

**T.C
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM ve
ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**MEFV GENİNİN FARKLI EKZONLARINDA HOMOZİGOT
VEYA HETEROZİGOT MUTASYON TESPİT EDİLEN AİLEVİ
AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SOLUABLE UROKINASE-
TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR (SuPAR) VE
SERUM AMİLOİD-A DÜZEYLERİNİN DİAGNOSTİK VE
PROGNOSTİK DEĞERİNİN SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Huriye ERBAK YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Saliha AKSUN

İZMİR

TEMMUZ-2017

**T.C
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM ve
ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**MEFV GENİNİN FARKLI EKZONLARINDA HOMOZİGOT
VEYA HETEROZİGOT MUTASYON TESPİT EDİLEN AİLEVİ
AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SOLUABLE UROKINASE-
TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR (SuPAR) VE
SERUM AMİLOİD-A DÜZEYLERİNİN DİAGNOSTİK VE
PROGNOSTİK DEĞERİNİN SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Huriye ERBAK YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Saliha AKSUN

**Bu tez çalışması 2017-TDU-TIPF-0027 proje numarası ile İzmir Katip
Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir.**

İZMİR

TEMMUZ-2017

I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı Soyadı	: Dr.Huriye ERBAK YILMAZ	Tarih
Anabilim / Bilim Dalı	: Tıbbi Biyokimya	01.08.2017
Tez Danışmanı	: Yrd.Doç.Dr. Saliha AKSUN	

II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı:	"MEFV geninin farklı ekzonlarında homozigot ve heterozigot mutasyon tespit edilen Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) ve Serum Amiloid A düzeylerinin diagnostik ve prognostik değerinin belirlenmesi"
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3
1- Sayfa Sayısı	:
2- Tablo Sayısı	: 6 (Altı)
3- Şekil Sayısı	: 8 (Sekiz)
4- İstatistik Sayısı	: Bir
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 161 Herşeyden uyumlu şekilde yararlanılmış
6- Yazı Tertibi	: 12 mır kâğıt çekti. Üniv. Atıf ve Etik Akademi
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: Konu çok güzel incelenmiş ve hakimiyet
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: Bilimsel alanda, yeni bir buluşta saptamak
9- Orijinal Olup Olmadığı	: Orijinal

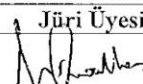
III-KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak
☒ Kabulüne
☐ Reddine
Düzeltilmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine
Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV-AÇIKLAMALAR

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız
--

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Jüri Başkanı	Jüri Üyesi	Jüri Üyesi
 Prof. Dr. Figen NARİN	 Yrd.Doç.Dr. Saliha AKSUN	 Uzm.Dr. İnanc KARAKOYUN
İzmir Katip Çelebi Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyokimya A.D. Başkanı/Eğt. Sorm.	İzmir Katip Çelebi Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyokimya A.D. Öğretim Üyesi	Tepecik Eğt. Arş. Hast. Tıbbi Biyokimya kln. Başasistan


ONAY
01/08/2017
Prof. Dr. Mehmet TOKAÇ
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

İyi bir hekim, iyi bir biyokimya uzmanı olmak için çıktığım bu yolda,engin bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan, sadece tıbbı eğitimim değil, her konuda yardım ve desteğini gördüğüm, tez çalışmam sırasındaki sabrı, özverisi ve titizliğiyle beni en doğru şekilde yönlendiren, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım, sayın hocam Yard. Doçent Dr. Saliha AKSUN'a,

Bilgili, tecrübeli, iyi ve uzmanlık alanında donanımlı bir hekim olarak yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda yardım ve desteğini gördüğüm, bundan sonra da, bana kattıkları ile her zaman yanımda olacaklarını bildiğim çok değerli; Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Figen Narin, klinik eğitim görevlileri Prof. Dr. Mehmet Hicri KÖSEOĞLU, Uzm.Dr.Ayşenur ATAY, Uzm. Ecz. Tayfun ONUR'a,

Uzmanlık eğitim süreci içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tıbbi biyokimya kliniği uzman doktorlarına,

Tez sürecinde birlikte çalıştığımız, Prof. Dr. Servet AKAR ve Doç. Dr. Dilek SOLMAZ, Doç. Dr. Ferhan ELMALI, Uzm. Dr. İnanç KARAKOYUN'a,

İhtisas süresi boyunca beraber çalıştığım, çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Alperen Halil İHTİYAR, Gül SARAÇ, Candeğer AVŞAR, Hayat ÖZKANAY'a,

Tüm teknisyen arkadaşlarım ve personellerimize,

Bugünlere gelmemde çok emeği olan annem Serpil ERBAK, babam Levent ERBAK ve kardeşim Esra ERBAK'a,

Tıp mesleğindeki en yorucu dönemlerden biri olan asistanlık görevim boyunca her zaman yanımda olan, bana destek olan canım yoldaşım Murat YILMAZ'a ve hayatın tadı oğlum Bora'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Huriye ERBAK YILMAZ

Temmuz-2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Bulguları.....	13
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	19
2.1.6. Ailevi Akdeniz Ateşinde Tanı.....	20
2.1.7. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi	21
2.2 SuPAR.....	22
2.2.1. SuPAR Molekülü Yapısı.....	23
2.2.2. SuPAR Molekülünün Düzenlenme Mekanizması.....	25
2.2.3. Hücre Migrasyonunda SuPAR'ın rolü	26
2.2.4. SuPAR'ın Klinik Kullanımı	28
2.2.5. Romatolojik Hastalıklarda SuPAR.....	29
2.3 Serum Amiloid A	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	51
7. TÜRKÇE ÖZET	52
8. ABSTRACT.....	54
9. KAYNAKLAR	56
10. EKLER.....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA:	Amiloid A
AAA:	Ailevi Akdeniz Ateşi
AIDs:	Autoinflammatory Diseases
ALT:	Alanin Transaminaz
ARDS:	Akut Respiratuar Distress Sendromu
AS:	Ankilozan Spondilit
ASC:	Apoptosis-associated Speck-like Protein
AST:	Aspartat Transaminaz
BASDAİ:	Bath ankylosing spondilitis disease activity index
BUN:	Kan Üre Nitrojen
CARD:	Caspase Recruitment Domain
CARD15:	Caspase Recruitment Domains 15
CRP:	C Reactive Protein
DAMP:	Damage-Associated Molecular Patterns
DD:	Death Domain
DED:	Death Efektör Domain
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA:	Etilendiamintetraasetikasit
EGFR:	Epidermal growth factor receptor
ELİSA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESH:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FMF:	Familial Mediterranean Fever
FSGS:	Fokal Segmental Glomeruloskleroz
GN:	Glomerulonefrit
HDL:	High density lipoprotein
IF- γ :	Interferon gama
I κ B- α :	I kappa-B
IL:	Interleukin
IL-6R:	IL-6 Receptor
LDL:	Low density lipoprotein
MEFV:	Ailevi Akdeniz ateşi geni

MEFV: Mediterranean Fever Gene
MMP: Metalloproteinaz
NF κ B: Nükleer Factor kappa-B
NOD: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain
NOD2:Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2
PAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PCT: Prokalsitonin
PGA: Physician's global assessment
PRR: Pattern recognition receptors
PYD: Amino (N) ucu Pyrin domaini
RA : Romatoid Artrit
RPGN: Rapidly progresif glomerulonefrit
SAA: Serum Amiloid A
SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR damage index
SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SLE : Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI-2K: SLE disease activity 2000
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
SS: Sistemik Skleroz
SuPAR: Soluable ürokinaz plazminojen aktivatörü reseptörü
TGF-beta: Transforming Growth Factor
TİT: Tam İdrar Tetkiki
TLR: Toll Like Receptors
TNF α : Tümör nekroz faktör alfa
tPA : Doku plazminojen aktivatörü
UPA: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
UPAR: Ürokinaz plazminojen aktivatörü reseptörü
WT: Wild tip

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Pyrin proteininin yapısı.....	8
Şekil 2: İnflamazomun yapısal organizasyonu	12
Şekil 3: SuPAR Proteinin Yapısı	24
Şekil 4:UPAR bağlanma bölgesinin ve bölünme bölgelerinin şematik gösterimi.....	26
Şekil 5: Hasta ve kontrol grubu SuPAR düzeyleri.....	42
Şekil 6: Hasta ve kontrol grubu SAA düzeyleri.....	42
Şekil 7: Hasta ve kontrol grubunda SuPAR, Serum Amiloid A, C-Reaktif Peptit düzeyleri.....	43
Şekil 8: Hasta grubunda SuPAR ve Serum Amiloid A arasındaki korelasyon grafiği	44



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: AAA hastalarında MEFV geninde farklı etnik gruplara göre en sık gözlenen mutasyonlar	6
Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri	38
Tablo 3: Hastaların homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigotluk durumuna göre mutasyon dağılımı	39
Tablo 4: Hastaların klinik özellikleri	40
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu arasında inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 6: SuPAR düzeylerinin diğer inflamasyon belirteçleri ile korelasyonu	43

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), (Familial Mediterranean Fever; FMF); ateş ve enfeksiyöz olmayan İnflamasyon ataklarıyla karakterize olan ve ilerleyen dönemlerde amiloidoz oluşumuna neden olabilen bir hastalıktır [1]. Hastalığın genetik geçişi otozomal resesiftir ve hastalık bazı etnik gruplarda daha fazla görülür [2]. Ailevi Akdeniz ateşi özellikle Akdeniz toplumlarında, Türklerde, Yahudiler, Ermeniler ve Araplarda görülen bir hastalıktır [3]. AAA geni; MEFV, 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır ve pyrin ya da marenostrin diye adlandırılmış olan protein yapının sentezini sağlamaktadır [4]. Hastalık ataklar şeklinde gelen ateş, peritonite bağlı karın ağrısı, sinovite bağlı eklem ağrısı gibi semptomlarla karakterizedir. Ataklar ile tanımlanan bir hastalık olsa da subklinik inflamasyonun ataklar arasındaki dönemde de devam ettiği bilinmektedir [5]. Fakat henüz ataklar arasındaki dönemde subklinik inflamasyonun şiddetini gösteren ideal bir laboratuvar belirteci yoktur.

Çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (SuPAR), inflamasyon ve immün aktivasyonun bir biyolojik belirteci olarak tanımlanmıştır [6]. SuPAR konsantrasyonlarının artışı, çeşitli hasta popülasyonlarında hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

SuPAR'a ilişkin yapılan ilk çalışmalarda, SuPAR'ın düzeyinin çeşitli kanserlerde ve bazı enfeksiyöz hastalıklarda yükseldiği ve hastalık ile ilgili prognozu gösterebildiği bildirilmiştir [7]. İlerleyen zamanlarda inflamasyonla karakterize olan astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı, bronkopulmoner displazi, akut respiratuar distress sendromu (ARDS), inhalasyon travması, akut ve kronik karaciğer yetmezliği, kardiyak hastalıklar, sepsis, SIRS, Diabetes Mellitus, akut ve kronik böbrek hastalıkları, IgA nefropatisi, minimal lezyon hastalığı, fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) gibi birçok inflamatuvar hastalıkta SuPAR seviyeleri değerlendirilmiş olup, ayrıca SLE, romatoid artrit, ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, sistemik skleroz ve Sjögren hastalığında da SuPAR düzeylerine bakılmıştır [8]. Fakat literatürde AAA hastalarında SuPAR düzeyi ile ilgili çalışma saptanamamıştır.

Çalışmamızla literatüre bu alanda katkı sağlanması, MEFV geninin farklı ekzonlarında homozigot veya heterozigot mutasyon tespit edilen Ailevi Akdeniz

AteŖi hastalarında SuPAR ve diğeri inflamatuvar belirteçlerin (ESH, CRP, serum amiloid A) tanımı, aktiviteyi ve prognozu tahmin etmedeki değeri araştırılması planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi; otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş ve seröz membranların inflamasyonu ile bulgu veren otoinflamatuvar bir hastalıktır [9]. Hastalık 12-96 saat süren inflamasyon atakları döneminde karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, halsizlik ve ateş ile kendini gösterirken ataklar arasında hastaların genel durumları normaldir. Bu ataklar değişen aralıklarla nükseder ve hastalık ömür boyu sürer. Ataklar bazen bir hafta arayla tekrarlayabilirken, bazen aylarca ataksız seyredebilir. Hastalığın en ağır komplikasyonu AA tipi amiloidozdur ve genelde sinsi seyirlidir. Amiloidoz, hastaların kolşisin ile tedavi edilmemesi durumunda böbrek yetmezliği ve diğer organ hasarı ile sonuçlanabilecek kadar ilerleyebilir. Doğu Akdeniz popülasyonunda taşıyıcı sıklığı 1/6-1/8 olmakla birlikte özellikle Türk, Ermeni, Askenazi olmayan Yahudi ve Arap toplumlarında sık görülmektedir [9]. Türklerdeki AAA taşıyıcı sıklığı 1/5, prevalansı da 1/1075 olarak bildirilmektedir [10].

2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

AAA hastalığı Anadolu, Kafkaslar ve Ortadoğu'da binlerce yıldır varolmasına karşın AAA'ya benzer bir tablo 1908 yılında, Newyork'lu hekimler, Janeway ve Rosenthal tarafından tekrarlayan ateş, karın ağrısı, lökosit yüksekliği bulunan 16 yaşındaki bir kız çocuğunda bildirilmiştir [11].

1945 yılında Siegel tarafından "Benign Paroksizmal Peritonit" adıyla farklı bir şekilde isimlendirilmiştir [12]. 1948 yılında Reiman tarafından ilk kez periyodik hastalık tanımından bahsedilmiştir [13]. Mamau ve Kattan 1951'de hastalığın genetik geçişine ve amiloidoz ile ilişkisine dikkat çekmiştir [14]. Heller 1955-1958 yılları arasında hastalığı ayrıntılı bir şekilde tanımlamıştır ve 1958 yılında Heller ve Sohar gözlemleri sonrasında bu hastalığın Akdeniz kökenli halklarda daha sıklıkla görülmesi nedeniyle "Ailevi Akdeniz Ateşi" tanımını kullanmışlardır. Aynı araştırmacılar ilerleyen yıllarda hastalığın otozomal resesif karakterde olduğunu göstermişlerdir [15]. 1946 yılında Türkiye'de Abrevaya Marmaralı garip bir karın ağrısı sendromu adıyla hastalığı tanımlamıştır [16]. Tunca'nın yayınında ilk kez 1972 yılında AAA tedavisinde kolşisinin rolü Goldfinger tarafından gösterilse de

Goldfinger'inkine benzer sonuçlar saptayan Emir Özkan isimli Türk hekiminin verileri ancak İstanbul Üniversitesinin Tıp Dergisinde yayımlanabildiği ve kimsenin ilgisini çekmediğinden bahsedilmiştir [17]. 1997'de 1.Uluslararası AAA Konferansında MEFV geninin bildirilmesi AAA'nın tanımlanması ve tedavi edilmesinde çok fayda sağlamıştır [18], [19]. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünde AAA geninin gen lokusunun 16p13.3 noktasında olduğu bulunmuş ve 1997 yılında kodladığı protein "pyrin/marenostin" olarak adlandırılmıştır [20],[21].

Toplumlar üzerinde yapılan mutasyon analizleri toplumların göçü ve mutasyonların yayılımı hakkında önemli değerlendirmeler yapmaya olanak sağlamaktadır. Ben-Chetrit ve Touitou belirli etnik gruplarda en sık görülen mutasyonları analiz ettiğinde Orta Doğu kökenli AAA hastalarında, hastalıktan sorumlu en sık mutasyonların M694V, M694I, V26A, E148Q ve M680I olduğunu bulmuşlardır. Bunlardan üçünün ilk olarak 2500 yıl kadar önce Mezopotamya'da (E148Q, V726A ve M694V) görülecek kadar eski olduğu tespit edilmiştir. Akdenizi geçen denizciler 8. Yüzyıl boyunca Kuzey Afrika veya İspanya'ya göç etmiştir ve bu nedenle M694V mutasyonun, Orta Doğu'dan Kuzey Afrika ve İspanya'ya ya erken dönemde deniz (Akdeniz) yoluyla ya da geç dönemde (8. yüzyılda) batıya olan Müslüman fethi sırasında yayıldığı düşünülmektedir. Avrupa'ya olan V726A mutasyon taşınımı da deniz yoluyla ya da kara yoluyla olmuştur.

İspanyol adası olan Mallorca'nın Palma bölgesinde "Chueta" (11.yüzyıl boyunca İspanyadan kovulan Yahudilerin dönüştürülmesiyle oluşan toplum) diye adlandırılan toplulukta çok sayıda AAA hastası tanımlanmıştır [22]. Bu ailelerin mutasyonları incelendiğinde, 16. yüzyılda İspanya'dan Kuzey Afrikaya gönderilen Yahudilerin torunları olan AAA hastalarına büyük oranda benzediği saptanmıştır. Bu veriler ışığında bu popülasyonların atalarının eskiden İspanya'da yaşadığı, buraya da 8.yüzyılda Müslümanlar yoluyla Orta Doğu'dan geldiği anlaşılmaktadır [23]. Tüm bu olaylar popülasyon içinden, bu popülasyonun normal gen çeşitliliğini temsil edemeyecek kadar az sayıda bireyin, yeni bir yerleşim yerinde yeni popülasyon oluşturmasıyla ortaya çıkan gen havuzu farklılaşması olarak tanımlanan "founder" (kurucu) etkisi denilen etkiyle örtüşmektedir.

Ben-Chetrit ve Touitou AAA hastalığının da Behçet hastalığına benzer şekilde ipek yolu vasıtasıyla Türkler'den Japonlara yayıldığını öne sürmüşlerdir[22].

Popölasyonlar arasında taşıyıcılık değişmektedir. Türklerde taşıyıcılık frekansı 1/5, Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/6-8, Irak Yahudilerinde ise 1/13,3 ve İsrail’de 1/11 ve Ermenilerde taşıyıcılık frekansı 1/6-7, Araplarda 1/4,3 olarak saptanmıştır [10, 24]. Hastalık Türklerde 1/1075 ve Orta Anadolu’daysa 1/395 sıklıkla bildirilmiştir [25].

2.1.3. Patogenez

AAA mikrobiyal enfeksiyon olmaksızın süregelen sistemik inflamasyon, ateş, ve tekrarlayan ataklarla karakterize otoimmün bir hastalıktır [1].

AAA geni 1997’de International FMF Consortium ve French FMF Consortium tarafından klonlanmıştır. MEFV (Mediterean Fever) adı verilen bu gen 3505 nükleotidi olan ve 10 adet ekzondan oluşan bir gendir. MEFV gen ürünü 781 adet amino asitin katıldığı ve özellikle lizin ve arjinin gibi bazik aminoasitlerin çokça bulunduğu pozitif yüklü bir proteindir. Amerikalıların Pyrin (Latince pyrexia; ateş düzenleyen protein anlamına gelmektedir), Fransızların da Marenostin (Latince Mareo nostrum; Akdeniz’in eski adıdır) adını verdikleri bir protein kodlamaktadır [26, 27,28].

MEFV Geni:

MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda 10 ekzon içeren bir gendir. Sık görölen M680I, M694V, M694I ve V726A gibi mutasyonların çoğu 10. ekzonda tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğu tek nükleotid değişiklikleri ile karakterize missense mutasyon olarak bilinen nokta mutasyonlarıdır. E148Q, M680I, M694V, V726A M694I mutasyonları Ortadoğu bölgesindeki AAA vakalarının %80’inde bulunmaktadır [22]. Farklı etnik gruplarda MEFV genindeki mutasyonların insidansı farklıdır [29]. Türk popölasyonunda en yaygın görölen mutasyon M694V’dir. Daha sonra en sık olarak, M680I ve V726A görölür[30]. Daha az sıklıkla bunları E148Q, M694I, R761H, K695R, E148V ve P369S takip eder [30]. Yapılan bir çalışmada ölkemizde AAA hastalarında M694V için alel sıklığı %51,1 ve M680I için %9,22 olarak bulunmuştur [10]. Sağlıklı bireylerde MEFV geni taşıyıcılarının araştırıldığı bir çalışmada Türkiye’de taşıyıcı oranı %20 olarak saptanmıştır [10]. Bu yüksek taşıyıcılık oranı Güney Afrika Yahudileri ve Ashkenazilerle benzerlik göstermektedir. Türkiye’de taşıyıcılarda en sık E148Q mutasyonu saptanmış olup bunu M680I, M694V ve V726A mutasyonları takip etmektedir [10].

