



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA NUMUNE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

GENEL DAHİLİYE A KLİNİğİ

KLİNİK EğİTİM VE İDARİ SORUMLUSU:

Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOğLU ÖZKAN

**AİLEVİ AKDENİZ ATEşİ HASTALIğINDA, SERUM
KALPROTEKTİN DÜZEYİ İLE KOLşİSİN DİRENCİ, ATAK VE
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİşKİ**

Dr. Merve Gökçen POLAT

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2017



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA NUMUNE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

GENEL DAHİLİYE A KLİNİğİ

KLİNİK EğİTİM VE İDARİ SORUMLUSU:

Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOğLU ÖZKAN

**AİLEVİ AKDENİZ ATEşİ HASTALIğINDA, SERUM
KALPROTEKTİN DÜZEYİ İLE KOLşİSİN DİRENCİ, ATA K VE
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİşKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve GÖKÇEN POLAT

Tez Danışmanı

Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOğLU ÖZKAN

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydanlandığım, gerek tıbbi gerekse sosyal konularda desteğe ihtiyacım olduğu zamanlarda gece gündüz demeden bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle yardımcı olan, her zaman sevgi ve hoşgörüsünü hissettiğim, iş disiplinini ve hastalara olan özverisi ile bize bu konuda daima örnek olan, asistanı olmakla gurur duyduğum, tez danışmanım çok kıymetli hocam Dr.Selma Karaahmetoğlu Özkan’a,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocam Dr. Ahmet Omma ‘ya

Asistanlık sürecini keyifli hale getiren zorlukların yanı sıra güzellikleri de paylaştığımız, tez çalışmamda da yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili Genel Dahiliye A asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve sağlık personeline,

Lise, fakülte ve asistanlık dönemim boyunca hep yanımda olan, aynı hastanede çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteğini hep hissettiğim biricik dostum Zehra Betül Paksoy’a

Hayatımın her anında yanımda olan, her konuda destekleyen, hayatımdaki en büyük varlıklarım olan canım babam Bünyamin Polat, annem Ayşen Polat, abim Sertaç Polat, ablam Aytaç Polat ve teyzem Fatma Ruşen Esen’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve Gökçen POLAT

Ankara 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ.....	3
2.1.1.Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3.Genetik.....	6
2.1.4. Patogenez	7
2.1.5. Klinik Bulgular	12
2.1.6. Laboratuar.....	17
2.1.7. Tanı	19
2.1.8. Genetik.....	21
2.1.9. Hastalık Ağırlık Skorlaması	22
2.1.10. Ayırıcı Tanı.....	23
2.1.11. Komplikasyonlar.....	25
2.1.12. Tedavi:	27
2.2. KALPROTEKTİN.....	31
2.2.1.Kalprotektin ve Hastalıklar	36
3. MATERYAL METOD	39
3.1. HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ.....	39
3.2. ÇALIŞMA DIŞLAMA KRİTERLERİ	39
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ VE TESTLER	40
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	41
4. BULGULAR.....	42

6. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKLAR	62
EKLER.....	80
Ek 1. Etik Kurul	80



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Amiloid Associated
AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ASC	: Apoptosis-Associated Speck Like Protein With A CARD
CAPS	: Kriyoprotein İlişkili Periyodik Sendromlar
CFA	: Kistik Fibrozis Antijen
CINCA	: Kronik İnfanitil Nörolojik Kutanöz Ve Artiküler Sendrom
CRP	: C-Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FCAS	: Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom
HIDS	: Hiperimmünglobülin D Periyodik Ateş Sendromu
IBD	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IL-1 β	: İnterlökin-1 Beta
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
L1	: Lökosit Derived Protein
MEFV	: Mediterranean Fever
MIF	: Migrasyon İnhibitör Faktör
MRP14	: Myeloid-Related Protein 14
MRP8	: Myeloid-Related Protein 8
MWS	: Muscle – Wells Sendromu
NALP3	: NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kappa B
NOMID	: Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease
OR	: Otozomal Resesif
PAPA	: Pyogenic Arthritis With Pyoderma Gangrenosum And Acne
PSTPIP1	: Proline Serine Threonine Phosphatase Interacting Protein
RAGE	: Receptör For Advanced Glycation Endproducts
SAA	: Serum Amiloid A
TNF α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TRAPS	: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromu

TABLÖLAR

Tablo 1.	AAA ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Ve Yaş Dağılımları.....	42
Tablo 2.	AAA Hastalarının Atak Semptomları, Komplikasyonları, Kullandıkları İlaçlar Ve Ailede AAA Varlığı	43
Tablo 3.	AAA Hastalarındaki Gen Mutasyonu Sıklığı Ve Dağılımı	44
Tablo 4.	AAA Atağına Göre Demografik Ve Laboratuvar Parametrelerin Dağılımı.....	45
Tablo 5.	AAA Atağı Ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında Laboratuvar Ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması.....	46
Tablo 6.	AAA Atağı ve RA Kontrol Grubu Arasında Laboratuvar ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması.....	47
Tablo 7.	AAA Kolşisin Direncine Göre Demografik Veriler ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	48
Tablo 8.	Kolşisin Direnci ve Kontrol Gruplarının klinik ve laboratuvar parametrelerinin dağılımı	49
Tablo 9.	AAA Direncine Göre Atak Sıklığı ve Ailede AAA Varlığı	50
Tablo 10.	Mutasyon durumuna göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	50
Tablo 11.	AAA Hastalarında M694V Homozigot Mutasyonu Olanlarla Sağlıklı Kontroller Arasında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	51
Tablo 12.	Kalprotektin ölçümü değerleri için eğri altında kalan alan değerleri.....	53
Tablo 13.	Tüm örneklem grubunda yapılan korelasyon analizi	53
Tablo 14.	Ailevi Akdeniz Ateşi Grubunda yapılan korelasyon analizi.....	53

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Pirin proteininin yapısı	7
Şekil 2.	Pirin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik gösterimi	9
Şekil 3.	NALP3 inflamazomu tarafından IL-1 β aktivasyon yolağı.....	10
Şekil 4.	NALP3 inflamazomunu inaktive eden IL-1 inhibitörleri(anakinra, canakinumab,rilonacept) ve kolşisinin hedefleri ve etkileri.....	30
Şekil 5.	Kalprotektinin heterodimer yapısı. S100A8 zinciri (sağ üstte); SA100A9 zinciri (sol üstte); CA501 ve CA502 ise kalsiyum iyonu bağlayan bölgeler. C ve N prpoteinin terminal uçları	31
Şekil 6.	S100A8 / S100A9 hücre dışı etkilerinin önerilen şematik gösterimi.....	34
Şekil 7.	AAA tanısında kalprotektin ölçümü için ROC eğrisi	52

ÖZET

Polat. M.G, Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığında, Serum Kalprotektin Düzeyi İle Kolşisin Direnci, Atak Ve İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişki

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), sıklıkla yüksek ateşin eşlik ettiği, ortalama 1-3 gün süren tekrarlayıcı ataklarla karakterize, serozal yüzeylerin inflamasyonu ile seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA hastalarındaki inflamatuvar sürecin anormal pirin tarafından aşırı aktive olan IL-1 β ve Nükleer faktör kapp B (NF- κ B) aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Kalprotektin ise yeni tanımlanmış bir sitokindir. Çeşitli doku yaralanmalarına ve inflamasyona yanıt olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir. Kalprotektinin hem sentezinin hem de etki mekanizmasının NF- κ B aktivasyonu vasıtasıyla olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada AAA hastalarında serum kalprotektin düzeyi ile kolşisin direnci, atak ve diğer inflamatuvar belirteçlerle arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız 32 atak, 64 ataksız dönemde olan AAA hastası ve 40 sağlıklı, 40 RA kontrol grubu üzerinde yapıldı. Çalışmamızda ataklı hastalarda, ataksız hastalara göre kalprotektin ($p<0,01$) düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanırken, kolşisin direnci olan hastalarda, olmayan hastalara göre kalprotektin ($p>0,05$) düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ataktaki AAA hastalarında kalprotektin ($p<0,001$) düzeyi ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık saptandı. RA grubunda ise kalprotektin düzeyi ($p<0,01$), sağlıklı kontroller ve ataksız AAA hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Çalışmamızda korelasyon analizi yaptığımızda kalprotektin seviyesi ile beyaz küre, nötrofil, ESH ve CRP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Beyaz küre ($r=0.284$, $p=0.000$), nötrofil ($r=0.274$, $p=0.000$), ESH ($r=0.207$, $p=0.006$) ve CRP ($r=0.205$, $p=0.005$) seviyeleri arttıkça kalprotektin seviyeleri de anlamlı derecede artış göstermektedir. Çalışmamızda, AAA hastalarında kalprotektinin hastalığın patogeneğinde rol oynayabileceği ve atakla ilişkili olduğu sonucuna varılmakla birlikte, bu ilişkinin net olarak ortaya konması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Kalprotektin, Kolşisin Direnci

ABSTRACT

Polat. M.G, In Familial Mediterranean Fever, Relation Between Serum Calprotectin Levels And Colchicine Resistance, Attack And Inflammatory Markers, Ministry of Health,

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory disease which characterized with recurrent febrile attacks lasting 1-3 days and inflammation at serosal surfaces. The inflammatory process in FMF patients is thought to be mediated by IL-1 β and nuclear factor kappa B (NF- κ B), which are overactivated by abnormal pyrine. Calprotectin is a newly defined cytokine. It has been found to increase in response to various tissue injuries and inflammation. It's suggested that both the synthesis and the mechanism of action of calprotectin are indicated by NF- κ B activation. In this study, we aimed to evaluate the relationship between serum calprotectin level and colchicine resistance, attack and other inflammatory markers in FMF patients. Our study was conducted on 32 FMF patients during attack period, 64 FMF patients on non-exacerbation period, and 40 healthy controls, 40 RA control groups. In our study, exacerbated patients were found to have significantly higher calprotectin levels ($p < 0,01$) compared to patients without exacerbation. However, no significant difference was found between the levels of calprotectin ($p > 0,05$) in patients with resistance to colchicine. There was a significant difference in calprotectin level ($p < 0.001$) between healthy control and FMF patients who had an attack. In the RA group, calprotectin levels ($p < 0.01$) were found to be statistically higher than healthy controls and FMF patients without attacks. When we performed a correlation analysis, there was a statistically significant correlation between levels of calprotectin and white blood cell count, neutrophil count, ESR and CRP levels. Calprotectin levels increased significantly with increasing white blood cell count (0.284, $p = 0.000$), neutrophil count ($r = 0.274$, $p = 0.000$), ESH ($r = 0.207$, $p = 0.006$) and CRP levels ($r = 0.205$, $p = 0.005$). As a result of our study, although it was thought that calprotectin may play a role in the pathogenesis of the disease in FMF patients, there is a need for broader studies to clarify this relationship.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, calprotectin, colchicine resistance

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) Akdeniz kökenli toplumlarda sık görülen, otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artralji, diyare, peritonit, plörit, erizipel benzeri cilt lezyonları ile karakterize familial otoinflamatuvar sendromlar içerisinde yer alan kalıtsal bir hastalıktır [1]. Türkler, Kuzey Afrika Yahudileri, Ermeniler, İtalyanlar ve Araplarda yaygın olarak görülmektedir [2].

AAA hastalığının spesifik bir tanı yöntemi yoktur. Hastalığın tanısı Tel Hashomer kriterlerine göre klinik bulguların izlemi ile yapılmaktadır [3]. AAA hastalığında tanıya spesifik olarak kullanılan laboratuvar testi yoktur. Atak döneminde akut faz belirteçlerinin yükselmesi ve Mediterranean Fever (MEFV) gen mutasyonunun saptanması tanıyı destekler. Ataklar sırasında klinikte kullanılan akut faz belirteçleri; Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, beta globülin, haptoglobülin ve serum amiloid A (SAA) 'dır [4, 5]. Bunun yanında tümör nekroz faktör-alfa (TNF α), interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinler de atak esnasında yükselmektedir. Bu testlerden CRP neredeyse tüm AAA ataklarında artış gösterirken, ESH vakaların %90'ında, fibrinojen %60'ında, lökosit sayısı ise %50'sinde artış göstermektedir [4].

Hastalığın patogenezinde sorumlu gen 16p13.3 kromozomunda yer alıp MEFV (Mediterranean Fever) geni olarak adlandırılmıştır. Bu gen pirin/marenostrin adlı proteini kodlar [6, 7]. Pirin; lökosit spesifik inflamasyonu kontrol eden ve aktivitesi pro ve anti-inflamatuvar sitokinler tarafından kontrol edilen bir proteindir [8]. MEFV genindeki bir mutasyon sonucunda oluşan anormal pirin proteininin, inflamasyonun etkin olarak baskılanmasını engellediği iddia edilmektedir. AAA hastalarındaki inflamatuvar sürecin anormal pirin tarafından aşırı aktive olan IL-1 β ve Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aracılığıyla olduğu düşünülmektedir.

Kalprotektin yeni tanımlanmış bir sitokindir. Tüm sağlıklı bireylerin sitoplazmasında tespit edilebilir. Ancak çeşitli doku yaralanmalarına ve inflamasyona yanıt olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir. İnflamasyon sırasında aktive edilmiş granülositlerden ve makrofajlardan salınan kalprotektin proinflamatuvar bir etki

ortaya koyar. Kalprotektinin hem sentezinin hem de etki mekanizmasının NF- κ B aktivasyonu vasıtasıyla olduğu belirtilmektedir. Günümüzdeki birçok çalışmaya göre kalprotektinin, ESR ve CRP gibi konvansiyonel inflamatuvar indekslere oranla romatolojik bozukluklardaki hastalık aktivitesini göstermede potansiyel olarak daha duyarlı bir biyolojik belirteç olduğu düşünülmektedir [9, 10].

AAA hastalarında spesifik biyokimyasal belirteç olmadığı i inbu çalışmada bizim amacımız; AAA hastalarında kolşisindirencive atak döneminde serum kalprotektin düzeyinin ilişkisini göstermek, nonspesifik inflamatuvar göstergeler olan CRP, ESH,SAA ve beyaz küre değerleri ile karşılaştırarak kolşişin direnci ve AAA atağı sırasında tanı için spesifik bir inflamatuvar belirteç olarak serum kalprotektin düzeyinin kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

Ailevi akdeniz ateşi, Akdeniz kökenli toplumlarda sık görülen, otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artralji, diyare, peritonit, plörit, erizipel benzeri cilt lezyonları ile karakterize familial otoinflamatuvar sendromlar içerisinde yer alan kalıtsal bir hastalıktır.

Mc Dermott ve arkadaşları tarafından 1999 yılında “otoinflamatuvar” olarak adlandırılan sendromların bu kavram altında sınıflandırılmasının en önemli nedeni tipik otoimmün bozukluklardan farklı olarak tanımlanmış defektlerin, edinsel immün sistemden çok doğal immün sistemle ilgili olmasıdır. Ailevi geçiş göstermeleri, kendiliğinden olan inflamatuvar ataklarla seyretmeleri ve bu hastalıklarda otoimmün hastalıklarda saptanabilen yüksek titreli antikorların ve antijene özgü T hücrelerin saptanamaması önemli ortak özelliklerdir. Ortak fenotipik özelliklere sahip bu sendromlar; kalıtım paterni, tanı aldıkları ortalama yaş aralığı, atağın süresi ve sıklığı, hastaların ait olduğu coğrafi bölgeler ve hastalığın neden olabileceği uzun dönem komplikasyonlar gibi temel başlıklarda klinik olarak birbirlerinden ayrılırlar. Hiperimmünglobülin D Periyodik Ateş Sendromu (HIDS) , Mevalonik Asidüri, Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromu (TRAPS), İnterlökin-1 Reseptör Antagonist Eksikliği (DIRA) , Muckle-Wells Sendromu, Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom (CINCA), Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom (FCAS) gibi tanımlanmış sendromlar, familial otoinflamatuvar sendromlar altında sınıflandırılır. Son zamanlarda kompleks bir kalıtım özelliği gösteren Behçet hastalığını, idiyopatik pulmoner fibrozisi ve kazanılmış bir hastalık olan PFAPA sendromunu (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal lenfadenopati) otoinflamatuvar hastalık sınıflamasına dahil etme eğilimi oluşmuştur. Herediter Periyodik Ateş Sendromları içerisinde ilk tanımlanan ve en yaygın görülen hastalık ise AAA’ dır [11, 12].

2.1.1.Tarihçe

Herediter Periyodik Ateş Sendromları yirminci yüzyılın ikinci yarısında tanımlanmış olmasına rağmen, antik çağlardan beri periyodik ateş tanımları yapılmıştır. Galen MS 2. Yüzyıla kadar ayda bir tekrarlayan döngüsel ateşleri tanımladı. Tekrarlayan ateş, karın ve göğüs ağrısı, eklemseptomları gibi organ tutulumları ise son 200 yıl içerisindeki literatürlerde gösterildi [13].

Osler, 1895 yılında periyodik olarak çeşitli döküntüleri ve farklı visseral bulguları olan on bir olgu açıkladı. Bu vakaların beşinde eklem ağrısı vardı. Bu vakalardan bazıları ise otoinflamatuar hastalıktı [14]. 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tekrarlayan karın ağrısı ve ateşi olan bir kız çocuğu vakası bildirdi. Tanımlanan olguda kısa süreli ateş olması diğer otoinflamatuar sendromların aksine AAA'yı düşündürmektedir [15].

AAA' nın ilk doğru tanımı 1945 yılında Siegal tarafından yapıldı [16]. Tanı konulamamış 10 olgu tartışılmış ve Benign Paroksizmal Peritonit adı altında yayınlanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda periyodik peritonit, ailesel tekrarlayan poliserozit, Çattan – Mamou hastalığı, Siegal –Cattan Namou sendromu ve periyodik hastalık da dahil olmak üzere birkaç değişik şekilde isimlendirildi.

1948 yılında Reiman Periyodik Hastalık tanımlamasını kullanmıştır[17]. 1951 yılında iki Fransız hekim Çattan ve Mamou, AAA ve renal hastalık ilişkisini buldu[18]. Lübnandaki Beyrut Amerikan Üniversitesi'nde Tuğan tarafından amiloidozla ilişkisi bildirildi [19]. 1958 yılında Heller ve arkadaşları tarafından Ailevi Akdeniz Ateşi tanımı kullanılmış ve genetik geçişli bir hastalık olduğu ortaya konulmuştur[20].

Türkiye'de ise ilk AAA hastası garip bir karın ağrısı sendromu adı ile 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır [21]. 1972 de AAA da profilaktik tedavi olarak kolşisin kullanımının, hastalığın ataklarını ve amiloidoz nefropatisini önlediği gösterilmiştir[22]. Emir Özkan tarafından 14 AAA hastasında yapılan çalışmada ilk kez kolşisinin sürekli kullanımı halinde etkili olabileceği bildirilmiştir[23]. 1976 yılında kolşisinin, lökosit migrasyonunu inhibe ederek etki gösterdiği açıklanmıştır. 1992 yılında AAA'dan sorumlu genin 16. kromozomun kısa kolunda olduğu bulundu ve 1997 yılında Amerikan ve Fransız konsorsiyumu tarafından MEFV geni klonlanması hastalığın etyopatogenezini

anlamada ve hastalık hakkındaki bilgilerin moleküler düzeyde genişletilmesine bir adım oluşturdu[24-26].

2002 de Marithon ve arkadaşları tarafından “ inflamazom” olarak adlandırılan kaspaz aktive edici kompleksin keşfi pirinin hastalık sürecine katıldığı moleküler mekanizmaların anlaşılmasını kolaylaştırdı [27]. MEFV geni ve pirinin keşfi ile hastalığın etyopatogenezinin anlaşılması kolaylaşmış olsa da birçok çalışmaya rağmen pirinin hastalığın prognozu ve AAA’da küratif tedavi şansı açısından işlevinin anlaşılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi, Türkler, Kuzey Afrikalı Yahudileri, Ermeniler, İtalyanlar ve Araplarda yaygın olarak görülen bir hastalıktır [2]. Taşıyıcı sıklığı Ermenilerde 1/7, Türk ve Araplarda 1/5, İsrail Yahudilerinde 1/8, Sferadik Yahudilerde 1/6, Irak Yahudilerinde 1/4 olarak bildirilmektedir. Ermenilerde hastalık oranı 1/500, Sferadik Yahudilerde 1/250-1000, Araplarda 1/2660 dır [28, 29].

Türkiye’de yapılan farklı çalışmalarda AAA prevalansı, genel popülasyonda %0,093 ve %0,11 olarak bildirilmiş olup özellikle hastalığın en sık rastlandığı Orta Anadolu bölgesinde prevalans %0,25’e kadar çıkabilmektedir[30, 31]. Özellikle sık görülen yerler; Ankara, Kayseri, Tokat, Sivas gibi İç Anadolu; Sinop, Kastamonu gibi Batı Karadeniz; Gümüşhane, Bayburt, Giresun gibi Doğu Karadeniz; Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu illeridir[32, 33].

Genetik araştırmaların gelişmesiyle AAA, Japonya gibi uzak doğu ülkelerinde de rapor edilmiştir [28]. Hastaların çoğunda ilk semptomlar çocukluk veya adölesan döneminde ortaya çıkar. Hastaların %90’ında ilk atak 20 yaşından önce başlamaktadır. Olguların % 30-50’sinde aile öyküsü vardır [34].

AAA’nın bölgelere göre fenotipi ve şiddeti değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliğin, çevresel faktörlerden ya da MEVF mutasyonlarındaki çeşitlilikten mi kaynaklandığı net olarak ortaya konulmamıştır.

2.1.3. Genetik

MEFV Gen Mutasyonu: AAA genellikle otozomal resesif(OR) geçişli bir hastalıktır. AAA'lı bireyler 16. kromozomun kısa kolunda lokalize MEFV geninde homozigot mutasyona sahiptirler[25, 26, 35].MEFV geni 10 ekson ve 9 intron içeren, 781 aminoasitten oluşan pirin/marenostrin isimli proteini kodlar [6, 7].

Tanımlanmış olan birçok mutasyon, genin toplamda 10 ekzonluk bölgesiyle ilişkili ve tek aminoasit değişikliğine yol açan “missense” mutasyonlardır. Bunlardan 680. kodonda M680I (G/A), M680I (G/C), M680L olmak üzere üç adet mutasyon saptanmış, 694. kodonda ise dört adet (M694V, M694I, M694del, M694L) mutasyon bulunmuştur. Bunlardan 10. ekzonda bulunan dört (M680I, M694V, M694I, V726A) ve 2. ekzonda bulunan bir (E148Q) mutasyon olmak üzere toplam beş mutasyon hastalığın sık görüldüğü toplumlardaki mutasyonların %85'ini kapsamaktadır[36].

