p								,063	,003
	FİBRİNOJEN	r								1,000	,538**
		p									,001
	CRP	r									1,000
		p									
Sağlıklı kontrol	HUMANIN	r	1,000	-,010	,703**	,660**	,774**	-,144	-,263	-,240	-,298
		p		,951	,000	,000	,000	,396	,116	,152	,074
	MOTSC	r		1,000	-,071	-,268	-,046	,061	-,060	-,041	,178
		p			,675	,109	,786	,720	,724	,809	,292
	IL1B	r			1,000	,849**	,825**	-,129	-,300	-,153	-,313
		p				,000	,000	,447	,072	,367	,059
	IL18	r				1,000	,794**	-,120	-,292	-,172	-,313
		p					,000	,480	,080	,307	,059
	IL10	r					1,000	-,249	-,221	-,329*	-,282
		p						,138	,189	,047	,091
	SAA	r						1,000	-,249	,497**	-,103
		p							,137	,002	,546
	SEDİM	r							1,000	,089	,299
		p								,600	,073
	FİBRİNOJEN	r								1,000	-,074
		p									,662
	CRP	r									1,000
		p									
Subklinik inflamasyonlu AAA	HUMANIN	r	1,000	-,129	,739**	,613**	,757**	,065	-,026	,172	,063
		p		,498	,000	,000	,000	,731	,893	,362	,743
	MOTSC	r		1,000	-,007	-,269	-,143	-,072	-,050	-,370*	,024
		p			,971	,150	,452	,706	,791	,044	,900
	IL1B	r			1,000	,676**	,578**	,012	,134	,188	,091
		p				,000	,001	,949	,480	,319	,632
	IL18	r				1,000	,658**	-,126	-,031	,201	,178
		p					,000	,507	,871	,287	,347

	IL10	r					1,000	,047	-,191	,073	-,020
		p						,805	,311	,700	,916
	SAA	r						1,000	,066	,075	,123
		p							,730	,695	,519
	SEDİM	r							1,000	,246	,064
		p								,191	,736
	FİBRİNOJEN	r								1,000	,650**
		p									,000
	CRP	r									1,000
		p									

MOTS-c ve humanin düzeyleri ile, hasta yaşı, şikayet başlama yaşı ve kolşisin başlama yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

En son olarak çalışma, hasta ve sağlıklılar olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Hasta grup 141 kişi, sağlıklı kontrol grubu ise 37 kişiden oluşuyordu. Bu gruplar arasında CRP, SAA, fibrinojen, IL-1 β , IL-10, IL-18, MOTS-c ve humanin değerleri karşılaştırıldı. IL-1 β , CRP, SAA, fibrinojen ve MOTS-c hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,0001$). Humanin ise sağlıklı grupta hasta gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,0001$). IL-10 ve IL-18 düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun CRP, Fibrinojen, SAA, Humanin, MOTS-c, IL-1 β , IL-18 ve IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=141)		Kontrol Grubu (n=37)		p^*
	Ort $\pm$ SS (min-maks)	Ortanca (%25-%75)	Ort $\pm$ SS (min-maks)	Ortanca (%25-%75)	
CRP	20,10 $\pm$ 40,88 (0-201)	4,8 (0,7-34,75)	1,168 $\pm$ 1,83 (0,10-9,00)	0,5 (0,22-1,25)	0,000 z: -5,09
Fibrinojen	357,12 $\pm$ 114,175 (170-645)	337 (259-436)	189,59 $\pm$ 12,12 (163-206)	193 (183-200)	0,000 z: -8,74
SAA	54,17 $\pm$ 92,37 (0,09-445)	8,5 (4,45-55)	1 $\pm$ 0,809 (0,04-2,7)	0,8 (0,4-1,5)	0,000 z: -8,54
Humanin	486,69 $\pm$ 331,52 (68,06-2015,0)	395,82 (303,01-558,73)	555,26 $\pm$ 253,45 (269,35-1251,2)	462,88 (395,09-601,57)	0,024 z: -2,25
MOTS-c	30,37 $\pm$ 15,10 (10,6-85,21)	30,37 (20,64-39,02)	20,14 $\pm$ 2,39 (15,86-24,93)	19,99 (18,00-22,11)	0,000 z: -4,99

IL-1β	2487,9 $\pm$ 1510,71 (451,23-8387,5)	2015,65 (1544,92-2780,11)	2206,9 $\pm$ 1417,9 (1090,7-6231,9)	1660,53 (1443,26-1956,5)	0,033 z: -2,13
IL-18	27,96 $\pm$ 23,89 (6,09-135)	19,84 (15,15-28,23)	28,96 $\pm$ 22,11 (10,16-108,39)	19,71 (18,12-32,2)	0,344 z: -0,94
IL-10	585,15 $\pm$ 1418,4 (45,28-16779)	371,23 (276,84-511,25)	456,23 $\pm$ 306,0 (189,58-1388,4)	337,62 (227,14-438,13)	0,611 z: -0,50



5. TARTIŞMA

Ailevi akdeniz ateşi kalıtsal otoinflatuar hastalıklar ve kronik inflamatuvar süreçler için prototip bir bozukluktur (164). AAA tanısında klinik bulgular, laboratuvar değerleri ve genetik tetkikler tanı konulmasında yönlendirici olsa da, tanının konulmasını sağlayacak kesin bir tetkik yoktur. Bu sebeple hastalığın erken dönemlerinde kesin olarak tanı koymaya yardımcı olacak yeni laboratuvar ve genetik tetkiklerin bulunarak geliştirilmesi çok önemlidir. Bunun dışında inflamasyonun bu hastalıkta açıklanmayan noktaları da vardır. AAA bilindiği üzere genetik bir hastalıktır, bununla uyumlu olarak da görülme sıklığı etnik köken ve bölgeye göre farklılıklar gösterir. AAA hastalığının seyrinde hem duygusal hem hücrel stresin rolü, yıllardır tartışılan konular arasındadır (1,168).

İnsan mitokondriyal genetik yapısı da etnik kökene göre değişiklik gösterir, bu nedenle mitokondri ile ilişkili değişikliklerin ve mitokondriyal stresin hastalık riskini değiştirebileceği fikri öngörülebilir. Çalışmamıza AAA hastalarının tüm klinik spektrumlarını içeren dönemlerini (remisyon AAA, atak AAA, yeni tanı AAA, subklinik inflamasyonlu AAA) ve kontrol grubunu da dahil ederek, AAA patofizyolojisinde mitokondriyal stresin rolünü belirlemeye çalıştık. Konuya yönelik literatür taramamızda; bu konuda yapılmış olan ilk çalışma olduğumuzu gördük.

Çalışmamızda kadın erkek oranı 1/1,04 saptandı. 2022 yılında Öztürk ve arkadaşları tarafından yayınlanan 3454 çocuk vaka içeren geniş kohort çalışmasında erkek/kadın oranının 1/1,03 olduğunu bildirdiler (169). Balcıoğlu ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı yetişkin ve çocuk hastaları içeren 2000 hastalık çalışmada kadın erkek oranı 1/1,05 saptanmıştır (170). Çalışmamızda da bu oranın literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Hastalığın otozomal resesif doğası düşünüldüğünde belirgin bir cinsiyet tercihi olmaması tutarlıdır. Ayrıca çalışmamızda alt gruplar arasında da cinsiyet bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çağlar ve arkadaşlarının 2018'de yayınladıkları 81 çocuk hastayı içeren çalışmada yaş ortalaması $12,6 \pm 3,3$ saptanmıştır. Tanı yaş ortalaması $9,2 \pm 3,4$, semptom başlama yaş ortancası 7,0 (4,0-10,0) olarak saptanmıştır (171). 2008 yılında Düşünsel ve arkadaşlarının çalışmasında ise tanı yaşı $9,7 \pm 3,7$ yıl tanı gecikme süresi 2 yıl olarak

bulundu (172). Yılmaz ve arkadaşlarının 2015 yılında 261 AAA tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada semptomların başlangıç yaşını 72,9 ay, tanı alma yaşının ise 104,8 ay olduğunu bildirdiler (173). Öztürk ve arkadaşlarının 2022’de yayınladıkları çalışmada yaş ortalamasının 12.1 ± 5.2 , semptom başlama yaşının 5.1 ± 3.8 , tanı alma yaş ortalamasının 7.3 ± 4.0 yıl olduğu saptanmıştır (169). Çalışmamızda da yaş ortalaması remisyon AAA grubunda $134,49 \pm 48,88$ ay, yeni tanı AAA grubunda $103,05 \pm 59,72$ ay , atak AAA grubunda $135,38 \pm 60,58$ ay , subklinik enflamasyonlu AAA grubunda $146,27 \pm 47,42$ ay, sağlıklı kontrol grubunda $113,08 \pm 44,85$ ay saptandı. Şikayet başlama yaşı ile tanı konması arasında geçen süre remisyon AAA grubunda $10,54 \pm 10,96$ ay, yeni tanı AAA grubunda $5,65 \pm 9,61$ ay , atak AAA grubunda $5,86 \pm 3,99$ ay , subklinik enflamasyonlu AAA grubunda $7,5 \pm 3,89$ ay saptandı. Yaş ortalaması bakımından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Remisyon ve subklinik inflamasyonlu AAA gruplarında tanı konması için geçen süre yeni tanı AAA grubuna göre anlamlı olarak daha uzundu ($p= 0,0001$). Yeni tanı AAA hastalarının hepsinin, çalışmamız başladıktan sonrasında tarafımıza başvurmuş oldukları düşünülürse, son yıllarda giderek artan klinik tecrübe, destekleyici bir bulgu olarak genetik tetkiklerin yaygınlaşması ve sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaşması nedeniyle tanıda gecikme süresinin azaldığı çıkarımı yapılabilir.

AAA, ilk tanımlarından beri otozomal resesif bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Bu yüzden akraba evliliğinin fazla olduğu bölgelerde hastalığın daha yaygın olduğu fikri akla yatkındır. Çağlar ve arkadaşlarının 81 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 54 (%66,7) hastanın ailesinde akraba evliliği tespit etmişlerdir (171). Öztürk ve arkadaşlarının 2022’de yayınladıkları geniş kohortta ise akraba evliliği oranının %30,5, ailede AAA öyküsü oranını ise %55,2 saptamışlardır (169). Yılmaz ve arkadaşlarının 2015 yılında 261 AAA tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada akraba evliliği oranı %10,3, ailede AAA öyküsü oranı %48,4 olarak saptanmıştır (173). 2008 yılında Düşünsel ve arkadaşlarının çalışmasında ise akraba evliliği oranının %30,4, ailede AAA öyküsü oranını ise %26,5 saptanmıştır (172). Çalışmamızda ise akraba evliliği oranını %18, ailede AAA öyküsü oranını ise %29,2 saptanmıştır. Literatüre göre oranlarımızın daha düşük saptanmasındaki sebep, örneklem sayısının düşüklüğü ve coğrafi bölge farklılığı olabilir. Örneklemimizin %65,2’si Denizli kökenlidir ve bu ilde akraba evliliği Türkiye ortalamasının altındadır (174). Örneklem sayımızın benzer

olduğu Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile oranlarımız benzerdir. Hastalığın otozomal resesif doğası gereği tanı alan hastaların akraba evliliği ve ailede AAA öyküsü açısından sorgulanması büyük önem taşır.