Exon 2’de yer alan E148Q sık görülen MEFV gen mutasyonlarından biridir. E148Q sağlıklı popülasyonda da görülmektedir. Ensembl veri tabanına göre, E148Q, Asya toplumunda sağlıklı bireylerde görülme insidansı %30’dur. Tartışmalı olmakla birlikte E148Q’nun benign bir polimorfizm olduğuna inanılır ve patogenezdaki rolü hala belirsizdir. Sağlıklı bireylerde sık görülür, hafif hastalıkla ilişkilidir ve sadece bu varyasyonla AAA tanısı desteklenemez. Fakat bir başka çalışmada E148Q, V726A ile aynı alelde görüldüğü zaman homozigot veya bileşik heterozigot olarak E148Q-V726A kompleks aleli, V726 homozigot hastalarla karşılaştırıldığından daha ciddi hastalıkla ilişkili bulunmuştur [31, 32].

Genetik testin pozitif prediktif değeri %70-80’dir. Yine de genotip-fenotip ilişkisini anlamayı sağlayan çalışmalara karşın AAA tanısı klinik olarak konulmaktadır.

Tablo 1: AAA hastalarında MEFV geninde etnik gruplara göre en sık gözlenen mutasyonlar [29].

AAA hastalarında MEFV geninde farklı etnik gruplara göre en sık gözlenen mutasyonlar	
Türk	M694V, M680I, V726A, E148Q
Ermeni	M694V, M680I, V726A, E148Q
Yahudi/Güney Afrika	M694V, E148Q
Irak	V726A, M694V, E148Q, M680I
Askenazi Yahudisi	E148Q, V726A
Arap	V726A, M680I, M694V, M694I, E148Q

Fenotip-Genotip İlişkisi:

Genetik bir hastalık olan AAA’nın semptomlarıyla genotip arasında ilişkiyi araştıran birçok çalışmada M694V homozigot mutasyon saptanan kişilerde hastalığın daha ciddi seyrettiği tespit edilmiştir [30, 33, 34]. Özellikle hastalığın en ciddi komplikasyonu olan amiloidozis insidansı M694V homozigot mutasyon saptanan kişilerde daha yüksek saptanmıştır [34]. Mattit ve ekibi homozigot M694V mutasyonu olanlarda, hastalığın ilk semptomlarının daha genç yaşlarda başladığını, göğüs ağrısı ve artritinin iki kat daha fazla olduğunu, amiloidozun ise daha erken

başlayıp daha fazla sıklıkta görüldüğünü bildirmiştir [35]. V726A mutasyonu Dürziler, Ermeniler, Non-Askenazi Yahudiler, ve Irak Yahudilerinde daha sıktır ve bu gruplarda amiloidoz daha az bildirilmiştir. Bunlardan yola çıkarak, M694V mutasyonunun amiloidoz oluşma olasılığını artırırken, V726A mutasyonunun ise azalttığını düşünülse de, V726A'nın mutasyonuna sahip bazı hastalarda da amiloidoz saptanmıştır. [36]. Yalçın kaya ve arkadaşları tarafından yapılan bir fenotip-genotip araştırmasında Türklerde herhangi bir mutasyonun, hastalığın prognozu ve amiloidoza gidişini belirlemediği saptanmıştır [33]. Ermenilerde amiloidoz %25 sıklıkla görülüyorken, Amerika'da hayatını sürdüren Ermenilerde amiloidozun çok daha az görülmesi çevresel faktörlerin de amiloidoz gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür [37]. Türk AAA Çalışma Grubu verilerinde M694V mutasyonu ve amiloidoz arasında ilişki saptanmamıştır [38].

Sonuç olarak, hastalığın prognozunu sadece MEFV geninin belirleyemediği, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde veya amiloidoz gelişiminde çevresel faktörlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir.

Pyrin Proteini:

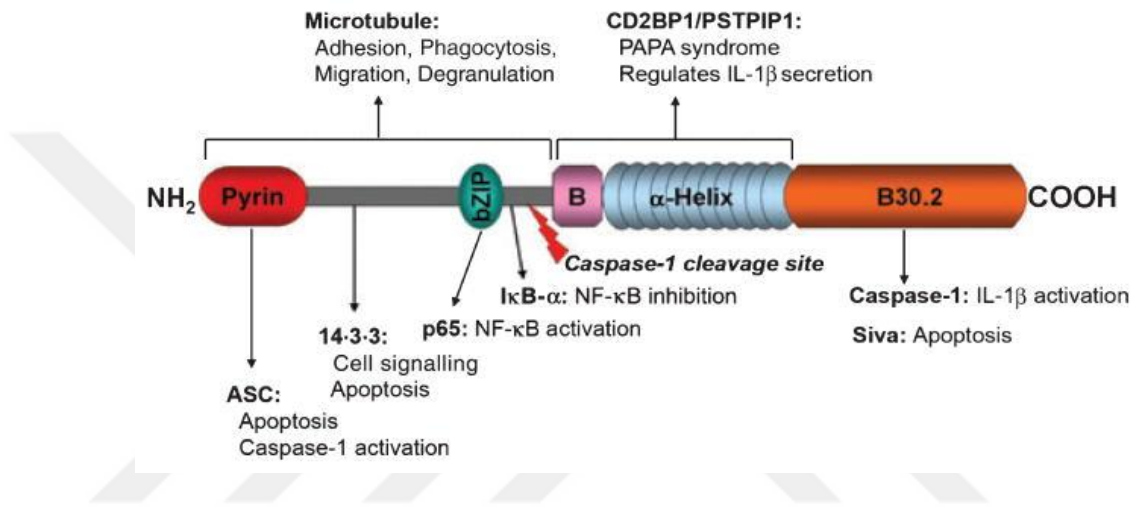
Pyrin, apoptoz ve inflamasyonun düzenlenmesinde görevli proteinler sınıfına aittir. Pyrin, Tripartite motif (TRIM) protein ailesindendir. TRIM proteinleri karakteristik olarak RING alt birimi, B-kutusu (B-box) diye isimlendirilen çinko bağlayıcı alt birim ve yumaksı sarmal (coiled-coil) olmak üzere üç ayrı bölüme sahiptirler. Pyrin (TRIM 20) TRIM ailesinin RING alt birimi içermeyip B-Box, yumaksı sarmal ve B30.2 alt birimlerini içeren atipik bir üyesidir [39].

Pyrin çoğunlukla nötrofillerde exprese edilir. Pyrin proteinin, nükleer lokalizasyon sinyal dizisine sahip olması proteinin çekirdekte lokalize olduğunu ve bir transkripsiyon faktörü olarak işlev gördüğünü düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmalar, pyrinin monositlerin sitoplazmasında, nötrofil ve sinovyal fibroblastların çekirdeklerinde yerleştiğini göstermiştir [40]. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda pyrinin inflamazom oluşturma, hücre içi tehlike sinyallerinin algılanması, inflamasyon mediyatörlerinin aktivasyonu, inflamasyonun otofajiyle çözülmesi olayları gibi esas olarak doğal immun yanıtın sorumlu olduğu tespit edilmiştir [41]. AAA hastalarında baskılanmamış pyrin aktivitesi IL1'in kontrolsüz üretimiyle

sonuçlanır. Artmış IL1 ise ateşle seyreden periton, plevra ve eklemlerde inflamasyon ataklarına neden olur [42, 43].

Pyrin proteini, beş ayrı domain içermektedir [44] (Şekil 1)

1. Amino ucu PYRIN domaini (PAD, PyD veya DAPIN diye de adlandırılır)
2. bZIP (transcription factor basic domain)
3. α -helical (Coiled coil) domain
4. B-box zinc finger domain (BB-ZF)
5. Karboksi (C) ucu B30.2 domain (PRYSPRY)



Şekil 1: Pyrin proteininin yapısı[44]

Pyrin, N-terminali (PYRIN domaini) aracılığıyla Apoptosis associated speck like protein with a CARD (ASC) proteinine bağlanır. ASC; amino ucunda PYRIN domaini, karboksi ucunda (C) CARD içeren adaptör bir proteindir [45]. ASC'nin, PyD bölgesi yoluyla, diğer PyD içeren proteinlerle (cryopyrin/PYPAF1/NALP3 PYPAF7 gibi) etkileşimi gösterilmiştir. CARD domaini ASC'nin, aktivitesinde önemli olduğu bilinen domainidir [46].

ASC; aktifken üç önemli hücrel işlemde rol oynamaktadır.

1. Apoptoz,
2. IL-1 β 'nin işlenmesi ve salgılanmasıyla ilişkili prokaspaz-1'in oluşturulup aktive edilmesi,
3. İnflamatuvar yanıtın başlatılması ve devamında görev alan bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin aktive edilmesidir [47].

İnflamazom:

Pyrin proteinin inflamasyondaki görevini anlamak için inflamazom kompleksini ve bileşenlerini anlamak gerekmektedir.

İnflamazom farklı proteinlerden oluşan bir komplekstir. Pyrin inflamazom kompleksinin regülasyonunu sağlar.

Steril yani enfeksiyöz olmayan hücre ölümüne karşı gelişen inflamatuvar yanıtlar enfeksiyonlardaki inflamatuvar yanıtlara benzediğinden, mikroorganizmal yanıtta immün yanıtlara aracılık eden aynı reseptörler, steril inflamasyonun oluşumunda da görev alabilir [48]. Sistemin harekete geçişinin ilk aşamasında her şeyden önce uyarıcının bağışıklık hücrelerince algılanması gerekmektedir. Bu amaçla vücuda giren yabancı üzerindeki özel bölgeler (pathogen-associated molecular patterns; PAMP), örneğin dendritik hücreler gibi doğal direnç hücrelerinin bu bölgeleri algılayabilen reseptörlerince (pattern-recognition receptors; PRR) tanınırlar. Yabancıyı algılayan PRR'lerin bazı ortak özellikleri bulunmaktadır. Bu reseptörler yabancı üzerinde yaşamsal önemi olan bölgeleri tanırlar; bu nedenle PRR'lerce tanınan PAMP'lar mutasyona açık olamayan, değişkenlik özelliği bulunmayan yapılardır [49].

Bu reseptörler; TLR, NLR, RLR, CLR, ALR olarak adlandırılırlar.

PRR'ler yalnızca enfeksiyöz ajanları değil “damage ilişkili moleküler paternler (DAMPs)” diye de bilinen, hücre hasar oluştuğunda salgılanan nonenfeksiyöz endojen maddeleri de tanırlar. DAMP'lar fizyolojik şartlarda hücre içinde veya ekstraselüler yerleşmiş ve böylece bağışıklık sisteminden gizlenen, ancak hücre hasarın oluşması durumunda ölen hücrelerden salınan veya ekstraselüler matriksten serbestleşerek steril inflamasyonu başlatan endojen faktörlerdir [50].

İnflamatuvar hücreler tarafından IL-1 β üretimi, inflamazom adı verilen ve temel görevi kaspaz-1'in aktivasyonu olan bir protein yapı tarafından düzenlenir. İnflamazom kompleksi, sıklıkla yukarıda bahsedilen NLR ailesinin üyelerinden bir PRR, bir adaptör protein olan ASC [apoptosis related speck like protein containing a CARD (caspase activation and recruitment domain)] ve kaspaz-1'in aktif formundan meydana gelir [51]. Ligand ile bağlanan NLR oligomerize olur ve protein-bölge etkileşimleriyle ASC adaptör proteinine bağlanır. ASC ise CARD bölgesiyle prokaspaz-1'i biyolojik olarak aktif kaspaz-1'e dönüştürür. Aktif kaspaz-1 ise IL-1 β ,

IL-18 ve IL-33 sitokinlerinin öncül formlarını proteolitik olarak keser ve matür formlarına dönüştürür. IL-1b ve IL-33 steril inflamasyonla ilişkilendirilmişse de IL-18'in steril inflamasyondaki rolü tam olarak açıklanamamıştır [52].

İnflamazomlar PRR yapısına göre isimlendirilirler. NLR'nin başlıca dört farklı çeşidi olsa da, 20'yi aşan sayıda çeşidi gösterilmiştir [53]:

1-NLRP1

2- NLRP3

3-NLRC4

4-AIM2

Bunlardan sadece AIM2 ve NLRP3 inflamazomunun non-mikrobiyal molekülleri tanıyabildikleri saptanmıştır [54].

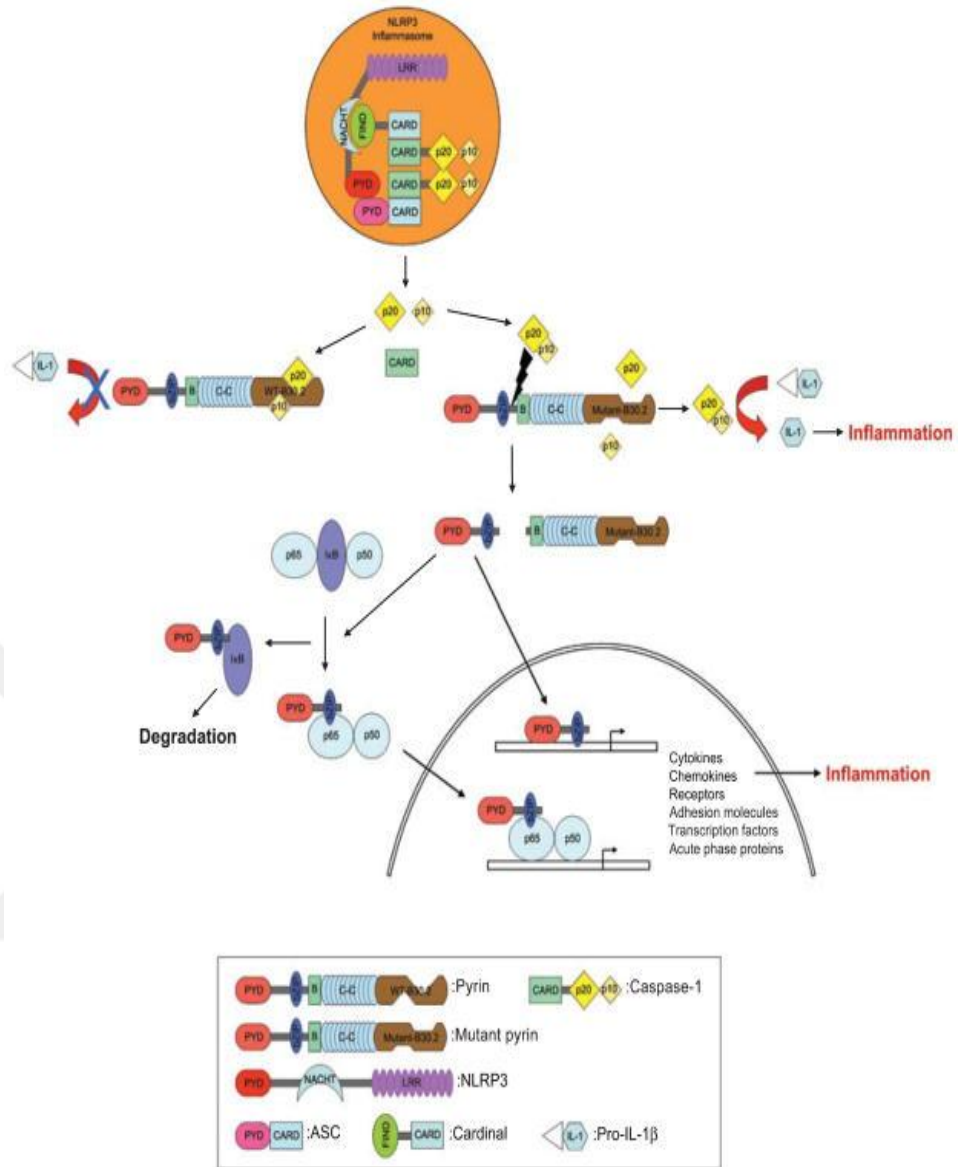
İnflamazomun oluşmasıyla inaktif pro IL-1 β , proinflamatuvar bir sitokin olan aktif IL-1 β 'ya dönüşür [55]. İnflamazom aracılığıyla inaktif pro-kaspaz 1, aktif kaspaz'a dönüşür. Kaspaz apoptoz için başlatıcı veya efektör olarak görev yapar [56]. İnflamazom kompleksinin oluşmasına ürik asit, mikrobiyal ürünler, kolesterol, proinflamatuvar kemokin ve sitokinler neden olabilir [55].

Pyrin Proteininin İnflamasyondaki Yeri ve Bozulmuş Fonksiyonu:

AAA ile ilişkili olan inflamazom NLRP3-inflamazomudur. NLRP3-inflamazomunda ASC, N terminal PYRİN-PYRİN etkileşimi ile pyrin domaini içeren NALP3'e, C terminal CARD-CARD etkileşimi ile de prokaspaza bağlanır. Kompleks içinde ikinci prokaspaz-1 molekülüne ara bağlantıyı sağlayan kardinal uç eklenir ve proteolitik aktivasyon sonucu aktif katalitik domainler olan p20 ve p10 salınır. Aktif kaspaz 1, pro IL-1'i parçalayarak IL-1 oluşumuna neden olur. ASC; PYRIN domaini aracılığıyla pyrin ile etkileşimi düşünüldüğünde, inflamazomda ya düzenleyici olarak ya da kendisi bizzat inflamazomun bileşeni olarak görev almaktadır. Sağlıklı wild tip (WT) pyrin'in B30.2 bölgesi, aktif kaspaz-1 alt birimleri olan p20 ve p10 ile etkileşime girerek, aktif p20/10 heterodimer oluşumunu önlemektedir. AAA ilişkili mutant pyrin'in B30.2 bölgesinin p20 ve p10 ile etkileşimi, WT pyrin 30.2 bölgesine göre daha azdır ve böylece p20 ve p10 heterodimeri oluşarak pyrin'i bZIP domain ile B-box zinc finger domain ortasındaki Asp330 bölgesinden ikiye parçalar [44]. Şekil 2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

En yaygın mutasyonlardan olan M680I, M694V, M694I, V726A mutasyonları, MEFV geninin, pyrin'in C-terminal B30.2'domainini kodlayan onuncu ekzonundadır. AAA ilişkili mutasyonların birçoğunun pyrin'in C terminal B30.2 domain bölgesinde oluşması ve Kaspaz-1 inhibisyonunun da aynı bölgede olması AAA patogenezi açıklamaktadır. Mutant pyrin ile kaspaz-1 arasındaki etkileşim azaldığında pyrin kaspaz-1 üzerindeki inhibisyonu ortadan kalkacak ve kontrolsüz IL-1 β sekresyonu gerçekleşecektir. Yapılan bir çalışmada AAA hastalarında IL-1 β seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur [57].





Şekil 2: İnflamazomun yapısal organizasyonu

AAA patogenezinde pyrinin rolünü göstermek amacıyla NLRP3 inflamazomunun yapısal organizasyonu gösterilmiştir. İnflamazomda aktif kaspazın alt üniteleri olan p20 ve p10 oluşur. Wild type pyrindeki B30.2 domaini p20 ve p10 alt üniteleriyle etkileşime girerek aktif kaspaz için olması gereken p20/p10 heterodimer oluşumunu önler. AAA ile ilişkili mutant pyrinin B30.2 domaini wild tip pyrine göre daha az p20 ve p10 ile etkileşime girdiğinden aktif kaspazı oluşturan p20/p10 heterodimeri oluşumu daha fazla olur. Bu nedenle kaspaz1 aktivasyonuna sekonder IL-1β aktivasyonu inflamasyonu artırır. Ayrıca aktif p20/p10 heterodimerleri pyrinin bZIP basic domain ile B-box zinc finger domain arasında lokalize olan Asp330 kısmından parçalar. Oluşan N terminal pyrin parçası, NF-κB aktivitesini 2 yolla artırır; ya p65 NF-κB'nin nükleusa girişini arttırarak, ya da IκB-α'nın yıkılımını arttırarak. Artan NF-κB aktivitesi de inflamatuvar genleri indükleyerek sitokin salınımını artırır [44].

Çevresel faktörler:

AAA ataklarını birçok fiziksel psikolojik sosyal nedenler etkileyebilir. Bunlar soğuğa maruz kalma, lipit ağırlıklı diyet, ağır egzersiz, cerrahi stres, enfeksiyonlar, emosyonel stres, sisplatin ve menstruel döngüdür [58]. Kadınların %15'inden fazlası perimenstruel atak yaşarlar. Östrojen IL-6 üretimini inhibe ederek kolşisinin tubuluslar ve adezyon molekülleri üzerindeki etkisini taklit eder. Menstruasyon döneminde östrojenin koruyucu etkisi ortadan kaybolur ve ataklar gözlenebilir [59]. Bir çalışmada, H. pilori pozitif olan hastalarda AAA atak sıklığı daha fazla ve atakların daha ciddi olduğu gösterilmiştir [60]. Birkaç çalışmada AAA'nın allerjik rinit ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür [61].