Mutasyonlar toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada AAA tanılı 230 hastada 7 mutasyona (M694V, M680I, M694I, V726A, E148Q, R761H, K695R) yönelik çalışma yapılmış ve sıklık sırasına göre M694V (%44), M680I (%12), V726A (%11), M694I (%3) olarak saptanmış. E148Q, R761H ve K695R mutasyonlarını ise az sayıda gözlemlenmiş[37]. Bunların arasında M694V dört popülasyonun tamamında en sık görülen mutasyon olup prevalans %20-60 arasında değişmektedir. Bununla birlikte AAA için tanısal kriterleri karşılayan bireylerin yaklaşık %10-20’ sinde MEFV gen mutasyonu yoktur [38, 39].

Genotip-fenotip ilişkisi: M694V homozigot mutasyonu olan kişiler ağır bir fenotipe sahiptir. Diğer MEFV mutasyonlarına sahip bireylere göre artrit, renalamiloidoz, erİzipel benzeri cilt lezyonları, ateş, splenomegali ve sık atak daha çok görülmektedir [40, 41]. Buna ek olarak diğer genotiplere sahip hastalara göre, atakları önlemede daha yüksek dozlarda kolşisin gerekmektedir.

E148Q’daki mutasyonlar penetrasyonu azaltır ve E148Q homozigot mutant kişiler genellikle hafif hastalığa sahiptir ve amiloidoz nadirdir [42].MEFV mutasyonu saptanmayan ya da heterozigot MEFV mutasyonu olan bireyler homozigot mutant kişilere göre hafif hastalık eğilimi gösterirler [39]. MEFV mutasyonuna sahip bazı bireylerde ise hastalığın semptomu görülmeyebilir[43].

2.1.4. Patogenez

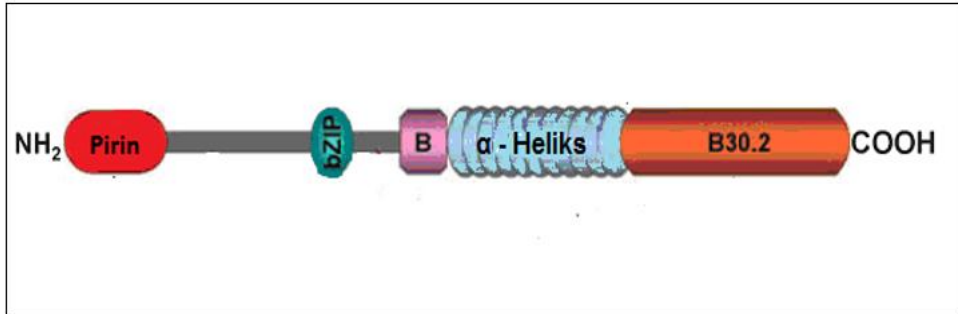
AAA' dan sorumlu gen belirlenmesine rağmen, AAA' nın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. 16.kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV geni, 781 amino asitten oluşan bir immün düzenleyici molekül olan pirin proteinini kodlar. MEFV genindeki mutasyon, anormal pirin proteinin sentezine neden olmakta ve inflamasyonun etkin olarak baskılanması bozulmaktadır.

Pirin (marenostrin)proteinini;

Apoptoz, inflamasyon ve sitokinlerin düzenlenmesinden sorumludur ve esas olarak nötrofiller, eozinofiller, dendritik hücreler ve fibroblastlarda eksprese edilir.

Pirin dört fonksiyonel domain (bölge) içerir(Şekil-1)[7].

- 1) N-terminal ucunda bulunan pirin domaini (pyD,DAPİN)
- 2) B box zinc finger domain
- 3) Coiled coil (α - heliks)domain (CC)
- 4) Karboksi (C) ucu B30.2 domaini(PRYSPRY)



Şekil 1. Pirin proteininin yapısı(7)

Pirin proteini bulunduğu hücreye göre farklı proteinlerle etkileşime girerek, farklı fonksiyonlar göstermektedir. Yapılan çalışmalar bu etkileşimin monositlerin sitoplazmasında; sinovyal fibroblastlar ve nötrofillerin ise çekirdeğinde sınırlandırılmış olduğunu göstermiştir[44].

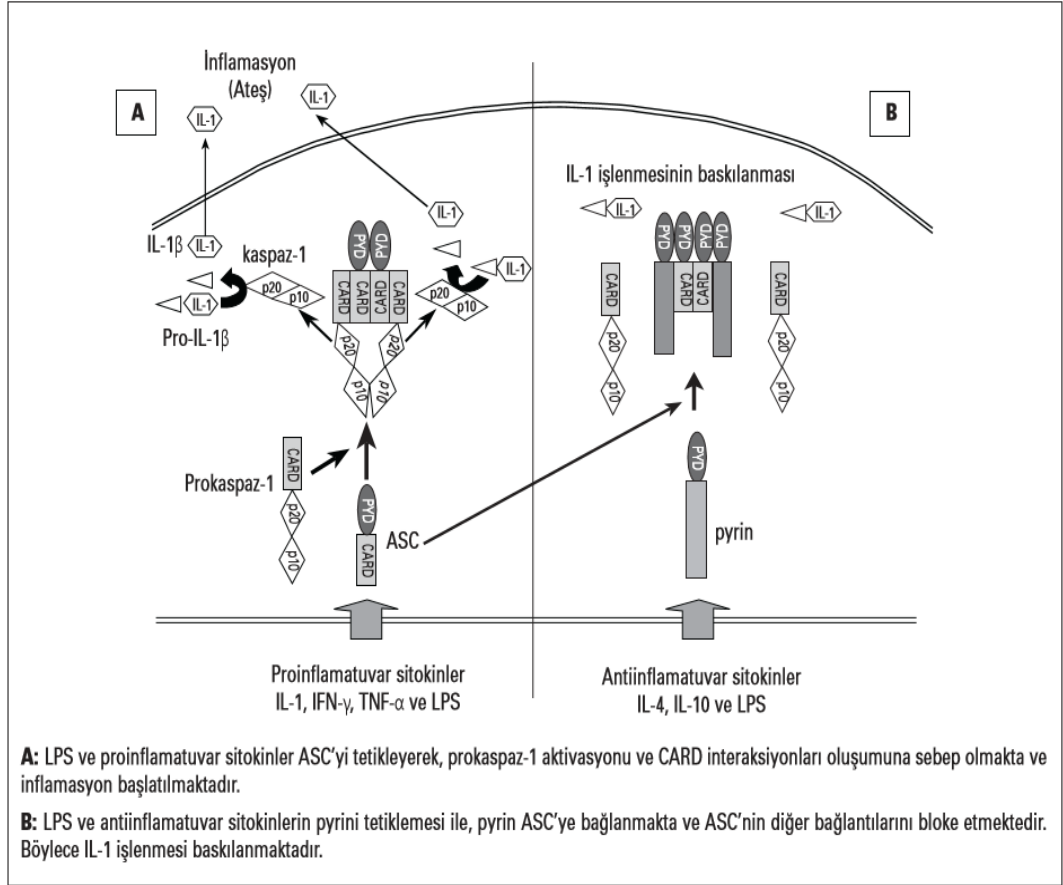
Proteinin hücre düzeyindeki fonksiyonuna ışık tutmak amacıyla yapılan çalışmalarda, pirin proteini ile ilişkili bazı başka proteinler saptanmıştır. Bunlardan birincisi ASC (apoptosis-associated speck like protein with a CARD) [8], ikincisi

PSTPIP1 [proline serine threonine phosphatase interacting protein 1/CD2BP1 (CD2 binding protein 1)] [45], üçüncüsü ise Siva proteinidir [8] .

ASC'nin, PyD domaini sayesinde, diğer PyD içeren proteinlerle (örneğin; kriyopirin, PYPAF7, DEFCAP proteinleri gibi) etkileşime katıldığı gösterilmiştir. CARD domaini ise ASC'nin, fonksiyonel aktivitesinde önemli olduğu bilinen bölgedir [46]. ASC; üç önemli hücresel işlemde;

1. Apoptoz,
2. IL-1 β 'nın işlenmesi ve salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1'in oluşturulması ve aktivasyonu (şekil-2),
3. İnflamatuvar cevabın başlaması ve yayılmasında görevli bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B aktivasyonunda rol oynamaktadır[8].

Pirin proteini ve ASC arasındaki bağlantının önemi in vivo çalışmalarla da gösterilmiştir. Fonksiyonel pirin proteininin eksprese edilmediği, pirin “knock out” farelerde yapılan çalışmalarda, LPS ve IL-4 ile pirin ekspresyonu indüklenmiş ve bunun sonucunda farelerin peritoneal makrofajlarında artan IL-1 β işlenmesi ve defektif apoptoz görülmüştür. Bu araştırmanın sonuçlarına göre, pirin proteininin, ASC ile indüklenen IL-1 β işlenmesini engelleyerek ve makrofaj apoptozuna izin vererek antiinflamatuvar bir molekül olarak görev yaptığı düşünülmektedir [47].



Şekil 2. Pirin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik gösterimi (8)

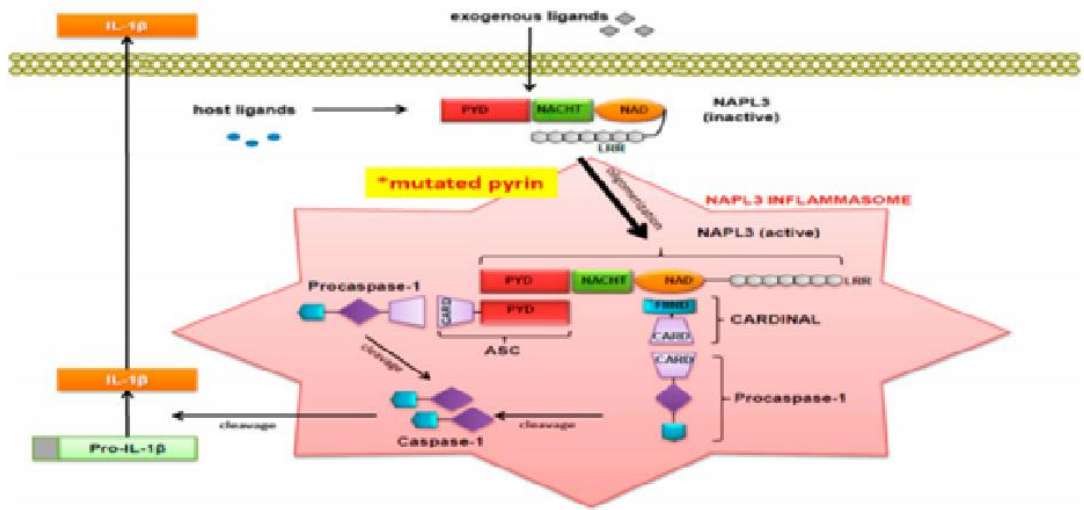
PSTPIP1'i kodlayan gende meydana gelen mutasyonlar ise PAPA (pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne) sendromuna sebep olmaktadır[45] .

B30.2, C-terminal ucunda önemli bir alan olup burada MEFV geninde önemli sayıda mutasyon meydana gelmektedir. Aynı zamanda bu alan, ASC proteininden bağımsız olarak kaspaz-1'e (IL-1 dönüştürücü enzim) bağlanır ve bu enzimi inhibe eder. Bu alandaki mutasyonların fizyolojik kaspaz-1 inhibisyonunu ortadan kaldırdığı ve kontrolsüz IL-1β salınımına neden olduğu düşünülmektedir [48].

Siva geni, 6490 nükleotid içermekte ve iki farklı transkripsiyon ürününü kodlamaktadır. Siva1 ve Siva2 proteinleri ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalarda, her iki proteinin de proapoptotik özellikleri ortaya konmuştur[49].

Pirin proteini Doğal bağışıklık sisteminde önemli bir role sahiptir ve interleukin IL-1β üretimini düzenlemek için kaspaz-1 dışında başka inflamazom bileşenleri ile de etkileşime girer. Inflamazom, doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerinde önemli bir rol oynayan multiprotein kompleksleridir[50].

AAA ve diğer Otoinflamatuvar sendromların çalışılmasında bu ailenin en kritik üyesi, birçok farklı uyarımla aktive edilen NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (NALP3)'dür[51, 52]. Aktive edildiğinde, NLRP3 birçok inflamasyon uyarısına yanıt olarak IL-1 β 'nin bölünmesine ve aktivasyonuna neden olur (Şekil-3). Aynı zamanda birçok diğer inflamatuvar durum ve otoimmün hastalıklar, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, obezite gibi hastalıklardan da sorumludur. Bu hastalıklar içerisinde Alzheimer hastalığında görülen nöroinflamasyon, gut, akciğer hasarını takiben pulmoner inflamasyon ve hepatoselüler karsinom da sayılabilir. Pirinin, Pro-kaspaz-1'in aktivasyonunu bastırdığı ve dolayısıyla NALP3 inflamazom aktivasyonunu ve interlökin-1 β üretimini engellediği hipotezi ileri sürülmüştür[51].



Şekil 3. NALP3 inflamazomu tarafından IL-1 β aktivasyon yolağı

AAA'daki pirin mutasyonunun, fonksiyon kaybı(pirinin IL-1 β yi inhibe edici etkisi)veya fonksiyon kazandırıcı (pirinin IL-1 β üzerindeki proinflamatuvar etkisi) etkisi nedeniyle olup olmadığı halen tartışmalıdır [53].

Pirinin hemantiinflamatuvar hem de proinflamatuvar rolleri ile ilişkili çalışmalar literatürde mevcuttur. Pirinin anti-inflamatuvar rolü, kaspaz-1 ve IL-1 β üzerinden inhibisyonunu içerir. Proinflamatuvar rolü ise bilinmeyen bir inflamazom aracılığıyla daha fazla IL-1 β aktivasyonuna neden olduğu ile ilgili çalışmalar

mevcuttur. Fakat pirinin inflamasyonu baskılayıcı etkisi ile ilgili veriler literatürde daha fazladır[54].

Pirinin proinflatuar (fonksiyon kazandırıcı model) etkisini destekleyici olarak Booty ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AAA hastaları ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında AAA grubunda pirinekspresyonunda, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir[55].

Proinflatuar rolünü destekleyen bir çalışma da Yu ve arkadaşları tarafından aktivepirinin ASC ve PTSP1 ile etkileşime girerek üçlü bir kompleks oluşturduğu ve bu kompleksin doğrudan kaspaz 1'i aktive ederek IL-1 β 'nin salgılanmasına neden olduğunu gösterdi[56]. Bunun aksine Papin ve arkadaşları ise pirin mutasyonundaki fonksiyon kaybettirici etkisi ile kaspaz 1'i aktive ettiği ve IL-1 β artışını sağladığı gösterildi[57].

AAA ataklarında inflamasyon bölgesine nötrofil göçü ve nötrofil etkisi belirgindir. Gohar ve arkadaşları tarafından yapılan in vitro bir çalışmada M694V mutasyonuna sahip bireylerin ve sağlıklı kontrol grubundan alınan nötrofiller karşılaştırıldığında, mutasyona sahip olan kişilerdeki nötrofillerin kendiliğinden spesifik olarak daha fazla S100A12, IL-18 ve kaspaz-1 salgıladığını gösterdi [58]. Başka bir çalışmada Manukyan ve arkadaşları kısa bir süre önce remisyonda AAA hastalarından alınan nötrofillerin spontan apoptotik oranının kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir [59].

AAA'da nötrofillerin hızlandırılmış apoptozu, inflamasyonun baskılanması ve doku hasarının önlenmesinde önemli olabilir. Bu AAA ataklarının kendine sınırlı niteliği için başka bir açıklama olabilir. Pirin, apoptozu aktive eder. Bununla birlikte, mutant pirinin apoptotik süreçler üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Yapılan çalışmalarda etyopatogeneze yönelik bir diğer bulgu da hastaların eklem ve peritoneal sıvı örneklerinde C5a inhibitör aktivitesinin saptanmamasıdır. C5a önemli bir inflamatuvar mediyatör olup, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik etkiye sahiptir. C5a inhibitör protein ise hem C5a'yı hem de güçlü bir proinflatuar sitokin olan IL-8'i inhibe eder. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının eklem ve periton sıvısında C5a inhibitör proteinin yetersiz olduğu ve bu nedenle inflamasyonun ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür. Sağlıklı bireylerde mutant olmayan MEFV geninden sentezlenen pirin molekülü C5a inhibitör düzeylerini yüksek tutarak bazı

inflamatuvar yanıtları baskılamaktadır. Mutant MEFV gen ürünü olan pirin ise herhangi bir sebeple inflamasyon tetiklendiğinde C5a inhibitör aktivitesinin ve seviyesinin yüksek kalmasını sağlayamayarak atak gelişmesine neden olmaktadır [60]

AAA için pirinin fonksiyonu, nötrofillerin rolü ve hastalık patogenezi hakkında daha fazla bilgiye sahip olmakla birlikte, inflamatuvar atakların epizodik ve kısa süreli olmasının kesin nedeni ve fenotipik değişkenlik gibi cevaplanmayı bekleyen sorular hala mevcuttur.

2.1.5. Klinik Bulgular

AAA, genellikle tetikleyici bir faktör olmaksızın ateş ve seröz membranların inflamasyonu ile ilişkilikarın, göğüs ve eklem ağrısı ataklarıyla karakterize bir klinik tablo oluşturur.

Hastalık genellikle çocukluk veya genç erişkin yaşta ortaya çıkar. İlkatak vakaların %65'inde 10 yaşından önce, %90'ında ise 20 yaşından önce görülmektedir. Nadiren 50 yaş üzerindeki bireylerde de ilk atak görülebilmektedir[61].

Bir veya daha fazla bölgedeki serozite bağlı ağrı ve ateşten oluşan tekrarlayıcı ataklar 12-72 saat arasında sürmekte vekendiliğinden düzelmektedir. Atağa eşlik eden artrit ya da artralji daha uzun sürebilmektedir. Bazı hastalarda atak öncesi prodromal belirtiler gözlenir[62].Hastalar ataklar arasındaki dönemde aseptomatiktir. Atak başladıktan sonra ağrı ve ateş kısa sürede en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Atak sırasında ortaya çıkan belirti ve bulgular kişiler arasında farklılık göstermektedir. Atak sıklığı aynı hastada bile değişkenlik göstermektedir. Ataklar arasında geçen süre birhafta, birkaç ay veya yıllar sürebilir. Atakların sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte azalmaktadır[61, 63, 64].

AAA hastaları çoğunlukla atakları tetikleyici bir etken tarif etmezler. Ancak bazı hastalarda şiddetliegzersiz, soğuşamaruziyet, psikolojikstres, yorgunluk, cerrahimüdehale vemenstruasyon gibidurumlar atakla ilişkilendirilmiştir[34, 64] . Gebelik ve AAA ilişkisine bakıldığında gebelik sırasında AAA'nın seyri hastaların yaklaşık 1/3' ünde düzelebilir, 1/3' ünde kötüleşebilir. Geri kalan kısımda ise değişmeden kalabilir [64] .

AAA' lı hastaların iki farklı fenotipi mevcuttur. Ateş ve serozitle ilişkili karın, göğüs, eklem ağrısı gibi tipik ataklarla seyreden hastalar fenotip 1, başlıca nefropati ile ortaya çıkan AA (amiloid asosite) alt tipi amiloidoz tablosu ile seyreden hastalar fenotip 2; AAA kliniği olmamasına rağmen MEFV gen mutasyonu bulunan hastalar ise fenotip 3 olarak gruplandırılır[65] .

2.1.5.1. Tekrarlayan Ateş:

AAA' nın en tipik bulgularından biridir. Atak sırasında hemen hemen tüm vakalarda görülür[28]. Hastaların çoğunda vücut sıcaklığı 38-40 C arasında olup, hafif ataklarda subfebril değerler eşlik edebilir. Ateş tipik olarak hızla 1-2 saat içinde yükselir, bir süre plato çizer ve hızla kendiliğinden düşer. Bu süreç 12-72 saattir. Ateş küçük çocuklarda bazen ilk ve tek semptom olabilir. İlerleyen süreçte diğer bulgular hastalığa eşlik edebilir[34, 66]. Kolşisinle tedavi edilen AAA hastalarında, ateş olmadan da akut bir atak meydana gelebilir.

2.1.5.2. Karın Ağrısı:

AAA' nın yaygın olduğu popülasyonlarda hastaların yaklaşık %95' inde karın ağrısı atakları görülür ve bu hastaların yarısında ilk semptomdur[67]. Ağrı ve hassasiyet başlangıçta lokalize edilebilirken daha sonra tüm batında yaygın hale gelebilir. Fizik muayenede defans, rebound, rijidite, adinamik ileus gibi peritonit bulguları sıklıkla görülür. Peritonit bağırsak peristaltizmini azalttığından özellikle erişkinlerde konstipasyon şikayeti daha fazla olur. Fakat hastaların %10-20'sinde diyare gözlenir. Kolşisin tedavisinin kendisi (%10-20) karın ağrısı ve kronik diyare yapabilir. Ayrıca AAA'nın son dönemlerinde GİS amiloidozuna bağlı malabsorbsiyon oluşmasıyla birlikte kronik diyareler meydana gelebilir [68].

Bu bulgular akut batın tablosundaki hastalarda tanının gecikmesine, bazende akut batın tablosu ile karışarak yanlışlıkla laparotomi (apendektomi, kolesistektomi vs) yapılmasına neden olmaktadır[69, 70].

2.1.5.3. Göğüs Ağrısı:

Ağrılı AAA atakları bireyin etnik kökeni ile ilişkili olarak hastaların yaklaşık %33-88' inde göğüste lokalizedir[28]. Plevral tutulum Türk, Ermeni ve M694V homozigotluğu olanlarda daha sıktır [69, 71]. Göğüs ağrısı, plevrainflamasyonu ya da subdiafragmatik inflamasyondan kaynaklı olabilir. Ağrı, hastaların genellikle %40'ında unilateraldir. Nefes almakla ve öksürükle artar. Az miktarda ve geçici plevral effüzyon görülebilir. Plörezi genellikle 48 saat içerisinde gerilemekle birlikte 1 haftaya kadar uzayabilir ve sekel bırakmadan düzelir[63] .

Semptomatik akut perikardit AAA'lı hastaların %1'inden daha azında görülür[72]. Tamponad gelişmedikçe tanısı zordur. Kees ve arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada perikardit sıklığının genel popülasyondan 11 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur[73]. Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, plöritik,oturmakla ve öne eğilmekle azalan ağrı, EKG de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardiyal effüzyon ve PA akciğer grafisinde kalp boyutlarında geçici artış saptanabilir[73].

2.1.5.4. Eklem tutulumu (Sinovit) :

Eklem tutulumu hastaların %16-24'ünde ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilir[74].Sferadik Yahudilerin %75'inde; diğerYahudiler, Ermeni, Arap ve Türk kökenli toplumların ise %50'sinde görülür [75]. Çoğunlukla spontan ortaya çıkar, bazenhafif travma veya uzun süreli yürüyüşgibi egzersizlerle ortaya çıkabilir.