Türk AAA çalışma grubu, 2005 yılında 2838 hasta ile yaptığı çok merkezli çalışmada Türkiye'deki AAA hastalarının %70'inin Doğu ve Karadeniz Bölgesi, %24'ünün İç Anadolu ve düşük bir kısmının Ege Bölgesi kökenli olduğunu bildirdiler (43). Çağlar ve arkadaşlarının 81 hasta dahil edilen çalışmasında ise memleket dağılımı en yüksek oranda (%19,8) Sivas, ikinci olarak %7,4 ile Kastamonu ve Ordu saptanmıştır. Çalışmamızda hastalar %94,4 oranda Ege bölgesindendi (171). En sık görülen memleketlere bakıldığında %65,2 Denizli, %9 Afyon, %7,3 Uşak ve %5,6 Aydın olarak sıralandı. Çalışmamızın Denizli ili sınırları içinde küçük bir örneklem ile yapılması ve bu ilin de düşük göç oranlarına sahip olması nedeni ile sonuçlarımızın literatürden farklı çıktığını düşünmekteyiz.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanıli hastalarda en sık görülen beş mutasyon olan M694V, V726A, M694I, M680I ve E148Q tir. Bunlar Türk AAA hastalarında bulunan kromozom mutasyonlarının yaklaşık yüzde 75'ini oluşturmaktadır (37). Çalışmamızda allel sıklığı M694V için %63, E148Q için %15,6, M680I için %18,4, V726A için %12,7, önemi belirsiz alleller %21,2 saptamıştır. M694V homozigot n=36 %25 saptanmıştır. Öztürk ve arkadaşlarının 3454 vakalık kohortunda tespit edilen genler sıklığına göre şu şekilde sıralanmıştır; M694V (n = 3,373, 55.3%), M680I (n = 782, 11.3%), V726A (n = 529, 7.6%), ve E148Q (n = 503, 7.2%) (169). Çekin ve arkadaşları 2017 yılında 514 hasta ile yaptıkları çalışmada allel sıklığını M694V için %48, E148Q için %18, M680I için %15, V726A için %12,5 saptamışlardır (175). Çalışmamızın mutasyon dağılımları da Türk literatürü ile uyumlu saptanmıştır.

Türkiye AAA Çalışma Grubu'nun geniş kapsamlı çalışmasında semptom sıklıkları sırası ile peritonit (%94), ateş (%93), erizipel (%50), artrit (%47) ve plörit (%31) olarak bildirilmiştir (43). Tanatar ve arkadaşlarının 2020 yılında 1291 hasta ile yaptıkları çalışmada; hastaların %84,7'sinin karın ağrısı, %82,4'ünün ateş, %38,5'inin eklem ağrısı ile başvurdıkları bildirilmiştir (104). Öztürk ve arkadaşlarının 3454 vakalık kohortunda semptom sıklıkları sırası ile karın ağrısı (%88,2), ateş (%86,7), erizipel (%13,1), artrit (%27,7) ve göğüs ağrısı (%20,2), %23 myalji ve %22,1 egzeriz

ile tetiklenen bacak ağrısı olarak bildirilmiştir (169). Çalışmamızda ise semptom dağılımları, karın ağrısı (%73,8), ateş (%80,9), erizipel benzeri döküntü (%2,1), artrit (%18,4) , göğüs ağrısı (%12,8), myalji (%12) olarak saptanmıştır. Örneklem boyutumuzun küçüklüğüne rağmen semptom dağılımları ve oranları literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamızda ilaç kullanan hastalarımızın (3 grup) %96,2'si kolşisin kullanıyordu, %3,8'ine ise kolşisine yanıtızsız olmaları nedeni ile anti-IL1 ajanlar başlanmıştı, bu hastalardan 1 tanesi atak AAA, 4 tanesi ise subklinik inflamasyonlu AAA grubunda idi. İlaç kullanımı sorgulandığında %93,3 ünün düzenli ilaç kullandığı kaydedildi. Çalışmanın yapısı gereği en başında gruplar remisyon AAA, subklinik AAA ve atak AAA şeklinde ayrılırak, her gruptan eşit sayıda hasta alındığı için tedavi altındaki progresleri oran olarak belirtilmedi. Literatürde kolşisin ve ek tedavilere yönelik çalışmalar bizim çalışmamızdan farklı şekilde yapılandırıldığından, bu konuda literatür karşılaştırılması yapılamamıştır. Hastalarımızın %90,1 inde eşlik eden bir hastalık yoktu. Eşlik eden hastalıklar arasında en sık JİA (%2,8, n=5), ikinci sıklıkla HSP(%1,7, n=3) vardı. Yakın zamanda Ege bölgesinden yapılan bir çalışmada JİA hastalarının %13,7'sine AAA tanısı konulmuş, en sık M694V homozigot gen mutasyonu bulunduğu belirtilmiştir (89). Ancak çalışmamızda eşlik eden hastalık ve yüzde oranları çok düşük olduğundan, literatür bilgileri ile karşılaştırılma yapılamamıştır.

Çağlar ve arkadaşlarının 2018 yılında 81 hasta ile yaptıkları çalışmada PRAS skorlamasında hastalarının 26'sı (%32,1) hafif, 51'i (%63,0) orta, 4'ü (%4,9) ağır olarak sınıflandırıldı (171). Aynı çalışmada ayrıca M694V homozigot hastaların %80'inin orta-ağır ağırlıkta olduğu ve diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Yılmaz ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı 261 hastalık çalışmada hastaların PRAS skorlarına göre; 110'u (%42,1) hafif, 146 (%55,9) orta, 5'i (%1,9) ağırdı (173). Çalışmamızda hastalarımızın 74'ü (%52,5) hafif, 56'sı (%39,7) orta, 11'i (%7,8) ağır olarak saptandı. Ağır grubun literatüre göre çalışmamızda oransal daha yüksek saptanmasının atak anında AAA ve subklinik AAA hastalarının da çalışmaya kontrol altındaki AAA hastalar sayısınca dahil edilmesine bağladık. Gruplar arasında değerlendirildiğinde atak ve subklinik inflamasyonlu AAA

gruplarında ağır PRAS skoru bulunan hastalar diğer gruplara göre anlamlı ölçüde daha çoktu ($p=0,0001$). Yine mutasyonlar arasında bakıldığında literatür ile uyumlu olarak M694V homozigot olanlarda orta-ağır grubun diğer gruplara oranla anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı($p=0,0001$). Yapılan bir çalışmada yüksek PRAS skorunun, artrit ve M694V mutasyonuna sahip olmakla birlikte, subklinik inflamasyon için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (176). Diğer bir çalışmada ise, PRAS skorunun hastalık derecesini belirlemede sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu vurgulanmıştır (177). Çalışmamızın sonuçları PRAS skor ortalamaları bakımından anlamlı farklılık saptamasa da, kategorik olarak orta-ağır PRAS skoruna sahip olan grubun, atak ve subklinik AAA'lı hastalarda anlamlı daha yüksek sayıda olduğunu tespit ettik. Bu bilgiler hem literatür ile hem de hastalığın klinik seyri ile örtüşmektedir.

Ailesel Akdeniz ateşi atak döneminde bir çok akut faz reaktanının arttığı bilinmektedir. Bu nedenle AAA'nın akut faz yanıtından sorumlu tutulan sitokinler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda atak döneminde İnterlökin (IL)-2, IL-6, IL-8 ve Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (161). Korkmaz ve arkadaşları 49 AAA tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada CRP, lökosit, fibrinojen ve ESR düzeylerinin atak sırasında belirgin yükseldiğini, atak sonrası hastaların bir kısmında CRP ve ESR değerlerinin yüksek kalabildiğini göstermişlerdir (71). Tunca ve arkadaşları da yapmış oldukları çalışmada, atak dönemleri yanı sıra, ataksız dönem AAA hastalarında ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında CRP değerlerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (73). Akut faz yanıtı üzerine Notamicola ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada da AAA hastalarının atak dışı dönemlerinde bakılan TNF- α IL-1 β , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu saptanmış ve bunun da AAA hastalarında olduğu düşünülen subklinik inflamasyonun kanıtı olduğu belirtilmiştir (162). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak atak ve subklinik inflamasyonlu AAA gruplarında akut faz reaktantları, diğer gruplara ve kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Atak AAA grubunda lökosit değerleri (ANS ve ALS ile birlikte) yeni tanı, remisyon AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA grubunda sedimentasyon değerleri yeni tanı, remisyon AA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA grubunda CRP

değerleri yeni tanı, remisyon AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti (($p=0,0001$). Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA grubunda Fibrinojen değerleri yeni tanı, remisyon AA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA grubunda SAA değerleri yeni tanı, remisyon AA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Ayrıca sağlıklı kontrollerde CRP, fibrinojen ve SAA değerleri, tüm AAA gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,0001$). Çalışmamızda hemen tüm gruplar için fibrinojen, sedimentasyon ve CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı, pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($p=0,001$).

Bir çok çalışmada enflamasyonun düzenleyicisi olarak kabul edilen IL-10'un da FMF hastalarında proinflamatuvar sitokinlerle birlikte yüksek serum seviyelerinde tespit edildiği rapor edilmiştir (120,124). Bu doğrultuda, IL-10'daki bu artışın, proinflamatuvar sitokinlerin anormal üretimini düzenleme işlevi gören bir karşı tepki olduğu fikri ortaya çıkmıştır (11). Çalışmamızda remisyon AAA grubunda IL-10 değerleri yeni tanı ve subklinik AAA gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,0001$). Bu durum, remisyon AAA hastalarındaki inflamasyon sürecinin kolşisin altında baskılandığını, ve anti inflamatuvar özellikte olan IL-10 un sekonder olarak baskılandığını düşündürülebilir. Ayrıca atak AAA larda bu değer, yeni tanı AAA lara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Bu durum da yine yukarıda bahsedilen mekanizma üzerinden proinflamatuvar durumu düzenlemek amacı ile IL-10 sitokininin artışı şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca yeni tanı AAA larda bu değer, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Gruplarımızı hasta ve sağlıklılar olmak üzere iki ana gruba ayırdığımızda IL-10 değerlerinin sağlıklı grupta daha düşük olduğunu ancak bunun anlamlı derecede olmadığını tespit ettik ($p>0,05$). Başka bir çalışmada ise IL-10 düzeylerinin atak hastalarında düşme meylinde olduğu ancak istatistiksel anlamda fark olmadığı belirtilmiştir (163). Literatürden farklı sonuçlar bildirilmiş olsa da, bizim sonuçlarımız geneli itibari ile, atak ve remisyon AAA gruplarında IL-10 düzeyinin anlamlı derecede arttığı yönündedir. Bu sonuçların, birinde inflamatuvar durumun kontrol altında olmasına bağlı, diğesinde ise proinflamatuvar duruma cevaben ortaya çıktığı düşünülmüştür. Literatürde de bu tür farklılıkların atağın farklı saatlerinde toplanan kan örneklerinin olması ile Th1-2

değişiminin ve baskın sitokin düzeylerinin serumda farklılaşması yönünde speküle edilmiştir.