2.1.4 Ailesel Akdeniz Ateşi Klinik Bulguları

AAA, tekrarlayan ateş ataklarıyla, plevra, periton, perikard gibi seröz zarların inflamasyonu nedeniyle göğüs ağrısı, karın ağrısı ayrıca artrit, erizipel benzeri eritem gibi belirtileri olan non-infeksiyöz inflamasyon durumudur. Ataklar genelde 12. saatte en şiddetlidir ve 12-72 saatte sınırlanır [62].

Atakların ciddiyeti ve sıklığı yaş ilerledikçe azalır. Vakaların %35-50'sinde aile hikayesi bulunur [63]. Ailevi Akdeniz Ateşi çalışma grubu tarafından ülkemizde AAA hastalarının ataklarının klinik özellikleri incelenmiş ve hastaların klinik şikayetleri peritonit (%93,7), ateş (%92,5), plörit (%31,2), miyalji (%39,6), artrit (%47,4), erizipel benzeri eritem (%20,9) olarak belirtilmiştir [30]. Hastalığın en ciddi komplikasyonu amiloidozistir.

Klinik olarak AAA 3 fenotipe ayrılır;

Tip 1; Genellikle çocuklukta ya da adolesan yaşlarda başlayan sinovit, peritonit, veya plörit gibi serozal tutulum bulguları ile beraber kısa süreli ateşli atakların olduğu tip.

Tip 2; Asemptomatik bireylerde veya AAA için sadece aile öyküsü olan bireylerde hastalığın ilk klinik belirtisi olarak proteinüri veya renal yetmezlik belirtileri ile başvurarak amiloidoz görülebilir.

Tip 3; "Sessiz taşıyıcı," AA amiloidoz olmadan ve AAA'nın normalde görülen belirti ve semptomları olmadan MEFV mutasyonlarının ikisini (homozigot veya bileşik heterozigot) taşıyan hasta grubudur [64].

Ateş:

Çocukluk dönemi boyunca ateş tek semptom olabilir. Hastalığın en karakteristik bulgularından biridir. Hafif bir ateşten 38-40 derecelere kadar çıkabilir. Ateş ataklara çoğunlukla eşlik eder, ancak tedavi altındaki hastalarda atak sırasında ateş olmayabilir.

Karın Ağrısı:

AAA ataklarında%95 sıklıkla en yaygın bulgu karın ağrısıdır ve genelde ilk bulgudur. Herhangi bir belirti vermeden aniden başlayıp bazen bir kadrana lokalizeyken, bazen tüm karına yayılabilir. Karın ağrısı belirsiz bir distansiyondan, ciddi peritonite kadar değişebilir. Atak sonrasında %30 olguda ishal vardır [65,66].

AAA'nın karın ağrısı bulgularının özellikle distansiyon, defans bulgularının akut batında da gözlenmesinden dolayı, sıklıkla hastalara apandektomi nedeniyle cerrahi uygulanmasına neden olur. Türk AAA çalışma grubu %19 hastada apandektomi öyküsü tespit etmişlerdir [30]. Atak sırasında ameliyata alınan hastalarda periton hiperemik görülmüş ve nötrofil ağırlıklı eksuda saptanmıştır. Bu eksudalar zamanla fibröz yapışıklıklara yol açarak mekanik ileus tablosu yaratılabilmektedir [30].

Göğüs Ağrısı:

AAA'lı hastalarda göğüs ağrısının nedeni plörit ve perikardittir. Yahudi, Arap ve Türk hastalarının %25-50'sinde, Ermeni kökenlilerde ise daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Hastaların %5'inde ilk geliş şikayeti göğüs ağrısı olabilir [63]. Akciğer grafi bulgularında, kostofrenik açıda az düzeyde sıvı ve ateletazi tespit edilmektedir. Plevral sıvının niteliği eksuda ile uyumludur ve atak sonrasında hızla geriler, yaklaşık iki gün içinde sekelsiz kaybolur. Göğüs ağrısı bazen abdomene yayılabilir [67]. Bazen eş zamanlı perikardit de semptomlara eşlik edebilir.

Artrit ve Artralji:

Abdominal ağrıdan sonra atağın ikinci en sık şeklidir. Başta çocuklar olmak üzere bazı vakalarda hastalığın tek bulgusu artrit ve artralji olabilir özellikle çocuklarda eklem yakınmaları hastalık boyunca hastalığın tek bulgusu olabilir [67]. AAA eklem tutulumunun belirgin özelliklerinden biri ilk bir günde artrite yüksek ateşin eşlik etmesidir. Genelde büyük alt ekstremit eklemlerini tutar. Omuz,

temporamandibular, sternoklavikular eklemlerde etkilenebilir. Şikayetler sıklıkla 1-2 gün içerisinde maksimuma ulaşp hızla geriler [63].

Cilt Tutulumu:

Özellikle ayak sırtı üzerinde erizipel benzeri bir kızarıklık olur ve AAA için oldukça tipiktir [30]. Bu belirtilere, 24-48 saat süren ateş eklenebilir. Erizipel tarzı lezyonların özellikle ayak bileğinde artritle birlikteliği gösterilmiştir [65]. Sıcak, hassas, deriden kabarık ve sınırları belirgin bir lezyondur [28]. Bunun dışında ödem, özellikle ağızda çıkan aftlar, purpural döküntüler, psöriazis, eritema nodozum da AAA'da görülebilen yaygın lezyonlardır [68].

Vaskülit:

AAA ile vaskülit grubu hastalıkların birlikteliği oldukça sıktır. AAA hastalığı ve vaskülitlerin laboratuvar ve klinik benzerlikleri nedeniyle vaskülitler. AAA'nın hem ayırıcı tanısında yer alır hem de birliktelikleri sıktır. AAA'da en sık görülen vaskülit henoch schönlein purpurası (HSP), ikinci sıklıktaysa poliarteritis nodosa (PAN)'dır. Erken yaşta görülen PAN vaskulitinde AAA mutlaka sorgulanmalıdır [69].

Kas Tutulumu:

Hastada kas ağrıları klasik AAA miyaljisi şeklinde veya uzamış febril miyalji şeklinde görülebilir. Klasik AAA miyaljisi non-steroid anti inflamatuvar ajanlara yanıt vermez. Kas hasarını gösteren enzimlerde ve kas biyopsi örneklerinde patolojik bulgu saptanmaz [2]. AAA'da daha nadir görülen uzamış febril miyalji kolşisin tedavisine rağmen görülebilir ve kortikosteroide yanıt verir [2]. Kolşisin yan etkisine bağlı miyopati ve nöropati ekarte edilmelidir.

Amiloidoz:

AAA'nın korkulan en önemli komplikasyonu amiloidozistir ve böbrek yetmezliğine neden olur. AAA'da görülen amiloidoz şekli çoğunlukla AA tipi sekonder amiloidozdur. Avrupa ülkelerinde romatoid artrit AA tipi amiloidozun en sık nedeni olarak bilinirken, ülkemizde en sık neden AAA olarak bilinmektedir. Karakoç ve arkadaşları retrospektif olarak renal amiloidozlu hastaların tanılarını incelemiş ve bu hastalarda amiloidoz oluşumunda altta yatan en sık neden olarak %36.6 oranı ile AAA'yı saptamışlardır [70].

Amiloidoz gelişiminin atağın tipi, atağın şiddeti veya atak sıklığıyla arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. MEFV genindeki çeşitli mutasyonların görülmesi, AAA'ının değişiklik etnik gruplarda farklı şiddette görülmesine ve farklı etnik gruplarda amiloidoz sıklığının farklı olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle amiloidoz gelişimi özellikle etnik özelliklerle ilişkilendirilmiştir. Sefardik Yahudi hastalar ve Türk hastalar, amiloidoz gelişimine Ermenilere ve Askenadik Yahudilerine göre daha çok eğilimlidirler. [67]. AAA ile ilişkilendirilen amiloidozda MEFV mutasyonu dışında başka genetik faktörlerin de görev aldığı bilinmektedir.

Yapılan bir çalışmada serum amiloid A-1 (SAA) a/a genotipinin amiloidoz oluşumu açısından risk oluşturduğu gösterilmiştir [71].

Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada, AAA hastalarında amiloidoz gelişiminin kadın hastalarda erkeklere göre daha seyrek görüldüğü tespit edilmiştir. Bu durum östrojenin, amiloidoz gelişimine koruyucu etki edebileceğini düşündürmüştür. Aynı çalışmada AAA hastalarının amiloidoz gelişiminde en önemli risk faktörünün aile öyküsü olduğunu saptamışlardır [72]. AAA hastalığında amiloidoz görülme sıklığı ile inflamatuvar olayın şiddeti arasında ilişki saptanamamıştır. Hastalık sessiz seyretse bile, amiloidoz görülmesi mümkündür [73].

AAA hastalarında subklinik inflamasyon sürekli devam etmektedir. Kronik inflamasyona bağlı vücutta üretilen SAA'nın özellikle böbreklerde, bağırsaklarda, dalakta, surrenal bezde, karaciğerde, tiroitte, testiste birikimine bağlı amiloidozis görülür. Bunların içerisinde mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli tutulum yeri böbrektir. Renal amiloidozisin bulgusu proteinüridir. Tedavi ve takipte yetersizlik olursa yaklaşık yedi yıl içerisinde hastalık nefrotik sendrom ve son dönem renal yetmezliği ile sonuçlanır. Ailesel Akdeniz ateşi vakalarında tespit edilen proteinüri aksi ispat edilene kadar renal amiloidoz ile ilişkilidir. Amiloid zamanla glomerülleri doldurarak erken evrede proteinüri ve nefrotik sendroma, ilerleyen evrede renal yetmezliğine neden olur. Uygun doz ve uyumlu kolşisin kullanımıyla renal amiloidoz oluşumu engellenebilir. Kolşisin yaygın kullanılması nedeniyle, günümüzde AAA hastalarının çok azında son dönem böbrek yetersizliği görülmektedir [74]. Renal amiloidoz gelişen hastalar kolşisin tedavisi altında olmasalar bile mutlaka kolşisin başlanmalıdır. Böbrekte ve böbrek dışı organlarda

kolşisin, amiloidozisin oluşumunu engellerken, böbreklerinde amiloidoz birikmiş hastaların renal amiloidozlarının azalmasını sağlayabilmektedir [75].

Amiloidozun tanısı için böbrek, kemik iliği, cilt altı yağ doku ve rektumdan biyopsiler alınabilir [67]. Türkiye’den Sungur ve arkadaşları ilk defa kemik iliği biyopsisinin de amiloidozu göstermede alternatif bir yöntem olabileceğini belirtmişlerdir. Rutin olarak tüm AAA hastalarına amiloidoz açısından biyopsi yapılmaz. Özellikle idrarda belirgin proteinürisi olan hastalar biyopsi için seçilmektedir. Tanı, böbrek ve karaciğer biyopsisiyle %80-100 oranında, submukozayı içine alan rektal biyopsi ile %70-80, kemik iliği biyopsisiyle %60, abdominal yağ biyopsisiyle %40, gingiva biyopsisiyle %19 oranında konulabilir [76]. Tanıda gold standart kongo kırmızısıyla boyanan örneklerin polarize ışık altında elma yeşili refle görünümü vermesidir.

AAA’de ayrıca adrenal bezde (adrenal yetmezlik), dalak (splenomegali), karaciğer (hepatomegali, hiperbilirubinemi, karaciğer fonksiyon kaybı), tiroid (guatr, hipotiroidi), mide-barsak (absorbsiyon bozukluğu, ishal), kalp (restriktif kardiyomiyopati), testiste ve akciğerde amiloidoz birikebilmektedir [77].

Amiloidoz oluşumunun patogenezi tam bilinmese de pyrin ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle nötrofillerin ve monositlerin sitoplazmasında görülen marenostin/pyrinin vücudun inflamasyona yanıtında önemli görevleri bulunmaktadır. MEFV genindeki mutasyonlar pyrinin beklenen işlevini görememesine ve böylece mikrotübülerin aktive olup böylelikle nötrofillerin inflamasyon alanına adezyonuna neden olmaktadır. Karaciğerde üretilen akut faz proteinlerinden Serum Amyloid A (SAA) ve C-reaktif protein (CRP)’nin üretimi interlökin 1- β ’nin ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B)’nin aktivasyonu sonucunda artmaktadır. Fizyolojik şartlarda SAA’nın küçük peptidler halinde parçalanması gerekirken, inflamatuvar yanıtın artışıyla substratın düzeyi sistemin parçalama sınırını aştığında yıkımın yetersizliği amiloid birikimine neden olmaktadır. Normal şartlarda, SAA’nın parçalanıp, peptidlere ayrılması beklenirken, inflamasyonda substratın düzeyi, sistemin parçalama kapasitesini aşarak amiloidojenik yapıların oluşmasına neden olmaktadır [78].

AAA’li hastalarda böbrek tutulumu en sık renal amiloidoz şeklinde olsa da, AAA’da amiloid dışı glomerüler patolojilerin de görüldüğü bildirilmiştir. Bunlardan

bazıları rapidly progresif glomerülonefrit, mezengiokapiller glomerülonefrit, mezenşial proliferasyon, fokal ve diffüz proliferatif glomerülonefrit, IgM nefropatisi, IgA nefropatisidir [79],[80]. Yalçinkaya ve arkadaşları AAA ile amiloidozla ilişkili olmayan glomerüler hastalıkların birlikteliğinin nedeni olarak, AAA'nin bazı glomerüler hastalıkların gelişimini kolaylaştırabileceği şeklinde yorumlamışlardır [80]. Eliakim ve arkadaşlarının 106 AAA hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, persistan albuminüri 19 hastanın olan 13'ünde amiloidoz, amilodozu olmayan kalan 6 hastanın 4'ünde minimal diagnostik olmayan değişiklikler, segmental glomerüler skleroz veya fokal glomerülonefrit (GN) saptamıştır [81]. Said ve arkadaşları proteinüri olan 15 hastanın 6'sında, mezengial proliferatif glomerulonefrit (IgA veya IgM birikimi olan) ve 2'sinde rapidly progresif glomerulonefrit (RPGN) tespit etmiştir. AAA hastalarında veya renal tutulumu olan hastalarda amiloidoz dışında ek olarak amiloid dışı renal hastalıkların da (IgA nefropatisi, RPGN, IgM nefropatisi gibi) ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır [82].

Özellikle son 30 yıl içinde, AAA ile ilişkili amiloidoz insidansı, hastaların erken tanı alıp, kolşisin tedavisine erken başlanmasıyla giderek azalmıştır. Amiloidozisin insidansı 1970'lerde %50-60 civarındayken, 2005 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada, AAA'li hasta grubunda amiloidoz %12,9 olarak saptanmış ve bu azalmanın nedeninin hastaların erken tanı alması ve böylece kolşisin tedavisine erken başlanması olduğu tahmin edilmektedir [38].

Nadir bulgular:

AAA hastalarının genellikle erken dönemde tunica vaginalisin inflamasyonuna bağlı olarak az sayıda hastada akut skrotal inflamasyon görülebilir. Genellikle tek taraflıdır ve prepubertal erkek hastalar ilk bu şikayetle gelebilirler. Artan şiddette ağrı, skrotumda ödem ile gelen hastalarda testis torsiyonu gelişebilir. Testis sintigrafisinde, perfüzyonda azalma dışında konservatif tedavi yeterlidir [83].

Hastalarda genellikle meninks irritasyonuna bağlı ataklara eşik eden baş ağrısı görülür, beyin omurilik sıvısında protein ve hücre artışı bildirilmiştir [84].

Kadın AAA hastalarında da pelvik yapışıklılıklara sekonder olarak ve ataklar sırasındaki abortuslar nedeniyle fertilité olumsuz etkilenebilmektedir [85].

2.1.5 Laboratuvar Bulguları

AAA için spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Ataklar sırasında CRP, SAA, beta-2 mikroglobulin, ESH, fibrinojen artışı ve nötrofilden zengin lökositöz görülmektedir. Ayrıca atak sırasında haptoglobulin, seruloplazmin gibi akut faz reaktanlarının artışı izlenmektedir. Bunun yanı sıra atak döneminde IL-10, IL-6, IL-2 ve TNF α düzeyleri yükselmektedir [86]. IL1 ve TNF α atak anında yükselebilirken, IL6'nın yalnızca atak sırasında değil, atak arası dönemde de kontrol grubuna göre yüksek seyrettiği ve böylece subklinik bir inflamasyonun ataklar arası dönemde de devam ettiğini ve bu nedenle IL-6'nın devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceğini düşündürmüştür [87]. IL-1 β , AAA patogenezinde oldukça önemli bir sitokin olmasına rağmen, atak döneminde seviyesi normal veya düşük bulunmuştur. Bu durum IL-1 β 'nın kısa yarı ömrü ile açıklanmaktadır [88]. Kolşisin tedavisi altında olmasına rağmen, ataksız dönemde hastaların %30-90'inde CRP ve SAA yüksekliği görülebilir [89].

Korkmaz ve arkadaşları AAA atakları sırasında akut faz proteinlerinin aynı şekilde yanıt vermediklerini, atak sonrasında bazı akut faz protein düzeylerinin azalmasına karşın sağlıklı bireylere göre hastalarda yüksek olduğunu böylece atak aralarında subklinik inflamasyon devam ettiğini bildirmişlerdir. Çalışmalarında atak döneminde hastaların %100'ünde CRP'nin (ortalama;139 $\pm$ 110mg/L), %88'inde ESR'nin (ortalama;52 $\pm$ 27 mm/1saat), %63'ünde fibrinojenin, %50'sinde beyaz kürenin (ortalama;10,6 $\pm$ 3,9 $\times$ 10³/mm³) artmış olduğunu saptamışlardır. Atak sonrası dönemde hastaların %34'ünde CRP 6mg/L üzerinde (22,1 $\pm$ 38mg/L), %52'sinde ESR 20mm/1saat üzerinde (20 $\pm$ 12mm/1saat) tespit edilmiş ve sağlıklı kontrollere göre (CRP;5 $\pm$ 0,03 mg/dl, ESR;5 $\pm$ 0,03mm/1saat) yüksek bulunmuştur. Fibrinojen düzeyinde negatif akut faz proteini olan albumin seviyelerinde ve beyaz küre miktarında sağlıklı kontrollerle hastaların ataksız dönemi arasında bir farklılık olmadığı rapor edilmiştir. Ferritin seviyelerinde ise belirgin olmayan bir artış olmasına karşın atak döneminde, atak sonrası dönem ve sağlıklı kontrol gruplarına göre belirgin farklılık bulunamamıştır [90].

İdrar tetkiki genelde amiloidoz gelişmedikçe normal sonuçlar saptanır. Atak anında geçici albumin ve eritrosit atılımı da görülebilmektedir [36].

Sinovial sıvı bulanıktır. Kültürde üreme olmaz. Polimorfonükleer lökosit ağırlıklı inflamasyon vardır [36]. Atak anında periton, plevral sıvı protein ve fibrin içerir ve lökositten zengin eksudatif bir sıvıdır.

2.1.6 Ailevi Akdeniz Ateşinde Tanı

Moleküler alandaki büyük gelişmelere rağmen AAA tanısı hala klinik ile konulmaktadır. AAA tanısı için kullanılabilecek spesifik bir laboratuvar tanı yöntemi yoktur. AAA ile uyumlu klinik bulgular, uygun etnik grup, aile öyküsünün bulunması kolşisine verilen yanıt, periyodik ateş yapan diğer nedenlerin dışlanması ile tanı desteklenir. Ayrıca kolşisin tedavisine yanıt vermesine rağmen klinik AAA tanılı olan fakat MEFV mutasyonları gösterilemeyenler de vardır. Bu durumu atipik alt grupların veya tespit edilemeyen mutasyonların varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. AAA için ilk tanı kriterleri 1967’de Sohar ve arkadaşları tarafından tanımlandıktan sonra Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen kriterler geliştirilmiştir[91].

Livneh ve arkadaşlarının önerdiği kriterler [91].

Majör Kriterler:

Tipik ataklar (Üç ya da daha fazla tekrarlayan aynı karakterde ataklar olması, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması)

1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet abdominal ataklar

Minör Kriterler:

1. İnkomplet göğüs atakları
2. İnkomplet artrit atakları
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi yanıt

İnkomplet ataklar:

Vücut sıcaklığının <38 °C olması

Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta)

Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması

Lokalize karın ağrısı atakları

Spesifik eklem dışı eklem tutulumu

Destekleyici Kriterler:

1. Ailede AAA öyküsü
2. Etnik köken
3. 20 yaş öncesi atak başlangıcı
4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası semptom olmaması
7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı
8. Tekrarlayan proteinüri veya hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü
10. Akraba evliliği

Kesin tanı :

1 major kriter ya da;

2 minör kriter ya da;

1 minör 5 destekleyici kriter ya da;

1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin olması gerekir.

2.1.7 Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi

AAA tedavisinin iki amacından birincisi akut atakların önlenmesi, ikincisi ise hastalığın en ciddi komplikasyonu olan sekonder amiloidozun gelişmesinin veya ilerlemesinin engellenmesidir.