Tipik olarak artrit atakları gezici olmayan, eklemde hasar yapmayan, asimetrik sıklıkla monoartiküler veya oligoartikülerdir. En sık alt ekstremitte eklemleri tutulur. Sıklık sırasına göre en çok diz, ayakbileği, kalçave dirsek eklemleri tutulur. Vakaların %5' inden azında üst ekstremitte eklemleri, temporamandibular eklemlerde tutulabilir. Boyun, bel ağrısı görülebilir. Hastalarda nadiren gezici poliartrit tutulumu görülebilir [65].

Atak sırasında eklem efüzyonu sık olarak görülür. Sıvı analizi tipik olarak sterildir. 200-100000 arasında değişkenlik gösteren beyaz küre sayılabilir[76, 77]. Sinovit genellikle eklemde destruksiyon yapmadan tamamen düzelir. Ancak şiddetli ve uzun süren ataklarda kalıcıdeformite, fonksiyon kaybı, osteoporoz ve aseptik nekroza neden olabilir[77] .

Artrit bazen haftalarca ya da aylarca sürebilir veya artritin kronik bir formuna dönüşebilir. Bazı kronik artritli hastalarda sekel gelişebilir. Bazı AAA olgularında spondiloartropati /sakroileit görülebilir. Bu hastaların ankilozan spondilitten ayrımı zorolabilir. Bu hastalarda spondiloartropatilerinaksine neredeyse HLA B27 negatiftir. Kolşisin tedavisine yanıt vermezler.

2.1.5.5.Cilt Bulguları:

Hastaların %12-40'ında erizipel benzeri deri lezyonları bildirilmektedir[78]. Türk hastalarda erizipel benzeri eritem prevalansı %20,9 olarak saptanmıştır [33].Bu lezyonlar tipik olarak 10-35 cm 2 çapında deridenkabarık, keskinsınırlı, eritemli lezyonlardır. Palpasyonla hassasiyet ve ısı artışı mevcuttur. Selülit tablosu ile karışabilir. Lezyonlar ağrı olmadan geçici olarak sıcak olabilir. Genellikle diz altı, ayak bileği ve ayak dorsalinde gözlenir. Genellikle unilateraldir ve 48-72 saat içerisinde kendiliğinden kaybolur.

Erizipel benzeri deri tutulumu dışında ödem, oralaft, purpura, psöriyazis, eritema nodosum da AAA'da görülebilenmukokutenöz lezyonlardır. Deri bulgularının sıklığı açısından M694V homozigotluğunun erizipel benzeri eritem dışındaki diğer cilt bulguları ile ilişkisi olmadığı ortaya konulmuştur[69].

2.1.5.6. Kas Bulguları:

1)Egzersiz Miyaljisi: AAA' nın tipik bir bulgusudur. Hastaların yaklaşık %20 sinde gözlenir. Genellikle alt ekstremitelerde egzersiz sonrası oluşur. Epizodik bir karaktere sahip değildir. Genelde 1-24 saat sürer. Kolşisine yanıt vermez, istirahatveNSAID ile düzelir [79] .

2)Uzamış Febril Miyalji: Ataksız dönemde genellikle alt ekstremitte kaslarında ciddi kuvvet kaybına neden olan 8 haftaya kadar sürebilen miyaljive beraberindeateş ile karakterize bir tablodur. Bu hastalarda ESH artarken, serum kreatinin kinaz düzeyi ve EMG normaldir.

Patogenezinde otoimmünitenin sorumlu olabileceği düşünülmüş. Hiperglobülinemi ve lökositozun eşlik ettiği bildirilmiş [32, 80]. Etyoloji bilinmemekle birlikte AAA' nın vaskülitik bir belirtisi olarak düşünülür ancak bu

hastalarda alınan kas biyopsilerinin hiçbirinde vaskülit saptanmamıştır. Hastalar kortikosteroid tedavisinden yarar görürler [68, 80, 81].

Uzamış febril myalji, AAA şiddeti ve M694 V homozigotluğuyla ilişkilidir. AAA olgularında esas tedavi kolşisinidir. Kolşisinin neden olduğu myopati ve miyalji nadir bir durumdur. Siklosporin kullanan ve azotemisi olan hastalarda sıklıkla görülür. Kas enzimleri yükselir, EMG de anormallikler vardır. Biyopside otofajik vakuoller ve lizozomların agregasyonu gözlenir[82] .

2.1.5.7. Vaskülit:

AAA olgularında en sık eşlik eden vaskülit tipi Henosh Schonlen Purpurası (HSP) (%5-7)ve Poliarteritis nodosa PAN (%1) dır. Genel popülasyona göre yüksek oranlardır. HSP kliniği çoğunlukla AAA kliniğinden önce başlar. Özellikle riskli gruplarda AAA araştırılmalıdır [83].Bununla birlikte AAA hastalarında görülen HSP ve ya PAN gibi hastalıkların aslında AAA' nın nadir görülen belirtileri olduğu olasılığı da ileri sürülmüştür[84].

PAN ateş ve karın ağrısı kliniği ile AAA' ya benzer ve AAA ile ilişkili PAN daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Klasik PAN'lı hastalara göre perianalhematomların, subkutannodüllerin ve miyaljinin daha sık olduğu ve seyirlerinin daha yavaş olduğu bildirilmiştir[85-87]. Genç yaşlarda saptanan PAN' lı hastalar değerlendirilirken mutlaka altta AAA varlığı araştırılmalıdır[88].

AAA' da vaskülit görülme sıklığının patogenezi net olarak bilinmemektedir. İmmün kompleks mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Bu hastaların bazılarında kopmleman düşüklüğü, dolaşan immün kompleksler ve hiperglobülinemi gösterilmiştir[89].

AAA'da Behçet sıklığı normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. İkisi de anormal nötrofil aktivasyonunun olduğu kronik tekrarlayan inflamatuvar hastalıklardır[78,90]. Bu iki hastalıkta da tedavihedeflerinde anormal nötrofiller hedef alınmıştır. Kolşisin mikrotübül fonksiyonlarını inhibe ederek nötrofilkemotaksis ve motilitesini baskılar ve her iki hastalığında başlangıç tedavisidir. AAA ya eşlik eden nongranulomatöz vaskülit görülen hastaların çoğu M694V mutasyonu için homozigottur.

2.1.5.8. Skrotal tutulum:

Tunika vajinalis inflamasyonu ile birlikte unilateral skrotal şişlik, ağrı, kızarıklıkla seyreden bir tablodur. 12 saatte bulgulara giderek artış görülür. Akut skrotum cerrahi girişim gerektirmediğinden testis torsiyonundan ayırt edilmelidir. Orşit nedeniyle akut skrotal şişlik ve ağrı AAA ‘nın nadir bir bulgusudur [78, 91] .

2.1.5.9. Nörolojik Bulgular:

Baş ağrısı akut AAA ataklarına eşlik edebilir ve genellikle hafiftir. Ayrıca eşlik eden tekrarlayıcı aseptik menenjit vakaları da bildirilmiştir. Ancak bu klinik özelliğin, AAA ‘nın bir parçası olup olmadığı halen net değildir[92]. Bazı AAA hastalarında BOS’ ta hücre ve protein miktarlarında artış saptanmıştır.

2.1.5.10. Splenomegali, Hepatomegali:

AAA hastalarında splenomegali tanımlanmıştır. Splenomegali amiloidoza bağlı olarak da gelişebilir. Splenomegali sıklığı %40’tır. Amiloidoz gelişmiş ise splenomegali hemen daima vardır. Hepatomegali sıklığı %20, lenfadenopati (LAP) sıklığı ise %6 olarak saptanmış ve bu oranlar birçok yayında değişkenlik göstermektedir[69] .

2.1.5.11. Akut Glomerülonefrit:

Amiloidoz dışı renal patolojiler de AAA seyri sırasında görülebilmektedir. IgA nefropatisi, kresentrik glomerülonefrit, diffüz proliferatif glomerülonefrit, minimal değişiklik hastalığı, membranoglomerülonefrit bildirilmiştir [93] .

2.1.6. Laboratuvar

AAA’ ya spesifik hiçbir laboratuvar testi mevcut değildir. Ataklar sırasında ESH, C-reaktif protein (CRP) , fibrinojen, alfa 2, betaglobülin, haptoglobülin, ve SAAG gibi akut faz belirteçleri sıklıkla artmaktadır[4, 5] . Bu testlerden CRP neredeyse tüm AAA ataklarında artış gösterirken, ESR vakaların %90’ında, fibrinojen %60 ‘ında, lökosit ise %50’ sinde artış göstermektedir[4] .

Negatif akut faz proteini olan albüminin ise ataklar sırasında değişmeden kaldığı ve bu durumun atak süresinin kısa olması ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Benzer şekilde atak döneminde trombosit sayılarında da anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Ayrıca akut faz reaktanları ataklar arası dönemde, asemptomatikken de yüksek seyredebilir. Bu dönemde de subklinik inflamasyon mevcuttur. Bu dönemdeki vakaların yaklaşık yarısında CRP seviyeleri yüksek bulunmuştur[4, 94].

Korkmaz ve arkadaşları subklinik inflamasyon varlığını ilk kez bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada ferritin düzeylerinde hafif bir yükselme olmasınarağmen atak sonrası ve sağlıklı kontrol gruplarına göre farklılık bulunamamıştır. [4]

AAA'lı hastalarda SAA seviyesi önemlidir. Tekrarlayan yüksek SAA değerlerinin (1000 mg /l den fazla) eşlik ettiği hastalık sayısı çok az olduğundan direkt AAA hastalığını düşündürmektedir[95]. SAA'nın subklinikinflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır [29, 96]. Öte yandan, atak döneminde amiloidoz ile ilişkili olduğu düşünülen SAA düzeylerinin vakaların yaklaşık % 30'unda yüksek olduğu bildirilmiştir [5, 94].

MEFV gen mutasyonlu sağlıklı kontrol deneklerinde akut faz protein seviyesinin, mutasyona uğramamış sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu bulundu. Bu durum sitokin salınımını aktive eden ve akut faz cevabına neden olan hatalıpirin proteininden kaynaklandığı açıklanmıştır [5, 97].

Hem ataklar, hem de ataklar arası dönmede çeşitli sitokindüzeylerinin çalışıldığı araştırmalarda hepatositlerden akut faz proteini üretimini aktive eden IL- 6 düzeylerinin, ataklar sırasında arttığı bildirilmiştir. IL-6 için subklinik dönemdeki veriler tartışmalıdır. IL- 6 seviyeleri bazı çalışmalarda yüksek, bazılarında normal bulunmuştur [98, 99]. Yine yapılan çalışmalarda TNF a ve interferon seviyelerinde de atak sırasında artış gösterilmiştir [68].

Atak sırasında IL-2 reseptör (sıl -2r) düzeylerinin arttığı ve AAA'da aktivasyon kriteri olabileceği düşünülmüştür. Sinovya ve periton gibiserozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir.[100] AAA' ya bağlı gelişen sinovitte sinovyal sıvı inflamatuvar sıvı özelliğinde görülür. Sinovyal sıvıda viskozite

azalmış,müsin pıhtısı normal, lökosit sayısı değişkendir. Kültürde üreme yoktur[101].

Hastalık etyopatogenezinde moleküler düzeyde önemli bir role sahip olan IL-1 çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Bu sitokinin kan düzeyleri elisa kullanılarak belirlenemediğinden araştırmacılar tarafından bu amaç için daha hassas yöntemlerin gerekli olduğu belirtilmiştir[98]. Otoantikor sıklığı açısından hasta ve sağlıklı grup arasında çalışmalar yapılmış. AAA'lı hastalarda Romatoid faktör(RF),Anti nükleer antikor (ANA),Anti siklik sitrülünlenmiş peptit antikor(Anti CCP), Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijen Antikorları (ENA) düzeyleri açısından gruplar arasındafarklılık gösterilememiştir[102, 103].

Bazı vaka sunumlarında AAA atakları sırasında bilirubin değerlerinde bir artış olduğu gösterilmiş. Bu durum sonraki vaka kontrol çalışmasında doğrulandı. Böylece, ataklar sırasında hem direkt hem indirekt bilirubin düzeylerinde yaklaşık %25 oranında hafif bir artış olduğu, subklinik dönemde normal sınırlara düştüğü ve transaminaz ölçümleri açısından da fark olmadığı bildirilmiştir.

Genellikle amiloidozu olmayan hastalarda İdrar tetkiki normaldir. Bir çalışmada atak ve ataklar arası dönemde idrar tetkiki yapılarak ataklar sırasında geçici hematüri ve proteinüri oluşabileceği bildirilmiştir[4]. Amiloidoz durumunda proteinüri olup nefrotik düzeye ulaşabileceği belirtilmiştir.

Özdoğan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma da ataklar sırasında vakaların yaklaşık yarısında dışkıda gizli kan tespit edilmiş ve bu bulgu, vasküler geçirgenlikte bir artışa bağlanmıştır.[83]

Radyolojik bulgular da AAA ya özgü değildir. Atak sırasında PAAG 'de plevraeffüzyon, abdominalatak sırasındaayakta direkt batın grafisinde hava sıvı seviyesi tespit edilebilir. Akut artritte yumuşak doku şişliği ve geçici osteoporoz görülebilir.

2.1.7. Tanı

AAA tanısı, klinikseptomlar, aileöyküsü, etnik kökenin uygunluğu göz önünde bulundurularak konulmaktadır[29]. Genetik test ise aile üyelerine genetik danışmanlık ve klinik olarak AAA kriterlerini karşılayan bireylerde tanıyı destekleyici olarak kullanılmaktadır[104] .

Klinik olarak AAA kriterlerini karşılayan fakat MEFV gen mutasyonu saptanmayan ya da heterozigot olan hastalarda, 6 aylık kolşisin tedavisinden sonra atak ve rekürrenslerin azalması ile tanı desteklenmektedir [105] .

Tanı için ilk ve en sık kullanılan kriter Tell- Hashomer kriterleridir. Bir diğeri de Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterlerdir [3, 106, 107].

TELL HASHOMER KRİTERLERİ
Majör kriterler:
1.Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları 2.Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması 3.Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör kriterler:
1.Tekrarlayan ateşli ataklar 2.Erizipel benzeri eritem 3.Birinci derece akrabalarda AAA olması
Kesin tanı: 2 major veya 1 major, 2 minör kriter
Muhtemel tanı: 1 major ve 1 minör kriter

Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler;

MAJOR KRİTERLER:

TİPİK ATAKLAR

1. Generalize peritonit atağı
2. Unilateral plörit veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Ateş
5. İnkomplet abdominal atak**

MİNÖR KRİTERLER:

- 1) İnkomplet göğüs ağrısı atakları
- 2) İnkomplet monoartrit ataklar
- 3) Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
- 4) Kolşisine iyi tanıt alınması

Destekleyici Kriterler:

- 1) Ailede AAA öyküsü
- 2) Etnik köken
- 3) Atakların <20 yaş başlaması
- 4) Yatak istirahati gerektiren şiddetli atak
- 5) Atakların kendiliğinden düzelmesi
- 6) Ataklar arasında asemptomatik olması
- 7) Geçici inflamasyonu gösteren anormal laboratuvar sonuçları (ESH, SAA veya fibrinojen gibi)
- 8) Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
- 9) Gereksiz laparotomi ya da apendektomi öyküsü
- 10) Akraba evliliği

Tanı için;

- A) 1 major kriter
- B) En az iki minör kriter
- C) 1 minör, 5 destek kriter
- D) 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5 tanesinin 4' ü gerekmektedir.

Tipik atak: Serözit kaynaklı ağrı, tekrarlayan 3' den fazla aynı karakterde, 12-72 saat süren ve rektal olarak ölçülen $>38^{\circ}\text{C}$ ateşin olması

İnkomplet atak: Tipik atak kriterlerinin karşılamayan ağırlı(karın, göğüs ve ya eklem) ve tekrarlayan ataklardır. Ateş $<38^{\circ}\text{C}$ veyanormal, atak süresi 6 saat ve 1 hafta arasında değişen, atak sırasında peritonit bulgularının olmadığı, tipik bölgeler dışında eklem tutulumunun olduğu ataklar olarak tanımlanır.

2.1.8. Genetik

Genetik test AAA tanısını desteklemek için kullanılır. Dışlama tanısı değildir. Özellikle klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda önemlidir. Bu durumda genetik mutasyon homozigot saptanırsa tanı kesinleşir ve tedavi başlanır. AAA kliniği ortaya çıkmamış olsa bile M694V homozigotluğu gibi amiloidozla ilişkili olabileceği düşünülen durumlarda kolşisinle tedavi önerilmektedir [108]. Ayrıca AAA için klinik kriterleri karşılayan hastaların yaklaşık %33 ünde gen mutasyonu heterozigot

saptanır. Klinik kriterlere uyan önemli bir hasta popülasyonu da gen mutasyonu taşımamaktadır[35, 38, 105].

2.1.9. Hastalık Ağırlık Skorlaması

AAA hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir[109].

1. Başlangıç yaşı

- 5 yaş altı: 3 puan
- 5-10 yaş arası: 2 puan
- 10-20 yaş arası: 1 puan
- 20 yaş üstü: 0 puan

2. Atak sıklığı

- Ayda ikiden fazla atak: 3 puan
- Ayda 1-2 atak: 2 puan
- Ayda bir ataktan az: 1 puan

3. Atakları kontrol eden kolşisin dozu

- Yanıt yok: 4 puan
- 2 mg/gün: 3 puan
- 1,5 mg/gün: 2 puan
- 1mg/gün: 1 puan

4. Eklem tutulumu

- Uzamış artrit: 3 puan
- Akut eklem tutulumu: 2 puan

5. Erizipel benzeri eritem

- Varsa: 2 puan

6. Amiloidoz

- Varsa: 3 puan
- Fenotip 2 şeklinde ortaya çıkarsa: 4 puan

Skorlama

- Hafif hastalık: 2-5 puan
- Orta ağırlıkta hastalık: 6-10 puan
- Ağır hastalık: 10 puan üstü

2.1.10. Ayırıcı Tanı

2.1.10.1. Tekrarlayan ateş sendromları:

AAA diğer kalıtsal tekrarlayan ateş sendromlarından ayırt edilmelidir. Hepsinde tekrarlayıcı ateşler olur. Fakat busendromların her birine AAA'nın klinik özelliklerinden farklı bir takım klinik özellikler de eşik eder.

PFAPA: Aftözülserler, farenjit ve lenfadenopati görülmesi ile AAA'dan farklıdır[110]. Steroide yanıt iyidir.

TRAPS; Ateş ataklarına, periorbital ödem, konjonktivit, gezici miyalji, döküntü, karınağrısı vebazen monoartrit eşlik edebilir. Ataklar genellikle 7-21 gün arasında sürer. Otozomal dominant bir hastalıktır. TNFRSF1A geninde bozukluk nedeni ile ortaya çıkar. Steroid tedavisine iyi cevap verir.

HIDS: Otozomal resesif geçer. MVK genindeki bozukluğa bağlı ortaya çıkar. Ateş atağı sırasında, farenjit, ağırlı servikal lenfadenopati, karın ağrısı, kusma veya diyare eşlik eder. Eklem tutulumu genellikle oligoartiküler ve simetrik olur. Ataksırasında Ig D seviyelerinde(>100 u /l) artış görülür. Atak süresi genellikle 3 – 7 gündür.

CAPS(kriyoprotein ilişkili periyodik sendromlar) : Tekrarlayan ateşlere, ürtikelyal döküntülerin ve bazen nörolojik tutulumun eşlik ettiği bir sendrom ailesini kapsamaktadır. Ataklar genellikle 1-2 gün içerisinde sonlanır.

NOMID /CINCA (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease), MWS(muscle – wells sendromu) ve FCAS(ailesel soğuk ürtikeri sendromu) bu başlık altında gruplandırılır[111].Otozomal geçiş paterni gösterirler.

2.1.10.2. Still hastalığı:

Ayırıcı tanı da düşünmemiz gereken bir başka hastalık sistemik juvenil idiyoPATİK artrit ve yetişkinlerde still hastalığı olarak bilinen ateş başlangıçlı artritir. Bu hastalarda ateş, kızarıklık, serozit ve lenfadenopati bulunur. Artrit başlangıçta belirgindir. Ancak bazen haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir. AAA'nın aksine bu hastalarda ateş günlerce devam etmektedir.

2.1.10.3.Vaskülit:

Polirarterit nodoza, IgA vaskülit (Henoch-Schönlein purpura) ve Behçet sendromu da dahil olmak üzere çeşitli vaskülitler şiddetli karın ağrısı ile ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, bu vaskülitler, kutanöz küçük damar vaskülit ve glomerülonefrit gibi multiorgan sistem tutulumunun varlığı ile AAA'dan ayırt edilebilir.

2.1.10.4. Sistemik Romatizmal Hastalıklar:

Ateş, serozit ve artrit, Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) ve Romatoid Artrit (RA) gibi diğer sistemik romatizmal hastalıklarda esasbulgulardır. AAA'nın aksine, SLE'li hastalar muhtemel hipokomplementemi, glomerülonefrit ve sitopeni ile birlikte antinükleer antikorlara sahiptirler. RA, genellikle, ellerin ve ayaklara ait küçük eklemlerin simetrik bir poliartriti modeliyle AAA'dan ve bazen de pozitif RF ve /veya anti-CCP antikorunun varlığı ile ayırt edilebilir.

2.1.10.5. Enfeksiyon:

Bir dizi enfeksiyon, AAA'yı taklit edebilir, ancak genellikle kan kültürleri ve/veya serolojik testler ile AAA'dan ayırt edilebilir. AAA'yı taklit etme olasılığı en yüksek olanlar, subakut veya kronik enfeksiyonlara neden olabilecek organizmalardır. Lyme hastalığı Borrelia cinsinin spiroketlerinden kaynaklanan, tekrarlayan ateş ataklarına neden olan bir enfeksiyondur. İnsan parvovirus B19 da gribe benzer semptomlara ve artraljilere veya artrit neden olabilir.

2.1.10.6. Malignite:

Tekrarlayan ateş, lösemi veya miyelodisplastik sendromlar gibi malignitelerin önemli bir bulgusu olabilir. Bununla birlikte, B ve T hücrelerinin monoklonal genişmesi (immünofotasyon tekniği ile değerlendirildiğinde), monositoz veya makrositoz, bu maligniteleri AAA'den ayırt edebilir. Lenfoma hastalarında tipik olarak splenomegali, lenfadenopati veya artmış laktat dehidrogenaz seviyeleri gibi ek bulgular vardır.

AAA ile benzer bulgular verebilen birçok hastalık vardır. Başlıca apandisit, invajinasyon, perforan peptik ülser gibi acil cerrahi durumlar ve herediter anjiyoödem, akut intermittan porfiriya, tekrarlayan pankreatit, abdominal epilepsi gibi hastalıklarda AAA tanısı konmadan önce mutlaka dışlanmalıdır.