Pirinin disfonksiyonu otoinflatuar hastalığa neden olarak interlökin (IL) -1 β ve IL-18'in anormal üretimine neden olur. Bu sitokinler, artan miktarlarda tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) ve IL-6'ya yol açan nükleer faktör k β sinyal yollarını aktive eder (29). Bu gözlemler doğrultusunda, IL-1 β ve IL-18 gibi enflatuar sitokinlerin klinik uygulamada FMF'nin hastalık aktivitesinde rol oynadığı yaygın olarak bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda, hem atakta hem de remisyonda olan FMF hastalarının serum IL-17 ve IL-18 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (120) (122). Çalışmamızda IL-18 değerleri yeni tanı AAA grubunda atak ve remisyon AAA gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti (p=0.0001). Ayrıca sağlıklı kontrollerde bu değer, atak AAA grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0.0001). Literatür ile uyumsuz olarak çalışmamızda atak anında IL-18 değerlerinin sağlıklı gruptan bile düşük olduğunu tespit ettik. Sadece atak grubunda değil, IL-18 düzeyinin hasta grupta genel olarak sağlıklı gruba göre düşük düzeylerde ancak istatistiksel açıdan anlamsız olduğunu tespit ettik (p>0,05). Öte yandan IL-18 düzeyinin çalışmamızda bakılan IL-1 β , IL-10 ve humanin ile istatistiksel anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde korele olduğunu saptadık (p=0.001). Bulgularımızın atak anındaki kan örneği toplanma zamanı ve çalışılan teknik ile ilgili olabileceğini, IL-18'in veya diğer sitokinlerin tek başına AAA kliniğinde anlamlı olamayabileceği, beraber değerlendirilmenin her zaman daha güçlü sonuçlar vereceği çıkarımında bulunduk. 75 AAA hastasında yapılan ve 45 sitokin düzeyine bakılan çalışmada, IL-6, G-CSF, IL-12p40 ve IL-10'un birleşik ölçümünün atak dönemlerini remisyon dönemlerinden en yüksek doğrulukla ayırt ettiği tespit edilmiştir. Burada hastalığın patogenezinde majör bir rol oynadığı bilinen IL-1 β ve IL-18 gibi sitokinlerin olmayışı, AAA patofizyolojisinin daha karmaşık olduğunu göstermektedir.

Şiddetli FMF hastalarında IL-1 inhibitörlerinin ve bir TNF inhibitörünün etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen (123), FMF'li hastalar arasında son yapılan çalışmalarda bu sitokinlerde önemli bir fark bulunamamıştır. Bu tutarsızlığın olası nedenleri IL-1 β ve TNF-a'nın esas olarak iltihaplı lokal dokularda üretilmeleri ve serumdaki bu sitokinlerin konsantrasyonunun kullanılan teknikler için yeterince büyük

bir fark oluşturmamasıdır (120). Önerilen hipotezlerin tutarsızlığına rağmen, tüm modeller, pirinin mutant formunun, IL-1 β aktivasyonu yoluyla iltihabı güçlendirdiği konusunda hemfikirdir (124). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu olarak iki ana grupta düzeyler karşılaştırıldığında, hasta grupta IL-1 β düzeyinin kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,001). Bu da literatür ile uyumlu olarak bir kez daha AAA hastalığının patofizyolojisinde IL-1 β nin rol aldığını göstermiştir. Çalışmamızda aynı zamanda, IL-1 β değerleri yeni tanı AAA grubunda atak AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,002). Ayrıca yeni tanı AAA grubu, alt gruplar arasında en yüksek IL-1 β düzeyine sahip olundu. Bulgularımızdan yola çıkılarak, kolşisin tedavisinin, IL-1 β düzeylerini etkilediği ve IL-1 β 'nin AAA'nın atak ve alevlenme evrelerinden daha ziyade hastalık oluşum ve başlangıç zamanında patofizyogeneze katkıda bulunduğu speküle edilebilir. Belki de AAA hastalığı başlangıcı ve klinik progresyonu bakımından, patofizyolojik manada iki ayrı sürece ayrılmaktadır. AAA ve IL-1 β ilişkisinin netleştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Stres ve FMF atakları arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir (49). 1984 yılında, FMF'nin muhtemelen doğuştan gelen bir katekolamin metabolizması hatasının sonucu olduğu öne sürülmüştür. Barakat ve arkadaşları, katekolamin türevi bir semptomimetik olan metaraminolü intravenöz olarak AAA'lı 21 hastaya uyguladıktan sonra tüm hastalarda hafif ve kısa süreli bir atağa neden olduğunu belirtmişlerdir (168). Katekolaminlerin inflamasyonu indükleyen bir rolünün olduğu yine başka çalışmaların konusu olmuştur (178). Bu bağlamda inflamasyon temelinde stres ve AAA ilişkisi, katekolamin metabolizmasının aracılık ettiği düşünüldükten erken yıllarda kurulmuştur. Daha yakın zamanlarda, doğuştan gelen immün aracılı inflamasyonu, protein yanlış katlanması, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerle bağlayan ek mekanizmaların, bazı monojenik otoinflamatuvar durumların patogeneğinde ve ayrıca daha yaygın hastalıklarda rol oynadığı kabul edilmiştir (18). Metabolik stres ile iltihaplanma arasındaki ilişkinin temelini oluşturan moleküler mekanizmalar NLRP3 aktivasyonu, ER stresi ve mitokondriyal stres şeklinde sıralanır. Bu bağlamda mitokondriyal strese bağlı mitokondriyal derive peptidlerin kronik inflamasyon ile giden AAA patogeneğinde rol alabileceği akla yatkındır.

Zhai ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan çalışmasında; MOTS-c'nin, MRSA ile enfekte farelerin serumlarındaki TNF- α ve IL-6 gibi inflammatuar sitokinlerin seviyesini azaltarak, anti-enflamatuar sitokin IL10 seviyesini arttırarak fareleri MRSA ile indüklenen sepsisten koruduğu ve farelerin hayatta kalma oranını önemli ölçüde artırdığı gösterildi (26). Yine 2019 yayınlanan bir çalışmada MOTS-c'nin IL-6 seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir (135). Lipopolisakkarit ile tetiklenen akciğer hasarında rolü araştırılan MOTS-c tedavisinin, deney yapılan farelerin dolaşımındaki proinflammatuar sitokinleri önemli ölçüde azalttığı, eşzamanlı olarak anti-enflamatuar sitokinleri indüklediği tespit edildi (145). Yapılan başka bir çalışmada MOTS-c'nin intraperitoneal uygulamasının serumda pro-inflamatuar sitokin (TNF-a, IL-1p ve IL-6) önemli üretimini baskılayıp, anti-inflamatuar sitokin (IL-10) salgılanmasını arttırarak antinosiseptif ve antiinflammatuar etkiler ürettiği tespit edildi (164). Bu çalışmalardan yola çıkılarak MOTS-c'nin inflammatuar sitokinlerle negatif, antiinflammatuar sitokinlerle ise pozitif korele olduğu öngörülebilir. Çalışmamızda atak, remisyon ve yeni tanı AAA grubunda MOTS-c değerleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). AAA nın hemen tüm klinik spektrumlarında MOTS-c, sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek saptandı. Çalışma grubumuzu hasta ve kontrol grubu olarak iki ana gruba ayırarak yaptığımız karşılaştırmada da yine, MOTS-c düzeylerinin hasta grupta anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Buradan yola çıkarak, AAA patofizyolojisinde olası mitokondriyal strese bağlı salgılanan MOTS-c nin de yer aldığı kabul edilebilir bir çıkarım olacaktır. Daha önceki çalışmalardan yola çıkılarak, çalışmamızda da korelasyon hedeflenerek aynı kan örneklerinden MOTS-c, humanin, IL-1 β , IL-18 ve IL-10 düzeyleri çalışılmıştır ancak MOTS-c düzeyinin bakılan sitokinler ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Literatürde MOTS-c ve sitokin ilişkisinin kurulduğu çalışmalar hayvan çalışmaları olup, MOTS-c'nin direkt deneklere uygulanması ardından sitokinlerdeki değişimler ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda ise AAA hastalarının ve kontrol grubunun serumlarından alınan örneklerde bu düzeyler ölçülmüştür. İnsan vücudunda ve AAA patofizyolojisinde, pro inflammatuar sitokinleri baskılayıp anti inflammatuar sitokinleri arttıran endojen ve eksojen bir çok faktör vardır. Çalışmamızın literatür ile farklı sonuçlar elde etmesi, insan mikroorganizmasının çok

daha karmaşık olmasına, ve bahsi geçen molekül ve sitokinlerin serum düzeylerini etkileyen çok daha fazla faktör bulunmasına bağlanmıştır.