AAA da kolşisinin etkili oluşundan ilk olarak 1970'li yıllarda Goldfinger değinmiştir [92]. Kolşisin, bitkiden elde edilen trisiklikalkoid derivesidir. Colchicum autumnale ve Gloriosa superba bitkilerinden elde edilir. Kolşisin, metafazda mikrotubul sistemini mitozun metafaz evresinde bloke eder böylelikle nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin kemotaksisini azaltır. Ayrıca lökositlerde, cAMP düzeyini artırarak lizozomal degranulasyonu inhibe eder [93]. Kolşisin, AA tipte amiloidoz oluşmasını da engeller. Ayrıca membrandaki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltıp nötrofillerin hedeflerine böylelikle AAA'da yangısal olarak aktif olan periton plevra gibi serozal dokulara bağlanmasını engeller [94]. 1970'li yıllardan bu yana

atakların sıklığını ve şiddetini azaltmak için ve atakların önlenmesinde kullanılmaktadır [93].

Hastanın yaş, cinsiyet, kilo ve hastalık şiddetine bakılmaksızın profilaksi için önerilen kolşisin dozu 1-1,5 mg/gündür. Düzenli olarak ömür boyu alınması önerilir. Kolşisin dozlarının 3mg/gün değerini geçmesiyle, istenmeyen yan etkilerin sıklığında artış beklenir. Kolşisin tedavisi nedeniyle beklenen yan etkiler, gastrointestinal yakınmalar (ishal, bulantı, karın ağrısı gibi), myopati, periferik nöropati, vitamin B12 malabsorbsiyonu, kellik, azo-oligospermi ve kemik iliği baskılanması görülebilmektedir [95]. Kolşisin hastaların yaklaşık %75'inde tam iyileşme sağlarken, %95'inde ise belirgin iyileşme sağlar [93]. AAA hastalarının %30'unda kolşisine parsiyel yanıt, %5'inde ise kolşisine yanıtızsızlık görülür [30]. Kolşisin, düzenli kullanan hastalarda hem AA tipi amiloidoz gelişmesini önler, hem de AA tipi amiloidoz gelişmiş olan hastalarda renal iyileşmeye katkı sağlar [96]. Proteinürisi olan AAA hastalarının kolşisinin dozunun 2 mg/güne çıkarılması önerilmektedir. Oral kolşisine yanıt vermeyen hastalarda yapılması gereken kolşisin tedavisine hasta uyumunun kontrol edilmesi ve ardından tanının doğruluğunun tekrar incelenmesidir. Bu değerlendirilmeler yapıldıktan sonra alternatif ilaç tedavileri denenmelidir. Bunlar arasında, IL-1 inhibitörleri, SSRI (Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri), kortikosteroidler, IV kolşisin, anti TNF α ajanlar, Eprodisat, İnterferon α , Azotiyopürin sayılabilir [63].

2.2 SuPAR

SuPAR ilk kez 1991 yılında tanımlanmıştır [97]. SuPAR glikosil fosfatidil inositol bağlı bir membran proteini olan uPAR'ın çözünebilir formudur. Membrana bağlı form olan Ürokinaz aktivatör reseptörü (Upar) monosit, aktive T hücresi, makrofajlar gibi immün aktif hücrelerde ayrıca endotelial hücreler, keratinositler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, megakaryositler ve bazı tümör hücrelerinde bulunan üç ayrı domeni içeren bir reseptördür [83, 84]. Membrana bağlı olan uPAR'ın salınmasıyla ortaya çıkan çözünebilir form olan SuPAR plazma, idrar, kan, serum, beyin omurilik sıvısında immün sistemin aktivasyon derecesine göre farklı konsantrasyonlarda saptanır [84]. Ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR) ürokinaz plazminojen aktivatörünün (uPA) reseptörüdür. Ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA) ve doku plazminojen aktivatör (tPA) plazminojenin plazmine

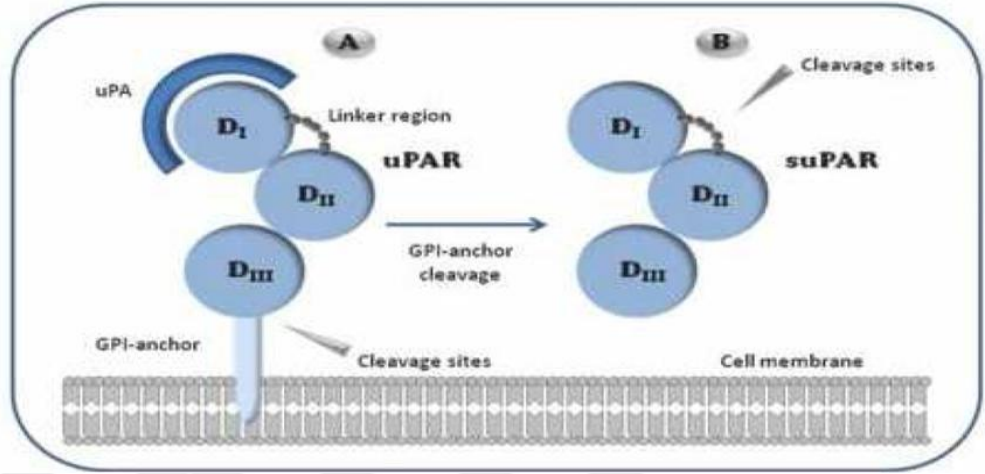
dönüşümünde ve böylelikle fibrinoliziste rol almaktadır. Koagülasyonda özellikle tPA, önemli bir role sahip iken, uPA'nın ayrıca hücre göçünü, adezyonunu ve çoğalmasını düzenlediği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtlarda görev aldığı görülmüştür [98]. UPA'nın etkisi; endotelde, aktif T hücrelerde, nötrofil ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR)'ne bağlanarak ortaya çıkar. İnflamasyon sonucu artan kemotripsin, fosfolipaz C ve uPA gibi proteazlar hücre yüzeyinde dolaşıma uPAR salınmasına ve çözünebilir form olan SuPAR ('soluble urokinase plasminogen activator receptor') oluşumuna neden olurlar [99]. İnflamatuvar hücrelerin yüzeyinden proteolizisle sıyrılıp dolaşıma katılan SuPAR ise kemotaktik özelliği ile monosit, nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonunu kolaylaştırır [100]. Böylelikle dolaşımdaki SuPAR hem inflamatuvar hücreler hem de inflamasyon sırasında oluşan proteazların seviyesi hakkında bilgi verebilir. Artmış SuPAR seviyeleri, immün ve inflamatuvar olaylarda aktivasyon belirteci olarak kabul edilir. İnflamatuvar yanıtın derecesini yansıtır ve çeşitli hastalıklarda prognostik değere sahiptir [101]. Plazma SuPAR seviyesi immün aktivasyonunu yansıtmaktadır ve HIV enfeksiyonu, aktif tüberküloz, Streptococcus pneumonia bakteriyemisi, malarya, sepsis, bakteriyel ve viral merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonunda artar. Ayrıca paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, çeşitli solid tümörler ve bazı otoimmün hastalıklarda artar. Bunlara ek olarak SuPAR seviyelerinin yüksekliği, artmış inflamasyon, hastalığın prognozu ve mortalite ile ilişkilidir [102]. SuPAR'ın 24 saatte 20 dakika aralıklarla ölçüm yapılarak sirkadien ritmi incelendiğinde sonuçlar stabil bulunmuştur [103]. SuPAR konsantrasyonları yaş ile pozitif korelasyon göstermektedir [103]. SuPAR seviyeleri kadınlarda erkeklere göre hafif yüksek bulunmuştur [104].

2.2.1. SuPAR Molekülü Yapısı

Ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR) DI, DII, DIII domainlerinden oluşmuş bir reseptördür. SuPAR glikosil fosfatidil inositol bağlı bir membran proteini olan uPAR'ın çözünebilir formudur.

Şekil 3'de görüldüğü gibi hücre membranına bağlı glikosil fosfatidil inositol molekülü ve bu moleküle tutturulmuş Domain III arasından kesilerek SuPAR molekülü serbestleştirilir. Sidenius ve arkadaşları sağlıklı gönüllü serumlarında

SuPAR molekülünün tamamının varlığını kanıtlasalar da ilerleyen zamanlarda SuPAR molekülünün parçalanmamış bütün formu dışında parçalanmış iki çözünebilir formunu (SuPARII–III ve SuPARI) daha tanımlamıştır [105].



Şekil 3: SuPAR Proteinin Yapısı [106]

A: uPAR bir glikosil fosfatidilinositol (GPI) bağı ile hücre membranına bağlıdır.

uPAR ile uPA'nın bağlanması hücre membranından ayrılmayı kolaylaştırır.

B: uPAR membrandan ayrıldıktan sonra SuPAR oluşumu.

uPA:ürokinaz plazminojen aktivatörü

uPAR: uPA reseptörü

SuPAR: soluble uPAR, DI:Domein1, DII: Domein 2, DIII: Domein 3

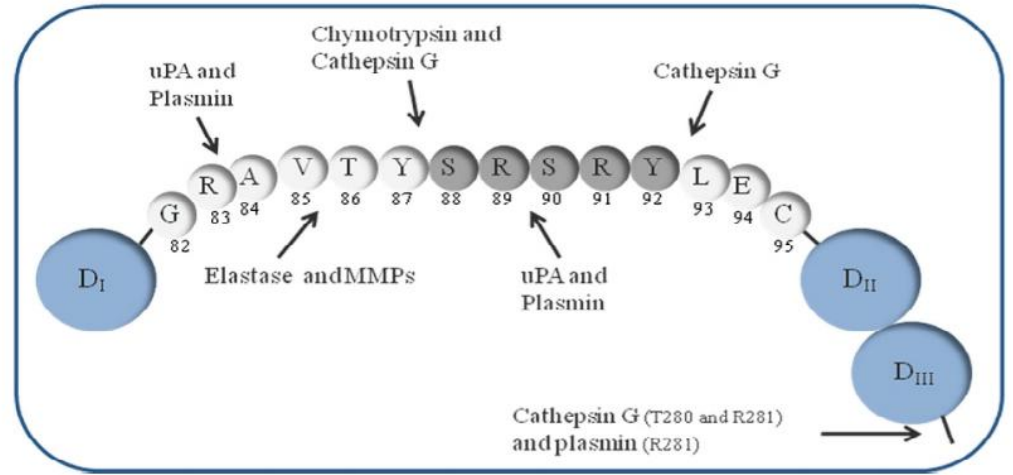
UPAR geni 19q13.2 kromozomunda kodlanır ve 7 ekzon 6 intron içerir [106]. Bu gen 313 aminoasitlik DI, DII, DIII (1–92, 93–191 ve 192–282 aminoasitler) kısımlarından oluşan polipeptit dizisini oluşturur [107]. Post transyonal modifikasyon ile yaklaşık 30 aminoasit kalıntısı yok edilir ve glikosil fosfatidil inositol bağı 283.aminoasit olan glisin C-terminal ucuna eklenir. İnsan uPAR/SuPAR molekülü moleküler ağırlığına etki eden beş adet N glikozilasyon bölgesi içerir. Sodyum Dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) SuPAR moleküler ağırlığı 55-60 kDa , çoğu hücre reseptörden çok daha düşük olarak deglikozilasyon sonrası 35kDa olarak tespit edilmiştir [102]. Upar molekülü sekonder yapısına göre 17 anti paralel β tabaka 3 kısa alfa heliks yapıdan oluşan üç ayrı homolog domain (DI, DII ve DIII) içerir. DI domaini 6adet β -tabaka içerir. Özellikle 5. β tabaka DI-DII ilişkisinde önemlidir[108]. DII domaini 6 β tabaka ve 1 alfa heliks, DIII ise sadece 5 β tabaka ve 2 alfa heliksten oluşur. DII domaininin β 11

ve β 12 tabakaları DIII ile yapısal olarak yakın durumdadır ve bu durum DII-DIII ilişkisi için esansiyeldir. DI ve DIII arasında 3 adet hidrojen bağı bulunmaktadır. Ayrıca DI ile DII ve DIII arasındaki bu bağlanma bölgeleri preteazlara hassastır ve bu SuPAR'ın moleküler düzenlemesi için önemlidir [102].

2.2.2 SuPAR Molekülünün Düzenlenme Mekanizması

UPAR ekspresyonu, transkripsiyonel düzeyde sitokinler ve hormonlar tarafından yüksek oranda düzenlenirken, hücresel uPAR protein seviyeleri, mRNA seviyeleri ile sıkı bir korelasyon göstermez ve sırasıyla reseptör mRNA'sının veya reseptör proteininin transkripsiyon sonrası ve posttranslasyonel düzenlenişini düşündürür[102]. Wilhelm ve arkadaşları tarafından yumurtalık kanseri hücrelerinde GPI-spesifik fosfolipaz-D (GPI-PLD) ve uPAR salınımı arasında pozitif bir korelasyon olduğu belgelenmiştir. SuPAR/ uPAR'ın hücre yüzeyinden mi türetildiğini yoksa bir salgı reseptörü izoformunu temsil edip etmediğini belirlemek için Wilhelm ve arkadaşları tarafından, brefeldin A' nın uPAR salımına etkisi ölçülmüştür. Brefeldin A, endoplazmik retikulum ve Golgi arasında vesikül taşınmasını önleyerek protein sekresyonunu inhibe eder [109]. Yumurtalık kanseri hücrelerinden uPAR salınımı, brefeldin A'nın varlığında azalmamış, ancak sekresyon proteini olan TGF- β 'nın serbest bırakılması neredeyse tamamen engellenmiştir.

UPAR'ın bölünmesi, proteinin GPI bağlantı bölümünde değil, aynı zamanda gerçek reseptör içinde de gerçekleşir. DI ve DII-III'ü birbirine bağlayan bağlayıcı bölge, uPAR'ın ligandı olan (uPA), plazmin, kimotripsin, çeşitli metalloproteinazlar (MMP'ler) ve elastazlar gibi birkaç farklı proteazla parçalanabilir [102]. uPA uPAR'a bağlandığında plazminojenin plazmine dönüşmesini katalize eder ve sonrasında çeşitli matriks metalloproteinazlarının (MMP'lerin) aktivasyonuna katılır [110]. Çalışmalar uPAR üzerine kuruludur ancak SuPAR aynı genel yapıyı paylaştığından, bu proteazların SuPAR'ı da parçalayacağı düşünülmektedir. Bu hipotezin bir istisnası, yalnızca membrana bağlı uPAR ile sınırlı olan uPA katalizli bölünme olup, fizyolojik koşullarda çözünür uPAR'ı parçalayamaz [111]. Şekil 4'te kesim bölgeleri gösterilmiştir [106].



Şekil 4:UPAR bağlanma bölgesinin ve bölünme bölgelerinin şematik gösterimi.

DI ve DII-III arasındaki dizi, UPA, kimotripsin, metalloproteinazlar (MMP'ler), elastaz, cathepsin G, plazmin ile UPAR bağlanma bölgesi ise cathepsin G, plazmin ile parçalanır. Gri kalıntılar kemotaktik epitopları gösterir[106].

Ayrıca, uPA, uPAR'a bağlandığında plazminojenin plazmine dönüşmesini katalize eder ve plasmin, çeşitli matris metalloproteinazlarının (MMP'lerin) aktivasyonuna katılır [110]. Bu MMP'lerden biri insan makrofaj elastazı (MMP 12)'dir. MMP-12 ve diğer MMP'lerin bağlayıcı bölgede bulunan Thr86'da uPAR'ı doğrudan ve verimli bir şekilde parçaladığı gösterilmiştir [103]. Andersen ve ark, MMP'in uPAR'ı bölmesiyle uPAR'ın kemotaktik epitoplarının ortaya çıktığını göstermiştir[103]. MMP-12 genellikle lökositlerle ilişkili elastaz gruplarından biridir ve çözülmeyen elastinleri çözünür peptidlere indirgeme kapasitesine sahip enzimler olarak tanımlanır [112]. Ayrıca katepsin G ve elastaz, bağlayıcı bölgedeki uPAR'ı parçalarken, buna ek olarak, bir kimotripsin benzeri katalitik aktiviteye sahip olan katepsin G, DIII'ün C ucunu parçalamada son derecede etkilidir [112].

2.2.3. Hücre migrasyonunda SuPAR'ın rolü

Dokulara hücre göçü; inflamasyonda, enfeksiyona karşı immün yanıt, kanser invazyonu ve hasardan sonra dokunun yeniden biçimlendirilmesinde önemli bir bileşendir. UPAR/uPA sistemi, migrasyon ve kemotaksis ve adezyon mekanizmalarıyla doğrudan ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada uPA-/- fareler T lenfosit, monosit makrofajın yetersiz göçü nedeniyle *Cryptococcus neoformans* enfeksiyonuna yenik düşmektedir [113]. UPAR geninden yoksun farelerde,

pulmoner nötrofil alımında azalma ve UPAR geni bakımından wild tip farelere kıyasla *S. pneumoniae* enfeksiyonunda mortalite artışı gösterilmiştir [114].

UPAR, plazma zarında integrinler ve EGFR de dahil olmak üzere birçok trans-membran reseptörü ilişkilidir. May ve arkadaşları UPAR nakavt farelerindeki çalışmalarda, monositlerin tutunma ve göçünün uPAR ve integrinler arasındaki işlevsel bir etkileşimi içerdiğini göstermiştir [115]. UPAR'ın integrinlerin aktivasyon durumunu, yapışkan özelliklerini ve sinyal kapasitesini değiştirerek, fibrinojen, kollajen ve vitronektin ile integrin aracılığındaki yapışmaları etkilediği çalışmalarla desteklenmiştir [116, 117]. Vitronektin, kan damarı duvarlarında, lenfatik doku, lenf düğümleri ve birçok organın gevşek bağ dokusu stromasında bulunan hücre dışı bir plazma proteindir [118] ve romatoid artrit ve anjiogenez gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynar. Son bulgular UPAR I-III'ün hücre adezyonu ve migrasyonundaki biyolojik aktivitesinin, uPAR ve vitronektin arasında doğrudan bir etkileşim gerektirdiğini ve vitronektinin uPAR ile etkileşime girdiğini göstermiştir [106]. Upa reseptörünün hücre içi domaini olmadığından, hücre içi sinyalizasyon, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA), integrinler, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein 1 ve vitronektin2 gibi diğer reseptörlere ve moleküllere bağımlıdır. DI Upa'ya bağlanırken DII ve DIII alanları muhtemelen integrinler ile uPAR arasındaki etkileşimde rol alır. UPAR'ın hücre dışı matrikse yapışması, b3 integrinler ve bir hücre dışı matris proteini olan vitronektin tarafından yerine getirilir [8].

Hücre yapışma ve hücre morfolojisinde vitronektinlerin etkileri ve uPA'nın uPAR'a bağlanma derecesi ve vitronektin bağlanmasının artışı arasındaki direkt paralellik nedeniyle, inflamasyon ve tümör hücresi metastazına ilişkin değerli olabilmektedir.

UPAR integrinlerin ve EGFR' nin aktivitesini düzenleyerek hücre büyümesini kontrol eden hücre dışı sinyallerin kontrolüne katılır.

UPA/uPAR kompleksi birçok yolağı aktive edebilir. Birçok hücre tipinde uPA, uPAR'a bağlandığında fokal adezyon kinazı (FAK) ve ekstraselüller sinyal düzenleyici kinaz (ERK) gibi protein tirozin kinazları aktive eder. Ayrıca, uPAR'ın bir başka ligandı olan vitronektin, uPA tarafından kontrol edilen, küçük GTPaz, Rac1

gibi farklı hücre sinyal yollarını harekete geçirir ve böylece aktin polimerizasyonunda yer alan faktörleri düzenler [119].

2.2.4. SuPAR'ın Klinik Kullanımı

Çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (SuPAR), inflamasyon ve immün aktivasyonun bir biyolojik belirteci olarak tanımlanmıştır. SuPAR konsantrasyonlarının artışı, çeşitli hasta popülasyonlarında hastalık şiddeti, mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklarda, neoplastik hastalıklar, organ yetmezliği gibi durumlarda daha yüksek serum/plazma SuPAR konsantrasyonları tespit edilmiştir [120, 121]

HIV(human immunodeficiency virus)'de, akciğer tüberkülozunda, artmış SuPAR seviyelerinin sağ kalımı azalttığı belirtilmiştir [122]. Aktif pulmoner tüberküloz tedavisi başlangıcı ve tedavinin başlangıç dönemlerinde SuPAR düzeylerinin yüksekliğinin mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir [123].