2.1.11. Komplikasyonlar

2.1.11.1. Sekonder Amiloidozis:

Amiloidoz, çeşitli organlarda fibriller proteinlerin birikimi ile karakterize bir protein metabolizma hastalığıdır. Genellikle 40 yaşından önce ve erkeklerde daha sık görülmektedir. İki tipi mevcuttur. Primer amiloidoz AL (amiloid light chain-hafif zincir amiloid) immünglobulin hafif zincirlerinden oluşur. Sekonder amiloidoz ise AA nonimmünglobulin proteinden oluşur [112]. AAA' da gelişen amiloidoz AA tipidir. AA proteininin karaciğerde yapılan bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A'nın bir yıkım ürünüdür [61]. SAA'nın uzun süre plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunması sonucu onun ürünü olan AA proteini dokularda birikebilir [29].

Benzer şekilde SAA'nın genetik kodlamasındaki polimorfizm gibi genetik faktörler sekonder amiloidozda da etkindir [113]. SAA'nın görevinin tamir mekanizması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. SAA1, SAA2 ve SAA4 olmak üzere birbirine bağlı 3 gen kromozom 11 üzerinde bulunmaktadır [114]. Dokularda depolanan AA fibrilleri daha çok SAA1'den köken almaktadır [115].

Amiloid birikimi başta böbrekler olmak üzere dalak, karaciğer, adrenaller ve gastrointestinal sistemde ve sonrasında kalp, tiroid ve testislerde de görülebilir.

Gastrointestinal sistemamiloidozu olan hastalar genellikle diyare ve malabsorpsiyon ile kendini gösterir [116].

Amiloidoz, AAA olan hastalarda mortalitenin ana nedenidir [117]. Tedavi edilmeyen hastaların çoğunda (%90'ında) 40 yaşına kadar amiloidoz gelişir [118].Nadiren, hastalar AAA'nın ilk ve tek bulgusu olarak böbrek amiloidozuyla dabaşvurabilirler.

Renal amiloidoz önce intermittant, daha sonra devamlı proteinüri şeklinde kendini gösterir. Hastaların kliniği, proteinürik, nefrotik ve üremik olmak üzere ilerlemektedir. Proteinüri başlangıcından 2-13 yıl sonra da sondönem böbrek yetmezliği gelişir[32, 61].Amiloidoz gelişirken erken dönemde proteinüri görülmektedir. Bu nedenle AAA' lı hastalarda tam idrar tetkikinin mutlaka düzenli aralıklarla izlenmesi gerekir. Proteinüri tespit edildiğinde biyopsi ile amiloidoz mutlaka gösterilmelidir. Bu amaçla renal, rektal, gingival ve cilt altı yağ doku biyopsileri alınabilir[119]. Bir çalışmada böbrek biyopsisi ile %88, rektal biyopsi ile %75 ve gingival biyopsi ile %19 oranında amiloidoz gösterilmiştir[35]. Kemik iliği biyopsisinin duyarlılığı rektal biyopsiye yakındır. Abdominal yağ dokusunun aspirasyonunun duyarlılığı daha azdır [120].

AAA' da gözlenen amiloidozun boyutuile atakların sıklığı ve şiddeti arasında zayıf bir korelasyon vardır. Bu görüş büyük oranda fenotip 2 hastalarının olmasından kaynaklanmaktadır. Amiloidozun ileri evrede görüldüğü olgular fenotip 1, ilk bulgu olarak görüldükleri fenotip 2 olarak isimlendirilir[61].

Kolşisin tedavisinden önce amiloidozun AAA' lı hastalarda tüm dünyada görülme sıklıklarının benzer olmaması nedeni ile amiloidoz gelişiminin etnik köken, heredite ve çevresel faktörlerden etkilendiği düşünülmüştür. Tedavi edilmeyen Kuzey Afrika Yahudilerinde %90, Türklerde %60 amiloidoz gelişme riski bildirilmiştir. Askanazi Yahudileri, Araplar ve Iraklılarda amiloidoz daha az görülmektedir [29]. Çoğu genotip- fenotip ilişkisi çalışması homozigot M694V mutasyonunun amiloidoz gelişme riskini artırdığını ortaya koymuştur [121-123]. MEFV geninin en sık görülen iki mutasyonu fenotipik ekspresyon analizinde M694V mutasyonuna sahip olanlarda EV726A yagöre şiddetli artrit ve amiloidoz daha sık görülmüş.[25, 69] M694I,M680I VE S179I gen mutasyonları olan hastalarda amiloidozriskinde artış gösterilmemiştir[124].

Son zamanlarda Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada AAA'da amiloidoz sıklığı %8,6 olarak bildirilmiştir. AA amiloidoz insidansı, kolşisin kullanımı ile belirgin olarak azalmıştır. Amiloidozu olan, nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda dahi kolşisin kullanımının terapotik etkisi bildirilmiştir[125].

2.1.11.2. İnce bağırsak obstrüksiyonu:

Peritonitin tekrarlayan atakları yapışıklıklara ve ileusa neden olabilir [126]. Kolşisin tedavisi peritoneal adezyonların gelişimini önlemede etkilidir [127].

2.1.12.3. İnfertilite:

Kolşisin öncesi dönemde pelvik adezyonlar ve fallop tüp obstrüksiyonu kadın hastalarda mekanik infertiliteye yol açmıştır. Erkeklerde, testisiküler amiloidozdan azospermiye veya sperm penetrasyonunda bozulmaya bağlı olarak doğurganlık azalabilir.

2.1.12. Tedavi:

Hastalığın tedavisinde esas amaç tekrarlayıcı atakları ve ölümlerin en sık nedeni olan sondönem böbrek yetmezliğine neden olabilecek AA tipi amiloidozisi önlemek için kullanılan başlıca ilaç kolşisindir. Milattan önce 1500 yılından bu yana farklı toplumlarda eklem rahatsızlıklarını gidermek için kullanılan ve çiğdem bitkisinden (*Colchicum autumnale*) elde edilen kolşisin, 1972'de Goldfinger tarafından AAA hastalarının tedavisinde kullanılmış ve 2009 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç Dairesi "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından AAA tedavisi için onaylanmıştır [128]. Ülkemizde de yine benzer tarihlerde kolşisinin hastalık tedavisindeki etkinliğini gösteren çalışmalarla desteklenmiştir [129]. Kolşisin oral alımdan sonra jejunum ve ileumdan absorbe edilir ve tübülüne bağlanır[130]. Biyoyaralanımı %50'den azdır[131].Öncelikle atılımı biliyer yolla gaita ile olmaktadır. Normal bireylerde renal eliminasyonla ise %10-20 ilaç atılımı olur[130]. Kolşisinin AAA ve renal amiloidozda etki mekanizmalarına bakacak olursak; Kolşisin bilinen en temel etkisi mikrotübül

yapımında kullanılan ve globüler yapıda bir protein olan tubulin polimerizasyonunu engelleyerek mikrotübül yapımını inhibe etmesidir. Bu temel mekanizmayla etkiye bulunduğu lökositlerin migrasyonuna ve degranülasyonuna engel olur [132]. Anti-inflamatuar etkinliği bununla sınırlı kalmayan kolşisin, hastalık patogenezine katkıda bulunan prostaglandin E2, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), tromboksan A2, lökotrien B4 ve mononükleer fagositlerin sentezini inhibe eder, kriyopirin inflamazomunun aktivitesini engeller [132, 133].

Gaudry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise alveolar makrofajlardan 5-lipooksijenaz ve arşidonik asit salınımını ve nötrofillerde süperoksit anyon üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir[134].

Kolşisin 1-2 mg /gün dozunda hastanın klinik yanıtına göre kullanılır. Başlangıç erişkin dozu 1mg /gündür. Remisyon elde edilene kadar 1,5-2 mg /gün dozuna kadar çıkılabilir. Yüksek riskli grupta(amiloidoz gelişenler, renaltransplantasyonu yapılanlar) ise 2 mg /gün dozunda verilmelidir[135]. Üremik ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda, yan etkilerde artış nedeni ile düşük doz kullanılabilir.

Kolşisinin en sık yan etkileri gastrointestinal sistemdedir. Motilitenin artmasına bağlı olarak bulantı kusma, karın ağrısı ve diyare görülebilir. Doza bağlı olan bu yan etkiler, genellikle dozun azaltılması ile kısa sürede düzelir. Nadiren miyopati, periferik nöropati, alopesi, kemik iliği baskılanması, oligospermi, azospermi görülebilir[136]. Çok yüksek dozlarda (6 -8 mg /gün) gastrointestinal kanama, deri döküntüsü, karaciğer ve böbrek yetmezliği, metabolik asidoz, hipokalsemi, konvülzyon ve koma görülebilir.

Kolşisin, gebelik sırasındaki atakları kontrol ederek düşük gelişimini engeller. Atak sıklığını azaltır. Peritoneal yapışıklıkları ve buna bağlı infertiliteyi önler. Kolşisin kullanan gebelerde gebeliğin 4. – 5. Aylarında amniyosentez yapılması önerilirdi [137]. Daha geniş serilerde yapılan yeni çalışmalardan elde edilen sonuçlar kolşisinin kromozomal anomaliye neden olmadığını göstermektedir; bu nedenle gebe iken kolşisin kullanan hastalara rutin olarak amniyosentez önerilmesinin gerekli olmadığı bildirilmektedir[138].

AAA hastalarının yaklaşık %5 -10'u kolşisin tedavisine rağmen atak geçirmeye devam ederler [136]. Oral kolşisin tedavisine yanıt vermeyen hastalar

değerlendirilirken hastanın öncelikle tedaviye uyumu değerlendirilmelidir. Tedaviye uyumu tam olan oral kolşisine dirençli hastalarda tanının doğruluğu tekrar gözden geçirilmelidir. Tedaviye uyumu tam olan ve tanı da şüphe duyulmayan hastalarda ise kolşisin dışı tedaviler değerlendirilmelidir. Yeni çalışmalarla hastalığın patogenezinde katkıda bulunan yeni faktörlerin ortaya çıkarılmasıyla birlikte özellikle kolşisine yanıt alınamayan ve/veya ilacın yan etkileri ve komorbid durumlar nedeniyle kolşisin kullanımının kontrendike olduğu hasta gruplarında hedef tedavilere yer verilmiştir. Lidar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada oral kolşisine ek olarak haftalık 1 mg intravenöz (IV) kolşisin verilmiştir. Bu tedavi ile atak sıklığı ve şiddetinde azalma olduğu tespit edilmesine rağmen IV kolşisin yan etkileri daha fazla görülmüştür [136].

Diğer tedaviler:

Talidomid: Kemotaksis inhibitörüdür ve monosit fagositozunu azaltır. Bununla birlikte TNF –A üretimini engeller. Fakat ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır [139, 140].

Interferon alfa: Tedaviye eklenen interferon alfanın etkili olduğunu gösteren çalışmalar [141] yanında belirgin etkisinin olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur [142, 143]. Uzamış artritli vakalarda interferon alfa tedavisinin sinoviyektomiye alternatif bir tedavi olabileceği de savunulmaktadır [144].

Anti-TNF: Romatoid artrit ve İBH başta olmak üzere kronik otoimmün birçok hastalığın tedavisinde kullanılan, inflamasyon ve immünitede kritik rolleri olan TNF- α 'yı antagonize eden ilaçlar başta Etanercept olmak üzere, kolşisin dirençli AAA hastalarında vaka serilerinde tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır [145, 146]. Spondiloartropati AAA hastaları antiTNF tedavisine dramatik cevap verir.

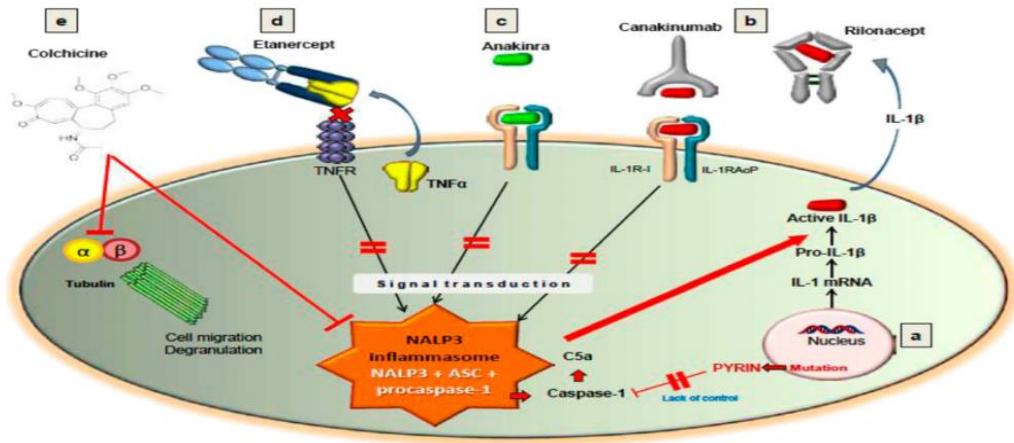
İL-1 antagonisti: MEFV gen mutasyonu örneği yaratılarak AAA modeli geliştirilen farelerde IL-1b sinyal yolağının inflamazom oluşumuna katkısı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle intraselüler IL-1 üretim artışının AAA ataklarında oynadığı rolün tanımlanmasıyla bu yolağı hedefleyen ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir [147]. Rekombinant non-glikozile homolog insan IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra, kompetitif inhibisyon yoluyla IL-1 α ve IL-1 β 'nın IL-1 tip 1 reseptöre bağlanmasını engelleyerek proinflamatuvar IL-1 sinyal yolağını bloke eder [148].

Rilonacept, IL-1b'ye yüksek afiniteyle ve IL-1a'ya düşük afiniteyle bağlanarak IL-1'in reseptörüne bağlanmasını engeller ve böylece sitokinin aktive ettiği inflamatuvar yolağı bloke etmiş olur [149].

Yine vaka düzeyinde kullanılan, Anakinra ve Rilonacept gibi aynı yolağı bloke eden hedef ajanlardan olan Canakinumab yüksek afiniteli bir monoklonal antikordur. Diğer iki ilaçtan farklı olarak Canakinumab sadece IL-1β'ya yüksek oranda spesifite gösterir ve IL-1α gibi IL-1 yolağını aktive eden diğer yapılarla etkileşime girmez [132].

Anakinra tedaviye dirençli AAA hastalarında kullanılmış ve önerilmiştir. [150], Bir vakada sadece atak sırasında anakinra 100 mg /gün subkutan kolşisin ile birlikte verilmiş ve atakların daha erken sonlandığı gösterilmiştir[151].

Yapılan bir çalışmada renal tutulumu olan, proteinürisi olan, hemodializ gerektiren son dönem böbrek yetmezliği olan ve renal transplantlı olan AAA hastalarında biyolojik ajanların (infliximab, etanercept, adalimumab, anakinra, canakinumab) güvenli ve yararlı olduğu gösterilmiş. Biyolojik ajanlar kolşisin tedavisine yanıtız ya da intoleransı olan AAA hastalarında bir tedavi alternatifi gibi gözükmektedir. AAA hastalarında biyolojik ajanların güvenlik ve etkinliğini değerlendirmek için kontrollü çalışmalar gerekmektedir[152].

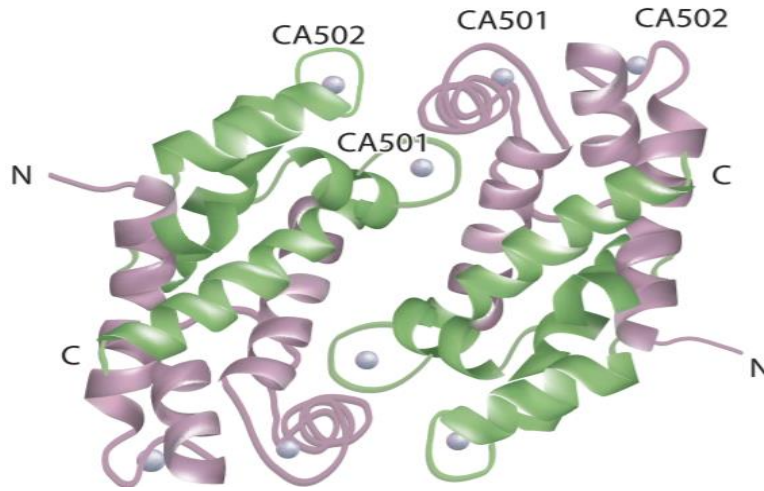


Şekil 4. NALP3 inflamazomunu inaktive eden IL-1 inhibitörleri(anakinra, canakinumab,rilonacept) ve kolşisinin hedefleri ve etkileri [153]

2.2. KALPROTEKTİN

İlk olarak 1979 yılında nötrofilsitoplazmasında çok miktarda bulunan bir protein olarak keşfedilmiş ve 1980 yılında L1 protein olarak isimlendirilmiştir [154]. İlerleyen zamanlarda antiproliferatif ve antimikrobiyal özellikleri keşfedilmiş, hücre içi transdüksiyon ve inflamasyon düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilerek kalprotektin adını almıştır [155]. Antibakteriel savunma mekanizmaları, allogreft rejeksiyonu gibi Th1 aracılı otoimmün reaksiyonlardaki rolü ve inflamasyon belirteci olarak önemi anlaşılmaya başlanmıştır [156].

S100 kalsiyum bağlayan proteinler ailesine ait olup, bir hafif MRP8 (myeloid related protein 8) ve iki ağır MRP14 (myeloid related protein 14) zincirinden oluşan, kalsiyum ve çinko bağlayan heterodimer ya da anti paralel heterotetramer kompleks şeklinde bulunan 36,5 kd ağırlığında bir proteindir (şekil -5) [157, 158].



Şekil 5. Kalprotektinin heterodimer yapısı. S100A8 zinciri (sağ üstte) ; S100A9 zinciri (sol üstte); CA501 ve CA502 ise kalsiyum iyonu bağlayan bölgeler. C ve N prproteinin terminal uçları

Kalprotektin literatürde; S100A8 /S100A9 kompleksi, 27E10 antijeni, migrasyon inhibitör faktör (MIF) ilişkili protein, Myeloid ilişkili protein 8 ve 14 (MRP 8/14) ,Lökosit derived protein (L1), kistik fibrozis antijen (CFA)[159] Kalgranülün A/B [160] gibi isimlerle de tanımlanmaktadır.

S100 protein ailesi, sitozolik kalsiyum konsantrasyonunun seviyelerini düzenleyen Ca^{+2} bağlayıcı protein sınıfındadır. Diğer S100 proteinlerinden daha yüksek bir çinko bağlama kapasitesine sahip çinko bağlama bölgeleri içerir ve kalsiyum bağlanmasından etkilenmez. S100 proteini, sitozolik kalsiyum tamponizasyonuna katkı sağlayarak, hücreproliferasyonu vefarklılaşması, apoptozis, sinyal üretimi ve hücre iskeleti gibi düzenleyici roller uygulayabildiği gösterilmiştir [161].

S100 proteinleri aktif hastalık durumuyla ilişkili olarak serum (plazmada < 2mg /l), idrar, semen, tükürük, balgam, bos, gaita, apse gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunur. Kalprotektin (S100A8 /S100A9 kompleksi) ve S100B bazı hastalıkların takibinde biyolojik belirteç olarak kullanılır [156, 162, 163] .

Kalprotektin esas olarak nötrofillerde olmak üzere monosit ve makrofajlarda da bulunur. T ve B lenfositlerde ise az miktardadır. Nötrofil sitozolik proteinin yaklaşık yarısını (%40-60' ını) oluşturur[164]. Hücresel stres gelişen süreçte hasar gören ve aktive olan hücrelerden kalprotektin salınımı artar. Oksidatif stres, kortikosteroidler, bazı sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından birçok hücreden salınır [165].

Doku hasarı sırasında serbest olan bu proteinin inflamatuvar sürecin gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir. Kalprotektin, inflamasyonun lokal bölgelerinde doku hasarı nedeniyle fagositlerin serbest bırakılması veya fagosit göçünün aktivasyonu esnasında nötrofil ve monositlerden ekstraselüler ortama salgılanır.

Kalprotektin kodlayan genler, epitelium endoteliyal hücreler, keratinositler, fibroblastlar ve makrofajlar gibi inflamatuvar agonistlere yanıt olarak farklı hücre tiplerinde indüklenir[166]. Ayrıca keratinize olmamış yassı epitel hücre membranları ve böbrek tübüllerinde de(kalsiyum oksalat taşlarına karşı koruyucu) kalprotektinin salındığı immünohistokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir. [156, 167]. Bir çalışmada Kandidiyazisli hastaların tükürüğünde yüksek miktarda kalprotektin bulunduğu ve ciddi candida enfeksiyonları ile kalprotektin düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir [168].

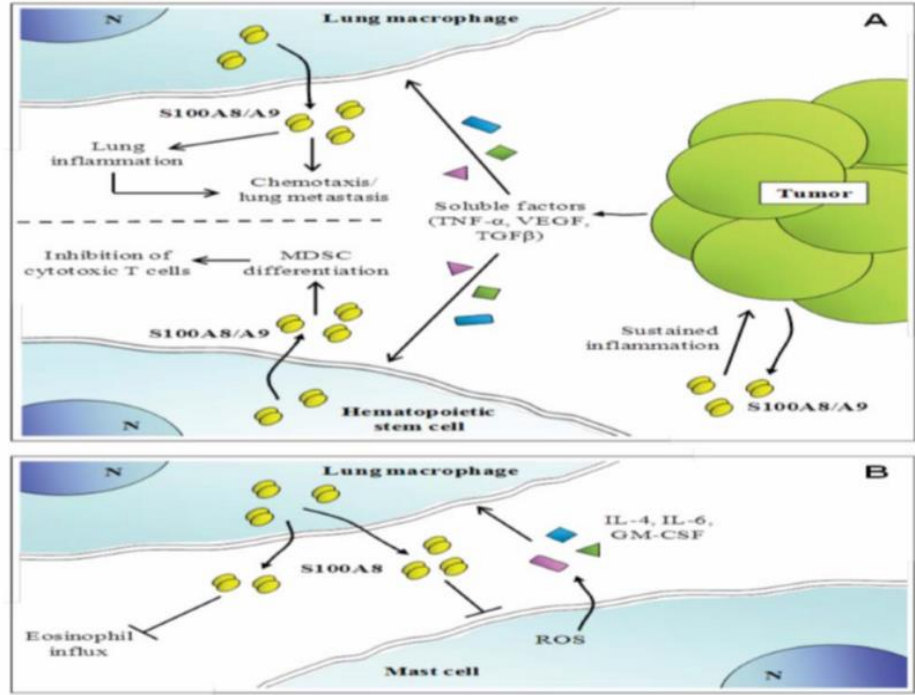
Kalprotektin, myeloid hücre diferansiyasyonunda rol alan kezein kinaz 1 (CK1)ve 2(CKII) yi inhibe ederve nükleer faktörlerle etkileşime girer[169, 170]. CKII, normal hücresel transkripsiyon ve translasyon için gerekli olan RNA

polimeraz II, topoizomeraz ve nükleer onkogenler gibi alt tabakaların fosforlanmasında etkilidir. Metabolik olaylar, aktive makrofajlar, diferansiyel nötrofiller CK inhibisyonu yoluyla sonlandırılır. Kalprotektin bu şekilde uç miyeloid hücre farklılaşmasını teşvik edebilir [171].