İnsan aort endotel hücreleri ile yapılan serbest yağ asitleri ile indüklenen deneysel aterosklerozda; humanin buna cevap olarak belirgin ölçüde artarken, NLRP3, IL-18 ve IL-1 β 'yı düşürmüştür. Yüksek plazma FFA seviyelerinin neden olduğu artan ROS birikimi, AS'de kronik inflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu teşvik edebilir Humaninin NLRP-3 ile birlikte ROS birikimini de azalttığı öne sürülmüştür (142). Q ateşi hastalarının periferik mononükleer kan hücrelerinde yapılan bir çalışmada ise MDP sentezinden sorumlu gen ekspresyonlarının sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu, LPS ile uyarıldıktan sonra hücrelerin humanin sentezinde belirgin düşüklük gözlemlendiği ancak MOTS-c seviyelerinin aynı kaldığı gözlemlenmiştir (169). Endotel disfonksiyonuna yol açan Hiperglisemi, hiperlipemi, enflamasyon faktörleri ve oksidatif stres gibi risk faktörleri göze alınarak yapılan çalışmada ise NLRP3 inflammasom aktivasyonunun dolaylı olarak 1 β salımının da indüklenmesi aracılığı ile endotel disfonksiyonuna yol açabildiği sonucuna varılmıştır (179). NLRP3 aktivasyonu, mROS ve ER stresi arasındaki bu etkileşim, metabolik stres, doğal immün aktivasyon ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini içeren çoklu mekanizmaların, doğası gereği otoinflamatuvar olduğu düşünülen bazı yaygın kronik inflamatuvar durumların patogenezinde nasıl bir araya geldiğinin bir açıklamasını sağlar (18). Buradan yola çıkarak humaninin yağ asidi oksidasyonu sonrası oluşan inflamasyonu baskılamak amacı ile artış gösterdiği düşünülebilir. Çalışmamızda hemen tüm gruplarda humanin, IL-1 β , IL-10 ve IL-18 arasında istatistiksel anlamlı, pozitif yönde orta-kuvvetli düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($p=0,001$). Hem pro inflamatuvar hem antiinflamatuvar sitokinlerin birlikte artması, AAA hastalığının doğası gereği sitokin dengesi kurulması sonucu klinik vermesi ile açıklanabilir. Humanin peptidin de bu sitokinler ile birlikte artması, bu dengede anti inflamatuvar ya da pro inflamatuvar grup lehine yer alacağı speküle edilebilir. Çalışmamızda ek olarak, atak AAA grubunda Humanin değerleri yeni tanı, subklinik AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,0001$). Ayrıca remisyon AAA larda bu değer, diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,0001$). Hasta ve sağlıklı grup olmak üzere iki ana grup arasındaki humanin düzeyine bakıldığında, bu düzeyin sağlıklı grupta istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,0001$).

Bu bulgular ışığında AAA hastalarında sağlıklı kontrollerden düşük humanin seviyesinin saptanması, mitokondriyal disfonksiyon sonucu sentez problemi, humanin sentezinden sorumlu gen ekspresyon bozukluğu veya kronik inflamasyona bağlı tükenme ile açıklanabilir. İleride daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olsa da, çalışmamız sonucunda mitokondriyal derive bir peptid olan humaninin diğer sitokinler ile korele olarak AAA patofizyolojisinde yer aldığı sonucuna varılmıştır.

Liu ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalarında yaptığı çalışmada; hastalarda kontrollere kıyasla artmış humanin, azalmış MOTS-c serum seviyeleri tespit edildi. Sağlıklı kontrollere kıyasla KBH olan hastalarda sistemik MDP düzeylerinin farklı patternlerde saptanmasının aksine, humanin ve MOTS-c'nin lokal iskelet kası protein düzeyleri azalmış tespit edildi (180). Buradan yola çıkılarak mitokondriyal derive peptidlerin doku sıvısında ve serumda farklı seviyelerde tespit edildiği varsayılabilir. İnflamasyon ile ilgili olduğunu düşündüğümüz bu peptidlerin inflamasyonun yoğun olduğu yerlerde daha fazla eksprese edildiği ya da o bölgelere göç ettiği teorisi ortaya atılabilir. Ancak bu teorinin doğrulanması için AAA hastalığı özelinde serozal bölgelerden örnekleme yapılarak çalışmanın genişletilmesi gerekmektedir.

Yapılan bir çalışmada, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, FMF hastalarından alınan lökositler, bazal, uyarılmamış koşullarda daha düşük NLRP3 ve aktif kaspaz-1 protein seviyelerine bağlı daha düşük IL-1 β düzeyleri göstermiştir. Bu bulgunun, FMF'de aşırı artmış ya da kronikleşmiş hücresel stres sonucu, IL-1 β nin tükenmesi veya inflamasyonu azaltıcı diğer negatif geri besleme mekanizmalarının çalışmasıyla açıklanabileceği savunulmuştur (151). Buradan yola çıkılarak çalışmamızda bakılan mitokondriyal derive peptidlerin de kronik inflamasyon sonucu tükenmesi veya baskılanmasının söz konusu olabileceği öngörülebilir. Yu ve arkadaşları, inflammasom aktivasyonunun makrofajlarda kaspaz-1'e bağlı hızlı bir mitofaji bloğuna yol açtığını ve bunun da mtDNA birikimi ve işlevsiz mitokondri ile sonuçlandığını gösterdi (181). Bazı romatizmal hastalıkların patogenezinde mitokondriyal disfonksiyona bağlı yetersiz ATP'nin etkisi önceki çalışmalarda gösterilmiştir (19). Bu da yine inflammasom bağlantılı hastalıklarda mitokondriyal işlevsizliğin patogeneizde rol aldığını gösterir niteliktedir. Mitokondrinin doğuştan gelen bağışıklık tepkisini de düzenlediğini yeni çalışmalar ile gösterilmiştir (182)

(183). Tüm bunlardan yola çıkarak AAA hastalarında mitokondriyal disfonksiyona bağlı olarak mitokondriyal derive peptidlerin düzeylerinin değişken olabileceği varsayılabilir. Çalışmamızda bakılan iki MDP olan MOTS-c ve humanin, mitokondriyal DNA'nın farklı lokuslarından sentezlenen proteinlerdir. Bu kapsamda aynı hastalıkta dahi olsa farklı düzeyde olmaları akla yatkındır.

Mitokondriyal fonksiyon, biriken mitokondriyal DNA hasarı ve mutasyonların bir sonucu olarak yaşla birlikte azalır (165). Mitokondriyal derive peptid düzeylerinin de yaş ile birlikte azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (166). AAA'nın yaş ile ilgili progresyonu konusunda çok çalışma olmasa da, atak sıklığının yaşla birlikte giderek azaldığı genel kabul gören bir bilgidir. Bu bilgiden yola çıkarak Aydın ve arkadaşları 40 yaş üstü 180 hastayı değerlendirerek hem atak sıklığının hem de günlük kolşisin dozunun önemli ölçüde azaldığını gösterdiler (167). Sonuç olarak MDP düzeylerinin AAA aktivasyonu ile korele azalıp arttığı düşünülebilir, ancak daha detaylı ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda MOTS-c ve humanin düzeyleri ile, hasta yaşı, şikayet başlama yaşı ve kolşisin başlama yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı farklılık olmadığından ve yaş dağılımı çok geniş olmadığından, çalışmamızın bu karşılaştırma için uygun olmadığını düşünmekteyiz. Anlamlı yaş farkı olmaması nedeni ile mitokondriyal peptid üretimi ve mitokondriyal stres faktörlerinin de gruplar arasında eşit olacağını varsaydık.

Mots-c'nin düzenleyici fonksiyonları olduğu ve bunun için çekirdeğe göç ettiği çeşitli çalışmalar ile gösterildikten sonra (153), ilerleyen çalışmalarda, birlikte evrimleşmiş mitonükleer genomların birbirlerini çapraz düzenlediğini ve çift yönlü mitonükleer iletişimin bu şekilde sağlandığı, yaşlanma ve kanser gibi hem yaşa bağlı hem kronik sorunlarda sadece nükleer genomun değil mitokondriyal genomun da araştırılması gerektiğini öne sürülmüştür (25). İnsan mitokondriyal genetik varyasyon büyük ölçüde etnik kökene göre değişiklik gösterdiğinden, etnik-spesifik mitokondriyal DNA mutasyonlarının MDP'leri etkilediği ve bunun sonucunda hastalık riskini değiştirdiği akla yatkındır (27). FMF hastalığının mtDNA kopya sayısı ile ters orantılı olduğu daha önce gösterilmiştir (20). Bu bilgilerden yola çıkarak biz de çalışmamızda AAA hastaları ve sağlıklı kontroller arasında MDP düzeyleri

bakımından anlamlı farklılık var mı görmek için çalışma grubunu hasta grup (141 kişi) ve sağlıklı kontrol grubu (37 kişi) olmak üzere iki ana gruba ayırdık. Bu gruplar arasında MOTS-c ve humanin değerleri karşılaştırıldı MOTS-c hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek saptanırken humanin ise sağlıklı grupta hasta gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). Literatürde daha önce yer alan çalışmaların da gösterdiği gibi MOTS-c ve humanin düzeyleri her zaman korele olmayabilir. Ayrıca çalışmamızın yapısı gereği hasta ve kontrol grubu ayrımında sayısal açıdan eşitsizlik ortaya çıkmakta olup bu analiz doğrultusunda bir yorum yapmak aldatıcı olabilir.

Yapılan bir çalışmada; M694V mutasyonu olan hastaların duygusal streten daha fazla etkilendiklerini bildirdiler (184). Bundan yola çıkarak mutasyon tipine göre, mitokondriyal streten etkilene ile bağlantılı olarak MDP düzeylerinin değişebileceğini varsaydık. Bu nedenle mutasyon tiplerine göre MDP düzeylerini karşılaştırdık. Mutasyon dağılımları M694V homozigot, diğer homozigot, birleşik heterozigot, basit heterozigot ve önemi bilinmeyen şeklinde ayrıldı. Mitokondriyal derive peptidlerin düzeyleri açısından mutasyon grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Sonuç olarak humanin ve MOTS-c düzeylerini, hem AAA hastalarının farklı klinik spektrumlarında, hem de hasta grubunun sağlıklı grup ile karşılaştırıldığı analizlerde, istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulduk. Ayrıca humaninin, AAA patogenezinde yer aldıkları kanıtlanmış sitokinler olan IL-1 β , IL-10 ve IL-18 ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Bu bulgular, AAA patogenezinde mitokondriyal derive peptidlerin de rolü olduğunu göstermektedir. İleride otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılması ve bireyselleştirilmiş tedavilerin gelişmesi açısından bu konuda yapılacak olan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

AAA hastalığında mitokondriyal stres ile ilişkili mitokondriyal derive peptidlerin rolünün araştırıldığı çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Çalışmaya alınan tüm çocukların 87'si (%48,9) kız, 91'i (%51,1) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

- Yaş ortalaması remisyon AAA grubunda $134,49 \pm 48,88$ ay, yeni tanı AAA grubunda $103,05 \pm 59,72$ ay, atak AAA grubunda $135,38 \pm 60,58$ ay , subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $146,27 \pm 47,42$ ay, sağlıklı kontrol grubunda $113,08 \pm 44,85$ ay saptandı. Yaş ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

- Kilo ortalaması remisyon AAA grubunda $46,71 \pm 27,14$ kg, yeni tanı AAA grubunda $34,58 \pm 24$ kg, atak AAA grubunda $39,8 \pm 17,07$ kg, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $51,86 \pm 29,24$ kg, sağlıklı kontrol grubunda $35,86 \pm 15,77$ kg saptandı. Boy ortalaması remisyon AAA grubunda $145,62 \pm 23,96$ cm, yeni tanı AAA grubunda $128,68 \pm 29,64$ cm, atak AAA grubunda $142 \pm 27,2$ cm, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $149,5 \pm 24,23$ cm, sağlıklı kontrol grubunda $136,32 \pm 24,09$ cm saptandı. Gruplar arasında boy ve kilo persantilleri arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$) .