Astım, bronkopulmoner displazi, solunum yolları travmasına bağlı durumlar, akut respiratuar yanıt sendromu gibi çeşitli solunum yolları ile ilişkili sorunlarda düzeyi artmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklarda SuPAR prognostik özelliklere sahiptir. Kardiyak semptomları olan hastalarda plazma ve aterosklerotik plaktaki SuPAR seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca plaktaki SuPAR düzeyindeki artışın plağın yırtılma eğilimini artırdığı saptanmıştır [124]. ST yüksekliği olan miyokard infarktüsünde SuPAR'ın, mortalite ve tekrarlayan miyokard infarktüsü için oldukça stabil bir plazma belirteci olduğu gösterilmiştir [125].

Sepsiste SuPAR, CRP ve PCT ile karşılaştırıldığında sepsis tanısında prokalsitoninden daha kısıtlı tanısal değere sahip olsa da, prognozu belirlemek açısından prokalsitonine göre daha iyi olarak saptanmıştır [101].

Kronik karaciğer hastalıklarının tanısında, siroza gidişin tespitinde ve prognozun tahmininde önemli bir belirteçtir. Sirozun dekompanse döneminde SuPAR düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca yüksek SuPAR seviyesi yüksek saptanan hastaların, ölüm oranı ve transplantasyon ihtiyacının daha fazla olduğu tespit edilmiştir [126].

Yüksek SuPAR düzeylerinin ayrıca potansiyel patojenik role sahip olduğu düşünülmektedir. SuPAR'ın fokal segmental glomerüloskleroz gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Dolaşan SuPAR, normal şartlarda glomerüle girip $\beta 3$ integrinle etkileşir. SuPAR seviyelerinin yüksek olması durumunda $\beta 3$ integrin aktivasyonu artar ve integrinlerin aşırı aktivasyonu ile podositler glomerül bazal membrana sınımsı bağlanarak, podosit disfonksiyonu ve devamında proteinüri oluşumuna neden olur. Fokal segmental glomerülosklerozda bu kaskad, böbrek hasarında önemli rol oynamaktadır [127]. Bu nedenle SuPAR'ın, inflamatuvar hastalıklarda tedavide bir hedef olabileceği düşünülmektedir. Nüks fokal segmental glomerüloskleroz hastasında, plazmaferez ve immünoadsorbsiyon ile SuPAR düzeylerinde azalma sağlandığında, podosit- $\beta 3$ integrin aktivasyonu ve proteinüride azalma ve böylece renal parametrelerde iyileşme sağlanmıştır [128].

2.2.5. Romatolojik Hastalıklarda SuPAR

Romatoid artrit:

Romatoid artrit (RA) eklem hassasiyeti, eklem şişmesi ve sinovyal dokunun tahrip edilmesiyle devam eden kronik inflamasyon durumudur. Romatoid artrit (RA) hastalarının sinovyal dokusunda artmış bir uPA aktivitesi ve uPAR ekspresyonu gösterilmiştir. En yüksek plazma SuPAR konsantrasyonları çok sayıda nötrofil bulunduran inflamatuvar eksüdalarda bildirilmiştir. Periferik kan nötrofilleri ile karşılaştırıldığında, RA hastalarında sinovyal sıvıda bulunan nötrofiller tarafından önemli ölçüde daha fazla SuPAR salındığı tespit edilmiştir [129]. Hastalık aktivitesine göre hastaların nesnel bir sınıflandırılması için güvenilir ve hassas biyobelirteçler son derece önemlidir. RA hastalarının plazma SuPAR değerleri reaktif artrit ve primer Sjogren sendromlu hastaların SuPAR düzeyleriyle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuş ve bu dokudaki inflamasyon ve erozyonun derecesiyle ilişkilendirilmiştir. RA hasta grubunda SuPAR ve CRP seviyeleri arasında korelasyon izlenmiştir [130].

Sistemik Lupus Eritematozus:

Sistemik lupus eritematosus (SLE), alevlenmeler ve remisyon dönemleri ile karakterize edilen sistemik bir romatizmal hastalıktır. Enflamasyon derecesini izlemek için otoantikörler, eritrosit sedimentasyon hızı, kompleman protein seviyeleri ve kan hücre sayıları kullanılır. 198 SLE hastasında yapılan bir çalışmada,

SuPAR serum konsantrasyonu, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında SLE grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş olsa da SuPAR'ın SLE hastalık aktivitesinin güvenilir bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır [131].

SLE hastalarının %60'ında gözlenen lupus nefriti, son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Renal biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti tanısı almış olan 202 hastanın takip edildiği bir kohort çalışmasında nefritik grubun ve nonrenal tutulum SLE grubunun plazma SuPAR düzeyleri ölçülmüş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Akut böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, noninfeksiyöz lökositüriler, lupus açısından yüksek aktivite skorları olan hastalarda plazma SuPAR seviyeleri yüksek bulunmuş olup, ek olarak, yarı kantitatif bir skorlama sistemiyle yapılmış olan lupus nefriti histolojik özellik puanları ile plazma SuPAR seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. SuPAR'ın plazma konsantrasyonu, remisyon evresindeki hasta gruplarında anlamlı şekilde azalmış olup plazma SuPAR seviyesi, uzun vadeli renal sonuçlar için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [132]. Ayrıca, lupus nefritli çocuklarda, dolaşan SuPAR miktarının artması hem multiorgan tutulumu, hem de hastalık şiddetini yansıtan sistemik inflamasyonu işaret etmektedir [133].

Lupus nefritinde SuPAR konsantrasyonunun yüksekliği, büyüme faktörleri ve sitokinlerin (IL-1b ve TNF α) artışının yüzeyden uPAR ekspresyonunu arttırmasıyla ilişkilendirilebilir [134, 135]. Erken başlangıçlı lupus nefritinde, böbreklerde plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ekspresyonu belirgin bir artış gösterir böylece, uPA'nın lizozomal parçalanması artar ve uPAR'ın plazmaya geri dönüşümü artar [136]. SuPAR'ın lupus nefriti patogeneziindeki rolü henüz tam olarak çözölmüş değildir. SuPAR, b1 ve b2 integrinleri aktive edebilir, lökositin endotele yapışmasını teşvik eder. Buna ek olarak, SuPAR, makrofajların böbreklere taşınmasını teşvik edebilir. Nötrofiller tarafından SuPAR'ın salınması formil-peptit reseptör like 1 (FPRL1) aktivasyonu ile böbreğe monositlerin kemotaksisine yol açar [137].

Ankilozan Spondilit:

Ankilozan spondilit (AS), sakroiliak ve özellikle aksial eklemlerin etkilendiği inflamatuvar eklem hastalığıdır. 33 AS hastası ve 29 kontrol ile yapılan bir çalışmada plazma SuPAR düzeyleriyle sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Ayrıca, Bath Ankylosing Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi

(BASDAI) puanları, plazma SuPAR düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir [138]. Dolayısıyla, diğer inflamatuvar bozuklukların aksine, AŞ'deki devam eden inflamasyon muhtemelen daha lokal olması nedeniyle yüksek plazma SuPAR konsantrasyonları ile yansıtılamamıştır.

Behçet Hastalığı:

Behçet hastalığı immünolojik mekanizmalar tarafından tetiklenen, kronik sistemik bir vaskülitir. Behçet hastalığı olan 30 kişi ve 41 sağlıklı kişiyle Kurt ipek ve arkadaşlarının yaptığı küçük bir araştırmada, plazma SuPAR düzeyleri hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, plazma SuPAR konsantrasyonu ile hastalık aktivitesi arasında hiçbir korelasyon gözlenmemiştir [139].

Özetle, SuPAR inflamasyonla giden romatolojik hastalıklarda da çalışılmış, SLE, sistemik sklerozis hastalarını sağlıklılardan ayırmada etkin bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak Ankilozan spondilit hastalarında SuPAR'ın hastaları, sağlıklılardan ayırmada etkili olmadığını göstermiştir [140]. Behçet hastalarında da SuPAR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış olup, SLE hastalarında uzun dönem renal hasarı göstermede risk faktörü olarak görülmüştür [8]. Fakat literatürde AAA hastaları ve SuPAR ilişkisini gösteren herhangi bir çalışma mevcut değildir.

2.3 Serum Amiloid A

Serum amiloid A, 12-14 kilo dalton büyüklüğünde, amfipatik bir apolipoproteindir. Günümüzde SAA'nın önemli pozitif akut faz proteinlerinden biri olduğu bilinmektedir. SAA proteini, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan SAA1, SAA2, SAA3 ve SAA4 olmak üzere 4 SAA gen ailesi tarafından kodlanmaktadır. SAA , inflamasyon veya enfeksiyona yanıt olarak salınan oldukça korunmuş bir akut faz proteindir. Akut faz SAA'nın (A-SAA) üretimi, interlökin-6 (IL-6), IL-1, tümör nekroz faktörü (TNF), interferon- γ ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılır. A-SAA konsantrasyonu, akut inflamasyonda ve yaralanmada 5-6 saat içinde normalin 1000 katı seviyelere ulaşabilir [141-143]. Diğer akut faz reaktanlarında olduğu gibi, karaciğer, dolaşımdaki A-SAA'nın birincil kaynağıdır. Bununla birlikte, çeşitli dokularda SAA'nın ekstrahepatik üretimi, örneğin Alzheimer hastalığı, kanser,

diyabet, obezite, insülin direnci, metabolik sendrom ve ateroskleroz gibi kronik hastalıkları olan hastalarda da tanımlanmıştır [143]. SAA doğrudan obezite ile ilişkili inflamasyona aracılık eden bir adipokin olarak kabul edilmektedir [143]. SAA, sadece akut faz proteini değil, aynı zamanda kolesterol metabolizması ile ilişkili bir çeşit apolipoproteindir. Normalde SAA, yüksek yoğunluklu lipoproteine (HDL) bağlı olarak düşük seviyelerde dolaşır, ancak iltihap sırasında SAA, HDL apolipoprotein (apo) kompozisyonunun% 80'ine kadar katkıda bulunabilir, bu da apo-A1 miktarını aşar ve HDL'nin koruyucu fonksiyonunu zayıflatır. SAA ayrıca düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırabilir ve bu nedenle kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz ile ilişkili olabilir [144, 145].

Enflamasyon mediatorlarından SAA aynı zamanda amiloid A proteinini birikiminin habercisidir, amiloid A organlarda biriken fibriller, çözünmez bir üründür ve bu organ yetmezliği ve sekonder amiloidoz sürecinde prematüre ölüm riski taşımaktadır.

Yüksek SAA düzeyi, amiloidozun ilerlemesi ile ilişkilidir ve düşük seviyeler regresyonu ile ilişkilidir [146, 147]. AA amiloidoz hastalarında serum SAA konsantrasyonunun renal fonksiyonla ilişkili ölüm riski açısından en önemli prediktif parametre olduğu rapor edilmiştir [148]. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda SAA düzeylerinin yüksekliği tek başına amiloidoz gelişimini açıklamakta yetersiz kalmaktadır ve bu da SAA genetik polimorfizmi üzerine yönlendirmektedir [149].

Pyrindeki mutasyon, mikrotübüler aktivasyona ve lökositlerin inflamatuvar bölgeye göçüne yol açmaktadır. Ayrıca IL-1 β ve NF-KB aktivasyonu da olmaktadır. Mutasyona uğramış pyrin apoptozis ilişkili ASC ile ilişkiye girerek kaspaz-1 aktivasyonuna yol açmakta, bu da IL-1 β salınımını artırmaktadır. ASC ek olarak NF-KB aktivasyonuna yol açmaktadır. İnflamatuvar yolların aktivasyonu ve artmış IL-1 β düzeyleri, karaciğerde özellikle CRP ve SAA proteinlerinin sentezini artırmaktadır [37].

SAA proteininin normal dokularda da varlığı gösterilmiş olup, bunun muhtemelen düzenleyici rolü tanımladığı düşünülmektedir. SAA proteininin adezyon moleküllerinin yükselmesi, nötrofillerin aktivasyonu, interferon gamma sekresyonu, metaloproteaz sekresyonunu sağlama gibi immün modülatör etkileri vardır. Ek olarak SAA proteininin birçok inflamatuvar hücreler üzerinde, etkili bir kemotaktik

ajan gibi sitokin benzeri etkileri vardır [150]. AAA hastalığında gelişen amiloidozda en sık ve en ciddi tutulum böbrekte görülür.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 22.12.2016-22.06.2017 tarihleri arasında 18 yaş ve üzerindeki 53 AAA hastası ve 27 sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır.

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alınmıştır (Sayı:171).

AAA hasta grubuna MEFV geninde heterozigot veya homozigot mutasyonu olan, AAA nedeni ile romatoloji polikliniğinde takipli 18-65 yaş aralığında hastalar dahil edildi. Akut bir enfeksiyonu olanlar, daha önceden tanı konulmuş malignitesi olanlar, gebe ya da emziren kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar polikliniğe gelen AAA tanısı alan hastalar arasından rastgele yöntemle seçilmiş ve çalışma hakkında bilgi verilerek hastanın gönüllü olarak çalışmaya katılması için davet edilmiştir. Kontrol grubuna 18-65 yaş arası sağlıklı gönüllüler kabul edilmiştir. Akut bir enfeksiyonu olanlar, daha önceden tanı konulmuş malignitesi olanlar, gebe ya da emziren kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

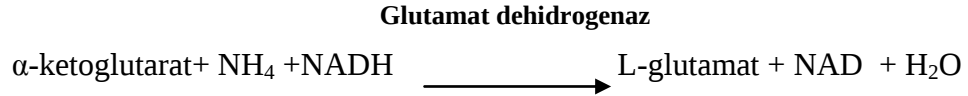
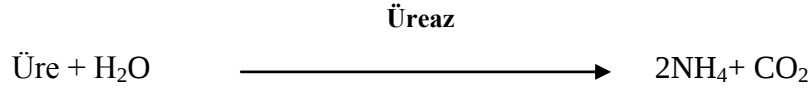
Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden 8 ml venöz kan kırmızı kapaklı tüplere alınıp, steril koşullarda 10 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumda incelenecek olan parametreler Architect 16000 (Abbott, Amerika) marka otomatik analizör ile aşağıdaki yöntemlerle ölçülmüştür.

CRP Ölçüm Prensibi:

Numunedeki CRP ve lateks partiküllerine emdirilmiş anti-CRP antikorları arasında bir antijen-antikor reaksiyonu oluşması halinde aglütinasyon ile sonuçlanır. Bu aglütinasyonun derecesine bağlı olarak CRP miktarıyla orantılı olarak absorbans değişikliği 572 nm'de tespit edilip, CRP miktarı türbidimetrik/immünotürbidimetrik yöntemle ölçülmüştür.

BUN Ölçüm Prensibi:

Enzimatik üreaz yöntemiyle çalışılmış olup, reaksiyon iki basamakta gerçekleşmektedir. İlk basamakta üre, üreaz tarafından parçalanır ve amonyum ile karbonat oluşur. İkinci reaksiyonda ise amonyum, glutamat dehidrogenaz (GLDH) ve koenzimi olan NADH varlığında 2-oksoglutarat ile reaksiyona girerek L-glutamat oluşması sağlanır. Bu reaksiyonda hidrolize edilen her bir mol üre için, iki mol NADH, NAD^{+} ya oksitlenir.



NADH'ın miktarındaki azalma, örnekte bulunan üre miktarıyla doğru orantılıdır ve absorbanstaki azalan değişim spektrofotometrik olarak 340 nm'de mg/dL şeklinde ölçülür.

Kreatinin Ölçüm Prensibi

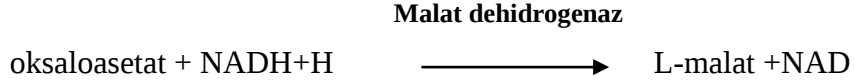
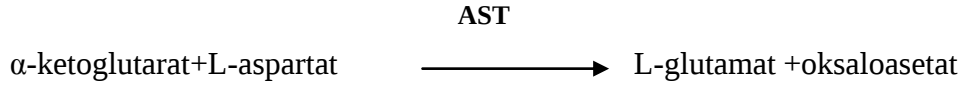
Kinetik kolorimetrik Jaffé yöntemiyle çalışılmıştır. Alkali pH'ta kreatininin, pikratla sarı-kırmızı renkte bileşik oluşturması sağlanır. Oluşan renk yoğunluğu numunedeki kreatinin miktarıyla orantılıdır. Renk oluşumuyla absorbansta meydana gelen artış, spektrofotometrik olarak 500 nm dalga boyunda, mg/dL şeklinde ölçülür



AST Ölçüm Prensibi:

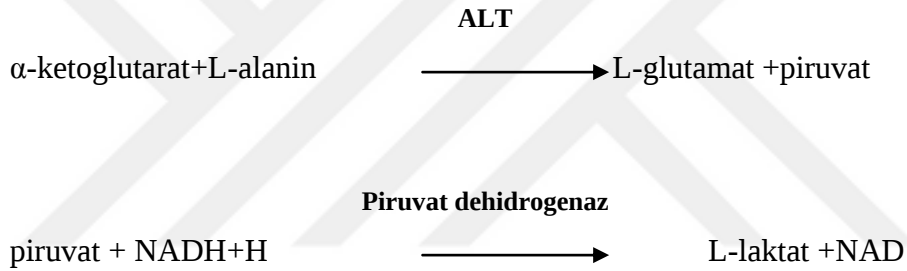
Reaksiyon art arda iki basamaktan oluşur. Birinci basamakta numune içindeki AST enzimi L-aspartattan 2-oksoglutarat'a bir amino grubu aktararak oksaloasetat ve L-glutamatı oluşumu sağlanır. İkinci basamakta ise oksaloasetat'tan, malat dehidrogenaz (MDH) yardımıyla NADH'ın ve NAD^{+} a dönüşümüyle L-malat'ın oluşması sağlanır. NADH'ın NAD^{+} a yükseltgenme hızı, AST enziminin aktivitesiyle doğru orantılıdır.

NADH'ın absorbansta azalma oranı spektrofotometrik olarak 340 nm'de U/L olarak ölçülür.



ALT Ölçüm Prensibi:

ALT L-alanin ile 2- oksoglutarat arasındaki amino grubu değişimi ile alaninden piruvat, oksoglutarat'tan aspartat oluşumunu sağlar. Oluşan piruvat laktat dehidrogenazın (LDH) yardımıyla L-laktata dönüşür bu sırada NADH'ın NAD⁺'a yükseltgenme hızı, AST enziminin aktivitesiyle doğru orantılıdır. Azalan NADH absorbansı spektrofotometrik olarak 340 nm'de U/L olarak okunur.



SuPAR Ölçüm Prensibi:

Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden K₃EDTA'lı mor kapaklı tüplere 3 ml kan alınıp, steril koşullarda 10 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazmalar çalışma anına kadar derin dondurucuda -20°C'de eppendorf tüplerde saklandı. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmedi. SuPAR molekülü Enzim linked immün assay (ELİSA) yöntemi ile Biotek marka yarı otomatik elisa cihazında SuPAR elisa kiti (SuPARnostic, Virogates, Denmark, referans no:E001, kit lot:TS:3144) kullanılarak çalışıldı.

Plazmadaki SuPAR molekülleri peroksidazla konjuge anti SuPAR ile boş plate içerisinde karıştırıldı. Hazırlanan antijen antikor kompleksi oluşmuş olan işlem görmüş plazma örnekleri anti-SuPAR antikor kaplı platelere alındı. Oda sıcaklığında (18-26°C) 1 saat inkübasyon sonrasında antijen antikor komplekslerinin kuyucuklara bağlı Anti-SuPAR antikorlarına tutunması sağlandı. Inkübasyon sonrasında her bir

kuyucuğa 250 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 5 kez yıkama yapıldı. Kromojen solüsyon ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Stop solüsyonu (H₂SO₄) eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450 nm’de absorbanlar okunup standart absorban eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) Ölçüm Prensibi:

Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden 1,5 ml venöz kan alınıp siyah kapaklı sodyum sitratlı tüplere koyuldu. Referans metot olan Westergren metoduyla sedimentasyon ölçümleri yapıldı. ESH ölçümü için SİSTAT marka, ESR 120 model (Türkiye) sedimentasyon cihazı kullanılmıştır.