Kalprotektinin, CD36 ve RAGE (receptör for advanced glycation endproducts = ilerlemiş glikasyon son ürün reseptörü) reseptörleri üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Reseptörlerle etkileşim sonrasında aktivatör protein 1 (AP-1), NF- κ B ve diğer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu olur. Böylece akut ve kronik inflamasyon, tümör gelişimi ve doğal immün yanıt gibi biyolojik etkiler ortaya çıkar. Ayrıca kalprotektinin monositlerdeki CD11b ekspresyonunu artırarak ve transendotelyal migrasyon mekanizmasında yer alarak inflamatuvar süreçte rol oynadığı da düşünülmektedir[172].

Gebhardt ve arkadaşları kalprotektinin NF- κ B ve p38 MAPK yollarının aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokin yanıtlarını arttırabileceğini göstermiştir[173].Kalprotektin, insan monosit ve makrofajları tarafından NF- κ B ve p38 MAPK yolları üzerinden proinflamatuvar sitokin üretimini etkileştirebilir ve inflamatuvar mediatörlerin RAGE aracılı üretimi yoluyla tümör gelişimini destekler [174].

İnsan kalprotektin seviyesi nötrofiller, miyeloid hücreleri ve bazı tümör hücreleri dahil olmak üzere başka hücre tipleri için kemotaktiktir ve tümör hücre istilasını kolaylaştırabilir. (şekil-6)[175-177]



Şekil 6. S100A8 / S100A9 hücre dışı etkilerinin önerilen şematik gösterimi.[177]

(A) Tümör hücreleri ve akciğer makrofajları tarafından salgılanan TNF- α , TGF- β ve VEGF ile aktive olur ve lokal inflamasyon bölgesinde S100A8/S100A9 salgılanır. Ayrıca S100A8/S100A9 orijinal tümör inflamasyonunu sürdürebilir (B). TNF- α , TGF- β ve VEGF etkisi altında hematopoetik kök hücreleri tarafından salınan S100A8/S100A9 sitotoksik T hücrelerini inhibe edebilir, böylece çeşitli mekanizmalarla tümör büyümesine katkı sağlayabilir.

Son zamanlarda cilt, meme, akciğer, mide, pankreas, prostat ve bağırsak kanserleri gibi çeşitli kanserlerde yüksek kalprotektin seviyeleri saptanmıştır [178]. Prostat kanseri hücreleri üzerinde RAGE kompleksinin bağlanmasını, MAPK yolu aktive eder. Hepatoselüler karsinom hücrelerinde, kalprotektin, p38 mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (p38-MAPK) sinyalinin downregülasyonu, TNF- α kaynaklı apoptozis direnci ve ROS'un uyarılmasıyla ölümcül ilerlemeye(malignant süreç) neden olur[179]. Meme ductal karsinomunda kalprotektin seviyelerinin artışı kötüdiferansiyasyon, damar invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur[180].

Antimikrobiyal etkileri özellikle mantar ve *S. Aureusa* karşı, Zn^{+2} , Mn^{+2} şelasyonu ile ilişkilidir. IL1 β ile aktive olan keratinositlerde üretilen kalprotektin derinin anti invaziv özelliklerine katkıda bulunur[165]. Mikobakteriumtüberkülozisinin vitro büyümesini artırır ve tüberkülozimmünopatogenezinde bir rolü olduğu düşünülmektedir [181].

Doymamış yağ asitleri ve araşidonik asit taşıyan (kalprotektin, p67 phox ve rac-2 ile etkileşim yoluyla fagositlerdeki NADPHoksidaz aktivasyonunu destekler[182] FcyR-1 ilişkili fagositozda hücre içi Ca^{+2} depolarında Ca^{+2} boşalmasına ihtiyaç duyan kalprotektin, Ca^{+2} sensörü gibi davranır ve fagositozu aktifler. Bu nedenle ROS üretiminde etkilidir. İnsan keratinositlerinde kalprotektinin aşırı salgılanması NADPHoksidaz aktivitesini ve ROS seviyelerini artırır[183].

Anneksin 6 tümör hücrelerinin yüzeyinde kalprotektinin Ca^{+2} bağımlı ekspresyonunda yer alır. Bu kompleks hücre zarı aracılığıyla aracılık edebilir[184]. Stoplazmik kalprotektin, fagosit aktivasyonunu takiben membrana transloke olur. Nötrofillerde tübülün polimerizasyonunu artırabilir. Mikrotübül oluşumu ve stabilizasyonunu sağlar [185]. Sitoskelatal bileşenlerle olan etkileşimler Ca^{+2} bağımlıdır ve aktive edilmiş monositlerin, nötrofillerin migrasyon, degranülasyon, fagositozu için önemlidir. Tetramer mikrotübül polimerizasyonu vef-aktin çapraz bağlanmasını destekler[185]. Düşük antimikrobiyal aktiviteye sahip makrofaj alt tipi ile kalprotektin ekspresyonu ilişkilidir [186]. Kalprotektin salınan epitel hücreleri *Porphyromonas gingivalis*, *Listeria monositogene* ve *Salmonella typhimurium*un invazyonuna direnç gösterir[187]. Kalprotektinin bir diğer etkisi olarak matriks metalloproteinazlar (MMP) özellikle MMP3-9 ve 13 uyarılmasına aracılık ederek kırıkdağı tahrip eder[188].

Kalprotektin, kemik iliği hücrelerinin LPS/TLR-4 yanıtını artırır. Ancak doğrudan TLR-4'ü aktive edemez. Kalprotektin ve TLR4 bağlanması Endotelial ve epitel hücreler, lenfositler, fagositler ve osteoklastlarda proinflamatuvar sinyal moleküllerinin ekspresyonunu indükler ve Toll benzer reseptör-4'ün endojen tetikleyicisi olarak hareket eder[189].

Makrofajlar tarafından NO yapımını indükleyebilir[190]. Lenfosit fonksiyonlarını düzenleyebilir. Bir çalışmada SLE'li hastalarda IL-17 üretimini uyardığı, immünglobülin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir[191].

Psoriatik lezyonlarda yüksek olan kalprotektin keratinositlerde sitokin ve kemokinlerin indüklenmesini ve düşük konsantrasyonlarda keratinosit büyümesini teşvik eder. Kalprotektin endotel hücrelerinin proinflamatuvar özelliklerini stimüle edebilir, RAGE aracılı ileri glikasyon son ürünlerinin bu aktivasyonu güçlendirdiği düşünülmektedir[192].CD36 reseptörleri ile endotele araşidonik asidi iletir ve lökotrienA4' ü nonenzimatik hidrolizden korur[193].

Myoblast proliferasyonu ve farklılaşmasını inhibe ederekspaz 3 bağlı apoptozu indükler [194]. Yüksek konsantrasyonlarda, normal hücre tiplerinin (makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, kemik iliği hücreleri) büyümesini inhibe eder. endotel hücre hasarını tetiklediğinden vaskülit ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir[195].

Kalprotektinin ateroskleroz patofizyolojisinde de rolü olduğu ileri sürülmektedir. Ürokinaz plazminojen aktivatörlerinin makrofajlardan kalprotektin salınımını artırdığı ve endotel apoptozuna neden olabileceği gösterilmiştir [196].

2.2.1.Kalprotektin ve Hastalıklar

Th1 aracılıklı cevap ya da akut inflamasyon gibi immünolojik reaksiyonlarda, serum kalprotektin seviyelerinde artış gösterilmiştir.Kalprotektinin duyarlılığı ve dinamikleri, C-reaktif protein (CRP) gibi geleneksel inflamasyon belirteçlerinden bazı açılardan daha üstün olduğu görülmektedir [156].

2.2.1.1. Organ nakli:

Son yıllarda elde edilen veriler, böbrek veya kalp allogreft alıcılarında bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak serum kalprotektin düzeylerinde hızlı bir artış olduğunu göstermekle birlikte akut rejeksiyon sırasında da arttığı bildirilmiştir[197].

Kalprotektin, organ transplantasyonunda özellikle prokalsitonin gibi bakteriyel sistemik enfeksiyonlara aşırı duyarlı diğer inflamatuvar belirteçlerle kombinasyon halinde çok sensitif bir belirteç olabilir [198]. Böbrek allogreft transplantasyonunda kalprotektin kullanılabilirliği Burkhardt ve arkadaşlarıtarafından da doğrulanmıştır [199].

2.2.1.2. Akciğer hastalıkları:

Kalprotektin, insan akciğerlerinde inflamatuvar reaksiyonların çok erken evresinde değerli bir belirteçtir[200]. Bakteriyel ve viral enfeksiyonları ayırt etmede CRP ile karşılaştırılabilir gibi görünmektedir. Kalprotektinin plazma seviyeleri, septisemi, menenjit veya pnömoni gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda normal değerinin 40-130 katına yükseldiği tespit edilmiştir[201].

Pechkovsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aktif tüberkülozlu hastalarda pulmoner sarkoidoz ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek plazma kalprotektin seviyelerine sahip oldukları görüldü. İnsan kalprotektinin Mikobakterium tuberculosisin büyümesini zaman ve doz bağımlı bir şekilde artırdığı gösterilmiştir (179).

2.2.1.3. Romatoid artrit:

Plazma kalprotektin konsantrasyonlarının, hastalık aktivitesinin ve eklem inflamasyonunda iyi bir marker olduğu ancak romatoid artritli hastalarda da prediktif değerinin olmadığı gösterilmiştir[202]. Başka bir çalışmada da Juvenil romatoid artritte kalprotektin inflamatuvar etkinliği izlemek için klasik belirteçlerden daha üstün gözükmetedir[203].

2.2.1.4. İnflamatuvar bağırsak hastalığı:

Fekal kalprotektin ölçümü ileri inceleme için hastaların seçiminde tarama testi olarak kullanılabilir [204]. Test, laboratuara gönderilen 1-2 gr dışkı numunesinde yapılabilir. Bu test gastrointestinal kanserler ve IBD (inflamatuvar bağırsak hastalığı) için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Dışkı kalprotektin seviyeleri, IBD'deki hastalık aktivitesini yansıtır ve tedaviye yanıtı izlemek ve nüksleri saptamak için kullanılabilir. Bir çalışmada Üst gastrointestinal bozuklukları olan bireylerle sağlıklı erişkinlerdeki (4.5 mg / ml) ortanca kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldığında üstgastrointestinal şikayetiolanlarda kalprotektin düzeylerinde küçük bir fark gösterdi. Ortanca dışkı kalprotektini özofageal ve gastrik karsinomda (30 mg / ml), kolorektal karsinomda (53 mg / ml) ve IBD'de (Crohn hastalığı, 31 mg / ml, ülseratif kolitte, 116 mg / ml) artmıştı [205]. Serum kalprotektin, aktif ve inaktif

Crohn hastalığı arasında iyi ayrım yapar ve bu hastalarda klinik hastalık aktivitesinin analizinde önemli potansiyele sahip olabilir [206].

Bir inflamatuvar belirteç olarak kalprotektinin klinik yararlılığı, sadece gastroenterolojide değil, fekal kalprotektinin mukozada devam eden patolojik süreçleri yansıtan noninvaziv bir parametre olduğudğer alanlarda da gösterilmiştir. Kalprotektinin serum seviyesi, çeşitli klinik ortamlarda çok sensitif nonspesifik bir inflamatuvar belirteç olabilir.

Ayrıca klinik tecrübeler nötropenik hastalarda sonuçların yanlışlıkla negatif olabileceğidir. Bu açıdan, veriler serum kalprotektin düzeylerinin dinamiklerini izleyerek veya diğer inflamasyon belirteçleri ile kombinasyon halinde değerlendirilmelidir.

Bir dokuda kalprotektin pozitif monosit / makrofajların belirlenmesi klinik açıdan en önemli konudur ve mononükleer fagositlerin etkilenen doku veya organa akışını değerlendirmek için yararlı olabilir[156]. Öte yandan, biyopsi prosedürünün invaziv doğası bir sınırlamayı temsil eder. Teorik olarak, gelecekte yeni bir alan ortaya çıkabilir. Rekombinant kalprotektin ya da kalprotektin benzeri ilaç uygulamasını gerektirir fakat bu proteinin pleiotropik etkileri daima hesaba katılmalıdır ve böyle girişimlere başlamadan önce kalprotektin metabolizması, sinyali ve fonksiyonu ile ilgili çok sayıda kanıt biriktirilmelidir.

3. MATERYAL METOD

3.1. HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ

Bu tez çalışması Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi' nde 14.12.2016 tarihinde etik kurulu onayı alındıktan sonraki altı ay içerisinde ANEAH Romatoloji Servisi ve Polikliniğinde takip ve tedavi gören 64 ataksız, 32 atak döneminde olan 96 AAA hastası ile gerçekleştirildi.

Hastalar, Tell-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı almıştı. Ataktaki hastalar klinik, fizik muayene bulguları ve laboratuvar verilerine (akut faz reaktanlarından CRP >5mg/L ve ESH>20 mm/sa) göre belirlendi. 96 AAA hastasının 30 tanesi dirençliydi. Düzenli olarak ≥ 2 mg /gün kolşisin kullanımına rağmen son 6 ay içerisinde 3 den fazla atak geçiren hastalar, dirençli hasta grubu olarak kabul edildi[207]. Kontrol grubu, sağlıklı gönüllüler ve Romatoid artrit hastaları şeklinde iki grup olarak belirlendi. Sağlıklı kontrol grubu olarak öykü, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları ile değerlendirildikten sonra sistemik bir hastalığı olmayan ve ailesinde AAA öyküsü bulunmayan, yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubu ile benzer özellikteki 40 (20 erkek, 20 kadın)sağlıklı birey alındı. Diğer kontrol grubu olarak literatürde kalprotektinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin çok kez gösterildiği RA hastaları(20 erkek, 20 kadın) alındı. RA hastaları, en az 1 yıldır takip edilen kendisinde ya da 1. dereceden akrabalarında AAA kliniği olmayan,2010 American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism(EULAR) sınıflandırma kriterlerine göre tanı almış hastalardı[208].

3.2. ÇALIŞMA DIŞLAMA KRİTERLERİ

- a. 18-65 yaş aralığı dışında olanlar
- b. Akut/kronik enfeksiyonu, diyabetesmellitusu, kronik karaciğer hastalığı, malignitesi ve hematolojik hastalığı olanlar
- c. AAA dışında otoinflamatuvar hastalığı olanlar
- d. Gebeler
- e. Çalışmayı kabul ettiğine dair yazılı onam formunu imzalamayanlar
- f. Tedavilerini (kolşisin, anakinra, canakinumab) düzenli kullanmayanlar

- g. Tıbbi tedavi gerekliliği olan psikiyatrik hastalığı olanlar

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ VE TESTLER

Tüm hastalardan ve kontrol grubundaki kişilere bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Çalışmaya alınan olguların detaylı fizik muayenesi yapıldı ve öyküsü alındı. Her AAA hatasına bilgileri standardize etmek amacıyla bu çalışma için hazırlanan bir takip form dolduruldu. Bu formlara hastaların yaş, cinsiyet, ek tanı, AAA genotip tayini, ailede AAA, atak sıklığı, atak süresi, ateşle birlikte olan karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, artrit, perikardit, erizipelvarlığı, eşlik eden hastalık öyküsü, AAA ile ilişkili hastalıkların varlığı, tedavi yanıtının olup olmadığı, ilaç kullanım durumları, dozları, hastalık süreleri, hastalıkla ilişkili komplikasyonlar ve ayrıntılı olarak kaydedildi.

AAA hastalarından tam kan sayımı, ESH, CRP, için periferik venöz kan alındı. Kalprotektin ve SAA düzeyi için alınan kan örnekleri 5000 G'de 5 dk santrifüj edilerek hastaların serum ve plazmaları elde edildi. Serum ve plazmalar epandorf tüplerinde -80 derecede saklandı. Daha sonra bu saklanan örneklerden serum amiloid A ve serumkalprotektin düzeyi topluca çalışıldı. Kontrol grubuna da aynı test parametreleri uygulandı. Çalışmanın tamamlanması ile toplanan örnekler ANEH Biyokimya servisinde ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Serum Amiloid A ölçümü, ilgili ticari kit (BOSTER, Human SAA Quantitative Analysis, LOT No:10851343411, CA, USA) yardımıyla gerçekleştirildi. Bu ticari kitin ölçüm aralığı 31.2 pg/ml-2000 pg/mL arasında değişmekte olup, en düşük ölçüm konsantrasyonu 10 pg/mL olarak belirlenmiştir. Bu yöntemde, örnekler ile serum amiloid A için spesifik biyotinlenmiş poliklonal antikorun etkileşimi ve bu etkileşime eklenen boyalar ile oluşan reaksiyon, 450 nm'de spektrofotometrik olarak spektrofotometrede (BioRad, CA) ölçülmektedir. Ölçüm sonucu ile analitik konsantrasyonu doğru orantılıdır.

Serum Kalprotektin ölçümü, ilgili ticari kit (Hycult, Human Calprotectin Quantitative Analysis, LOT No:18317K1016-V, Netherlands) yardımıyla gerçekleştirildi. Bu ticari kitin en düşük ölçüm konsantrasyonu 1.6 ng/mL olarak bildirilmektedir. Örnekler 1:50 oranında dilüe edilerek çalışılmıştır. Bu yöntemde, örnekler ile kalprotektin için spesifik biyotinlenmiş poliklonal antikorun etkileşimi

ve bu etkileşime eklenen boyalar ile oluşan reaksiyon, 450 nm’de spektrofotometrik olarak spektrofotometrede (BioRad, CA) ölçülmektedir. Ölçüm sonucu ile analitkonsantrasyonu doğru orantılıdır.

ESH, modifiye Westergreen yöntemi ile kapiller fotometrik olarak TEST 1, ALIFAX, Italy cihazı ile değerlendirilmiştir.

CRP, Roche Cobas 8000 otoanalizöründe, immüntürdimetrik yöntem ile ölçüldü. Tam kan sayımı: Abbot Saphire Cell-dyn (ABD) otomatik tam kan sayımı cihazı ile yapıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS versiyon 17.0 programından yararlanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher’s Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U ve Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. İki bağımsız grup için T testi kullanılmıştır. Kalprotektin eşik değerlerinin AAA mevcudiyetini ön görebilmesi 2’li gruplarda karşılaştırılmış ve duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) ile sunulmuştur. Ayrıca Kalprotektin eşik değeri saptamak için ROC analizi uygulanmış ve eğri çizilerek sunulmuştur. P-değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız 84'ü kadın 92'si erkek olmak üzere 176 kişiyle yapılmıştır. Katılımcıların 96'sı AAA hastalarından, kontrol grubu ise 40 RA hastası ve 40 sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur. AAA hastalarının 32'si atak, 64'ü remisyon dönemindeki hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya katılan AAA hastalarının yaş ortalaması 36, kontrol grubundaki yaş ortalamaları ise sağlıklı grupta 36,6, Romatoid artrit grubunda 37,4' dür. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu. ($P>0,05$) (Tablo-1)

Tablo 1. AAA Ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Ve Yaş Dağılımları

	Kadın		Erkek		TOPLAM		P
	n	%	n	%	n	%	
AAA	44	36,9	52	34,1	96	36	0,298
RA	20	36,2	20	38,7	40	37,45	
Sağlıklılar	20	36,5	20	36,8	40	36,6	

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının atak semptomlarına bakıldığında %91,7'sinde ateş , %95,8'inde peritonit ,%39,5 'unda artrit, % 12,5'inde erizipel görülürken hiçbir hastada perikardit görülmemiştir. Eşlik eden komplikasyonlara bakıldığında hastaların %6,3'ünde Henoch-Schönlein Purpurası, %1 'inde Poliarteritis nodosa ve %1'inde Behçet olmak üzere % 8,3'ünde vaskülit saptanmıştır. Amiloidoz %11,5'inde görülürken, hastaların %10'unda spondiloartirit eşlik etmektedir.