- Şikayet başlama yaş ortalaması remisyon AAA grubunda $6,27 \pm 4,22$ yaş, yeni tanı AAA grubunda $7,91 \pm 4,84$ yaş, atak AAA grubunda $6,51 \pm 4,47$ yaş, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $6,37 \pm 3,79$ yaş saptandı, gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Şikayet başlama yaşı ile tanı konması arasında geçen süre remisyon AAA grubunda $10,54 \pm 10,96$ ay, yeni tanı AAA grubunda $5,65 \pm 9,61$ ay, atak AAA grubunda $5,86 \pm 3,99$ ay , subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $7,5 \pm 3,89$ ay saptandı. Remisyon ve subklinik inflamasyonlu AAA gruplarında tanı konması için geçen süre yeni tanı AAA grubuna göre anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,0001$).

- Atak süresine bakıldığında remisyon AAA grubunda $52,49 \pm 48,13$ saat, yeni tanı AAA grubunda $50 \pm 23,97$ saat, atak AAA grubunda $63,57 \pm 31,61$ saat, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $59,87 \pm 29,46$ saat saptandı. Atak süreleri açısından

gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Atak AAA grubunda atak başvuru saati ortalaması $33,46 \pm 22,86$ olarak saptandı.

- Kolşisin başlama yaş ortalamaları remisyon AAA grubunda $6,96 \pm 4,22$ yaş, atak AAA grubunda $7 \pm 4,35$ yaş, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $7,4 \pm 3,82$ yaş saptandı. Kolşisin kullanım süresi ortalamaları remisyon AAA grubunda $51,38 \pm 39,1$ ay, atak AAA grubunda $51,03 \pm 47,69$ ay, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $54,63 \pm 37,92$ ay saptandı. Kolşisin kullanım dozu mg/gün cinsinden kaydedildi, ortalamaları remisyon AAA grubunda $1,14 \pm 0,37$ mg/gün, atak AAA grubunda $1,2 \pm 0,56$ mg/gün, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $1,33 \pm 0,46$ mg/gün saptandı. Kolşisin başlama yaş ortalaması, kullanım süresi ve miktarı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$)

- Çalışmaya alınan tüm çocuklar memleket açısından sorgulandığında, hastaların 168'i (%94,4) Ege bölgesinden, 3'ü (%1,7) Akdeniz bölgesinden, 2'si (%1,1) İç Anadolu Bölgesinden, 2'si (%1,1) Doğu Anadolu bölgesinden, 1'i (%0,6) Marmara ve 1'i de (%0,6) Güney Doğu Anadolu bölgesindendi (Şekil 1). Gruplar arasında memleket açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

- Grubun tamamı ele alındığında 32'sinin (%18) ebeveynlerinde akraba evliliği varken, 146'sının (%82) akraba evliliği öyküsü yoktu. AAA grubunda akraba evliliği oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksekti ($p=0,0001$). AAA grubu kendi içinde karşılaştırıldığında; subklinik inflamasyonlu AAA grubunda diğer AAA gruplarına göre akraba evliliği oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). Çalışma grubunun 52'sinde (%29,2) 1.derece akrabasında AAA hastalığı bulunuyordu, 126'sında (%70,8) ise akrabada AAA öyküsü yoktu. AAA grubu kendi içinde karşılaştırıldığında; Subklinik inflamasyonlu AAA grubunda diğer AAA gruplarına göre ailede AAA oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). Hasta grubun 27'sinin (%19,1) kardeşinde AAA hastalığı bulunuyordu, 114'ünün (%80,9) ise kardeşinde AAA hastalığı yoktu. Kardeşte AAA öyküsü sorgulandığında gruplar arasında anlamlı derecede fark bulunmadı ($p>0,05$).

- Hasta grubunun tanı anındaki şikayetleri değerlendirildiğinde; ateş remisyon AAA grubunun 27'sinde (%73), yeni tanı AAA grubunun 27'sinde (%74), atak AAA

grubunun 33'ünde (%89,2), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 27'sinde (%90); karın ağrısı remisyon AAA grubunun 27'sinde (%73), yeni tanı AAA grubunun 24'ünde (%64,9), atak AAA grubunun 26'sında (%70,3), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 27'sinde (%90); göğüs ağrısı remisyon AAA grubunun 2'sinde (%5,4), yeni tanı AAA grubunun 4'ünde (%10,8), atak AAA grubunun 9'unda (%24,3), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 3'ünde (%10); artrit remisyon AAA grubunun 12'sinde (%32,4), yeni tanı AAA grubunun 5'inde (%13,5), atak AAA grubunun 6'sında (%16,2), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 3'ünde (%10); erizipel benzeri döküntü remisyon AAA grubunun 3'ünde (%8,1) bulunuyordu. Ayrıca tüm hastaların 17'sinde (%9,6) artralji ve myalji gibi ek şikayetler de mevcuttu. Tanı şikayetlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

- Hasta grubunun atak anındaki şikayetleri değerlendirildiğinde; ateş remisyon AAA grubunun 25'inde (%67,6), yeni tanı AAA grubunun 26'sında (%70,3), atak AAA grubunun 31'inde (%83,8), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 27'sinde (%90) saptandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Karın ağrısı remisyon AAA grubunun 28'inde (%75,7), yeni tanı AAA grubunun 24'ünde (%64,9), atak AAA grubunun 26'sında (%70,3), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 29'unda (%96,7) vardı. Bu oran subklinik inflamasyonlu AAA grubunda diğer AAA gruplarına göre, remisyon AAA grubunda yeni tanı ve atak AAA gruplarına göre, atak AAA grubunda yeni tanı AAA grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,017$). Göğüs ağrısı remisyon AAA grubunun 2'sinde (%5,4), yeni tanı AAA grubunun 4'ünde (%10,8), atak AAA grubunun 11'inde (%29,7), subklinik inflamasyonlu AAA grubunun 3'ünde (%10) saptandı. Bu oran atak AAA grubunda diğer AAA gruplarına göre, yeni tanı AAA grubunda subklinik inflamasyonlu ve remisyon AAA gruplarına göre, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda remisyon AAA grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,021$). Artrit remisyon AAA grubunun 10'unda (%27), yeni tanı AAA grubunun 5'inde (%13,5), atak AAA grubunun 7'sinde (%18,9), subklinik enflamasyonlu AAA grubunun 2'sinde (%6,7) saptandı. Erizipel benzeri döküntü remisyon AAA grubunun 3'ünde (%8,1), atak AAA grubunun 2'sinde (%5,4) bulunuyordu. Artrit ve erizipel benzeri döküntü şikayetlerin oranlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca atak anında tüm hastaların 17'sinde (%9,6) artralji ve myalji gibi ek şikayetler de mevcuttu.

• Hastaların PRAS skor ortalamaları alındığında remisyon AAA grubunda $6,43 \pm 1,46$, yeni tanı AAA grubunda $4,84 \pm 0,73$, atak AAA grubunda $6,32 \pm 1,68$, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $6,43 \pm 1,48$ saptandı. Yeni tanı AAA grubunda PRAS skor ortalaması diğer 3 gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,0001$). Hasta grubu; PRAS skorlarına göre 3-5 puan arası hafif, 6-8 puan arası orta, 9 puan ve üzeri ağır olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA gruplarında ağır PRAS skoru bulunan hastalar diğer gruplara göre anlamlı ölçüde daha çoktu ($p=0,0001$).

• AAA hasta grubunda atak sıklığı, ayda 1 den az ve ayda 1-2 şeklinde ayrıldı. Remisyon, yeni tanı ve subklinik inflamasyonlu AAA gruplarındaki hastaların tümünün (%100) ayda 1 den az atak geçirdiği kaydedildi. Atak AAA grubunun ise 7'si (%18,9) ayda 1-2 atak, geri kalan 30'u (81,1) ayda 1 den az atak geçiriyordu. Bu oran diğer gruplara göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0,0001$).

• Mutasyon dağılımları M694V homozigot, diğer homozigot, bileşik heterozigot, basit heterozigot ve önemi bilinmeyen şeklinde ayrıldı. 36 (%25,5) hasta M694V homozigot, 7 hasta (%5) diğer homozigot, 21 hasta (%14,9) bileşik heterozigot, 71 hasta (%50,4) basit heterozigot, 6 hasta (%4,3) önemi bilinmeyen varyanttı. Bu gruplar içinde şikayet başlama yaşı, şikayet-tanı arası geçen süre, kolşisin kullanımı, PRAS skoru, tanı-atak semptomları ve tüm labaratuvar değerleri karşılaştırıldı. Kolşisin kullanım dozu M694V homozigot grubunda, basit heterozigot gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,0001$). Orta ağır PRAS skorunun M694V homozigot grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu kaydedildi ($p=0,001$). Diğer parametreler açısından mutasyon grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Mutasyonlara bakıldığında; M694V homozigot 36 hasta (%25,5), heterozigot 54 hasta (%38,3) mevcuttu, subklinik inflamasyonlu AAA hastalarında M694V homozigot oranı diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,024$).

• Hastaların 14'ünde (%9,9) ek hastalık mevcuttu, 3 tane HSP, 1 ASD, 1 ARA, 1 VUR, 1 Çölyak, 1 JİA, 1 Nutcracker, 1 nefrolitiazis hastası kaydedildi. Remisyon AAA grubunda ek hastalık oranı diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,012$). Hastaların 128'i (%96,2) kolşisin, 5'i (%3,8) diğer tedavileri kullanıyordu.

Subklinik inflamasyonlu AAA hastalarında diğer tedavileri kullanma oranı diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,020$).

- Hastaların labaratuvar değerlerine bakıldığında lökosit sayısı remisyon AAA grubunda $7382,97 \pm 2115,11$ K/uL, yeni tanı AAA grubunda $8864,32 \pm 11140,31$ K/uL, atak AAA grubunda $11143,24 \pm 5993,54$ K/uL, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $12129 \pm 16784,07$ K/uL, sağlıklı kontrol grubunda $6919,73 \pm 1626,94$ K/uL saptandı. Atak grubunda lökosit değerleri (ANS ve ALS ile birlikte) yeni tanı, remisyon AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$).

- Sedimentasyon remisyon AAA grubunda $6,51 \pm 4,27$ mm/sa, yeni tanı AAA grubunda $8,35 \pm 6,9$ mm/sa, atak AAA grubunda $31,97 \pm 16,61$ mm/sa, subklinik enfmlasyonlu AAA grubunda $26,03 \pm 9$ mm/sa, sağlıklı kontrol grubunda $8,22 \pm 6,28$ mm/sa saptandı. Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA grubunda sedimentasyon değerleri yeni tanı, remisyon AA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$).