Serum Amiloid A Ölçüm Prensibi:

İnsan SAA'sına spesifik antikorlarla kaplı polisten partikülleri, SAA içeren örneklerle karıştırıldığında agregamalar oluşturur. Bu agregamalar, örnek içerisinden ışık geçirildiğinde ışık demeti saçır. Saçılan ışığın şiddeti örnekte bulunan protein konsantrasyonu ile orantılıdır. Sonuç, konsantrasyonu bilinen bir standart ile karşılaştırılarak değerlendirilir. SAA nefelometrik yöntemle (Siemens, BNII, Almanya) ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı (*n*), yüzde (%), ortalama±standart sapma (*ort ± ss*), ortanca (*M*), 25.yüzdelik (*Ç₁*) ve 75.yüzdelik (*Ç₂*) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann-Whitney *U* testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. *p*<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri

GRUP	<i>n</i>	YAŞ <i>ort±ss</i>	KADIN/ERKEK sayısı <i>n</i>
HASTA	53	31,53 ±11,64	29 (%54,71)/ 24 (%45,3)
KONTROL	27	29,63±10,98	12 (%44,44)/ 15 (%55,56)

Çalışmaya 41'i kadın 39'u erkek 80 kişi katıldı. Hastalar 29'u kadın (%54,71), 24'ü erkek (%45,3) olmak üzere 53 kişi, sağlıklı grup 12 kadın (%44,44), 15'i erkek (%55,56) olmak üzere toplam 27 kişiydi. Hasta grubunda yaş ortalaması 31,53 ±11,64 sağlıklı grupta yaş ortalaması 29,63±10,98 idi. Çalışmaya katılanların hiç birinde kan alımı anında AAA atak hikayesi mevcut değildi. Çalışmaya katılan hastaların ikisinde geçirilmiş juvenil idiyopatik artrit öyküsü mevcuttu. Hastaların 51'i kolşisin tedavisi almaktaydı (%96,21). Çalışmaya katılan kişilerin ebeveynleri incelendiğinde 53 hastanın, 12'sinin (%22,64) anne ve babasında akrabalık mevcuttu. Aynı zamanda 53 hastanın altısının anne ya da babasında, on dört kişinin kardeşinde, iki kişinin çocuğunda üç kişinin birinci dereceden akrabasında (hala, dayı, teyze, amca), altı kişinin ikinci dereceden akrabasında (yeğen, kuzen vs.) olmak üzere toplam 31 (%58,49) kişinin ailesinde AAA hastalığı mevcuttu. On bir hastada apendektomi, iki hastada kolesistektomi, iki hastada splenektomi, bir hastada intestinal obstrüksiyon, bir hastada inguinal herni nedenli operasyon öyküsü mevcuttu. Hastaların cinsiyete göre tanı yaşı, semptom başlangıç yaşı, son takipteki yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 3: Hastaların homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigotluk durumuna göre mutasyon dağılımı

	Toplam Hasta Sayısı <i>n</i>=53	Toplam hastaya göre yüzde
Homozigot	<i>n</i>=23	%43,39
M694V	21	%39,62
E148Q	1	%1,89
R202Q	1	%1,89
Heterozigot	<i>n</i>=12	%22,64
M694V	9	%16,98
M680I	1	%1,89
E148Q	2	%3,77
Birleşik Heterozigot	<i>n</i>=18	%33,96
M694V/694I	2	%3,77
M694V/V726A	2	%3,77
M694V/E148Q	5	%9,43
M694V/R761H	1	%1,89
M694V/R202Q	1	%1,89
M680I/M694I	1	%1,89
M680I/M694V	1	%1,89
M680I/V726A	3	%5,66
E148Q/A744S	1	%1,89
R202Q/M694V/P369S	1	%1,89

Mutasyonların dağılımına bakıldığında Mefv genindeki mutasyonların %43,39'u homozigot, %22,64'ü heterozigot, %33,96'sı ise kompozit heterozigottu (birleşik heterozigot). Hastaların %39,62'sinde M694V homozigot, %16,98'inde M694V heterozigot mutasyon saptandı. Birleşik heterozigotluk oranı en sık (%9,43) M694V/E148Q birlikteliğinde görüldü.

Tablo 4: Hastaların klinik özellikleri

n=53	VAR	YOK
Peritonit	n=47 (%88,67)	n=6 (%11,33)
Plevrit	n=22 (%41,49)	n=31 (%58,51)
Artrit	n=26 (%49,04)	n=27 (%50,96)
Ateş	n=37 (%69,78)	n=16 (%30,22)
Kolşisin Kullanımı	n=51 (%96,22)	n=2 (%3,78)
Kolşisine Yanıt	n=42 (%79,21)	n=11 (%20,78)
Kolşisine Uyum	n=45 (%88,24)	n=6 (%11,76)
Ailede AAA Öyküsü	n=31 (%58,47)	n=22 (%41,53)
Ailede Amiloidoz Öyküsü	n=1 (%1,89)	n=52 (%98,11)
Amiloidoz Öyküsü	n=2 (%3,77)	n=51 (%96,23)
Semptom Başlangıç Yaşı (yıl±SD)	14,04±8,72	
İlk Başvuru Yaşı (yıl±SD)	18,33±11,00	
Ortalama Kolşisin Dozu (mg/gün±SD) (n=51)	1,57±0,75	
Ortalama Hastalık Süresi (yıl±SD)	18,56±11,55	

Hastaların şikayetlerine bakıldığında, %88,67'si karın ağrısı, %41,49'u göğüs ağrısı, %49,04'ü eklem ağrısı, %69,78'i ateş ile başvurmuştu. Hastaların %96,22'si kolşisin kullanmaktadır. Bu hastaların %88,24'ü kolşisin tedavisine uyumludur ve %79,21'i kolşisine iyi yanıt aldığını ifade etmektedir. Kolşisin kullanan 51 hastada ortalama kolşisin dozu 1,57±0,75 mg/gündür.

Hastaların %1,89'unda ailede amiloidoz öyküsü vardı. Semptomların başlangıç yaşı 14,04±8,72, hastanın kliniğe ilk başvuru yaşı 18,33±11,00'dır.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu arasında inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması.

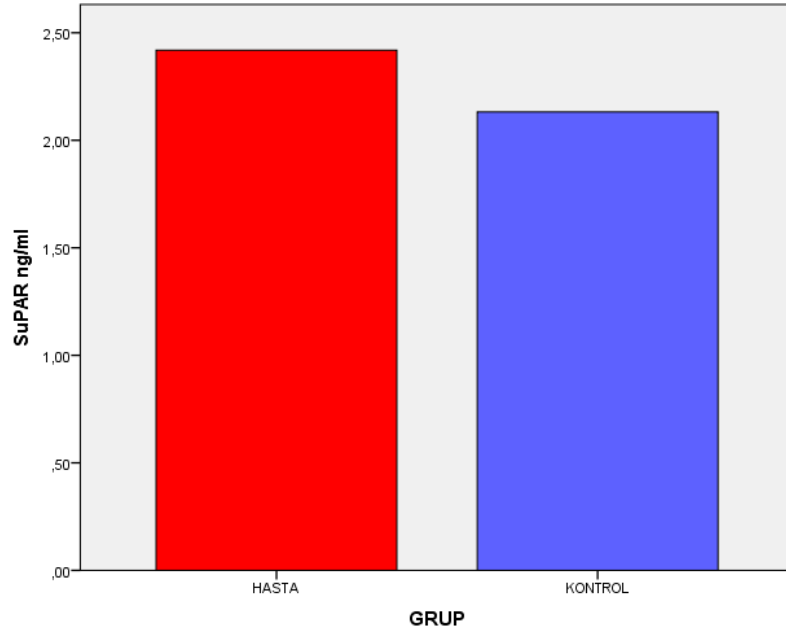
Bulgular ortanca (25.çeyrek-75.çeyrek)olarak ifade edilmiştir.

		<i>N</i>	<i>M</i> ($\bar{C}_1$ - $\bar{C}_3$)	<i>p</i>
SuPAR (ng/ml)	HASTA	53	2,42 (1,97-3,83)	0.178
	KONTROL	27	2,13 (1,64-3,22)	
Serum Amiloid A (mg/L)	HASTA	53	7,60 (3,70-106,4)	<0.001
	KONTROL	27	2,200 (2,1-2,45)	
CRP (mg/dl)	HASTA	53	0,79 (0,105-0,790)	<0.001
	KONTROL	27	0,02 (0,02-0,05)	
ESH (mm/saat)	HASTA	53	18 (7-31)	<0.001
	KONTROL	27	4 (3,8-6)	

Hastalarda SuPAR değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı fakat bu yükseklik anlamlı değildir ($p=0.178$). SAA, CRP, ESH düzeyleri hastalarda sağlıklıları göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 1).

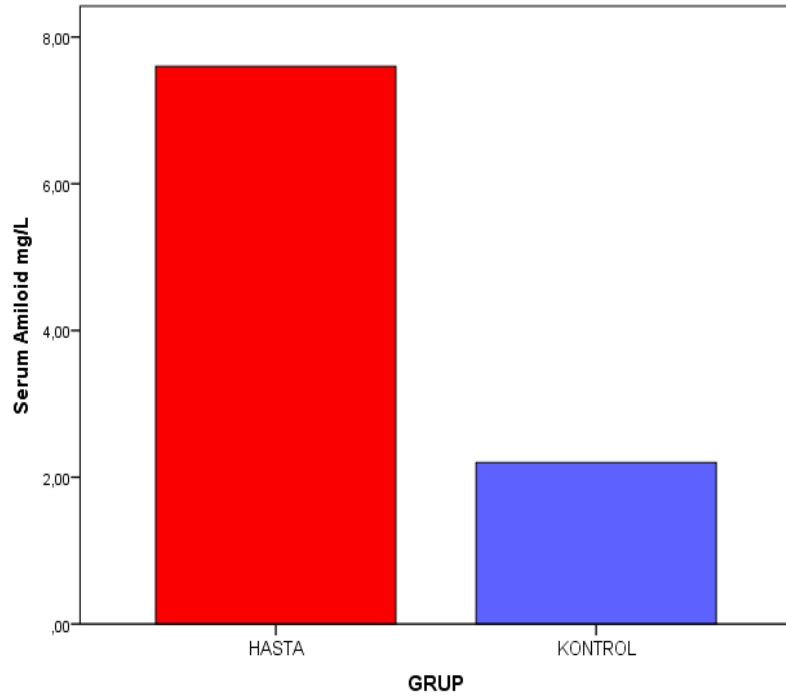
Hasta grubunda cinsiyete ve yaşa göre SuPAR, SAA, ESH, CRP değerleri arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Homozigot mutasyonu olan hastaların (%43,9), heterozigot ve birleşik heterozigot mutasyonu olan hastalarla SuPAR, ESH, CRP, SAA, BUN, kreatinin, AST, ALT, TİT değerleri arasında anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$).



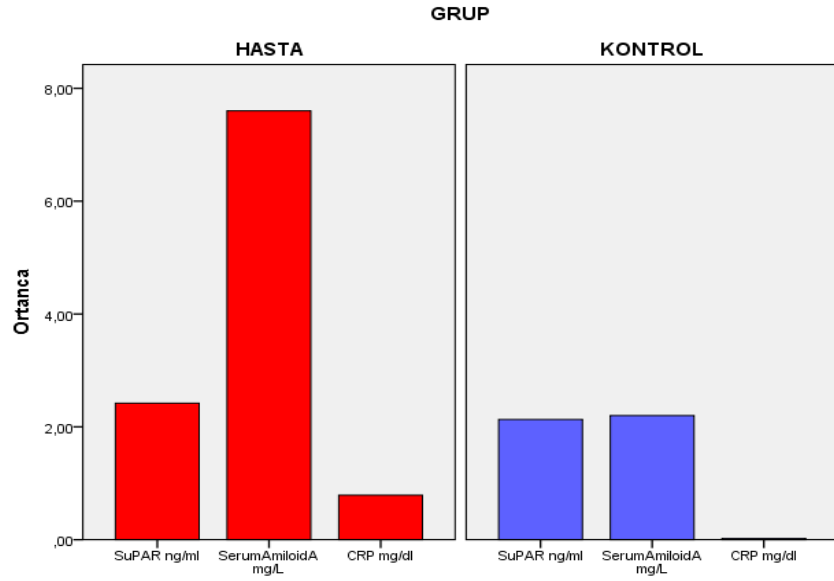
Şekil 5: Hasta ve kontrol grubu SuPAR düzeyleri.

Bulgular ortanca (25.çeyrek- 75.çeyrek) olarak ifade edilmiştir.



Şekil 6: Hasta ve kontrol grubu SAA düzeyleri.

Bulgular ortanca (25.çeyrek-75.çeyrek) olarak ifade edilmiştir.



Şekil 7: Hasta ve kontrol grubunda SuPAR, Serum Amiloid A, CRP düzeyleri.
Bulgular ortanca (25.çeyrek-75.çeyrek) olarak ifade edilmiştir.

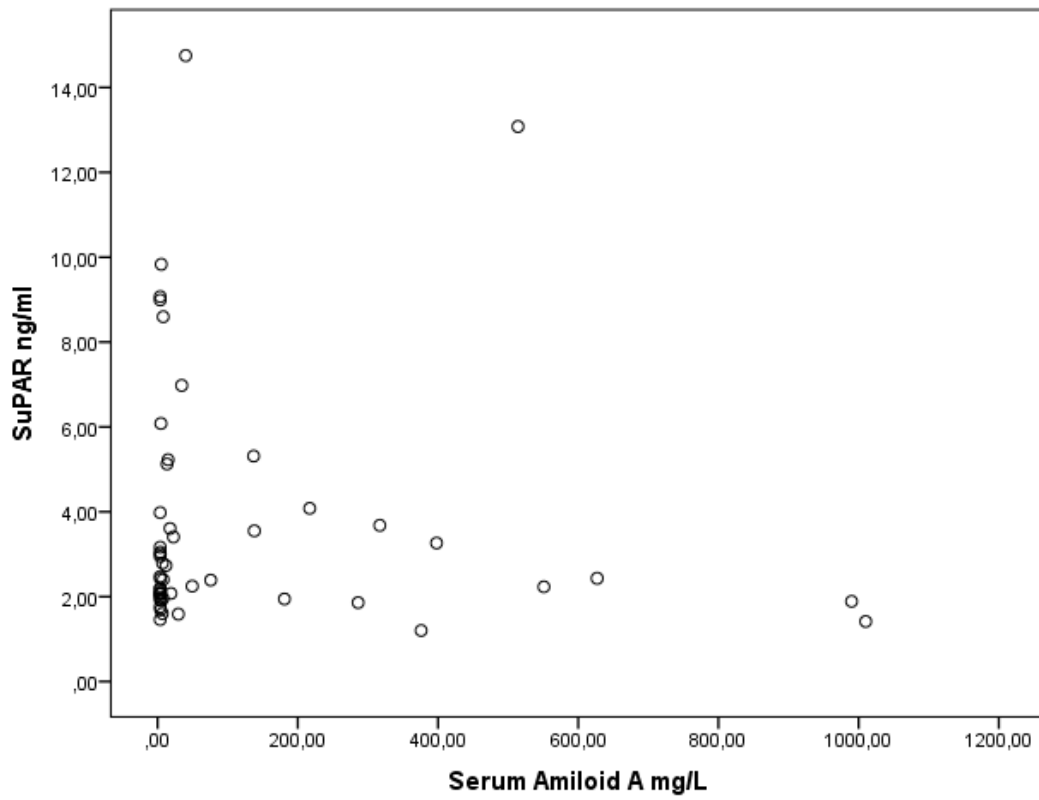
Tablo 6: SuPAR düzeylerinin diğer inflamasyon belirteçleri ile korelasyonu

	SuPAR (ng/ml)	C-Reaktif Peptit (mg/dl)	ESH (mm/h)	Serum amiloid A (mg/L)
<i>n</i> =80				
SuPAR (ng/ml)	-	$\rho=0.107$ $p=0.344$	$\rho=0.011$ $p=0.925$	$\rho=0.193$ $p=0.086$
C-Reaktif Peptit (mg/dl)	$\rho=0.107$ $p=0.344$	-	$\rho=0.763$ $p<0.001$	$\rho=0.850$ $p<0.001$
ESH (mm/h)	$\rho=0.011$ $p=0.925$	$\rho=0.763$ $p<0.001$	-	$\rho=0.664$ $p<0.001$
Serum amiloid A (mg/L)	$\rho=0.193$ $p=0.086$	$\rho=0.850$ $p<0.001$	$\rho=0.664$ $p<0.001$	-

SuPAR düzeyleri ile CRP ($\rho=0.107$, $p=0.344$), ESH ($\rho=0.011$, $p=0.925$) ve serum amiloid A ($\rho=0.193$, $p=0.086$) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

SAA ile CRP ve ESH arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $\rho=0.850$, $p<0.001$ ve $\rho=0.664$, $p<0.001$).

Hasta grubunda da SuPAR düzeyleriyle ESH, CRP, SAA arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Fakat hasta grubunda SAA ile CRP ve ESH arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $\rho=0.823$, $p<0.001$; $\rho=0.568$, $p<0.001$). ESH ve CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($\rho=0.741$, $p<0.001$). Hasta grubunda SuPAR seviyeleri ile BUN arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($\rho=0.280$, $p=0.042$).



Şekil 8: Hasta grubunda SuPAR ve Serum Amiloid A arasındaki korelasyon grafiği.

5.TARTIŞMA

Ceşitli enfeksiyonlar, solid tümörlerin immun sistemi aktive etmesi yüksek serum SuPAR düzeylerine yol açar. Bu nedenle, serum SuPAR düzeylerinin immun aktivasyonun derecesini yansıttığı düşünülmektedir [101]. Bu özellikleri nedeniyle literatürde özellikle yoğun bakım hastalarında SuPAR düzeyi ile ilişkili yapılmış birçok çalışma mevcuttur.

Yoğun bakım hastalarında Koch ve arkadaşlarının yaptığı 197 sepsisli ve 76 sepsis olmayan 273 yoğun bakım hastasının yer aldığı bir çalışmada yoğun bakım hastalarında sağlıklılara göre SuPAR düzeyleri oldukça yüksek bulunmuş aynı zamanda yoğun bakım grubundaki sepsis olmayan ve sepsis hastaları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Bu çalışmada sepsis grubunda yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan SuPAR için 0.615, PCT için 0.780 ve CRP için 0.857 bulunmuştur. Bu veriler ışığında rutin kullanımda olan CRP ve prokalsitoninin, sepsis hastalarında tanısal değeri SuPAR'a göre daha iyi olarak bildirilmiştir [151]. Organ disfonksiyonu olanlarda bu belirteçlerin karşılaştırmasında ise SuPAR en yüksek prognostik değere sahip belirteç olarak bulunmuştur [151].

Başka bir çalışmada 132 SIRS hastası incelenmiş olup kültürde üreme gösterilen hastalar ile diğerlerinin PCT, CRP, SuPAR değerleri karşılaştırılmış ve SuPAR seviyeleri kültürde üreme olan hastalarda üreme olmayan SIRS hastalarına göre anlamlı yüksek bulunmuş olmakla birlikte bakteriyel üremeyi göstermede CRP ve PCT'ye üstünlüğü görülememiştir. Yani SuPAR'ın sepsisteki tanısal gücü rutin inflamasyon parametrelerine benzese de onlarla yarışmamaktadır [6].

Seppala ve arkadaşları acil servise başvurmuş ve enfeksiyon şüphesi olan 539 hastada yaptıkları prospektif kohort çalışmasında SuPAR'ın mortaliteyi öngörmedeki başarısını incelemeyi hedeflemişlerdir. Bakteriyel enfeksiyon, SIRS ve sepsise bağlı organ hasarı bulunmasına göre gruplandırma yapılmış ve organ hasarı olan sepsis grubunda SuPAR düzeyini, sadece bakteriyel enfeksiyon, sadece SIRS ya da organ hasarı olmaksızın sepsis olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Çalışmada SuPAR dışında CRP, PCT, IL6 düzeyleri de incelenmiş ve bunlardan PCT'nin sepsis tanısında en başarılı belirteç olmasına rağmen mortaliteyi öngörmede SuPAR'ın PCT'den daha üstün olduğunu bildirmişlerdir [152].

Bakteriyemik 132 hastayla (staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, β -haemolytic streptococcae ve Escherichia coli) yapılan bir diğer çalışmada da yüksek SuPAR seviyeleri, mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bakteriyel hastalığın erken safhasında SuPAR ölçümünün klinisyenler için tedaviyi planlamada yol gösterici olabileceği sonucuna varılmıştır [153].

Sepsis dışında çeşitli romatolojik hastalıklarda da SuPAR düzeyi çalışılmıştır. Bunların arasında en sık incelenenler SLE, romatoid artrit ve bunları Behçet hastalığı, sistemik skleroz ve ankilozan spondilit izlemiştir. Ancak literatürde AAA hastalarında bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Vasarhelyi'nin romatolojik hastalıklarda SuPAR düzeyleriyle ilgili olarak oluşturduğu derlemede SuPAR düzeyleri sağlıklı grupta 2.80 ng/ml (2.06-3.42), 120 RA hastasında 4.24 ng/ml (3.19-5.40), 33 AS hastasında 2.97 ng/ml (2.57-3.80), 89 SLE hastasında 4.58 ng/ml (3.72-6.30), 83 sistemik skleroz hastasında 4.02 ng/ml (3.19-5.53) ng/ml olarak median değerleriyle verilmiştir. Kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulunan grup SLE ve sistemik skleroz grubu olup romatoid artrit hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır [154]. Bizim hasta grubumuzda median değeri 2.42 ng/ml (1.97-3.83), kontrol grubumuzda 2.13 ng/ml (1.64-3.22) olarak bulunmuştur.