AAA hastalarının %78,1'i kolşisin, %20,7'si ise anakinra ve canakinumab tedavisi almaktaydı. Kolşisin kullanan hastaların ise %37,5 'i ≥ 2 mg /gün dozunda kolşisin alıyordu. AAA hastalarının %51'inin ailelerinde AAA hastalığı bulunurken %22,9'unun ailelerinde AAA bulunmamaktadır. Hastaların son 6 aydaki atak sıklığına baktığımızda AAA hastalarının %40,6 'sında hiç atak görülmemişken, %31,2'sinde >3 atak görülmüştür. AAA hastalarının atak semptomları,

komplikeasyonları, son 6 aydaki atak sıklığı, kullandıkları ilaçlar ve ailede AAA varlığı Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. AAA Hastalarının Atak Semptomları, Komplikeasyonları, Kullandıkları İlaçlar Ve Ailede AAA Varlığı

	n(sayı)	%
Atak semptomları		
Ateş	88	91,7
Peritonit	92	95,8
Plörit	32	33,3
Artrit	38	39,5
Erizipel	12	12,5
Perikardit	0	0,0
Uzamış febril miyalji	4	4,2
Vaskülit		
HSP	6	6,3
PAN	1	1
Behçet	1	1
Amiloidoz	11	11,5
Spondiloarropati	10	10,4
İlaç kullanım durumları		
Kolşisin	75	78,1
Anakinra	17	17,7
Canakinumab	3	3,12
Tedavi almayan	1	1,04
Ailede AAAVar	49	51
Yok	22	21,9
Bilinmiyor	25	26
Atak sıklığı		
Hiç atağı yok	39	40,6
1-3	27	28,1
>3	30	31,2

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının % 66’sında gen mutasyonu bulunmaktadır. Mutasyonların % 23,4’ü homozigotken , %19,1’ i heterozigot , % 23,4’ ü compound heterozigottur. M694 V homozigot mutasyonu %25,8 oranında en yüksektir.(Tablo3)

Tablo 3. AAA Hastalarındaki Gen Mutasyonu Sıklığı Ve Dağılımı

		n	%
Gen Mutasyonu	Yok	34	35,5
	Var	62	64,5
Gen Mutasyon tipi	M694V homozigot	16	25.8
	M694V heterozigot	8	12.9
	M694Vheterozigot+V726A heterozigot	8	12.9
	M680I heterozigot+M694V heterozigot	6	9.6
	E148Q heterozigot	4	6.4
	Diğer	20	32.2
Mutasyon Çeşidi	Homozigot	22	23.4
	Heterozigot	18	19.1
	Compaund Heterozigot	22	23.4

AAA atağı varlığına göre Kalprotektin ve diğer biyokimyasal parametrelerin dağılımı incelendiğinde; Kalprotektin, SAA, Nötrofil, ESH ve CRP değerlerinde atakla başvuranlar ile ataksız başvuranlar arasında anlamlı ilişkiler olduğu görülmüştür. AAA atakla başvuranlarda kalprotektinin medyan değeri (59.4) AAA ataksız başvuranların kalprotektinin medyan değerine (42) göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). AAA ataksız başvuranların medyan SAA değeri (2,19), AAA ataklı başvuranların medyan SAA değerinden (1,6) anlamlı bir şekilde yüksektir ($p=0,001$). AAA atakla başvuru grubunun Nötrofil (5100), ESH (21) ve CRP (46,5) medyan değerleri, AAA ataksız başvuru grubunun Nötrofil (3950), ESH (7,5) ve CRP (3) medyan değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksektir ($p:0,026$)($p<0,001$)($p<0,001$). Hastalık süresi ve yaşı AAA atağı varlığı ile aralarında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo4)

Tablo 4. AAA Atağına Göre Demografik Ve Laboratuvar Parametrelerin Dağılımı

		Medyan	IQR	p*
Kalprotektin	Atakla Başvuru	59,43	50,34 -66,25	<0,001
	Ataksız Başvuru	42,00	34,40 -57,81	
SAA	Atakla Başvuru	1,65	1,42 -2,00	0,001
	Ataksız Başvuru	2,19	1,69 -3,14	
WBC	Atakla Başvuru	7450,00	6700,00 -10900,00	0,085
	Ataksız Başvuru	7050,00	6000,00 -8400,00	
Nötrofil	Atakla Başvuru	5100,00	3500,00 -7600,00	0,026
	Ataksız Başvuru	3950,00	3250,00 -5200,00	
ESH	Atakla Başvuru	21,00	13,50 -38,50	<0,001
	Ataksız Başvuru	7,50	4,00 -15,00	
CRP	Atakla Başvuru	46,50	22,50 -91,50	<0,001
	Ataksız Başvuru	3,00	1,00 -8,50	
Yaş	Atakla Başvuru	34,00	24,00 -38,00	0,081
	Ataksız Başvuru	37,00	29,00 -44,00	

*Mann-Whitney U Testi

Kalprotektin ve diğer biyokimyasal parametrelerin AAA atağı varlığına ve sağlıklı kontrol grubuna göre dağılımına baktığımızda; Kalprotektin, SAA, Nötrofil, ESH ve CRP değerleri ile gruplar arasında anlamlı ilişkiler olduğu görülmüştür. AAA atakla başvuru grubunun medyan kalprotektin değeri (59,43) diğer gruplara göre daha yüksektir ($p<0,001$). AAA ataksız başvuru grubunun medyan SAA değeri (2,19) diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). AAA atakla başvuru grubunun Nötrofil (5100), ESH (21) ve CRP (46,50) medyan değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksektir ($p=0,012$) ($p<0,001$) ($p<0,001$). Hastalık süresi ve yaş ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bulgular Tablo 5 de özetlenmiştir.

Tablo 5. AAA Atağı Ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında Laboratuvar Ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması

		Medyan	IQR	p*
Kalprotektin	Atakla Başvuru	59,43	50,34 -66,25	<0,001
	Ataksız Başvuru	42,00	34,40 -57,81	
	Sağlıklı Kontrol	41,56	28,36 -57,45	
SAA	Atakla Başvuru	1,65	1,42 -2,00	<0,001
	Ataksız Başvuru	2,19	1,69 -3,14	
	Sağlıklı Kontrol	1,73	1,38 -2,17	
WBC	Atakla Başvuru	7450,00	6700,00 -10900,00	0,158
	Ataksız Başvuru	7050,00	6000,00 -8400,00	
	Sağlıklı Kontrol	7450,00	6150,00 -8350,00	
Nötrofil	Atakla Başvuru	5100,00	3500,00 -7600,00	0,012
	Ataksız Başvuru	3950,00	3250,00 -5200,00	
	Sağlıklı Kontrol	3925,00	3050,00 -5000,00	
ESH	Atakla Başvuru	21,00	13,50 -38,50	<0,001
	Ataksız Başvuru	7,50	4,00 -15,00	
	Sağlıklı Kontrol	5,00	2,00 -9,00	
CRP	Atakla Başvuru	46,50	22,50 -91,50	<0,001
	Ataksız Başvuru	3,00	1,00 -8,50	
	Sağlıklı Kontrol	1,00	1,00 -2,50	
Hastalık Süresi	Atakla Başvuru	72,00	6,00 -156,00	0,705 ¹
	Ataksız Başvuru	72,00	36,00 -144,00	
Yaş	Atakla Başvuru	34,50	24,50 -38,00	0,163
	Ataksız Başvuru	37,50	29,00 -44,00	
	Sağlıklı Kontrol	36,00	29,50 -41,50	

*Kruskal-Wallis Testi

¹ T Testi

Kalprotektin ve diğer biyokimyasal parametrelerin AAA atağı varlığı ve romatoid artirit hastalarına göre dağılımına baktığımızda; hastalık süresi dışındaki tüm değerler ile gruplar arasında anlamlı ilişkiler görülmüştür. Romatoid artirit hastalarının kalprotektin medyan değeri (61,30) diğer gruplara göre daha yüksektir. WBC medyan değeri (8350) Romatoid artirit hastalarında diğer gruplara göre daha yüksektir (p:0,001). AAA atakla başvuru grubunun Nötrofil (5100), ESH (21) ve CRP (46,5) medyan değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir

(p:0,005)(p<0,001)(p<0,001). AAA ataksız başvuru grubunun medyan SAA değeri (2,19) diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,001) .(Tablo-6)

Tablo 6. AAA Atağı ve RA Kontrol Grubu Arasında Laboratuar Ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması

		Medyan	IQR	p*
Kalprotektin	Atakla Başvuru	59,43	50,34 -66,25	<0,001
	Ataksız Başvuru	42,00	34,40 -57,81	
	Romatoid Artirit Hastaları	61,30	44,47 -77,25	
SAA	Atakla Başvuru	1,65	1,42 -2,00	<0,001
	Ataksız Başvuru	2,19	1,69 -3,14	
	Romatoid Artirit Hastaları	1,25	1,11 -1,97	
WBC	Atakla Başvuru	7450,00	6700,00 -10900,00	0,001
	Ataksız Başvuru	7050,00	6000,00 -8400,00	
	Romatoid Artirit Hastaları	8350,00	7550,00 -10100,00	
Nötrofil	Atakla Başvuru	5100,00	3500,00 -7600,00	0,005
	Ataksız Başvuru	3950,00	3250,00 -5200,00	
	Romatoid Artirit Hastaları	4490,00	4050,00 -7225,00	
ESH	Atakla Başvuru	21,00	13,50 -38,50	<0,001
	Ataksız Başvuru	7,50	4,00 -15,00	
	Romatoid Artirit Hastaları	11,50	3,50 -20,50	
CRP	Atakla Başvuru	46,50	22,50 -91,50	<0,001
	Ataksız Başvuru	3,00	1,00 -8,50	
	Romatoid Artirit Hastaları	7,50	2,00 -11,00	
Hastalık Süresi	Atakla Başvuru	72,00	6,00 -156,00	0,705 ¹
	Ataksız Başvuru	72,00	36,00 -144,00	
Yaş	Atakla Başvuru	34,50	24,50 -38,00	0,140
	Ataksız Başvuru	37,50	29,00 -44,00	
	Romatoid Artirit Hastaları	37,40	35,00 -43,00	

*Kruskal-Wallis Testi

¹ T Testi

AAA hastalarının 30 ‘unda kolşisin direnci varken, 66 ‘sında kolşisin direnci yoktu. AAA hastalarında kolşisin direncine göre kalprotektin ve diğer biyokimyasal parametrelerin dağılımı incelendiğinde; hastalık süresi dışında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Buna göre AAA dirençli hastaların ay olarak hastalık süresi

(Medyan:156) anlamlı bir şekilde direnç göstermeyen vakalara göre (medyan hastalık süresi:54) yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). (Tablo-7)

Tablo 7. AAA Kolşisin DirencineGöre Demografik Veriler Ve Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kolşisin	Medyan	IQR	p*
Kalprotektin	Dirençli	50,93	48,28 -66,83	<0,407
	Dirençsiz	51,56	34,88 -57,61	
SAA	Dirençli	1,95	1,40 -1,93	0,313
	Dirençsiz	1,96	1,70 -3,22	
WBC	Dirençli	7500	6700,00 -10900,00	0,469
	Dirençsiz	7150	6000,00 -8600,00	
Nötrofil	Dirençli	5050	3400,00 -7700,00	0,445
	Dirençsiz	4100	3300,00 -5300,00	
ESH	Dirençli	16	14,00 -39,00	0,118
	Dirençsiz	11	4,00 -15,00	
CRP	Dirençli	10,5	24,00 -92,00	0,647
	Dirençsiz	7,0	1,00 -8,00	
Hastalık Süresi	Dirençli	156	6,00 -156,00	<0,001
	Dirençsiz	54	36,00 -138,00	
Yaş	Dirençli	37,7±11,94	24,00 -38,00	0,141*
	Dirençsiz	34,32±9,55	29,00 -44,00	

¹Mann Whitney U Testi

*T Testi

AAA direnci ve Kontrol Grupları arasında kalprotektin ve diğer biyokimyasal parametrelerin dağılımına baktığımızda; kolşisin dozu dışında anlamlı ilişkiler görülmektedir. Romatoid Artrit hastalarının kalprotektin değeri (Medyan:61,30) diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0,005$). Romatoid Artrit hastalarının SAA değeri (medyan=1,25) diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Lökosit ve nötrofil değerlerinin AAA ve kontrol grupları arasında anlamlı ilişkileri olduğu görünse de yapılan posthoc analiz sonucunda lökosit ve nötrofil değerleri ile AAA ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. ESH değerinin AAA dirençli hasta grubunda (16) diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Benzer şekilde CRP değeri de AAA dirençli grubunda (10,5) diğer gruplara göre yüksektir ($p<0,001$). Dirençli AAA

hastaların hastalık süresi ay olarak (156) AAA dirençsiz hastaların hastalık süresine (54) göre anlamlı bir şekilde yüksektir ($p<0,001$). (Tablo-8)

Tablo 8. Kolşisin Direnci ve Kontrol Gruplarının klinik ve laboratuvar parametrelerinin dağılımı

		Medyan	IQR	p*
Kalprotektin	Dirençsiz AAA	51,46	36,14-59,91	0,005
	Dirençli AAA	50,93	35,43-66,43	
	Sağlıklı kontrol	41,56	28,36-57,45	
	Romatoid Artirit Hastaları	61,30	44,47-77,25	
SAA	Dirençsiz AAA	1,96	1,59-3,07	<0,001
	Dirençli AAA	1,95	1,46-2,45	
	Sağlıklı kontrol	1,73	1,38-2,17	
	Romatoid Artirit Hastaları	1,25	1,11-1,97	
WBC	Dirençsiz AAA	7150	6200-8600	0,006
	Dirençli AAA	7500	6000-11100	
	Sağlıklı kontrol	7450	6150-8350	
	Romatoid Artirit Hastaları	8350	7550-10100	
Nötrofil	Dirençsiz AAA	4100	3400-5300	0,008
	Dirençli AAA	5050	3100-6800	
	Sağlıklı kontrol	3925	3050-5000	
	Romatoid Artirit Hastaları	4490	4050-7225	
ESH	Dirençsiz AAA	11	5-19	<0,001
	Dirençli AAA	16	4-40	
	Sağlıklı kontrol	5	2-9	
	Romatoid Artirit Hastaları	12	4-21	
CRP	Dirençsiz AAA	7,0	1,0-24,0	<0,001
	Dirençli AAA	10,5	2,0-42,0	
	Sağlıklı kontrol	1,0	1,0-2,5	
	Romatoid Artirit Hastaları	7,5	2,0-11,0	
Hastalık Süresi	Dirençsiz AAA	54,00	14,00-108,00	<0,001 ¹
	Dirençli AAA	156,00	84,00-240,00	

*Kruskal Wallis ¹Mann Whitney U

Kolşisin direnci ile ailede AAA varlığı arasında ise istatistiksel bir anlamlılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo-9)

Tablo 9. AAA Direncine Göre Atak Sıklığı ve Ailede AAA Varlığı

		AAA (Dirençsiz) (n=66)		AAA (Dirençli) (n=30)		P
		n	%	n	%	
Ailede AAA	Yok	15	(22,73)	7	(23,33)	0,990
	Var	34	(51,52)	15	(50,00)	
	Bilinmiyor	17	(25,76)	8	(26,67)	

Gen mutasyonu olanlarda kalprotektin medyan değeri 51.35 ± 18.35 bulunmuşken, olmayanlarda 47.33 ± 22.27 olarak bulunmuştur.

ESH değerlerine bakıldığında mutasyon olanların medyanı 18(IQR: 5.0-50.0) bulunurken, mutasyon görülmeyenlerde medyan 11(IQR: 4.0-18) olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.016$).

CRP değerleri karşılaştırıldığında mutasyonu olanlarda medyan 24 (IQR: 5.0-50.0) bulunurken, mutasyon görülmeyenlerde 6 (IQR: 1.0-12.0) olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$). (Tablo-10)

Tablo 10. Mutasyon durumuna göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Gen Mutasyonu				P
	Var		Yok		
	Medyan	IQR	Medyan	IQR	
Kalprotektin*	51.35±18.35		47.33±22.27		0.381 ¹
SAA	2.02	1.49-3.34	1.96	1.59-2.99	0.921 ²
WBC	7100	5850-9100	7250	6200-9200	0.655 ²
Nötrofil	4000	3150-6450	4200	3400-6000	0.632 ²
ESH	18	11-30	11	4-18	0.016²
CRP	24.0	5.0-50.0	6.0	1.0-12.0	0.001²

*ortalama $\pm$ sd verilmiştir

¹Student T testi

²Mann-Whitney U testi

M694V homozigot mutasyonu olanların kalprotektin ortalaması (57,89±17,91) sağlıklı kontrol grubunun kalprotektin ortalamasına göre (43,95±18,58) daha yüksektir (p:0,013). Benzer şekilde M694V homozigot mutasyonu olanların ESH medyan 12 (IQR: 5,50-17,50) ve CRP medyan 7,50 (IQR:3,00-11,50) iken sağlıklı kontrol grubunun ESH medyan 5 (IQR: 2,00-9,00) ve CRP medyan 1 (IQR: 1,00-2,50) olarak bulunmuştur. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,005 ve p<0,001).(Tablo-11)

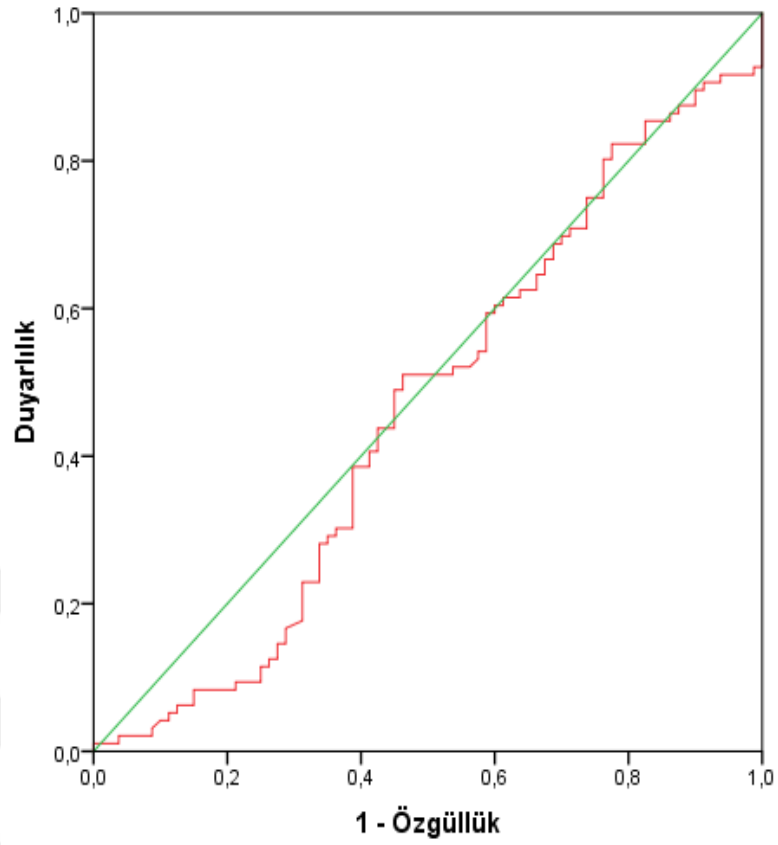
Tablo 11. AAA Hastalarında M694V Homozigot Mutasyonu Olanlarla Sağlıklı Kontroller Arasında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Sağlıklı Kontroller		Homozigot M694V		P
	Medyan	IQR	Medyan	IQR	
Kalprotektin*	43,95±18,58		57,89±17,91		0,013*
SAA	1,73	1,38-2,17	1,67	1,50-1,98	0,993 ¹
WBC	7450,00	6150,00-8350,00	6850,00	5400,00-7900,00	0,188 ¹
Nötrofil	3925,00	3050,00-5000,00	4300,00	3100,00-5200,00	0,657 ¹
ESH	5,00	2,00-9,00	12,00	5,50-17,50	0,005¹
CRP	1,00	1,00-2,50	7,50	3,00-11,50	<0,001¹

*ortalama±sd verilmiştir

¹Mann Whitney U Testi

*T Testi



Şekil 7. AAA tanısındakalprotektin ölçümü için ROC eğrisi

Kalprotektinin AAA tanısındaki yerini incelemek ve eşik değerini belirlemek için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi çizdirilmiştir.(şekil-7) ROC eğrisi analizlerinde cut off değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kestirim değeri elde edilememiştir. Eğri altında kalan alan bilgileri de Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Kalprotektin ölçümü değerleri için eğri altında kalan alan değerleri

	Eğri altında kalan alan	%95 Güven Aralığı		P
		Alt sınır	Üst sınır	
Kalprotektin	0.463	0.376	0.549	0.394

Tüm örneklem grubumuzda yapılan korelasyon analizine göre;

Tablo 13. Tüm örneklem grubunda yapılan korelasyon analizi

	SAA	WBC	Nötrofil	ESH	CRP	Yaş
Kalprotektin Seviyesi- Pearson Correlation	-0.176	0.284	0.274	0.207	0.205	0.057
P değeri	0.019	0.000	0.000	0.006	0.006	0.581

- Koyu p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.
- SAA: Serum amiloid A, ESH: Eritrosit sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein

Tablo 11. Ailevi Akdeniz Ateşi Grubunda yapılan korelasyon analizi

	SAA	WBC	Nötrofil	ESH	CRP	Tanı Yaşı	Kolşisin Dozu
Kalprotektin SeviyesiPearsonCorrelation	0.223	0.082	0.120	0.174	0.291	0.405	0.002
Pdeğeri	0.029	0.428	0.242	0.090	0.004	0.000	0.984

- Koyu p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.SAA: Serum amiloid A, ESH: Eritrosit sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protei

6. TARTIŞMA

AAA hastalığının spesifik bir tanı yöntemi yoktur. Hastalığın tanısı Tel Hashomer kriterlerine göre klinik bulguların izlemi ile yapılmaktadır. MEFV geninde mutasyon saptanması klinik bulguları AAA ile uyumlu olan hastada tanıyı desteklemektedir. Tanıyı destekleyen bir diğer bulgu ise atak dönemlerinde akut inflamatuvar olaylarda arttığı bilinen akut faz reaktanlarının yükselmesidir.

Kalprotektin, S-100 kalsiyum bağlayan proteinler ailesine ait, hafif MRP8 (myeloid-related protein 8) ve ağır MRP14 (myeloid-related protein 14) isminde kalsiyum bağlayıcı iki zincirden oluşan bir heterodimerdir. Kalprotektin tüm sağlıklı bireylerin plazmasında tespit edilebilir. Ancak çeşitli doku yaralanmalarına ve inflamatuvar reaksiyonlara yanıt olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir[10, 209]. İnflamasyon sırasında aktive edilmiş granülositlerden ve makrofajlardan salınan kalprotektin, in vitro olarak proinflamatuvar bir etki ortaya koyar. Fagositler, endotel hücreleri ve inflamasyonu teşvik eder[9, 210, 211].

Kesitsel tipteki bu olgu-kontrol çalışmamızda, AAA hastalarında serum kalprotektin düzeyi ile hastalık direnci, atak ve inflamatuvar belirteçler gibi hastalık parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca veriler bir diğer inflamatuvar ve romatolojik bir hastalık olan RA'lı hasta grubu ve sağlıklılardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Mevcut çalışmamızın sonuçlarına göre kalprotektin seviyesi ataktaki AAA hastaları dışında kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır. Yine kalprotektinin AAA tanısındaki yerini incelemek ve eşik değerini belirlemek için ROC eğrisi çizdirilmiştir ve istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer yandan, dirençli AAA hastalarında kalprotektin seviyesi dirençsiz AAA hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Ancak dirençli ve dirençsiz AAA hastaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Atak dönemindeki AAA hastalarında kalprotektin düzeyi ataksız dönemdeki AAA hastaları ve sağlıklı grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Romatoid artrit grubunda ise diğer gruplarla karşılaştırıldığında kalprotektin seviyesi istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

49 AAA hastası ile yapılan bir çalışmada atak dönemindeki hastaların hepsinde CRP değerinin belirgin yükseldiği , %50' sinde lökosit sayısının, %88'inde ESH' nin arttığı, atak sonrası dönemde de bu belirteçlerin anlamlı derecede düştüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da atak dönemindeki AAA hastalarında ataksız AAA hastalarına göre ESH ve CRP değerlerinde belirgin yükseklik varken, lökosit ve nötrofil sayılarında gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bununla birlikte kalprotektin düzeyleri de ataklı AAA hastalarında, ataksız AAA hastaları ve sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu sonuç serum kalprotektin seviyelerinin AAA hastalarında atak esnasında diğer akut faz reaktanlarına ek olarak bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmekle birlikte bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Günümüzde birçok çalışmaya göre kalprotektinin ESH ve CRP gibi konvansiyonel inflamatuvar indekslere kıyasla romatolojik bozukluklardaki hastalık aktivitesini göstermede potansiyel olarak daha duyarlı bir biyolojik belirteç olduğu düşünülmektedir. Çünkü doğrudan sinovyumdaki iltihaplanmayı yansıtmaktadır. Birçok çalışmada Still hastalığı[212] ,RA [213] ,Ankilozan spondilit[214], Psöriatik artrit[215], Primer Sjögren Sendromu[216], Juvenil idiopatik artrit[217] ve Sistemik lupus eritematozusta[218] kalprotektin seviyelerinin yüksek konsantrasyonu ile bu hastalıkların tanısı ve izlenmesindeki rolünden bahsedilmiştir.