- CRP remisyon AAA grubunda $1,07 \pm 1,28$ mg/L, yeni tanı AAA grubunda $2,5 \pm 4,92$ mg/L, atak AAA grubunda $66,04 \pm 52,73$ mg/L, subklinik inflamasyonlu AAA grubunda $36,84 \pm 30,38$ mg/L, sağlıklı kontrol grubunda $1,17 \pm 1,84$ mg/L saptandı. Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA grubunda CRP değerleri yeni tanı, remisyon AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$).

- Fibrinojen remisyon AAA $280,38 \pm 54,75$ mg/dL, yeni tanı AAA grubunda $261,73 \pm 53,65$ mg/dL, atak AAA grubunda $472,32 \pm 83,01$ mg/dL, subklinik enfmlasyonlu AAA grubunda $427,37 \pm 76,95$ mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda $189,59 \pm 12,13$ mg/dL saptandı. Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA grubunda Fibrinojen değerleri yeni tanı, remisyon AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Ayrıca sağlıklı kontrollerde bu değer, tüm AAA gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,0001$).

- Serum amiloid A remisyon AAA grubunda $6,22 \pm 4,5$ mg/L, yeni tanı AAA grubunda $7 \pm 6,27$ mg/L, atak AAA grubunda $110,6 \pm 115,71$ mg/L, subklinik İnflamasyonlu AAA grubunda $101,91 \pm 110,95$ mg/L, sağlıklı kontrol grubunda $1 \pm$

0,81 mg/L saptandı. Atak ve subklinik inflamasyonlu AAA grubunda SAA değerleri yeni tanı, remisyon AA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Ayrıca sağlıklı kontrollerde bu değer, tüm AAA gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,0001$).

- Humanin remisyon AAA grubunda $370,96 \pm 245,97$ ng/L, yeni tanı AAA grubunda $602,2 \pm 337,27$ ng/L, atak AAA grubunda $408,38 \pm 409,01$ ng/L, subklinik enflamasyonlu AAA grubunda $583,54 \pm 234,46$ ng/L, sağlıklı kontrol grubunda $555,26 \pm 253,45$ ng/L saptandı. Atak AAA grubunda Humanin değerleri yeni tanı, subklinik AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Ayrıca remisyon AAA larda bu değer, diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,0001$).

- MOTS-c remisyon AAA grubunda $38,22 \pm 18,67$ ng/L, yeni tanı AAA grubunda $26,8 \pm 12,3$ ng/L, atak AAA grubunda $33,22 \pm 15,22$ ng/L, subklinik enflamasyonlu AAA grubunda $21,48 \pm 2,13$ ng/L, sağlıklı kontrol grubunda $20,15 \pm 2,4$ ng/L saptandı. Atak ve remisyon AAA grubunda MOTS-c değerleri subklinik AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Ayrıca yeni tanı AAA larda bu değer, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$).

- IL-1 β remisyon AAA grubunda $2279,13 \pm 1277,59$ pg/mL, yeni tanı AAA grubunda $3007,38 \pm 1751,44$ pg/mL, atak AAA grubunda $2144,45 \pm 1608,61$ pg/mL, subklinik enflamasyonlu AAA grubunda $2528,56 \pm 1191,32$ pg/mL, sağlıklı kontrol grubunda $2206,99 \pm 1417,92$ pg/mL saptandı. Yeni tanı AAA grubunda IL-1 β değerleri atak AAA ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,002$).

- IL-18 remisyon AAA grubunda $22,21 \pm 15,56$ ng/L, yeni tanı AAA grubunda $39,67 \pm 29,31$ ng/L, atak AAA grubunda $22,72 \pm 24,89$ ng/L, subklinik enflamasyonlu AAA grubunda $27,08 \pm 19,17$ ng/L, sağlıklı kontrol grubunda $28,97 \pm 22,11$ ng/L saptandı. Yeni tanı AAA grubunda IL-18 değerleri atak ve remisyon AAA gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Ayrıca sağlıklı kontrollerde bu değer, atak AAA grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$).

- IL-10 remisyon AAA grubunda $338,35 \pm 282,99$ pg/mL, yeni tanı AAA grubunda $673,63 \pm 445,08$ pg/mL, atak AAA grubunda $837,39 \pm 2711,28$ pg/mL, subklinik enflamasyonlu AAA grubunda $469,33 \pm 244,93$ pg/mL, sağlıklı kontrol grubunda $456,24 \pm 306,01$ pg/mL saptandı. Remisyon AAA grubunda IL-10 değerleri yeni tanı ve subklinik AAA gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0.0001$). Ayrıca atak AAA larda bu değer, yeni tanı AAA lara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.0001$). Ayrıca yeni tanı AAA larda bu değer, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.0001$)

- Kanda bakılan parametreler kendi aralarında değerlendirildiklerinde hemen tüm gruplar için humanin, IL-1 β , IL-10 ve IL-18 arasında istatistiksel anlamlı, pozitif yönde orta-kuvvetli düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($p=0,001$). MOTS-c düzeyinin diğer parametreler ile anlamlı bir ilişkisi yoktu ($p>0,05$). Yine hemen tüm gruplar için fibrinojen, sedimentasyon ve CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı, pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($p=0,001$).

- En son olarak çalışma, hasta ve sağlıklılar olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Hasta grup 141 kişi, sağlıklı kontrol grubu ise 37 kişiden oluşuyordu. Bu gruplar arasında CRP, SAA, fibrinojen, IL-1 β , IL-10, IL-18, MOTS-c ve humanin değerleri karşılaştırıldı. IL-1 β , CRP, SAA, fibrinojen ve MOTS-c hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,0001$). Humanin ise sağlıklı grupta hasta gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,0001$). IL-10 ve IL-18 düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$)

KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351(9103):659–64.
2. Adwan MH. A brief history of familial mediterranean fever. *Saudi Med J*. 2015;36(9):1126–7.
3. David QH W, Leonilde B. Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2014;05(05).
4. Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, Sood R, Balow J, Wood G, et al. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797–807.
5. Tartey S, Kanneganti T-D. Inflammasomes in the pathophysiology of autoinflammatory syndromes. Available from: www.jleukbio.org
6. Skendros P, Papagoras C, Mitroulis I, Ritis K. Autoinflammation: Lessons from the study of familial Mediterranean fever. *J Autoimmun* [Internet]. 2019;104(July):102305. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102305>
7. Grandemange S, Aksentijevich I, Jeru I, Gul A, Touitou I. The regulation of MEFV expression and its role in health and familial Mediterranean fever. *Genes Immun*. 2011;12(7):497–503.
8. Manukyan G, Aminov R. Update on pyrin functions and mechanisms of familial mediterranean fever. *Front Microbiol*. 2016;7(MAR):1–8.
9. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(26):9982–7.
10. Chae JJ, Cho Y-H. Gain-of-function Pyrin Mutations Induce NLRP3 Protein-Independent Interleukin-1 β Activation and Severe Autoinflammation in Mice.

Immunity. 2011;34(5):755–68.

11. Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri SY, et al. Multiple serum cytokine profiling to identify combinational diagnostic biomarkers in attacks of familial mediterranean fever. *Med (United States)*. 2016;95(16):1–8.
12. Guo H, Callaway JB, Ting JPY. Inflammasomes: Mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015;21(7):677–87.
13. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases: Linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell*. 2004;117(5):561–74.
14. Franchi L, Eigenbrod T, Raúl Muñoz-Planillo, Nuñez G. The Inflammasome: A Caspase-1 Activation Platform Regulating Immune Responses and Disease Pathogenesis. *Nat Immunol*. 2009;10(3).
15. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821–32.
16. Rathinam VAK, Vanaja SK, Fitzgerald KA. Regulation of inflammasome signaling. *Nat Immunol*. 2012;13(4):333–42.
17. Li W, Zhang D, Yuan W, Wang C, Huang Q, Luo J. Humanin Ameliorates Free Fatty Acid-Induced Endothelial Inflammation by Suppressing the NLRP3 Inflammasome. *ACS Omega*. 2020;5(35):22039–45.
18. Savic S, Dickie LJ, Wittmann M, McDermott MF. Autoinflammatory syndromes and cellular responses to stress: Pathophysiology, diagnosis and new treatment perspectives. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2012;26(4):505–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2012.07.009>
19. Lee HT, Lin CS, Chen WS, Liao HT, Tsai CY, Wei YH. Leukocyte mitochondrial DNA alteration in systemic lupus erythematosus and its relevance to the susceptibility to lupus nephritis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(7):8853–68.

20. Erdem H, Ceylan A. Mitochondrial DNA copy number alterations in familial mediterranean fever patients. *Bratisl Med J* 2018; 2018;119(7):425–8.
21. Kim SJ, Xiao J, Wan J, Cohen P, Yen K. Mitochondrially derived peptides as novel regulators of metabolism. *J Physiol.* 2017;595(21):6613–21.
22. Guo B, Zhai D, Cabezas E, Welsh K, Nouraini S, Satterthwait AC, et al. Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation. *Nature.* 2003;423(6938):456–61.
23. Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, Yasukawa T, Sudo H, Ito Y, et al. A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and A β . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(11):6336–41.
24. Li W, Zhang D, Yuan W, Wang C, Huang Q, Luo J. Humanin Ameliorates Free Fatty Acid-Induced Endothelial Inflammation by Suppressing the NLRP3 Inflammasome. *ACS Omega.* 2020 Sep 8;5(35):22039–45.
25. Lee C. Nuclear transcriptional regulation by mitochondrial-encoded MOTS-c. *Mol Cell Oncol.* 2019 Mar 4;6(2).
26. Zhai D, Ye Z, Jiang Y, Xu C, Ruan B, Yang Y, et al. MOTS-c peptide increases survival and decreases bacterial load in mice infected with MRSA. *Mol Immunol.* 2017 Dec 1;92:151–60.
27. Miller B, Kim SJ, Kumagai H, Mehta HH, Xiang W, Liu J, et al. Peptides derived from small mitochondrial open reading frames: Genomic, biological, and therapeutic implications. Vol. 393, *Experimental Cell Research*. Elsevier Inc.; 2020.
28. Reimann H. Periodic disease. *Medicine (Baltimore).* 1951;30: 3.
29. William Heberden MD. Commentaries on the history and cure of diseases. In: London (UK): Wells and Lilly. 1802. p. p.151.

30. Osler W. On the visceral manifestations of erythema multiforme. *Am J Med Sci.* 1895;110:629.
31. Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting,: With a study of the nitrogen metabolism. *Arch Intern Med.* 1908;II(3):214–25.
32. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23(1).
33. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cemiy Mecmuası.* 1946;12.
34. Priest RJ, Nixon RK. Familial recurring polyserositis. *J Am Med Assoc.* 1959;170(17):2131.
35. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, El-Sobki NI, Fenech FF. Familial mediterranean fever (Recurrent hereditary polyserositis) in arabs – A study of 175 patients and review of the literature. *Qjm.* 1986;60(3):837–47.
36. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial mediterranean fever. *Arch Intern Med.* 1958;102:50–71.
37. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Press Medicale [Internet].* 2019;48(1):e61–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.08.014>
38. Lidar M, Livneh A. Familial mediterranean fever: Clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007;65(9):318–24.
39. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther [Internet].* 2016;18(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1071-5>
40. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the world. *Arthritis Care Res.* 2009;61(10):1447–53.
41. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased

frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. Clin Exp Rheumatol. 2004;22(4 Suppl 34):S31-3.