Sistemik sklerozlu hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek plazma SuPAR konsantrasyonları bildirilmiştir. Ayrıca SuPAR'ın plazma seviyeleri, diffüz kutanöz sistemik sklerozlu hastalarda, sınırlı kutanöz sistemik sklerozlu hastalardan daha yüksektir [155].

Toldi ve arkadaşlarının 120 romatoid artrit hastasının dahil edildiği çalışmada hastalık aktivitesi Disease Activity Score (DAS28) puanlama sistemine göre >2.6 puan ise aktif, 2.6 puan ve altı ise remisyon olarak değerlendirilmiş olup SuPAR ile DAS28 puanları korele olarak saptanmıştır ($p=0.02$, $\rho=0.26$). RA hastalarında SuPAR'ın ESH ve CRP ile korele olduğu tespit edildi ($p=0.05$, $\rho=0.3$ ve $p=0.02$, $\rho=0.32$) [156].

Çalışmamızda AAA hasta grubunda SuPAR seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olsa da hasta ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Gergely Toldi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Ankilozan Spondilit hastalarında da SuPAR düzeyleri

incelenmiş ve hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Bu durum inflamasyonun lokal olması ve semptomların daha az alevli olması, sistemik bulguların hastalığın sonraki evrelerinde görülmesi ve diğer romatizmal hastalıklara göre daha az şiddetli olmasına bağlanmıştır. Aynı çalışmada Ankilozan spondilit hastalarında klinik aktiviteyi gösteren Bath ankylosing spondilitis disease activity index (BASDAİ) puanları ile korelasyon saptanamamıştır. Fakat BASDAİ skorları ve CRP ve ESH arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p=0.0005$, $\rho=0.57$ ve $p=0.01$, $\rho=0.43$). SuPAR'ın genelde inflamasyonun değerli bir markeri olarak tanımlanmasına rağmen, bu çalışmanın sonucunda AS'deki inflamasyonun değerlendirilmesinde uygun bir belirteç olmadığı şeklinde raporlanmıştır [157].

Kurtipek ve arkadaşlarının 41 sağlıklı, 30 Behçet hastasıyla yaptıkları ön çalışmada hasta ve kontrol gruplarında, SuPAR düzeyleri incelenmiştir. Behçet hastalığına ait ikiden fazla aktif lezyonu olan 17 hasta, aktif Behçet hastalığı kabul edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında SuPAR düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmış ($p=0.003$), fakat aktif lezyonu olanlar ile aktif lezyonu olmayan Behçet hastalarında SuPAR düzeyleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Bunu, SuPAR seviyelerinin aşırı yüksekliğinin sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), bakteriyemi gibi daha ciddi durumlarda daha fazla yükselmesi ve Behçet hastalığı tedavisinde kullanılan kolşisisinin, plazma SuPAR düzeylerine etkisinin bilinmemesiyle açıklamışlardır [139]. Bizim çalışmamızda da hastaların %96,22'si kolşisin kullanmakta olup literatürde kolşisisinin SuPAR düzeylerine etkisi ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

SLE hastası 198 kişinin ve 100 sağlıklı kişinin katıldığı geniş çaplı bir çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında SuPAR düzeyleri karşılaştırılmıştır. 198 hastanın 160'ının SLE tanısı Amerikan College of Rheumatology kriterlerine göre, 38'i ise Fries kriterlerine göre koyulmuştur. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında fark sınırda anlamlı olarak tespit edilmiştir ($p=0.05$), hatta Fries kriterlerine göre tanı konmuş olan SLE hastalarının SuPAR düzeyleri ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.623$). Hastalar hastalıklarının şiddetine göre SLE disease activity 2000 (SLEDAI-2K), physician's global assessment (PGA) farklı sınıflamalarla sınıflandırılmıştır. Yapılan regresyon analizinde her iki hastalık aktivitesi skorlamasına göre hastalık aktivitesi ile SuPAR düzeyleri arasında anlamlı

fark saptanamamıştır. Hastalık aktivitesine göre en yüksek ve en düşük puanı almış olan 18 hastanın SuPAR düzeyleri karşılaştırılmış fakat arada fark görülmemiştir ($p=0.542$). Organ hasarı puanlaması ise Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR damage index (SDI) ile yapılmış olup SuPAR seviyeleri ile arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [7]. Hastalardan IL-10, IL-6, IL-1 ve TNF düzeyleriyle CRP, ESH, kreatinin düzeyleri de çalışılmış ve SuPAR ile arasındaki ilişki incelenmiş ve IL-6 dışındaki diğer parametrelerle anlamlı ilişki tespit edilmiştir. SuPAR'ın SLE tanısında ve prognozu tahmin etmedeki rolüyle ilgili yapılmış diğer çalışmalarda çelişkilerin olması nedeniyle planlanmış çalışmalarında sonuç olarak dolaşan SuPAR'ın SLE hastalık aktivitesinin güvenilir bir belirteci olduğuna karar vermişlerdir. Fakat SuPAR seviyelerinin organ hasarını yansıtmaması nedeniyle umut verici bir biyolojik belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. Çıkarılan diğer sonuç ise tek bir biyobelirtecini tüm SLE fenotiplerini kapsamaması ve genel bir hastalık aktivitesi veya şiddet belirteci olarak hizmet etmesinin muhtemel görünmemesidir [7]. Çalışmamızda hastaların her poliklinik ziyaretinde klinik gidişatı gözlemlemek için istenmekte olan AST, ALT, BUN, kreatinin düzeyleri ve tam idrar tetkikinde (TİT) protein atılımları ile SuPAR, ESH, CRP, SAA düzeylerinin korelasyonuna bakılmış inflamasyon parametrelerinden sadece SuPAR seviyeleri ile BUN arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($\rho=0.280$, $p=0.042$). Hastalarımız arasında kreatinin için üst referans değeri olan 1.1 mg/dl'yi geçen 2 hastanın kreatinin değerleri sırasıyla 1.23 mg/dl ve 1.16 mg/dl iken aynı hastaların SuPAR değerleri sırasıyla 14.75 mg/dl ve 13.08 mg/dl idi. Hasta grubumuzda SuPAR değerlerinin ortalaması 3.66 ± 2.92 mg/dl iken, bu iki hastada SuPAR seviyelerinin hasta grubumuzdaki en yüksek iki değer olması, SuPAR'ın remisyondaki AAA hastalarını sağlıklılardan ayırmada başarısız olsa da organ fonksiyonlarına bağlı hasar başladığına dair bir uyarıcı olabileceğini düşündürmektedir. Enocsson ve arkadaşları SLE hastalarında yapmış oldukları çalışmada SuPAR seviyelerinin organ hasarını yansıtmaması nedeniyle umut verici bir biyolojik belirteç olabileceğini belirtmişlerdir [7]. Organ disfonksiyonu başlamış olan daha geniş katılımlı AAA hastalarında bu konu irdelenebilir.

2003 ve 2009 yılları arasında kardiyak kateterizasyon geçirmiş 3683 hastanın katıldığı prospektif kohort çalışmasında SuPAR seviyelerinin GFR düşmeden renal

hasarı öngörmedeki rolünü araştırmışlar ve GFR değerleri ölçülmüş, 60ml/dk üstündeki 2292 hastanın SuPAR değerleri ölçülmüş ve bu hastalar SuPAR seviyelerine göre 4 gruba ayrılmışlardır. Bu grupların rutin takiplerinde GFR hızlarındaki azalma takip edilmiş ve SuPAR seviyesi yüksek olan hastalarda ilerleyen zamanlarda hızlı bir GFR düşüşü saptanmıştır. Yani artmış plazma SuPAR düzeyleri, GFR'de bir düşüş olmadan önce hem beyazlarda hem de siyahlarda kronik böbrek hastalığının gelişimiyle bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Buna ek olarak, aynı çalışmada plazma SuPAR düzeylerinin hastalığın prognozu hakkında da bilgi vermesi, hastalık başlangıcında hastalığın şiddetini sınıflandırmaya izin verebilir şeklinde yorumlanmıştır [158].

Tomohiro Koga ve arkadaşlarının AAA hastalarının atak ve remisyon dönemlerinde sitokin düzeylerini araştırıldıkları bir çalışmada IL-1 β , IL-1 reseptör antagonist, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α , interferon- α (IFN- α), IFN- γ 'nın da dahil olduğu 29 sitokininin seviyesine bakılmış ve atakta olan hastaların sağlıklı gruba göre bakılmış olan 29 sitokinden sadece IL6, IL4, IL7, IL17, IL18'in atakta olan AAA hastalarında sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuş, ancak bu sitokinlerden sadece IL6 düzeylerinde remisyon dönemi ve atak dönemi arasında anlamlı fark bulunmuştur [159]. SuPAR'ın da proinflatuar sitokinlerle benzer özellikleri bulunmaktadır. AAA hastalarının patogeneğinde ana rolü oynayan interlökinler olmasına rağmen remisyondaki hastalarda SuPAR düzeyleri sitokinlerle benzer şekilde düşük bulunmuştur. Bu durum ilerleyen çalışmaların atak dönemindeki AAA hastalarında SuPAR'la ilgili veriler elde etmek gerektiğini düşündürmüştür.

Çalışmamız; SuPAR molekülünün birçok romatolojik hastalıkta çalışılmış fakat inflamasyonla giden AAA hastalığında literatürde hiçbir yayın bulunamaması nedeniyle planlanmış olup, SuPAR'ın subklinik inflamasyonun yetersiz de olsa en iyi göstergesi olan SAA ile korelasyon göstermemesi bu molekülün subklinik inflamasyonda bir gösterge olamayacağını düşündürmüştür. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda organ hasarı olan sepsiste ve organ hasarı olan SLE'li hastalarda organ hasarı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş olması SuPAR'ın ancak organ hasarı olduğunda yükseldiğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunda renal veya karaciğer hasarını düşündürecek üre, kreatinin, AST,

ALT yüksekliği bulunmadığından hasta grubumuzda SuPAR'ın yüksek saptanmaması bu duruma bağlanabilir. Çalışma grubumuzda atak döneminde hasta bulunmaması, aynı zamanda hastalarımızda karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluklarının olmaması AAA hastalığının lkemizde sık görülmesi nedeniyle erken tanı alması ve kolşisine erken dönemde başlanması ve tedaviye iyi yanıt vermesi (%79,21) ile ilişkilendirebilir. Türk FMF alışma grubunun 2005 yılında yaptığı çalışmaya göre; lkemizde hastalık başlangıcı $9,6\pm 8,6$ yaş olarak tespit edilmiştir [38]. Bizim de çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı $14,04\pm 8,72$ olarak saptanmış olup hastalarımızın son takipteki ortalama yaşı $31,53\pm 11,64$ 'dir. Düzenli kolşisin kullanan hastalarda ortalama 11 yıllık süre içinde kümülatif amiloidoz gelişme oranı %1.7 saptanırken kolşisin kullanmayan veya düzensiz kullanan hastalarda ortalama 9 yıl içindeki kümülatif amiloidoz gelişim oranı %48,9 bulunmuştur [75]. Hasta grubumuzda ortalama hastalık süresi $18,33\pm 11,01$ yıl olarak bulunmuş SAA düzeyleri ile ortalama hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

6.SONUÇ

SuPAR; biyokimyasal olarak plazma örneklerinde uzun süre stabil kalması, CRP ‘nin aksine açlık ve tokluktan etkilenmemesi, gün içerisinde çok değişmemesi gibi özellikleri nedeniyle ilk bakışta ideal bir belirteç olarak görülse de [154], bizim çalışmamız ve romatolojik hastalıkla ilgili pek çok çalışmada hastalık aktivitesi ve akut durumu yansıtmak için yeterli bulunmadığından, sonuçta belki de daha çok organ hasarının oluşmaya başladığı dönemde erken uyarı veren bir belirteç olarak kullanılabilir. Bu konu ile ilgili olarak daha geniş hasta serilerinde vital fonksiyonlar ile birlikte hastalığın karaciğer ve böbrek üzerine etkileri sınıflandırılarak SuPAR’ın erken tanıdaki etkinliği değerlendirilmelidir.



7.TÜRKÇE ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); ateş ve enfeksiyöz olmayan, nötrofil ağırlıklı inflamasyon ataklarıyla karakterize olan ve ilerleyen dönemlerde amiloidoz oluşumuna neden olabilen bir hastalıktır. Çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (SuPAR), inflamasyon ve immün aktivasyonun bir biyolojik belirteci olarak tanımlanmıştır. SuPAR konsantrasyonlarının artışı, çeşitli hasta popülasyonlarında hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Birçok romatolojik hastalıkta SuPAR seviyeleri araştırılmış olsa da literatürler incelendiğinde, ülkemizde sıkça görülen AAA hastalığında SuPAR düzeyleriyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızla literatüre bu alanda katkı sağlanması, MEFV geninin farklı ekzonlarında homozigot veya heterozigot mutasyon tespit edilen Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında SuPAR ve diğer inflamatuvar belirteçlerin [Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), C-Reaktif Peptit (CRP), Serum amiloid A (SAA)] tanımı, aktiviteyi ve prognozu tahmin etmedeki değerinin araştırılması planlanmıştır.

Bu çalışma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 22.12.2016-22.06.2017 tarihleri arasında 18 yaş ve üzerindeki 53 AAA hastası ve 27 sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. AAA hasta grubuna MEFV geninde heterozigot veya homozigot mutasyonu olan, AAA nedeni ile romatoloji polikliniğinde takipli 18-65 yaş aralığında hastalar dahil edildi. Plazma örneklerinden SuPAR molekülü Enzim linked immün assay (ELİSA) yöntemi ile çalışıldı. Serum örneklerinde SAA düzeyleri, nefelometrik yöntemle; CRP düzeyleri, türbidimetrik/immünotürbidimetrik yöntemle ölçülmüştür. Ayrıca serum örneklerinde kan üre azotu (BUN), kreatinin, Aspartat Transaminaz (AST), Alanin Transaminaz (ALT) düzeyleri spektrofotometrik yöntemle otomatik analizörde, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), Westergren metodu ile ölçüldü.

Hastalarda SuPAR değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ancak anlamlı değildi ($p=0.178$). SAA, CRP, ESH düzeyleri hastalarda sağlıklılara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Hasta grubunda SuPAR düzeyleriyle ESH, CRP, SAA arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p>0.05$). Bununla birlikte hasta grubunda SAA ile CRP ve ESH arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $\rho=0.823$,

$p<0.001$; $\rho=0.568$, $p<0.001$). Hasta grubunda SuPAR seviyeleri ile BUN arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($\rho=0.280$, $p=0.042$).

Subklinik inflamasyonun yetersiz de olsa en iyi göstergesi olarak kabul edilen SAA ile SuPAR arasında korelasyon yetersizdir. Bulgularımıza göre SuPAR, subklinik inflamasyonu göstermede iyi bir belirteç değildir. Diğer çalışmalar göstermiştir ki, SuPAR organ hasarının başlangıcında erken uyarı veren bir belirteç olarak kullanılabilir. Çalışmamızda SuPAR düzeylerinin kontrol ve AAA hasta grubu arasında farklı olmaması erken tanı ve kolşisin tedavisine uyum nedeni ile hastalarımızda organ disfonksiyonunun olmamasına bağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV, Pyrin, Ürokinaz-Tip Plasminojen Aktivatörü.

8.ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF); non-infectious fever, which is characterized by predominantly neutrophil inflammation attacks and can cause the formation of amyloidosis in the forthcoming days. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) has been identified as a biological marker of inflammation and immunological activation. The increase of SuPAR concentrations was associated with disease severity and mortality in various patient populations. Although the levels of SuPAR have been investigated in many rheumatological diseases, no studies on SuPAR levels have been found in the FMF disease which is common in our country. It is planned to investigate SuPAR's and other inflammatory markers' [Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), C-reactive peptide (CRP), Serum Amiloid A (SAA)] predictive value of diagnosis, activity, and prognosis in FMF patients who have homozygous or heterozygous mutations in different exons of the MEFV genome.

This study was carried out in İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital in between 22.12.2016-22.06.2017 with 53 FMF patients and 18 healthy volunteers aged 18 years and over. The patients with heterozygous or homozygous mutations in the MEFV gene, in the 18-65 age range which is follow-up in rheumatology polyclinics were included to the FMF patient group. SuPAR molecule from plasma samples was measured by enzyme linked immunoassay (ELISA) method. SAA levels in serum samples were measured by nephelometric method, CRP levels were measured by turbidimetric / immunoturbidimetric method. In addition, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, Aspartate Transaminase (AST) and Alanine Transaminase (ALT) levels in serum samples were measured by automated spectrophotometric method, ESR was measured by Westergren method.

SuPAR levels of patients were higher than control group, but this was not significant ($p = 0.178$). SAA, CRP, ESR levels were significantly higher in FMF patients than healthy subjects ($p < 0.001$). There was no significant correlation between SuPAR levels and ESR, CRP, SAA in study group ($p > 0.05$). However, there was a significant positive correlation between SAA and CRP and ESR in study group ($\rho = 0.823$, $p < 0.001$, $\rho = 0.568$, $p < 0.001$, respectively). A significant

positive correlation was found between SUPAR and BUN levels in study group ($\rho = 0.280$, $p = 0.042$).

There is insufficient correlation between SuPAR and SAA which is considered to be the best indicator of subclinical inflammation. According to our data, SuPAR could not be a good marker for subclinical inflammation. Other studies shown that SuPAR can be used as an early warning marker in the beginning of organ damage. SuPAR levels in our study do not differ between control and FMF patient groups was attributed to the absence of organ dysfunction in our patients due to early diagnosis and compliance with colchicine treatment.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, MEFV, pyrin, Urokinase-Type Plasminogen Activator.

9.KAYNAKLAR

1. Üstebay S, Üstebay DÜ, Yılmaz Y. Ailevi Akdeniz Ateşi. JAREM, 2015; 5: 89-93.
2. Kasapçopur Ö, Arisoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar. Turk Pediatri Ars, 2006; 41(1): 9-17.
3. Ermurat S, Güllülü M. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Böbrek. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics, 2015; 8(2): 51-8.
4. Peynircioglu B, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının moleküler temeli. Hacettepe Tıp Dergisi, 2006; 37: 223-229.
5. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in Familial Mediterranean Fever. Clin Exp Rheumatol, 2003; 21(4): 509-14.
6. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, Larsen K. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. Crit Care, 2007; 11(2): 31-38.
7. Enocsson H, Wetterö J, Skogh T, Sjöwall C. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels reflect organ damage in systemic lupus erythematosus. Transl Res, 2013; 162(5): 287-96.
8. Desmedt S, Desmedt V, Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. The intriguing role of soluble urokinase receptor in inflammatory diseases. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017; 54(2): 117-133.
9. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean Fever from the Aegean region of Turkey. Mol Biol Rep, 2010; 37(1): 93-8.
10. Yılmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum Genet, 2001; 9(7): 553-5.

11. Janeway TC. Probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys*, 1908; 23: 504-518.
12. Siegal, S. Benign paroxysmal peritonitis . *Annals of Internal Medicine*, 1945; 23(1): 1-21.
13. Reimann HA. Periodic disease: A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *Journal of the American Medical Association*, 1948; 136(4): 239-244.
14. Mamou H. La Maladie Periodique. *L'Expansion Scientifique Française*. Paris.
15. Heller H, Sherf L. Familial Mediterranean Fever. *Arch Int Med* 1958; 102(1): 50-71.
16. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası* 1946; No:12.
17. Tunca M. Dünyada ve Türkiye'de Ailevi Akdeniz Ateşi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı*, 2006; 2(8): 4-8.
18. The French Consortium. A candidate gene for FMF. *Nature Genet* 1997; 17(1): 25-31.
19. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351:659-64.
20. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Prosen L, Dean M, Richards RI, et al. Mapping of a gene causing Familial Mediterranean Fever to the short arm of chromosome 16. *N Eng J Med*, 1992; 326:1509-13.
21. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinali M, Curigliano V, Verrecchia E, Socio G. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Joint Bone Spine*, 2009; 76(3): 227-233.
22. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 61(10): 1447-1453.
23. Domingo C, Touitou I, Bayou A, Ozen S, Notarnicola C, Dewalle M, et al. Familial Mediterranean Fever in the 'Chuetas' of Mallorca: a question of Jewish origin or genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet*, 2000; 8(4): 242-6.