Ancak AAA ve kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki oldukça sınırlıdır ve sadece birkaç çalışmada bahsedilmektedir[219, 220]. Literatürdeki çalışmaların çoğunda, özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, fekal kalprotektin seviyesi ölçülmüş olsa da AAA ile ilgili çalışmalarda serum kalprotektin düzeylerinden bahsedilmiştir. Bizim çalışmamızda da kalprotektin seviyesi serum örneklerinden ölçülmüştür. Yöntem olarak da diğer çalışmalarda benzer şekilde kullanılan ELISA yöntemi tercih edilmiştir.

Dzhndioian, kolşisin tedavisine yanıt vermeyen AAA'lı 80 hastada tedavi öncesi ve sonrası serum kalprotektin seviyesini ölçmüştür. Ayrıca kontrol grubu olarak 11 RA'lı hasta ve 11 sağlıklı kişi dahil etmiştir. Tedavi öncesi değerleri karşılaştırıldığında AAA'lı grupta kontrol grubuna ve RA'lı gruba göre kalprotektin seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Anti-inflamatuvar tedavi sonrası kalprotektin seviyesi tedavi öncesine göre anlamlı şekilde düşüş göstermiştir[220]. Sonuç olarak

da kalprotektin seviyesinin AAA'da hastalık aktivitesini göstermede ve anti-inflamatuar tedaviye yanıtı göstermede sensitif bir yöntem olduğu vurgulanmıştır[220]. Çalışmamız sonuçlarına göre ataktaki AAA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında kalprotektin seviyesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur. Ataklar arası subklinik inflamasyon döneminde ise AAA hastalarında serum kalprotektin yüksekliği tespit edilememiştir. Bunun nedeninin ataksız AAA hasta sayısının daha fazla olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Nitekim kalprotektin seviyesi medyan değerleri tüm AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek çıkmasına rağmen (48.62 vs 43.95) istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ve bu durumu destekler niteliktedir. Korelasyon analizine göre AAA hasta grubunda kalprotektin seviyesi ile CRP seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r=0.291$, $p=0.04$).

Kolşisin dirençli AAA hastalarında kalprotektin seviyesi kolşisin dirençsiz AAA hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Ancak dirençli ve dirençsiz AAA hastaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Pepper ve arkadaşları ise kalprotektinin monosit aktivasyonunu göstermesi özelliği nedeniyle AAA'lı hastalarda serum kalprotektin seviyesi çalışmışlardır. Hastalık aktivitesi olsun ya da olmasın homozigot mutasyona sahip hastalarda kalprotektin düzeyi yüksek saptanmıştır. Anakinra tedavisi alan hastalarda hastalık aktivitesi kontrol altında olmasına rağmen kalprotektin seviyesi yüksek çıkmıştır.[28, 219]. Gen mutasyonları olan ve olmayan grupları karşılaştırdığımızda ise Pepper ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kalprotektin seviyesi, mutasyon olan grupta mutasyon saptanmayanlara kıyasla yüksek olsa da (51.35 vs 47.37) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir. M694V homozigot mutasyonu olanlarla sağlıklı kontroller ayrı olarak karşılaştırıldığında ise literatüre uyumlu olarak M694V mutasyonu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca Anakinra ve canakinumab tedavileri alan kolşisin dirençli hastalar ile diğer AAA hastaları arasında kalprotektin seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Budurum kolşisin direnci olan AAA hastalarının IL-1 antagonisti tedavilerin kullanımı ile inflamatuvar yanıtın azaldığı ve bununla ilişkili olarak kalprotektin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmadığını düşündürmekle

birlikte AAA hastalarında SAA gibi subklinik bir inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte hastaların almış olduğu kolşisin tedavi dozu ile kalprotektin seviyesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Örneklem büyüklüğümüz diğer çalışmalara kıyasla kabul edilebilir büyüklükte olsa da Tip 2 hata sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

AAA hastalarının klinik bulguları ateş, peritonit, plörit, artrit, cilt lezyonları ve amiloidoz gibi çeşitli semptom ve bulguları içeren oldukça heterojen bir klinik göstermektedir ve ataklarla seyretmektedir. Yine gen mutasyonu (homozigot, heterozigot, compound heterozigot) ve mutasyon oranının farklılık göstermesi klinik prezentasyonu ve çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. AAA' nın atak anındaki semptomlarına baktığımızda ateş en tipik bulgularından biridir. Atak sırasında hemen hemen tüm vakalarda görülür[28]. AAA' nın yaygın olduğu popülasyonlarda hastaların yaklaşık %95' inde karın ağrısı atakları görülür[67]. Ağrılı AAA atakları bireyin etnik kökeni ile ilişkili olarak hastaların yaklaşık %33-88' inde göğüste lokalizedir [28]. Eklem tutulumu ise Türk kökenli toplumların ise %50 'sinde görülür[75]. Türk hastalarda erizipel benzeri eritem prevalansı %20,9 olarak saptanmıştır[33]. Çalışmamızdaki AAA hastalarının semptomlarına baktığımızda % 91.7'sinde ateş varken, %95.8'inde peritonit görülmüştür. % 33.3'ünde plörit, %39.5'inde artrit görülmüştür. Hastaların % 12.5'inde erizipel görülürken hiçbir hastada perikardit görülmemiştir. Erizipelliteratürdeki oranlara göre düşük saptanmakla birlikte diğer semptomlar literatürü desteklemektedir. 8 kişide vaskülit görülürken bunların 6'sı Henoch-Schönlein Purpurası, 1'i poliartirit nodosa, 1 tanede Behçet tanılı hasta vardır. Vaskülit görülme oranları da literatürle uyumludur(84,88). Amiloidoz %11.5'inde görülmüşken hastaların %10'unda spondiloartirit görülmüştür. Hastaların % 35.4'ünde son 6 ayda 3'ten fazla atak görülürken, %36.5'inde hiç atak görülmemiştir. Hastaların %51'inin ise ailesinde AAA görülmüştür.

Ailevi Akdeniz Ateşi hasta grubunda korelasyon analizine baktığımızda kalprotektin seviyesi ile yaş arasında negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0.341$, $p=0.001$). Yani yaş arttıkça kalprotektin seviyeleri azalmaktadır. Bilindiği gibi yaş ilerledikçe AAA'da atak ve semptomlarda bir hafifleme görülmektedir[221]. Yaş arttıkça kalprotektin seviyesinin azalmasını buna atfedebiliriz. Yine benzer şekilde,

AAA tanı yaşı arttıkça serum kalprotektin seviyelerinde azalma görülmüştür ($r=0.405$, $p=0.001$).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında klinik oldukça çeşitlilik gösterse de prognozu belirleyen en temel özellik amiloidoz varlığıdır. Serum amiloid A proteini temel olarak karaciğer tarafından üretilmektedir ve fizyopatolojisi tam olarak ortaya konmasa da inflamatuvar olaylar sırasında oluşturulan akut faz reaktanlarının bir parçalanma ürünü olduğu düşünülmektedir. Amiloidozda ilk belirti proteinüri olarak başlasa da ilerleyen vakalarda nefrotik sendrom, kronik ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir[221]. Ataktaki AAA hastalarında beklenildiği gibi ESH, CRP ve lökosit değerleri artmaktadır. Bizim çalışmamızda da ESH ve CRP değerlerinde ataksız AAA hastalarına göre anlamlı artış görülmektedir. Çalışmamızda SAA düzeyleri ise AAA hastalarında her iki kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, dirençli ve dirençsiz AAA hastaları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Ataksız dönemdeki AAA hastalarında SAA düzeyi ataksızlara kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bu durumun yine örneklem büyüklüğümüzle ilgili olabileceğini düşündük. ESH ve CRP ile korele olarak kalprotektin düzeylerinde de atak döneminde artış mevcuttur. Ayrıca korelasyon analizinde tanıdan itibaren geçen süre arttıkça serum kalprotektin değerlerinde de bir artış görülmektedir ($r=0.354$, $p<0.001$). Bu nedenle AAA hastalarında sıkı hastalık kontrolü ve erken dönem tanının önemini bir kez daha vurgulamak istedik.

Örneklem grubumuzda kalprotektin seviyelerini değerlendirdiğimiz bir diğer hasta grubumuz ise RA'dır. AAA'nın aksine literatürde RA ve kalprotektin arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma vardır[7, 8, 45, 46, 49, 215, 222-226]. Bu çalışmaların bir kısmı serum kalprotektin seviyelerini değerlendirirken bir kısmı ise direk sinoviyal sıvıdaki kalprotektin seviyelerini değerlendirmiştir. Bae ve arkadaşları kalprotektin düzeyleri ile RA arasındaki ilişkiyi ve plazma/serum kalprotektin ile RA aktivitesi arasındaki korelasyonu değerlendirmişlerdir[226]. PUBMED, EMBASE ve Cochrane veri tabanlarını araştırarak RA hastalarında ve kontrollerde plazma/serum veya sinovyal sıvıda kalprotektin düzeylerini ve kalprotektin düzeyleri ile hastalık aktivite skoru (DAS28) ve CRP düzeyi arasındaki korelasyon katsayılarını karşılaştıran çalışmaları dahil etmişlerdir. Bu meta analizde 849 RA hastası ve 266 kontrol içeren on altı çalışma dahil edilmiştir. Meta analizde,

kalprotektin düzeylerinin RA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (SMD = 2.337, % 95 GA=1.544-3.130, $p < 1.0 \times 10^{-8}$). RF pozitif RA grubunda RF negatif RA grubuna kıyasla kalprotektin seviyeleri istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (SMD=0.574, %95 GA=0.345-0.804, $p=9.2 \times 10^{-7}$). Sonuç olarak dolaşımdaki ve sinoviyal sıvının kalprotektin düzeylerinin RA'lı hastalarda yüksek olduğunu ve dolaşımdaki kalprotektin düzeylerinin RA aktivitesi ile pozitif yönde korele olduğunu vurgulamışlardır. Dzhndorian ZT[220] çalışmasında hem AAA hem de RA hasta grubunu kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Her iki hasta grubunda da sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek kalprotektin seviyeleri saptanırken, AAA grubunda kalprotektin seviyeleri RA grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise tam tersine RA grubunda kalprotektin seviyeleri AAA ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durum gruplardaki hasta popülasyonunun farklı hastalık aktivitesi göstermesine atfedilebilir. Bizim çalışmamızda direk olarak DAS28 gibi hastalık aktivitesini değerlendiren bir ölçek ya da skorlama sistemi kullanılmamış olması bir limitasyondur. Ancak çalışmamız sonuçlarına göre RA'lı hasta grubunda AAA ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek lökosit ve nötrofil sayısı saptanmıştır. Bu durum yine RA hastalarında DAS28 gibi hastalık aktivitesini değerlendiren bir ölçek ya da skorlama sistem kullanılmadığından, lökosit ve nötrofil yüksekliğinin hastalığın aktif dönemde olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Çalışmamızda korelasyon analizi yaptığımızda kalprotektin seviyesi ile beyaz küre, nötrofil, ESH ve CRP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Beyaz küre (0.284, $p=0.000$), nötrofil ($r=0.274$, $p=0.000$), ESH ($r=0.207$, $p=0.006$) ve CRP ($r=0.205$, $p=0.005$) seviyeleri arttıkça kalprotektin seviyeleri de anlamlı derecede artış göstermektedir. Kalprotektin özellikle nötrofiller, monosit ve akut faz makrofajlarında bulunur. Özellikle nötrofillerde kalprotektin konsantrasyonu boldur ve toplam sitozolik proteinlerin yaklaşık yarısıdır. Hücre ölümü ya da hasarı sonucu monosit ve nötrofillerin uyarılmasıyla birlikte kalprotektin ekstraselüler olarak salınır. Dolayısı ile RA hasta grubunun daha yüksek lökosit ve nötrofil sayıları olduğundan yüksek kalprotektin seviyeleri ile uyumludur. Çalışmamız sonuçları literatürü desteklemektedir.

Kalprotektinin NF- κ B üzerinden inflamasyon patogenezinde rolü olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Ayrıca CD36 ve RAGE reseptörleri üzerinden de etki ettiği düşünülmektedir. Kido ve arkadaşları kalprotektin salınım mekanizmasını araştırmak üzere yaptıkları çalışmada insan kanından elde ettikleri nötrofilleri *Porphyromonas gingivalis* lipopolisakkaritleri ile uyarmışlar ve kalprotektin sentezinin arttığını göstermişler. Sonra NF- κ B inhibitörü verdiklerinde kalprotektin salınımının azaldığını gözlemlemişler ve bu bulgularla insan nötrofillerinden kalprotektin salınımının NF- κ B yoluyla olabileceğini savunmuşlardır (229). AAA hastalığının patogenezinde artmış NF- κ B aktivitesi olduğunu düşünürsek kalprotektin seviyelerinin kanda yükselmesi beklenmektedir. Bizim çalışmamızda da atak dönemde inflamasyonun yoğun olduğu ve bu dönemdeki AAA hastalarında kalprotektin seviyelerinin bu mekanizmalarla yükseldiği, atakta serum amiloid A gibi bir belirteç olarak kullanılabileceği söylenebilir. Ancak bu ilişkinin kesin olarak ifade edilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre;

- i) Kalprotektin seviyesi ve AAA atak arasında ilişki saptanmıştır. Ataksız döneme göre diğer inflamatuvar parametrelerle korele olarak kalprotektin düzeyi artmıştır.
- ii) Kalprotektin seviyesi AAA hasta grubunda sağlıklı gruptakilere göre yüksek çıksa da sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Fakat ataktaki AAA hastaları ile sağlıklı grup karşılaştırıldığında kalprotektin seviyeleri ataktaki AAA hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır.
- iii) Örneklem grubumuzda kalprotektin seviyesi ile CRP, ESH, lökosit ve nötrofil seviyeleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.
- iv) Kalprotektin düzeyi ile AAA da kolşisin direnci arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum Dirençli gruptaki hastaların anti inflamatuvar tedavi almalarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.
- v) Kalprotektin seviyesi RA hastalarında AAA hastaları ve sağlıklı insanlara göre artmıştır.
- vi) AAA hastalarının M694V mutasyonu homozigot olanlarda sağlıklı kontrollere göre serum kalprotektin seviyesinde anlamlı yükseklik saptanmıştır.
- vii) Kalprotektin'in AAA tanısındaki yerini incelemek ve eşik değerini belirlemek için çizilen ROC eğrisine göre istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Mevcut sonuçlarımız doğrultusunda kalprotektinin AAA'da tanısal değeri olmasa da hastalık aktivitesini göstermede diğer belirteçler ile birlikte klinik olarak kullanılabileceğini vurgulamaktayız. Tedavi protokolleri ve kalprotektin arasındaki ilişkiyi değerlendiren daha ileri çalışmalar beklenmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th edition, Chapter 97. 2013;15971615.e4.
2. Ozen, S., et al., Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: a new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda, USA, 6–10 November 2005. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. **65**(7): p. 961-964.
3. Yalçinkaya, F., et al., A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*, 2009. **48**(4): p. 395-398.
4. Korkmaz, C., et al., Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*, 2002. **61**(1): p. 79-81.
5. Lachmann, H., et al., Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology*, 2006. **45**(6): p. 746-750.
6. Shohat, M. and G.J. Halpern, Familial Mediterranean fever—a review. *Genetics in Medicine*, 2011. **13**(6): p. 487-498.
7. Chae, J.J., I. Aksentjevich, and D.L. Kastner, Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *British journal of haematology*, 2009. **146**(5): p. 467-478.
8. Gumucio, D., et al., Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2002. **20**(4; SUPP/26): p. S-45.
9. Kopeć-Mędreń, M., M. Widuchowska, and E.J. Kucharz, Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia*, 2016. **54**(6): p. 306.
10. Ometto, F., et al., Calprotectin in rheumatic diseases. *Experimental Biology and Medicine*, 2017. **242**(8): p. 859-873.
11. McDermott, M.F., et al., Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, 1999. **97**(1): p. 133-144.
12. Kastner, D.L., I. Aksentjevich, and R. Goldbach-Mansky, Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*, 2010. **140**(6): p. 784-790.
13. Reimann, H.A., Periodic disease. *Medicine*, 1951. **30**(3): p. 219-246.
14. Osler, W., On The Visceral Complications Op Erythema Exudativum Multiforme. *The American Journal of the Medical Sciences*, 1895. **110**(6): p. 629-645.

15. Janeway, T.C. and H. Mosenthal, An Unusual Paroxysmal Syndrome, Probably Allied To Recurrent Vomiting: With A Study Of The Nitrogen Metabolism. *Archives of Internal Medicine*, 1908. **2**(3): p. 214-225.
16. Siegal, S., Benign paroxysmal peritonitis. *Annals of internal medicine*, 1945. **23**(1): p. 1-21.
17. Reimann, H.A., 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): p. 239-244.
18. Cattani, R. and H. Mamou, 14 Cases of periodic disease, 8 of which are complicated by kidney diseases. *Bulletins et memoires de la Societe medicale des hopitaux de Paris*, 1951. **67**(25-26): p. 1104.
19. Tuqan, N.A., Periodic disease: a clinicopathologic study. *Annals of internal medicine*, 1958. **49**(4): p. 885-899.
20. HELLER, H., E. SOHAR, and L. SHERF, Familial mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*, 1958. **102**(1): p. 50-71.
21. Marmaralı, A., Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec*, 1946(12).
22. Brik, R., et al., Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics*, 1999. **103**(5): p. e70-e70.
23. Ozkan, E., et al., A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*, 1972. **5**(1).
24. Pras, E., et al., Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *New England journal of medicine*, 1992. **326**(23): p. 1509-1513.
25. Consortium, I.F., Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*, 1997. **90**(4): p. 797-807.
26. Consortium, F.F., A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics*, 1997. **17**(1): p. 25.
27. Martinon, F., K. Burns, and J. Tschopp, The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Molecular cell*, 2002. **10**(2): p. 417-426.
28. Ben- Chetrit, E. and I. Touitou, Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care & Research*, 2009. **61**(10): p. 1447-1453.

29. Bakkaloglu, A., Familial mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*, 2003. **18**(9): p. 853-859.
30. Ozen, S., et al., Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *The Journal of rheumatology*, 1998. **25**(12): p. 2445-2449.
31. Onen, F., et al., Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S31-S33.
32. Baskin, E. and U. Saatci, Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*, 2006. **2**(1): p. 101-108.
33. Group, T.F.S., Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*, 2005. **84**(1): p. 1-11.
34. Doğanavşargil, E., et al., Klinik Romatoloji. İstanbul, Deniz Matbaası, Ege Romatoloji, 1999: p. 467-474.
35. Samuels, J., et al., Familial Mediterranean Fever at the Millennium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*, 1998. **77**(4): p. 268-297.
36. Yepiskoposyan, L. and A. Harutyunyan, Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *European Journal of Human Genetics*, 2007. **15**(9): p. 911-916.
37. Akar, N., et al., MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Human mutation*, 2000. **15**(1): p. 118.
38. Padeh, S., et al., Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 2003. **30**(1): p. 185-190.
39. Ben-Zvi, I., et al., Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case–control study. *Orphanet journal of rare diseases*, 2015. **10**(1): p. 34.
40. Paut, I.K., et al., Phenotype–genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology*, 2000. **39**(11): p. 1275-1279.
41. Shinar, Y., et al., Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 2000. **27**(7): p. 1703-1707.
42. Touitou, I., The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European journal of human genetics: EJHG*, 2001. **9**(7): p. 473.

43. Pras, M., Amyloidosis of familial Mediterranean fever and the MEFV gene. *Amyloid*, 2000. **7**(4): p. 289-293.
44. Diaz, A., 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 & Rheumatology*, 2004. **50**(11): p. 3679-3689.
45. Shoham, N.G., et al., Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003. **100**(23): p. 13501-13506.
46. Centola, M., 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): p. 3223-3231.
47. Chae, J.J., et al., Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Molecular cell*, 2003. **11**(3): p. 591-604.
48. Ozkurede, V. and L. Franchi, Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clinical & Experimental Immunology*, 2012. **167**(3): p. 382-390.
49. Py, B., et al., Siva-1 and an alternative splice form lacking the death domain, Siva-2, similarly induce apoptosis in T lymphocytes via a caspase-dependent mitochondrial pathway. *The Journal of Immunology*, 2004. **172**(7): p. 4008-4017.
50. de Torre-Minguela, C., P.M. del Castillo, and P. Pelegrín, The NLRP3 and pyrin inflammasomes: Implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases. *Frontiers in immunology*, 2017. **8**.
51. Campbell, L., et al., The relationship between NALP3 and autoinflammatory syndromes. *International journal of molecular sciences*, 2016. **17**(5): p. 725.
52. Abderrazak, A., et al., NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox biology*, 2015. **4**: p. 296-307.
53. Ozen, S. and E.D. Batu. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? in *Seminars in immunopathology*. 2015: Springer.
54. Bozkurt, Y., et al., Unified modeling of familial mediterranean fever and cryopyrin associated periodic syndromes. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2015. **2015**.

55. Booty, M.G., et al., Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis & Rheumatology*, 2009. **60**(6): p. 1851-1861.
56. Yu, J.-W., et al., Pyrin activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Molecular cell*, 2007. **28**(2): p. 214-227.
57. Papin, S., et al., The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 β processing. *Cell Death & Differentiation*, 2007. **14**(8).
58. Gohar, F., et al., Correlation of secretory activity of neutrophils with genotype in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*, 2016. **68**(12): p. 3010-3022.
59. Manukyan, G., et al., Accelerated apoptosis of neutrophils in familial Mediterranean fever. *Frontiers in immunology*, 2015. **6**.
60. Matzner, Y., et al. A C5a/IL-8 inhibitor deficiency in serosal fluids and fibroblast cultures of familial Mediterranean fever patients. in *Proceedings of the 1st International Conference on FMF*. Jerusalem, Tel Aviv: Freund. 1997.
61. Sohar, E., et al., Familial Mediterranean fever. *The American Journal of Medicine*, 1967. **43**(2): p. 227-253.
62. Lidar, M., et al., The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 2006. **33**(6): p. 1089-1092.
63. Gilgil, E. and A. Mİ, Ailesel Akdeniz Ateşi. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. Antalya: Yüce Yayın, 2002. **59**: p. 711-9.
64. Eviatar, T., et al. PW01-010–The effect of pregnancy on disease course in FMF. in *Pediatric Rheumatology*. 2013: Springer.
65. Onen, F., Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2006. **26**(6): p. 489-496.
66. Padeh, S., et al., Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *The Journal of rheumatology*, 2010. **37**(4): p. 865-869.
67. Lidar, M. and A. Livneh, Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*, 2007. **65**(9): p. 318-24.
68. Livnehneh, A., et al. The changing face of familial Mediterranean fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996: Elsevier.