42. Kısacık B, Yıldırım B. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study Bunyamin Kısacık · Beytullah Yıldırım · Turker Tasliyurt · Huseyin Ozyurt · Birsen Ozyurt · Suleyman Yuce · Suheyly Kaya · Ihsan Ertenli · Sedat Kiraz. Rheumatol Int [Internet]. 2009;29:1307–9. Available from: <http://www.die.gov.tr>
43. Mehmet T, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O YF. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey Results of a Nationwide Multicenter Study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1–11.
44. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). Am J Med Sci [Internet]. 1981;281(1):15–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-198101000-00002>
45. Portincasa P, Scaccianoce G, Palasciano G. Familial mediterranean fever: A fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. Eur J Clin Invest. 2013;43(12):1314–27.
46. Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, Pantel J, Coppey-Moisand M, Dargemont C, et al. Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial Mediterranean fever regulates translocation of the marenostin/pyrin protein to the nucleus. Hum Mol Genet. 2000;9(20):3001–9.
47. Apostolidou E, Skendros P, Kambas K, Mitroulis I, Konstantinidis T, Chrysanthopoulou A, et al. Neutrophil extracellular traps regulate IL-1 β -mediated inflammation in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):269–77.
48. HELLER H, SOHAR E, GAFNI J, HELLER J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. Arch Intern Med. 1961;107:539–50.

49. Ezra S, Joseph G. Familial Mediterranean Fever*. A Surv 470 Cases Rev Lit Am J Med. 1967;43:227–53.
50. Reimann HA. Periodic Peritonitis—Heredity and Pathology-Report of Seventy-Two Cases. J Am Med Assoc. 1954;154(15):1254–9.
51. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet. 1997;15:57–61.
52. Yu JW, Wu J, Zhang Z, Datta P, Ibrahimi I, Taniguchi S, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF- κ B, via ASC oligomerization. Cell Death Differ. 2006;13(2):236–49.
53. Kastner DL. Familial mediterranean fever: The genetics of inflammation. Hosp Pract. 1998;33(4):131–58.
54. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Lee JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: Where is the second hit? Arthritis Rheum. 2010;60(6):1851–61.
55. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet. 2001;9(7):473–83.
56. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 2009;60(6):1862–6.
57. Cook GC. Periodic disease, recurrent polyserositis, familial mediterranean fever, or simply 'FMF.' Qjm. 1986;60(3):819–23.
58. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. Front Immunol. 2019;10(August):1745.
59. Giancane G, Haar NMT, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2015;74(4):635–41.

60. Tufan A, Lachmann HJ. Familial mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: A contemporary review. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(SI-2):1591–610.
61. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36(8):1707–13.
62. Çobankara V, Balkarlı A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Derg.* 2011;2(4):86–98.
63. Kasapçopur Ö, Arisoy N. Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases. *Turk Pediatr Ars.* 2006;41(1):9–17.
64. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, Compagnone A, Fastiggi M, Cantarini L. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clin Rheumatol.* 2015;34(9):1503–11.
65. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(9):853–9.
66. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, Yilmaz S, Cinar M, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2013;33(4):893–7.
67. Shohat M. Familial Mediterranean Fever. *Gene Rev.* 2020;1–29.
68. Reissman P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever. *World J Surg.* 1994;18(1):139–41.
69. Mahmoud I, Bouden S, Saidane O, Maatallah K, Marzouk I, Tekaya R, et al. Diagnostic challenge in a Tunisian patient with Familial Mediterranean Fever, sacroiliitis and coxitis. *Egypt Rheumatol [Internet].* 2017;39(1):45–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2016.05.002>
70. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the

- diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879–85.
71. Lidar M, Doron A, Barzilai A, Feld O, Zaks N, Livneh A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(7):912–5.
72. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1997 Feb;24(2):323–7.
73. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schönlein-henoch syndrome in patients with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1982;25(1):42–7.
74. Savi M, Asinari G, Gaudiano V, Olivetti G, Neri TM. Unusual immunologic findings in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med*. 1978 Apr;138(4):644–5.
75. Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, Akar N, Misirlioğlu M, Çakar N. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2000;89(2):177–82.
76. Gökçe I, Demirkaya E, Gök F. Protracted Febrile Myalgia in a Child as the Presenting Sign of Familial Mediterranean Fever: Case Report and Review of the Literature. *Balkan Med J*. 2011;28(2):222–3.
77. Van Der Hilst JCH, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med*. 2005;5(3):87–98.
78. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in turkish patients with familial mediterranean fever: A multicentre study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(4):741–5.
79. Akse-Önal V, Sağ E, Ozen S, Bakkaloglu A, Cakar N, Besbas N, et al. Decrease

in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: Are we doing better? *Eur J Pediatr.* 2010;169(8):971–4.

80. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Bailliere's Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14(3):477–98.
81. Haghighat M*, Derakhshan A** KH. Familial Mediterranean Fever. *Shiraz E-Medical J.* 2006;7(2):1–18.
82. Evrengül H, Yüksel S, Doğan M, Gürses D, Evrengül H. Deteriorated systolic blood pressure recovery and heart rate recovery after graded exercise in children with familial mediterranean fever. *Arch Rheumatol.* 2017;32(3):244–9.
83. Canpolat M, Gumus H, Gunduz Z, Dusunsel R, Kumandas S, Bayram AK, et al. Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: Results of 22 Children from a Reference Center in Kayseri, an Urban Area in Central Anatolia, Turkey. *Neuropediatrics.* 2017 Apr;48(2):79–85.
84. RABINOVITCH O, ZEMER D, KUKIA E, SOHAR E, MASHIACH S. Colchicine Treatment in Conception and Pregnancy: Two Hundred Thirty-one Pregnancies in Patients With Familial Mediterranean Fever. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28(3–4):245–6.
85. Özçakar ZB, Yüksel S, Ensari A, Ekim M, Yalçınkaya F. Acute renal failure in a patient with familial Mediterranean fever [1]. *Rheumatol Int.* 2007;27(3):309–10.
86. Balcı-peynirciog B, Kalyoncu U, Avcı E, Akkaya-ulum ZY. Original article Comorbidities in familial Mediterranean fever : analysis of 2000 genetically confirmed patients. 2020;(October 2019):1372–80.
87. Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in Systemic Autoinflammatory Diseases. 2018;6(December).
88. Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Sule N, et al. of inflammatory

disorders : results from a large cohort study. *Rheumatol Int* [Internet]. 2020;40(1):41–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04412-7>

89. Yener GO, Tekin ZE, Girişgen İ, Çetin EN, Akdağ B, Yüksel S. Juvenile idiopathic arthritis in a center in the western anatolia region in turkey. *Turkish Arch Pediatr*. 2020;55(2):157–65.
90. Kuloğlu Z, Özçakar ZB, Kirsacıoğlu C, Yüksel S, Kansu A, Girgin N, et al. Is there an association between familial Mediterranean fever and celiac disease? *Clin Rheumatol*. 2008;27(9):1135–9.
91. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361–71.
92. Lachmann HJ, Şengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology*. 2006;45(6):746–50.
93. Yüksel S, Ekim M, Özçakar ZB, Yalçinkaya F, Acar B, Öztuna D, et al. The value of procalcitonin measurements in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3443–7.
94. Celkan T, Çelik M, Kasapçopur Ö, Özkan A, Apak H, Ocak S, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005;22(8):657–65.
95. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jan;61(1):79–81.
96. Akkuş S, Çalışkan S, Kasapçopur Ö. Tubular Functions in Familial Mediterranean Fever. *Turk J Pediatr*. 2002;44:317–20.
97. Tunca M, Kirkali G, De Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet*.

1999;353(9162):1415.

98. Kosan C, Cayir A, Turan MI. Relationship between genetic mutation variations and acute-phase reactants in the attack-free period of children diagnosed with familial Mediterranean fever. *Brazilian J Med Biol Res.* 2013;46(10):904–8.
99. Özçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Acar B, Gökmen D, Ekim M. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2006;25(2):149–52.
100. Eran P, Livneh A. Clinical differences between North African and Iraqui Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 1998;82(5):216–9.
101. Özçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Ekim M. The expanded clinical spectrum of familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2007;26(9):1557–60.
102. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology.* 2009;48(4):395–8.
103. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1025–32.
104. Tanatar A, Sönmez HE, Karadağ ŞG, Çakmak F, Çakan M, Demir F, et al. Performance of Tel-Hashomer, Livneh, pediatric and new Eurofever/PRINTO classification criteria for familial Mediterranean fever in a referral center. *Rheumatol Int* [Internet]. 2020;40(1):21–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04463-w>
105. Shohat M, Halpern GJ. Familial mediterranean fever-a review. *Genet Med* [Internet]. 2011;13(6):487–98. Available from: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182060456>
106. Knieper AM, Klotsche J, Lainka E, Berger T, Dressler F, Jansson AF, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: Factors for colchicine

- dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(9):1597–606.
107. Dasgeb, B Kornreich D. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):350–6.
 108. Roubille F, Kritikou E, Busseuil D, Barrere-Lemaire S, Tardif J-C. Colchicine: An Old Wine in a New Bottle? *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2013;12(1):14–23.
 109. Özkan, E, Okur, Ö, Ekmekçi, A, Özcan, R TT. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972;(5):44–9.
 110. Goldfinger SE. COLCHICINE FOR FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER. *N Engl J Med* [Internet]. 1972;1302–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7993409>
 111. Colchicine (marketed as Colcrys) Information | FDA [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/colchicine-marketed-colcrys-information>
 112. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the Prevention and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med*. 1986;314(16):1001–5.
 113. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med*. 1974;291(18):932–4.
 114. Dinarello CA, Wolff SM. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1974;291(18):934–7.
 115. Levy M, Eliakim M. Long-term colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever. *Br Med J*. 1977;2(6090):808.
 116. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial

- Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1974;81(6):792–4.
117. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28(1):48–59.
 118. Pope RM, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: Implications for therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3183–8.
 119. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644–51.
 120. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2013;43(3):387–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.04.011>
 121. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: Reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;20(4):241–6.
 122. 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):973–7.
 123. Türkuçar S, Yener GO, Dunder HA, Acari C, Makay B, Yüksel S, et al. Comparison of different pharmaceutical preparations of colchicine in children with familial mediterranean fever: Is colchicine opocalcium a good alternative? *Balkan Med J*. 2021;38(1):29–33.
 124. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 Targeting Drugs in Familial Mediterranean Fever: A Case Series and a Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2011;41(2):265–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.11.003>

125. Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, Scaccianoce G, Palasciano G, Portincasa P. Novel therapeutics for the treatment of familial mediterranean fever: From colchicine to biologics. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(1):89–97.
126. Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen S. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int.* 2015;35(10):1733–7.
127. Hashkes P, SJ S. Rilonacept for Colchicine-Resistant or -Intolerant Familial Mediterranean Fever. *Ann Intern Med.* 2012;159(9):533–40.
128. Brik R, Butbul-Aviel Y, Lubin S, Ben Dayan E, Rachmilewitz-Minei T, Tseng L, et al. Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A 6-month open-label, single-arm pilot study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):3241–3.
129. Yüksel S, Yalçinkaya F, Acar B, Özçakar ZB, Öztürk B, Ekim M. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology.* 2006;45(10):1307–8.
130. Sayarlioglu H, Erkoc R, Sayarlioglu M, Dogan E, Soyoral Y. Successful treatment of nephrotic syndrome due to FMF amyloidosis with azathioprine: Report of three Turkish cases. *Rheumatol Int.* 2006;27(2):197–9.
131. Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S. Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(3):564–5.
132. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(7):358–62.
133. Özçakar ZB, Yüksel S, Ekim M, Yalçinkaya F. Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: Case series with long term follow-up. *Clin Rheumatol.* 2012;31(8):1267–71.

134. Karadeniz H, Güler AA, Atas N, Satış H, Salman RB, Babaoglu H, et al. Tofacitinib for the treatment for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: case-based review. *Rheumatol Int* [Internet]. 2020;40(1):169–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04490-7>
135. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, William Ogunkolade B, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133–44.
136. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783–801.
137. Ishii KJ, Koyama S, Nakagawa A, Coban C, Akira S. Host Innate Immune Receptors and Beyond: Making Sense of Microbial Infections. *Cell Host Microbe*. 2008;3(6):352–63.
138. Franchi L, McDonald C, Kanneganti T-D, Amer A, Núñez G. Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptors: Intracellular Pattern Recognition Molecules for Pathogen Detection and Host Defense. *J Immunol*. 2006;177(6):3507–13.
139. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell* [Internet]. 2014;157(5):1013–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.007>
140. Biasizzo M, Kopitar-Jerala N. Interplay Between NLRP3 Inflammasome and Autophagy. *Front Immunol*. 2020;11(October):1–14.
141. Shimada K, Crother TR, Karlin J, Dagvadorj J, Chiba N, Chen S, et al. Oxidized Mitochondrial DNA Activates the NLRP3 Inflammasome during Apoptosis. *Immunity* [Internet]. 2012;36(3):401–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2012.01.009>
142. Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Kang HS, Ma L, et al. Critical Regulation of early Th17 differentiation by IL-1 signaling. *Immunity*.

2009;30(4):576–87.

143. Haznedaroglu S, Öztürk MA, Sancak B, Goker B, Onat AM, Bukan N, et al. Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(4 SUPPL 38).
144. Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Sci*. 2013;346(2):137–41.
145. Manukyan GP, Ghazaryan KA, Ktsoyan ZA, Tatyan M V., Khachatryan ZA, Hakobyan GS, et al. Cytokine profile of Armenian patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Biochem*. 2008;41(10–11):920–2.
146. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, et al. The SPRY domain of pyrin, mutated in familial mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 β processing. *Cell Death Differ*. 2007;14(8):1457–66.
147. Heilig R, Broz P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *Eur J Immunol*. 2018;48(2):230–8.
148. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Arozana AA, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1–222.
149. Shi CS, Shenderov K, Huang NN, Kabat J, Abu-Asab M, Fitzgerald KA, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction. *Nat Immunol*. 2012;13(3):255–63.
150. Jessop F, Hamilton RF, Rhoderick JF, Shaw PK, Holian A. Autophagy deficiency in macrophages enhances NLRP3 inflammasome activity and chronic lung disease following silica exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2016;309:101–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2016.08.029>

151. Repa A, Bertias GK, Petraki E, Choulaki C, Vassou D, Kambas K, et al. Dysregulated production of interleukin-1 β upon activation of the NLRP3 inflammasome in patients with familial Mediterranean fever. *Hum Immunol* [Internet]. 2015;76(7):488–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2015.06.007>
152. Vyas S, Zaganjor E, Haigis MC. Mitochondria and Cancer. *Cell*. 2016;166(3):555–6.
153. Benayoun BA, Lee C. MOTS-c: A Mitochondrial-Encoded Regulator of the Nucleus. *BioEssays*. 2019;41(9).
154. Li Q, Lu H, Hu G, Ye Z, Zhai D, Yan Z, et al. Earlier changes in mice after D-galactose treatment were improved by mitochondria derived small peptide MOTS-c. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 May 28;513(2):439–45.
155. Nashine S, Kenney MC. Effects of Mitochondrial-Derived Peptides (MDPs) on Mitochondrial and Cellular Health in AMD. Vol. 9, *Cells*. NLM (Medline); 2020.
156. Xu X, Chua CC, Gao J, Hamdy RC, Chua BHL. Humanin is a novel neuroprotective agent against stroke. *Stroke*. 2006 Oct;37(10):2613–9.
157. Oh YK, Bachar AR, Zacharias DG, Kim SG, Wan J, Cobb LJ, et al. Humanin preserves endothelial function and prevents atherosclerotic plaque progression in hypercholesterolemic ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):65–73.
158. Hoang PT, Park P, Cobb LJ, Paharkova-Vatchkova V, Hakimi M, Cohen P, et al. The neurosurvival factor Humanin inhibits beta cell apoptosis via Stat3 activation and delays and ameliorates diabetes in NOD mice. *Metabolism*. 2010;59(3):343.
159. Xinqiang Y, Quan C, Yuanyuan J, Hanmei X. Protective effect of MOTS-c on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020;80(October 2019):106174. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106174>

160. Kim KH, Son JM, Benayoun BA, Lee C. The Mitochondrial-Encoded Peptide MOTS-c Translocates to the Nucleus to Regulate Nuclear Gene Expression in Response to Metabolic Stress. *Cell Metab.* 2018 Sep 4;28(3):516-524.e7.
161. Yin X, Jing Y, Chen Q, Abbas AB, Hu J, Xu H. The intraperitoneal administration of MOTS-c produces antinociceptive and anti-inflammatory effects through the activation of AMPK pathway in the mouse formalin test. *Eur J Pharmacol.* 2020 Mar 5;870.
162. Wei M, Gan L, Liu Z, Liu L, Chang JR, Yin DC, et al. Mitochondrial-Derived Peptide MOTS-c Attenuates Vascular Calcification and Secondary Myocardial Remodeling via Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Signaling Pathway. *CardioRenal Med.* 2020 Jan 1;10(1):42–50.
163. Kim KH, Son JM, Benayoun BA, Changan Lee. The Mitochondrial-Encoded Peptide MOTS-c Translocates to the Nucleus to Regulate Nuclear Gene Expression in Response to Metabolic Stress. *Cell Metab.* 2018;28(3):516–24.
164. Miller B, Kim SJ. Peptides derived from small mitochondrial open reading frames: Genomic, biological, and therapeutic implications Brendan. *Exp Cell Res.* 2020;393(2).
165. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1–12.
166. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: Markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(2):105–12.
167. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2006;95(12):1635–41.
168. Barakat MH, Gumaa KA, El-Khawad AO, El-Sobki NI, Fenech FF.

- Metaraminol Provocative Test: a Specific Diagnostic Test for Familial Mediterranean Fever. *Lancet*. 1984;323(8378):656–7.
169. Öztürk K, Coşkun T, Bağlan E, Sönmez HE, Yener GO, Çakmak F, et al. Real-Life Data From the Largest Pediatric Familial Mediterranean Fever Cohort. *Front Pediatr*. 2022;9(January):1–6.
170. Balci-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıclı ZS, Avcı E, Yeliz Akkaya-Ulum Z, Karadağ Ö, et al. Comorbidities in familial Mediterranean fever: Analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59(6):1372–80.
171. Çağlar A, Özçelik G, Akıncı N. Genotype – phenotype correlation in pediatric patients with Familial Mediterranean Fever. *J Dr Behcet Uz Child s Hosp*. 2018;(January).
172. Duşunsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dunder M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int*. 2008;50(2):208–12.
173. Üstebay S, Üstebay D, Yılmaz Y. Ailevi Akdeniz Ateşi. *J Acad Res Med*. 2015;5(3):89–93.
174. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Evlenme-ve-Bosanma-Istatistikleri-2021-45568>. İllere göre evlenme sayısı ile akraba evliliği sayısı ve oranı.
175. Cekin N, Akyurek ME, Pinarbasi E, Ozen F. MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever. *Gene [Internet]*. 2017;626:9–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2017.05.013>
176. Ayaz NA, Tanatar A, Karadağ ŞG, Çakan M, Keskindemirci G, Sönmez HE. Comorbidities and phenotype–genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int [Internet]*. 2021;41(1):113–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04592-7>
177. Ozcan G, Cayci S, Celikel Acar B, Basaran O, Aydin F, Elhan AH, et al. Is the

performance of the international severity scoring system for familial mediterranean fever in children better than other scoring systems? *Int J Clin Pract.* 2021 Nov;75(11):e14678.

178. Kolmus K, Tavernier J, Gerlo S. β 2-Adrenergic receptors in immunity and inflammation: Stressing NF- κ B. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2015;45:297–310. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2014.10.007>
179. Xing J hui, Li R, Gao Y qiao, Wang M yu, Liu Y zhou, Hong J, et al. NLRP3 inflammasome mediate palmitate-induced endothelial dysfunction. *Life Sci.* 2019 Dec 15;239.
180. Liu C, Gidlund EK, Witasp A, Qureshi AR, Söderberg M, Thorell A, et al. Reduced skeletal muscle expression of mitochondrial-derived peptides humanin and MOTS-C and Nrf2 in chronic kidney disease. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2019 Nov 1;317(5):F1122–31.
181. Yu J, Nagasu H, Murakami T, Hoang H, Broderick L, Hoffman HM, et al. Inflammasome activation leads to Caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(43):15514–9.
182. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature.* 2011;469(7329):221–6.
183. Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VAK, Lee S, Lam HC, Englert JA, et al. release. 2011;12(3):222–30.
184. T.Avagyan, G.Amaryan, A.Budumyan, A.Hayrapetyan AT. Influence of Some Environmental Factors on Manifestation of Familial Mediterranean Fever in Children: Clinical and Genetic Aspects. *Caucasus J Heal Sci Public Heal.* 2(2):2449–51.