24. Gershoni BR, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean Fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet*, 2001; 9(8): 634-7.
25. Özen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean Fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*, 1998; 25(12): 2445-2449.
26. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the Roret gene family cause Familial Mediterranean Fever. *Cell*, 1997; 90:797-807.
27. French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *Nature Genetics*, 1997; 17(1):25-31.
28. Ben-Chetrit E, Levy M, Familial Mediterranean Fever. *The Lancet*. 1998; 351(9103):659-664.
29. Sari İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean Fever: An updated review. *Eur J Rheumatol*, 2014; 1(1):21-33.
30. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 2005; 84(1):1-11.
31. Gershoni BR, Brik R, Shinawi M, Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of Familial Mediterranean Fever. *Eur J Hum Genet*, 2002; 10(2): 145-9.
32. Marek YD, Bar JI, Pras E, Berkun Y. Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation. *J Rheumatol*, 2009; 36(10): 2372.
33. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, Tumer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with Familial Mediterranean Fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39(1): 67-72.
34. 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. *Rheumatology (Oxford)*, 2014; 53(4): 741-5.

35. Mattit H, Al-Cheikh S, El-Khatebb M, Salem N, Delague V, Gisler RH, et al. Familial Mediterranean Fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *European Journal of Medical Genetics*, 2006; 49(6): 481-486.
36. Düzova A, Özen S. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı*, 2006; 2(8): 12-20.
37. Bilginer Y, Bakkaloğlu A. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2006; 2(8): 33-39.
38. Turkish FMF Study Group, Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey. *Medicine*. 2005; 84(1): 1-11.
39. Stehlik C. The PYRIN domain in signal transduction. *Curr Protein Pept Sci*, 2007; 8(3): 293-310.
40. Diaz A, Hu C, Kastner DL, Schaner P, Reginato AM, Richards N, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum*, 2004; 50(11): 3679-89.
41. Manukyan G, Aminov R. Update on Pyrin Functions and Mechanisms of Familial Mediterranean Fever. *Front Microbiol*, 2016; 31(7): 456.
42. Gohar F, Orak B, Kallinich T, Jeske M, Lieber M, Bernuth HV, et al. Secretory Activity of Neutrophils Correlates With Genotype in Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheumatol*, 2016; 68(12): 3010-3022.
43. Sonmez, HE, Batu ED, Ozen S, Familial Mediterranean Fever: current perspectives. *J Inflamm Res*, 2016; 17(9):13-20.
44. Chae JJ, I. Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of Familial Mediterranean Fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*, 2009; 146(5):467-78.
45. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 2001; 276(42):39320-9.

46. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al. The gene for Familial Mediterranean Fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*, 2000; 95(10):3223-31.
47. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, Richards N, Babcock C, Schaller M. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2002; 20(4):45-53.
48. TUZCU M.E. Cecil Essentials of Medicine. Nobel Tıp Kitabevi, 4. baskı, 2000; 299-303.
49. Camcıoğlu Y. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. 2013; No:80 Bağışıklık Sistemi ve Yetersizlikleri.
50. Feagan B. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *The clinician's guide to inflammatory bowel disease*, 2003;1-6.
51. Schroder K. and Tschopp j. The Inflammasomes. *Cell*, 2010; 140(6): 821-832.
52. Kesikli SA, Güç D, Steril İnflamasyon ve inflamazom. *ANKEM Dergisi* 2011; 25(2) :102-109.
53. Khare S, Luc N, Dorfleutner A, Stehlik C. Inflammasomes and their activation. *Crit Rev Immunol*, 2010; 30(5):463-87.
54. Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature*, 2009; 458(7237): 514-8.
55. Zeff AS, Spalding SJ. Autoinflammatory syndromes: fever is not always a sign of infection. *Cleve Clin J Med*, 2012; 79(8): 569-81.
56. Tripathi SV, Leslie KS. Autoinflammatory diseases in dermatology: CAPS, TRAPS, HIDS, FMF, Blau, CANDLE. *Dermatol Clin*, 2013; 31(3):387-404.
57. Yildirim K. Relationship between serum interleukin-1 β levels and acute phase response proteins in patients with Familial Mediterranean Fever. 2012; 22(1):109-13.

58. Toubi E, Gershoni-Baruch R, Kuten A. Cisplatin treatment triggers Familial Mediterranean Fever attacks. *Tumori*, 2003; 89(1): 80-1.
59. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*, 2006; 33(6): 1089-92.
60. Demirtürk L, Ozel AM, Cekem K, Yazgan Y, Gultepe M. Co-existence of *Helicobacter pylori* infection in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) and the effect of *Helicobacter pylori* on the frequency and severity of FMF attacks. *Dig Liver Dis*, 2005; 37(3):153-8.
61. Sackesen C, Bakkaloglu A, Ozaltin F, Besbas N, Yilmaz E, et al. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis*, 2004; 63(2): 187-90.
62. Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. *Horror aut inflammatus*: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*, 2009; 27:621-68.
63. Üreyen S, Terzioğlu E. Ailevi Akdeniz Ateşi. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics* 2015; 8(2):5-19.
64. Camus D, Shinar Y, Aamar S, Langevitz P, Ben-Zvi I, Livneh A, et al. Silent carriage of two Familial Mediterranean Fever gene mutations in large families with only a single identified patient. *Clin Genet*, 2012; 82(3): 288-91.
65. Cobankara V, Balkarli A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pam Med J*, 2011; 4(2):86-98.
66. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians, analysis of 100 cases. *Medicine*, 1974; 53(6):453-462.
67. Cobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2000; 31:310-319.
68. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with Familial Mediterranean Fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *Q J Med*, 1990; 75(278): 607-16.
69. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N. Vasculitis in Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*, 1997; 24(2): 323-7.

70. Karakoç Y, Güllülü M, Yavuz M, Ersoy A. Romatizmal hastalıklarda amiloidoz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 1999;143-6.
71. Akar N. Serum amyloid A1 and tumor necrosis factor-alpha alleles in Turkish Familial Mediterranean Fever patients with and without amyloidosis. *Amyloid*, 2003; 10(1):12-6.
72. Saatçi Ü. Familial Mediterranean Fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *European Journal of Pediatrics*, 1997; 156(8): 619-623.
73. Livneh A, Shtrasburg S, Langevitz P. Regression of nephrotic syndrome in amyloidosis of Familial Mediterranean Fever following colchicine treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 2000; 15(10):1713-4.
74. Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, Besbas N. Familial Mediterranean Fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatrica*, 1993; 82(8): 705-706.
75. 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.
76. Livneh A. Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever (FMF) insights to FMF phenotype II. *Harefuah*, 2006; 145(10):743-5, 782.
77. Bilginer Y, Bakkaloglu A, Ozen S. Familial Mediterranean Fever and Amyloidosis. *Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci*, 2009; 3(8): 35-41.
78. Yılmaz G. Amiloidoz gelişmiş Ailevi Akdeniz Ateşi hasalarında adrenal bez rezervlerinin gösterilmesi, İç hastalıkları (Uzmanlık Tezi) T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi III. İç Hastalıkları Kliniği-İstanbul-2009.
79. Said R, Nasrallah N, Hamzah Y, Tarawneh M, Al-Khatib M. IgA nephropathy in patients with FMF. *Am J Nephrol*, 1988; 8: 417-420.
80. Yalçınkaya F, Tolunay Ö. FMF related non-amiloidglomeruler disease. In Sohar E, Gafni J, Pras M Proceedings of the 1st International Conference on FMF (Jerusalem 1997) Freund, Tel Aviv 1997:175-180.
81. Eliakim M, Rachmilewitz M, Rosenmann E, Niv A. Renal manifestations in recurrent polyserositis (Familial Mediterranean Fever). *Isr J Med Sci*, 1970;6(2): 228-45.

82. Said R, H.Y. Said S, Tarawneh M, al- and K. M. Spectrum of renal involvement in Familial Mediterranean Fever. . *Kidney Int* 1992;41(2): 414-9.
83. Moskovitz B, Bolker M, Nativ O. Acute orchitis in recurrent polyserositis. *J Pediatr Surg*, 1995; 30(10): 1517-8.
84. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Neurol*, 1993; 9(4): 301-2.
85. 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.
86. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI, Taslipinar A, Akinci SB, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in Familial Mediterranean Fever patients. *Clinical Rheumatology*, 2003; 22(2): 99-101.
87. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*, 2007; 65(9): 318-24.
88. Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med*, 2005; 201(9): 1355-9.
89. Lachmann HJ, Sengül 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 (Oxford)*, 2006; 45(6): 746-50.
90. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61(1): 79-81.
91. 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.
92. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in Familial Mediterranean Fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*, 1974; 81(6): 792-4.

93. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med*, 1974; 291(18): 932-4.
94. Rigante D, La Torraca I, Avallone L, Pugliese AL, Gaspari S, Stabile A. The pharmacologic basis of treatment with colchicine in children with Familial Mediterranean Fever. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2006; 10(4): 173-8.
95. Onen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int*, 2006; 26(6): 489-96.
96. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum*, 1994; 37(12): 1804-11.
97. Ploug M, Rønne E, Behrendt N, Jensen AL, Blasi F, Danø K. Cellular receptor for urokinase plasminogen activator. Carboxyl-terminal processing and membrane anchoring by glycosyl-phosphatidylinositol. *J Biol Chem*, 1991; 266(3): 1926-33.
98. Arsan S. Yenidoğan sepsisinde soluble ürokinaz plazminojen aktivator reseptör (SuPAR) düzeylerinin incelemesi. Proje, Ankara Üniversitesi, Ankara, 2012.
99. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med*, 2011; 270(1): 32-40.
100. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, et al. Usefulness of SuPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med*, 2012; 38(9): 1418-28.
101. Bilgili B, Cinel İ, The significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) in ICU patients. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care*, 2013; 11(1): 3-9.
102. Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. SuPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers*, 2009; 27(3): 157-72.
103. Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in

- HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol*, 2008; 80(2): 209-16.
104. Stephens RW, Pedersen AN, Nielsen HJ, Hamers MJ, Høyer-Hansen G, Rønne E, et al. ELISA determination of soluble urokinase receptor in blood from healthy donors and cancer patients. *Clin Chem*, 1997; 43(10): 1868-76.
 105. Sidenius N, Sier CF, Blasi F. Shedding and cleavage of the urokinase receptor (uPAR): identification and characterisation of uPAR fragments in vitro and in vivo. *FEBS Lett*, 2000; 475(1): 52-6.
 106. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. SuPAR: The Molecular Crystal Ball. *Disease Markers*, 2009; 27(3): 157-72.
 107. Roldan AL, Cubellis MV, Masucci MT, Behrendt N, Lund LR, Danø K, et al. Cloning and expression of the receptor for human urokinase plasminogen activator, a central molecule in cell surface, plasmin dependent proteolysis. *Embo j*, 1990; 9(2): 467-74.
 108. Llinas P. Crystal structure of the human urokinase plasminogen activator receptor bound to an antagonist peptide. *Embo j*, 2005; 24(9): 1655-63.
 109. Klausner RD, Donaldson JG, Lippincott-Schwartz J. Brefeldin A: insights into the control of membrane traffic and organelle structure. *J Cell Biol*, 1992; 116(5): 1071-80.
 110. Beaufort N, Leduc D, Rousselle JC, Magdolen V, Luther T, Namane A, et al. Proteolytic regulation of the urokinase receptor/CD87 on monocytic cells by neutrophil elastase and cathepsin G. *J Immunol*, 2004; 172(1): 540-9.
 111. Høyer-Hansen G, Pessara U, Holm A, Pass J, Weidle U, Danø K, Behrendt N, et al. Urokinase-catalysed cleavage of the urokinase receptor requires an intact glycolipid anchor. *Biochem J*, 2001; 358(3): 673-9.
 112. Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol*, 1999; 65(2): 137-50.
 113. Gyetko MR, Chen GH, McDonald RA, Goodman R, Huffnagle GB, Wilkinson CC, et al. Urokinase is required for the pulmonary inflammatory response to *Cryptococcus neoformans*. A murine transgenic model. *J Clin Invest*, 1996; 97(8): 1818-26.

114. Rijneveld AW, Levi M, Florquin S, Speelman P, Carmeliet P, van Der Poll T, et al. Urokinase receptor is necessary for adequate host defense against pneumococcal pneumonia. *J Immunol*, 2002; 168(7): 3507-11.
115. May AE, Kanse SM, Lund LR, Gisler RH, Imhof BA, Preissner KT. Urokinase receptor (CD87) regulates leukocyte recruitment via α 2 β 1 integrins in vivo. *J Exp Med*, 1998; 188(6): 1029-1037.
116. Wei Y, Yang X, Liu Q, Wilkins JA, Chapman HA. A Role for Caveolin and the Urokinase Receptor in Integrin-mediated Adhesion and Signaling. *The Journal of Cell Biology*, 1999; 144(6): 1285-1294.
117. Nykjaer A, Conese M, Christensen EI, Olson D, Cremona O, Gliemann J, et al. Recycling of the urokinase receptor upon internalization of the uPA:serpin complexes. *Embo j*, 1997; 16(10): 2610-20.
118. Reilly JT, Nash JR. Vitronectin (serum spreading factor): its localisation in normal and fibrotic tissue. *J Clin Pathol*, 1988; 41(12): 1269-72.
119. Piccolella M, Festuccia C, Millimaggi D, Locatelli A, Bologna M, Motta M, et al. SuPAR, a soluble form of urokinase plasminogen activator receptor, inhibits human prostate cancer cell growth and invasion. *Int J Oncol*, 2008; 32(1): 185-91.
120. Haupt TH, Petersen J, Ellekilde G, Klausen HH, Thorball CW, Eugen-Olsen J, et al. Plasma SuPAR levels are associated with mortality, admission time, and Charlson Comorbidity Index in the acutely admitted medical patient: a prospective observational study. *Crit Care*, 2012; 16(4): R130.
121. Raggam RB, Wagner J, Prüller F, Grisold A, Leitner E, Zollner-Schwetz I. et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Intern Med*, 2014; 276(6): 651-8.
122. Sidenius N, Sier CF, Ullum H, Pedersen BK, Lepri AC, Blasi F. et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood*, 2000; 96(13): 4091-5.

123. Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB. et al. Utility of the plasma level of SuPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One*, 2012; 7(8): e43933.
124. Edsfeldt A, Nitulescu M, Grufman H, Grönberg C, Persson A, Nilsson M. et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque. *Stroke*, 2012; 43(12): 3305-12.
125. Lyngbæk S, Marott JL, Møller DV, Christiansen M, Iversen KK, Clemmensen PM. et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol*. 2012; 110(12): 1756-63.
126. Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver Int.*, 2012; 32(3): 500-9.
127. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*. 2011; 17(8): 952-60.
128. Morath C, Wei C, Macher-Goeppinger S, Schwenger V, Zeier M, Reiser J. Management of severe recurrent focal segmental glomerulosclerosis through circulating soluble urokinase receptor modification. . *Am J Ther.*, 2013 ; 20(2): 226-9.
129. Pliyev BK, Menshikov MY. Release of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (SuPAR) by activated neutrophils in rheumatoid arthritis. *Inflammation.*, 2010 ; 33(1): 1-9.
130. Slot O, Brünner N, Locht H, Oxholm P, Stephens RW. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders: increased concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999 ;58(8): 488-92.

131. Enocsson H, Sjöwall C, Wetterö J. , Soluble urokinase plasminogen activator receptor-a valuable biomarker in systemic lupus erythematosus? *Clin Chim Acta*. 2015; 444:234-41.
132. Qin DD, Song D, Huang J, Yu F, Zhao MH. Plasma-soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels are associated with clinical and pathological activities in lupus nephritis: a large cohort study from China. *Lupus*. 2015; 24(6): 546-57.
133. Soltysiak J, Zachwieja J, Benedyk A, Lewandowska-Stachowiak M, Nowicki M, Ostalska-Nowicka D. Circulating SuPAR as a biomarker of disease severity in children with proteinuric glomerulonephritis. *Minerva Pediatr*. 2016, epub.
134. Reuning U, Bang NU. Regulation of the urokinase-type plasminogen activator receptor on vascular smooth muscle cells is under the control of thrombin and other mitogens. *Arterioscler Thromb*. 1992 ;12(10):1161-70.
135. Florquin S, van den Berg JG, Olszyna DP, Claessen N, Opal SM, Weening JJ, et al. , Release of urokinase plasminogen activator receptor during urosepsis and endotoxemia. *Kidney Int*. 2001; 59(6): 2054-61.
136. Cubellis MV, W.T. Blasi F. Receptor-mediated internalization and degradation of urokinase is caused by its specific inhibitor PAI-1. *Embo J* 1990; 9:1079-85.
137. Pliyev BK. Activated human neutrophils rapidly release the chemotactically active D2D3 form of the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR/CD87). *Mol Cell Biochem*. 2009 ; 321(1-2): 111-22.
138. Toldi G, Szalay B, Bekő G, Kovács L, Vásárhelyi B, Balog A. Plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) levels in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2013; 80(1): 96-8.
139. Saylam Kurtipek G, Kesli R, Tuncez Akyurek F, Akyurek F, Ataseven A, Terzi Y. Plasma-soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) levels in Behcet's disease and correlation with disease activity. *Int J Rheum Dis*, 2016,
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27171829>

140. Toldi G, Szalay B, Bekő G, Bocskai M, Deák M, Kovács L. et al. Plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) levels in systemic lupus erythematosus. *Biomarkers*. 2012; 17(8): 758-63.
141. Targonska-Stepniak, B. and M. Majdan, Serum amyloid A as a marker of persistent inflammation and an indicator of cardiovascular and renal involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014, Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/793628/>
142. Targonska-Stepniak, B. M. Dryglewska, and M. Majdan, Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacol Rep.*, 2010; 62(4): 719-25.
143. Wang, Z. and T. Nakayama, Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm*. 2010, Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2010/535918/>
144. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pollin TI, Ryan AS, Nicklas BJ. et al. Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications. *PLoS Med*. 2006 Jun;3(6): e287, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737350>
145. Xie X, Ma YT, Yang YN, Fu ZY, Li XM, Huang D. et al. Polymorphisms in the SAA1/2 gene are associated with carotid intima media thickness in healthy Han Chinese subjects: the Cardiovascular Risk Survey. *PLoS One*. 2010 Nov 16;5(11): e13997, Available from <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371>
146. Migita K, Koga T, Komori A, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y. et al. Influence of Janus kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol*. 2011 ; 38(11): 2309-17.
147. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001; 358(9275): 24-9.
148. Pamuk ON, Donmez S, Pamuk GE, Puyan FO, Keystone EC. Turkish experience in rheumatoid arthritis patients with clinical apparent amyloid deposition. *Amyloid.*, 2013; 20(4): 245-50.

149. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G. et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects, 2004; 10; 5:4.
150. Odabas AR, Amiloidozis ve Böbrek Tutulumu, Türkiye Klinikleri J Nephrol 2004; 2(1): 52-6.
151. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dückers H, Horn A. et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. Crit Care, 2011; 15(1): R63.
152. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A. et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. J Intern Med. 2012 ; 272(3): 247-56.
153. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J. et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. Journal of Internal Medicine, 2011 ; 270(1): 32-40.
154. Vasarhelyi B, Toldi G, Balog A. The Clinical Value of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (SuPAR) Levels in Autoimmune Connective Tissue Disorders. EJIFCC. 2016 ; 27(2): 122-9.
155. Legány N, Toldi G, Distler JH, Beyer C, Szalay B, Kovács L. et al. Increased plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in systemic sclerosis: possible association with microvascular abnormalities and extent of fibrosis. Clin Chem Lab Med. 2015 ; 53(11): 1799-805.
156. Toldi G, Bekő G, Kádár G, Mácsai E, Kovács L, Vásárhelyi B. et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) in the assessment of inflammatory activity of rheumatoid arthritis patients in remission. Clin Chem Lab Med. 2013 ;51(2): 327-32.
157. Toldi G, Szalay B, Bekő G, Kovács L, Vásárhelyi B, Balog A. Plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) levels in ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine. 2013; 80(1): 96-8.

158. Hayek SS, Sever S, Ko YA, Trachtman H, Awad M, Wadhwani S. et al. Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease, 2015; 373(20): 1916-25.
159. 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. Medicine (Baltimore), 2016;
Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27100444>



10 . EKLER



İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	MEFV geninin farklı ekzonlarında homozigot ve heterozigot mutasyon tespit edilen Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) ve Serum Amiloid A düzeylerinin diagnostik ve prognostik değerinin belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.12.2016	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	02.12.2016	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	02.12.2016	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİL EN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 02.12.2016	1	
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:171	Tarih: 22.12.2016		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Başkan	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Nihal OLGAÇ DÜNDAR / Başkan Yardımcısı	Çocuk Nörolojisi	İKÇÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	İKÇÜTEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Servet AKAR	İç Hastalıkları/ Romatoloji	İKÇÜTF	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	İzmir Atatürk EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hatice Sabiha TÜRE	Nöroloji	İKÇÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	