69. Medlej-Hashim, M., et al., Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC medical genetics*, 2004. **5**(1): p. 4.
70. Livneh, A. and P. Langevitz, Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2000. **14**(3): p. 477-498.
71. Cazeneuve, C., et al., MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype—genetic and therapeutic implications. *The American Journal of Human Genetics*, 1999. **65**(1): p. 88-97.
72. Kucuk, A., et al., Familial mediterranean fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2014. **57**(3): p. 97-104.
73. Kees, S., et al., Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *Qjm*, 1997. **90**(10): p. 643-647.
74. Lidar, M., et al., Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 2005. **32**(5): p. 859-862.
75. Abuhandan, M., C. Kaya, and A. Güzelçiçek, Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2015. **42**(1).
76. Garcia-Gonzalez, A. and M.H. Weisman. The arthritis of familial Mediterranean fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1992: Elsevier.
77. Heller, H., et al., The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF). *Arthritis & Rheumatology*, 1966. **9**(1): p. 1-17.
78. Drenth, J.P. and J.W. Van Der Meer, Hereditary periodic fever. *New England journal of medicine*, 2001. **345**(24): p. 1748-1757.
79. Ertekin, V., et al., Familial Mediterranean fever protracted febrile myalgia in children: report of two cases. *Rheumatology international*, 2005. **25**(5): p. 398-400.
80. Langevitz, P., et al., Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 1994. **21**(9): p. 1708-1709.
81. Schapira, D., et al., Severe myalgia in familial Mediterranean fever: clinical and ultrastructural aspects. *Annals of the rheumatic diseases*, 1988. **47**(1): p. 80-83.
82. DÜZÖVA, A. and Ö. Seza, Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. **2**(8): p. 12-20.

83. Ozdogan, H., et al., Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 1997. **24**(2): p. 323-327.
84. Ben-Chetrit, E. and H. Yazici, Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever—comorbidity with Henoch–Schönlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology*, 2015: p. kev378.
85. Sachs, D., et al., Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever. *Rheumatology*, 1987. **26**(2): p. 139-141.
86. Pras, M., et al., Vasculitis in familial Mediterranean fever, in *The Vasculitides*. 1996, Springer. p. 412-416.
87. Ozen, S., et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2001: Elsevier.
88. Kasapçopur, Ö. and N. Arısoy, Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi*, 2006. **41**: p. 9-17.
89. Zlotnick, A., et al., Circulating immune complexes in familial Mediterranean fever, systemic lupus erythematosus and HBsAg carriers. *Harefuah*, 1979. **97**(3-4): p. 55.
90. Sakane, T., et al., Behçet's disease. *New England journal of medicine*, 1999. **341**(17): p. 1284-1291.
91. Eshel, G., et al., Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *British journal of surgery*, 1994. **81**(6): p. 894-896.
92. Capron, J., G. Grateau, and O. Steichen, Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. *Clinical and experimental rheumatology*, 2012. **31**(3 Suppl 77): p. 127-132.
93. Ceri, M., et al., Familial Mediterranean fever and membranous glomerulonephritis: report of a case. *Renal failure*, 2010. **32**(3): p. 401-403.
94. Duzova, A., et al., Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2003. **21**(4): p. 509-514.
95. Yamada, T., Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 1999. **37**(4): p. 381-388.
96. Haznedaroglu, S., et al., Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005. **23**(4): p. S.

97. Tunca, M., et al., Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *The Lancet*, 1999. **353**(9162): p. 1415.
98. Manukyan, G., et al., Cytokine profile of Armenian patients with familial Mediterranean fever. *Clinical biochemistry*, 2008. **41**(10): p. 920-922.
99. Oktem, S., et al., Levels of interleukin-6 (IL-6) and its soluble receptor (sIL-6R) in familial Mediterranean fever (FMF) patients and their first degree relatives. *Clinical and experimental rheumatology*, 2003. **22**(4 Suppl 34): p. S34-6.
100. Akarsu, A.N., et al., Genetic linkage study of familial Mediterranean fever (FMF) to 16p13. 3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *Journal of medical genetics*, 1997. **34**(7): p. 573-578.
101. Matzner, Y. and A. Brzezinski, C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *New England journal of medicine*, 1984. **311**(5): p. 287-290.
102. Ceri, M., et al., Anti-cyclic citrullinated peptides positivity rate in patients with familial Mediterranean fever. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2010. **28**(4): p. S58.
103. Guler, E., et al., Autoantibodies are not associated with familial mediterranean fever. *Acta Reumatol Port*, 2012. **37**(2): p. 144-8.
104. Babior, B.M. and Y. Matzner, The familial Mediterranean fever gene—cloned at last. *New England journal of medicine*, 1997. **337**(21): p. 1548-1549.
105. Booty, M.G., et al., Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis & Rheumatism*, 2009. **60**(6): p. 1851-1861.
106. Kondi, A., et al., Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology*, 2010. **49**(11): p. 2200-2203.
107. Livneh, A., et al., Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*, 1997. **40**(10): p. 1879-1885.
108. Touitou, I., et al., Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 2007. **56**(5): p. 1706-1712.
109. Pras, E., et al., Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 1998. **75**(2): p. 216-219.

110. Padeh, S., et al., Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *The Journal of pediatrics*, 1999. **135**(1): p. 98-101.
111. Stojanov, S. and D.L. Kastner, Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current opinion in rheumatology*, 2005. **17**(5): p. 586-599.
112. Woo, P., et al., A genetic marker for systemic amyloidosis in juvenile arthritis. *The Lancet*, 1987. **330**(8562): p. 767-769.
113. Cazeneuve, C., et al., Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *The American Journal of Human Genetics*, 2000. **67**(5): p. 1136-1143.
114. Grateau, G., et al., Amyloidosis and auto-inflammatory syndromes. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 2005. **4**(1): p. 57-65.
115. Kutlay, S., et al., Two sisters with familial Mediterranean fever: Lack of correlation between genotype and phenotype? *Journal of nephrology*, 2006. **19**(1): p. 104.
116. ERDOĞAN, Ö. and Ö. Ayşe, Ailevi Akdeniz Ateşi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 2002. **11**(3): p. 160-170.
117. van der Hilst, J.C., A. Simon, and J.P. Drenth, Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clinical and experimental medicine*, 2005. **5**(3): p. 87-98.
118. Fietta, P., Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 2004. **75**(2): p. 92-99.
119. BİLGİNER, Y. and A. BAKKALOĞLU, Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. **2**(8): p. 33-39.
120. Tishler, M., M. Pras, and M. Yaron, Abdominal fat tissue aspirate in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 1987. **6**(4): p. 395-397.
121. Gershoni- Baruch, R., et al., The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 2003. **48**(4): p. 1149-1155.
122. Livneh, A., et al., MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*, 1999. **6**(1): p. 1-6.
123. Mimouni, A., et al., Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*, 2000. **105**(5): p. e70-e70.

124. Dodé, C., et al., Mutational spectrum in the MEFV and TNFRSF1A genes in patients suffering from AA amyloidosis and recurrent inflammatory attacks. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002. **17**(7): p. 1212-1217.
125. Kasifoglu, T., et al., Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology*, 2013: p. ket400.
126. Berkun, Y., et al. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever—are they more frequent? in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007: Elsevier.
127. Granat, M., et al., Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertility and sterility*, 1983. **40**(3): p. 369-372.
128. Goldfinger, S., Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*, 1972. **287**(25): p. 1302-1302.
129. Aral, O., H. Özdoğan, and H. Yazici, Historical View. *Clin Exp Rheumatol*, 2001. **19**(24): p. S13-S14.
130. Niel, E. and J.-M. Scherrmann, Colchicine today. *Joint Bone Spine*, 2006. **73**(6): p. 672-678.
131. Terkeltaub, R.A. Colchicine update: 2008. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009: Elsevier.
132. Grattagliano, I., et al., Novel therapeutics for the treatment of familial Mediterranean fever: from colchicine to biologics. *Clin Pharmacol Ther*, 2014. **95**(1): p. 89-97.
133. Pope, R.M. and J. Tschopp, The role of interleukin- 1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthritis & Rheumatism*, 2007. **56**(10): p. 3183-3188.
134. Gaudry, M., et al., Crystal-induced neutrophil activation. III. Inflammatory microcrystals induce a distinct pattern of tyrosine phosphorylation in human neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, 1993. **91**(4): p. 1649.
135. Livneh, A., et al., Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*, 1994. **37**(12): p. 1804-1811.
136. Lidar, M., et al., Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *The Journal of rheumatology*, 2003. **30**(12): p. 2620-2623.
137. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*, 2003. **62**(10): p. 916-919.

138. Mijatovic, V., P.G. Hompes, and M.G. Wouters, Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2003. **108**(2): p. 171-176.
139. Seyahi, E., et al., Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clinical and experimental rheumatology*, 2002. **20**(4; SUPP/26): p. S-43.
140. Sampaio, E.P., et al., Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor α production by stimulated human monocytes. *J Exp Med*, 1991. **173**(3): p. 699-703.
141. Calguneri, M., et al., The efficacy of continuous interferon α administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S41-S44.
142. Tunca, M., et al., The efficacy of interferon α on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Rheumatology*, 1997. **36**(9): p. 1005-1008.
143. Tunca, M., et al., The effect of interferon α administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: a double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S37-S40.
144. Üreten, K., et al., Interferon α in protracted arthritis of familial Mediterranean fever: a robust alternative for synovectomy. *Annals of the rheumatic diseases*, 2004. **63**(11): p. 1527-1527.
145. Bilgen, S.A., et al., Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial Mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2011. **17**(7): p. 358-362.
146. Ozturk, M., et al., Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clinical and experimental rheumatology*, 2010. **29**(4 Suppl 67): p. S77-86.
147. Chae, J.J., et al., Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity*, 2011. **34**(5): p. 755-768.
148. Mitroulis, I., P. Skendros, and K. Ritis, Targeting IL-1 β in disease; the expanding role of NLRP3 inflammasome. *European journal of internal medicine*, 2010. **21**(3): p. 157-163.
149. Economides, A.N., et al., Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nature medicine*, 2003. **9**(1): p. 47-52.

150. Roldan, R., et al., Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine*, 2008. **75**(4): p. 504-505.
151. Mitroulis, I., et al., Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient. *Neth J Med*, 2008. **66**(11): p. 489-491.
152. Akgül, Ö., et al., A patient with ankylosing spondylitis who developed infliximab-induced lupus and treated with etanercept. *Rheumatology international*, 2014. **34**(3): p. 443.
153. Wang, D.Q., et al., Familial Mediterranean fever: From pathogenesis to treatment. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*, 2014. **5**(5): p. 1.
154. Fagerhol, M.K., I. Dale, and T. Anderson, Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). *European Journal of Haematology*, 1980. **24**(5): p. 393-398.
155. Steinbakk, M., et al., Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *The Lancet*, 1990. **336**(8718): p. 763-765.
156. Stríž, I. and I. Trebichavský, Calprotectin—a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res*, 2004. **53**: p. 245-253.
157. Johne, B., et al., Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Molecular Pathology*, 1997. **50**(3): p. 113.
158. Korndörfer, I.P., F. Brueckner, and A. Skerra, The crystal structure of the human (S100A8/S100A9) 2 heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting α -helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *Journal of molecular biology*, 2007. **370**(5): p. 887-898.
159. Wilson, G.B., T.L. Jahn, and J.R. Fonseca, Demonstration of serum protein differences in cystic fibrosis by isoelectric focusing in thin-layer polyacrylamide gels. *Clinica Chimica Acta*, 1973. **49**(1): p. 79-91.
160. Wilkinson, M.M., et al., Expression pattern of two related cystic fibrosis-associated calcium-binding proteins in normal and abnormal tissues. *Journal of Cell Science*, 1988. **91**(2): p. 221-230.
161. Donato, R., S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2001. **33**(7): p. 637-668.
162. Foell, D., et al., S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *Journal of leukocyte biology*, 2007. **81**(1): p. 28-37.

163. Michetti, F., et al., The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of neurochemistry*, 2012. **120**(5): p. 644-659.
164. Hammer, H.B., et al., The soluble biomarker calprotectin (a S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis research & therapy*, 2011. **13**(5): p. R178.
165. Hsu, K., et al., Anti-infective protective properties of S100 calgranulins. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 2009. **8**(4): p. 290-305.
166. Cesaro, A., et al., An inflammation loop orchestrated by S100A9 and calprotectin is critical for development of arthritis. *PloS one*, 2012. **7**(9): p. e45478.
167. Pillay, S.N., J.R. Asplin, and F.L. Coe, Evidence that calgranulin is produced by kidney cells and is an inhibitor of calcium oxalate crystallization. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1998. **275**(2): p. F255-F261.
168. Kleinegger, C.L., D.C. Stoeckel, and Z.B. Kurago, A comparison of salivary calprotectin levels in subjects with and without oral candidiasis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2001. **92**(1): p. 62-67.
169. Averill, M.M., et al., S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages, and dendritic cells. *Circulation*, 2011: p. CIRCULATIONAHA.110.985523.
170. Lagasse, E. and I. Weissman, Mouse MRP8 and MRP14, two intracellular calcium-binding proteins associated with the development of the myeloid lineage. *Blood*, 1992. **79**(8): p. 1907-1915.
171. Murao, S., F.R. Collart, and E. Huberman, A protein containing the cystic fibrosis antigen is an inhibitor of protein kinases. *Journal of Biological Chemistry*, 1989. **264**(14): p. 8356-8360.
172. Hogg, N. and R. Newton, Signaling mechanisms and the activation of leukocyte integrins. *J Immunol*, 1998. **160**: p. 1427-1435.
173. Gebhardt, C., et al., RAGE signaling sustains inflammation and promotes tumor development. *Journal of Experimental Medicine*, 2008. **205**(2): p. 275-285.
174. Ghavami, S., et al., S100A8/A9 at low concentration promotes tumor cell growth via RAGE ligation and MAP kinase-dependent pathway. *Journal of leukocyte biology*, 2008. **83**(6): p. 1484-1492.

175. Hiratsuka, S., et al., Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nature cell biology*, 2006. **8**(12): p. 1369-1375.
176. Sinha, P., et al., Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. *The Journal of Immunology*, 2008. **181**(7): p. 4666-4675.
177. Donato, R., et al., Functions of S100 proteins. *Current molecular medicine*, 2013. **13**(1): p. 24-57.
178. Kido, J.i., et al., Norepinephrine stimulates calprotectin expression in human monocytic cells. *Journal of periodontal research*, 2006. **41**(3): p. 159-164.
179. Németh, J., et al., S100A8 and S100A9 are novel nuclear factor kappa B target genes during malignant progression of murine and human liver carcinogenesis. *Hepatology*, 2009. **50**(4): p. 1251-1262.
180. Arai, K., et al., S100A8 and S100A9 overexpression is associated with poor pathological parameters in invasive ductal carcinoma of the breast. *Current cancer drug targets*, 2008. **8**(4): p. 243-252.
181. Pechkovsky, D., et al., Calprotectin (MRP8/14 protein complex) release during mycobacterial infection in vitro and in vivo. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2000. **29**(1): p. 27-33.
182. Kerkhoff, C., et al., The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67phox and Rac-2. *The FASEB journal*, 2005. **19**(3): p. 467-469.
183. Steinckwich, N., et al., An essential role of STIM1, Orai1, and S100A8–A9 proteins for Ca²⁺ signaling and FcγR-mediated phagosomal oxidative activity. *The Journal of Immunology*, 2011. **186**(4): p. 2182-2191.
184. Bode, G., et al., Interaction between S100A8/A9 and annexin A6 is involved in the calcium-induced cell surface exposition of S100A8/A9. *Journal of Biological Chemistry*, 2008. **283**(46): p. 31776-31784.
185. Vogl, T., et al., MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood*, 2004. **104**(13): p. 4260-4268.
186. Sunderkötter, C.H., et al., High expression of myeloid- related proteins 8 and 14 characterizes an inflammatorily active but ineffective response of macrophages during leprosy. *Immunology*, 2004. **111**(4): p. 472-480.
187. Zaia, A., et al., Subversion of antimicrobial calprotectin (S100A8/S100A9 complex) in the cytoplasm of TR146 epithelial cells after invasion by *Listeria monocytogenes*. *Mucosal immunology*, 2009. **2**(1): p. 43-53.

188. Van Lent, P., et al., Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008. **67**(12): p. 1750-1758.
189. van Lent, P.L., et al., S100A8 causes a shift toward expression of activatory Fc γ receptors on macrophages via toll- like receptor 4 and regulates Fc γ receptor expression in synovium during chronic experimental arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2010. **62**(11): p. 3353-3364.
190. Pouliot, P., et al., Myeloid-related proteins rapidly modulate macrophage nitric oxide production during innate immune response. *The Journal of Immunology*, 2008. **181**(5): p. 3595-3601.
191. Loser, K., et al., The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8⁺ T cells. *Nature medicine*, 2010. **16**(6): p. 713-717.
192. Ehlermann, P., et al., Increased proinflammatory endothelial response to S100A8/A9 after preactivation through advanced glycation end products. *Cardiovascular diabetology*, 2006. **5**(1): p. 6.
193. Rector, C.L. and R.C. Murphy, Determination of leukotriene A4 stabilization by S100A8/A9 proteins using mass spectrometry. *Journal of lipid research*, 2009. **50**(10): p. 2064-2071.
194. Seeliger, S., et al., Expression of calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 in inflammatory muscle diseases. *The American journal of pathology*, 2003. **163**(3): p. 947-956.
195. Viemann, D., et al., MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and-independent cell death program. *Blood*, 2007. **109**(6): p. 2453-2460.
196. Farris, S.D., et al., Mechanisms of Urokinase Plasminogen Activator (uPA)-mediated Atherosclerosis ROLE OF THE uPA RECEPTOR AND S100A8/A9 PROTEINS. *Journal of Biological Chemistry*, 2011. **286**(25): p. 22665-22677.
197. Striz, I., et al., MRP 8/14 and procalcitonin serum levels in organ transplantations. *Annals of transplantation*, 2000. **6**(2): p. 6-9.
198. Jarešová, M., et al., Serum procalcitonin concentrations in transplant patients with acute rejection and bacterial infections. *Immunology letters*, 1999. **69**(3): p. 355-358.
199. Burkhardt, K., et al., An increase in myeloid-related protein serum levels precedes acute renal allograft rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2001. **12**(9): p. 1947-1957.

200. Stockley, R., et al., Relationship of neutrophil cytoplasmic protein (L1) to acute and chronic lung disease. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 1984. **44**(7): p. 629-634.
201. Sander, J., et al., Plasma levels of the leucocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 1984. **44**(4): p. 357-362.
202. Madland, T.M., et al., Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2002. **31**(6): p. 351-354.
203. Frosch, M., et al., Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2000. **43**(3): p. 628.
204. Fagerhol, M.K., Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality. *The Lancet*, 2000. **356**(9244): p. 1783-1784.
205. Summerton, C.B., et al., Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2002. **14**(8): p. 841-845.
206. Lügering, N., et al., Immunohistochemical distribution and serum levels of the Ca²⁺-binding proteins MRP8, MRP14 and their heterodimeric form MRP8/14 in Crohn's disease. *Digestion*, 1995. **56**(5): p. 406-414.
207. Hentgen, V., et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013: Elsevier.
208. Aletaha, D., et al., 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatology*, 2010. **62**(9): p. 2569-2581.
209. Malfait, A.-M., Osteoarthritis year in review 2015: biology. *Osteoarthritis and cartilage*, 2016. **24**(1): p. 21-26.
210. Mariani, A., et al., Serum calprotectin: review of its usefulness and validity in paediatric rheumatic diseases. *Clinical and experimental rheumatology*, 2015. **33**(1): p. 109-114.
211. Abildtrup, M., G.H. Kingsley, and D.L. Scott, Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *The Journal of rheumatology*, 2015: p. jrheum. 140628.

212. Jung, S.-Y., et al., Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *The Journal of rheumatology*, 2010. **37**(5): p. 1029-1034.
213. García-Arias, M., et al., Calprotectin in rheumatoid arthritis. *Molecular diagnosis & therapy*, 2013. **17**(1): p. 49-56.
214. Oktayoglu, P., et al., Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. *Journal of Investigative Medicine*, 2014. **62**(6): p. 880-884.
215. Inciarte-Mundo, J., et al., Calprotectin and TNF trough serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity. *Arthritis research & therapy*, 2016. **18**(1): p. 160.
216. Nordal, H., et al., Calprotectin (S100A8/A9), S100A12, and EDTA-resistant S100A12 complexes (ERAC) in primary Sjögren's syndrome. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2014. **43**(1): p. 76-78.
217. Frosch, M., et al., The myeloid- related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll- like receptor 4, and interleukin- 1 β form a positive feedback mechanism in systemic- onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 2009. **60**(3): p. 883-891.
218. Haga, H.-J., et al., Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus*, 1993. **2**(1): p. 47-50.
219. Pepper, R., et al., Calprotectin (S100A8/A9) in Familial Mediterranean Fever. *Pediatric Rheumatology*, 2015. **13**(1): p. P120.
220. Dzhndonian, Z., Serum levels of myeloid-related protein MRP 8/14 (calprotectin) in Armenian patients with familial mediterranean fever. *Terapevticheskii arkhiv*, 2012. **84**(6): p. 45-48.
221. Üstebay, S., D.Ü. Üstebay, and Y. Yılmaz, Ailevi Akdeniz Ateşi. *Journal of Academic Research in Medicine*, 2015. **5**(3).
222. Inciarte- Mundo, J., et al., Serum Calprotectin Versus Acute- Phase Reactants in the Discrimination of Inflammatory Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care & Research*, 2016. **68**(7): p. 899-906.
223. Acar, A., et al., Calprotectin levels in patients with rheumatoid arthritis to assess and association with exercise treatment. *Clinical rheumatology*, 2016. **35**(11): p. 2685-2692.

224. Hurnakova, J., et al., Serum Calprotectin Discriminates Subclinical Disease Activity from Ultrasound-Defined Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission. PloS one, 2016. **11**(11): p. e0165498.
225. Nordal, H.H., et al., Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy, 2017. **19**(1): p. 3.
226. Harris Jr, E.D., Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. New England journal of medicine, 1990. **322**(18): p. 1277-1289.



EKLER

Ek 1. Etik Kurul



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E.Kurul –E-16-1091

1091-no’lu çalışma

Hastanemiz Dahiliye Kliniği’nden “Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında serum kalprotektin düzeyi ile hastalık direnci atak ve inflamatuvar belirteçlerle arasındaki ilişki” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

14.12.2016

H. Bodur

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı